

Cátedra
Extraordinaria del Dolor
"FUNDACIÓN GRÜNENTHAL"
de la Universidad de Salamanca



DOLOR NEUROPÁTICO REUNIÓN DE EXPERTOS



Universidad de Salamanca

DOLOR NEUROPÁTICO

REUNIÓN DE EXPERTOS

Salamanca, 17 y 18 de Junio de 2002

Cátedra Extraordinaria del Dolor
"FUNDACIÓN GRÜNENTHAL"
Universidad de Salamanca

Copyright: FUNDACIÓN GRÜNENTHAL
Depósito Legal: M-33511-2003
Reservados todos los derechos.

DOLOR NEUROPÁTICO

REUNIÓN DE EXPERTOS

Entidades Colaboradoras:

Universidad de Salamanca
Instituto de Neurociencias de Castilla y León
Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología
Sociedad Española de Cuidados Paliativos
Sociedad Española del Dolor
Sociedad Española de Farmacología Clínica
Sociedad Española de Medicina General
Sociedad Española de Medicina Rural y Generalista
Sociedad Española de Neurología
Sociedad Española de Rehabilitación y Medicina Física
Sociedad Española de Reumatología
Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias

Cátedra Extraordinaria del Dolor
"FUNDACIÓN GRÜNENTHAL"
Universidad de Salamanca

DIRECTOR Y COORDINADOR DEL CURSO

Clemente Muriel Villoria

Catedrático de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor
Hospital Clínico Universitario, Universidad de Salamanca
Director de la Cátedra Extraordinaria del Dolor
“FUNDACIÓN GRÜNENTHAL”
Universidad de Salamanca

PONENTES

Emilio Blanco Tarrío

Sociedad Española de Medicina Rural y Generalista
Coordinador del Grupo de Trabajo de tto. del Dolor de Semergen
Centro de Salud de Bejar
Salamanca

Guillermo Burillo Putze

Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias
Servicio de Urgencias
Hospital Universitario de Canarias
Santa Cruz de Tenerife

Pedro Javier Cañones Garzón

Secretario General de la Sociedad Española de Medicina General
Centro de Salud “Isla de Oza”
Madrid

Luis Ferrández Portal

Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología
Catedrático de Cirugía Ortopédica y Traumatología
Universidad Complutense
Madrid

Justo García de Yébenes Prous

Sociedad Española de Neurología
Servicio de Neurología
Fundación Jimenez Díaz
Madrid

Juan L. González Machado

Jefe de Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapia del Dolor
Hospital Universitario San Juan de Alicante

Rogelio González Sarmiento

Catedrático de Medicina Molecular
Departamento de Medicina
Universidad de Salamanca

Antonio Miguel Hernández Royo

Presidente de la Sociedad Española de Rehabilitación y Medicina Física
Jefe del Servicio de Rehabilitación
Hospital Arnau de Vilanova
Valencia

Ginés Llorca Ramón

Catedrático de Psiquiatría
Hospital Clínico Universitario
Universidad de Salamanca

Manuel J. Rodríguez López

Presidente de la Sociedad Española del Dolor
Jefe de la Unidad del Dolor
Hospital Universitario Carlos Haya Málaga

Juan Santos Lamas

Medico Adjunto de la Unidad del Dolor
Hospital Clínico Universitario Salamanca

Jordi Serra Catafau

Unidad de Dolor Neuropático
Hospital General de Catalunya. Sant Cugat del Vallés
Barcelona

Francisco José Vara Hernando

Sociedad Española de Cuidados Paliativos
Jefe de Servicio del Centro Regional de Estudio y
Tratamiento del Dolor y Cuidados Paliativos de Castilla y León
Hospital Los Montalvos
Salamanca

INTRODUCCIÓN

Una vez más la Reunión de Expertos de la Cátedra del dolor Fundación Grünenthal, esta enfocada a la resolución de problemas, en este caso ha versado sobre DOLOR NEUROPATICO, de ella aportamos un documento que esperamos sea positivo para todos los miembros de la sanidad que en su trabajo diario están en contacto con estos pacientes, cuyo tratamiento es de difícil solución.

El dolor sigue siendo la más enigmática de nuestras percepciones. Desde el punto de vista fisiológico corresponde a la excitación de los nociceptores y sus vías de propagación hasta el sistema nervioso central. Se produce como consecuencia de la lesión tisular y corresponde a un sistema de defensa esencial en el ser vivo. Pero es también una experiencia emocional, un sentimiento, que inmediatamente se asocia a la «sensación» de dolor. Incluso, con frecuencia, el dolor no comporta daño tisular y es tan sólo la experiencia emocional. «Dolor» no deja de ser por tanto una palabra cuyo significado agrupa fenómenos subjetivos que tienen por lo común su carácter desagradable. Estos fenómenos son interpretados de acuerdo a la experiencia personal y a los condicionantes culturales y sociales. Existe además una evidente limitación del ser humano para expresar sus sensaciones lo que justifica que se usen lenguajes más elevados y métodos artísticos como la poesía, la música o la mímica para expresarlas mejor.

La semiología del dolor arranca por ello con una importante limitación: la dificultad del paciente para expresar con palabras cualquier tipo de sensación y, mucho más, aquélla que implica emociones.

Debemos aceptar por tanto que el primer objetivo en el estudio de un paciente que refiere dolor es reconocer lo mejor posible las características de sus molestias y definir las con los términos adecuados que permitan su «traducción» fisiopatológica.

El conocimiento de los términos adecuados y la adopción de aquellos que han sido consensuados se ha convertido en esencial. El esfuerzo de la IASP (Asociación Internacional para el Estudio del Dolor) en elaborar un índice taxonómico debe ser reconocido y parece útil adoptar unas definiciones consensuadas por especialistas que provienen de diferentes culturas como las germánicas, anglosajonas o latinas, en las que la renuncia a conceptos arraigados sólo localmente permite establecer una

nomenclatura común y una mejor comunicación entre los científicos interesados en el estudio del dolor.

Desde un punto de vista estricto, el dolor neuropático representa una lesión o disfunción neurológica (sistema nervioso central o periférico) es una manifestación de un trastorno de las fibras nerviosas pero es, en cualquier caso, un fenómeno sensitivo positivo que implica una actividad anormal en las vías de transmisión sensorial en cuya fisiopatología persisten sombras y donde los estudios electrofisiológicos rutinarios no pueden ayudarnos. En ocasiones se establece dolor crónico tras una lesión del nervio periférico, lo que merece especial discusión por su prevalencia y su trascendencia.

Se han establecido sucesivas teorías que intentan explicar la fisiopatología de este trastorno y su base anatómica. Ya hace 40 años, Noordenbos, inspirándose en las teorías de Henry Head y en los estudios de Wedell sobre la neuralgia postherpética, propuso que el dolor originado en estructuras nerviosas es un fenómeno de liberación de las fibras pequeñas que sucede al daño de las fibras de diámetro mayor. Era la teoría de disociación de fibras que condujo a su vez a la «teoría de la puerta de entrada» defendida por Wall

Otras teorías han incriminado sinapsis artificiales o efapsis que causan la excitación de fibras de unidades nociceptoras a partir de la excitación vecina en el punto de la lesión nerviosa por parte de otras fibras en las que «ascienden» sensaciones de otra calidad.

La posible implicación de mecanismos de este tipo en el dolor neurálgico fue defendida ya en los años 40 y, más adelante, los estudios de Rasminsky confirmaron la presencia de efapsis (sinapsis eléctrica) en el modelo animal, aunque su implicación en la generación de dolor neuropático sigue discutida a pesar de algunas evidencias experimentales a favor

Los estudios más recientes proponen la generación de impulsos espontáneos en los brotes inmaduros de las fibras de pequeño diámetro que se producen tras una lesión nerviosa, lo que se ha podido demostrar a través de estudios electrofisiológicos experimentales en neuromas de amputación causados en el ratón.

Evidentemente, no ha podido demostrarse «dolor» en estos animales y tales estudios electrofisiológicos en neuronas no pueden ser practicados en humanos, pero la existencia de descargas espontáneas en las fibras nociceptoras inmaduras en crecimiento son un fuerte argumento a favor de este mecanismo causal.

La excitación ectópica anormal en las vías nerviosas que transmiten las sensaciones, nociceptoras o no, cuando es vivida como desagradable constituye la base fisiopatológica del llamado «dolor neuropático». Se trata por tanto de un fenómeno positivo anormal,

El dolor neuropático es extremadamente difícil manejar. Es crónico y no puede generalmente responder al tratamiento con analgésicos estándares. Los opiodes solos pueden dar un grado de alivio, pero solamente en las dosis imprácticas para lo que puede ser un régimen de por vida.

Por todo lo expuesto pensamos que está justificado el tratamiento dado al dolor neuropático. Terminamos con lo expuesto por el Dr. Serra en dicha Reunión : "Creo que es absolutamente importante que este tipo de reuniones se mantengan. Da un placer intelectual increíble poder estar con colegas que lleven este tipo de pacientes tan complejos desde diferentes perspectivas, con lo cual si esto se pudiera mantener de alguna manera, creo que los principales beneficiarios -aparte de nosotros mismos- serían los pacientes"

Prof Clemente Muriel Villoria
Director Cátedra Extraordinaria del Dolor "Fundación Grünenthal"

SUMARIO

DOLOR NEUROPÁTICO. TAXONOMÍA	17
DOLOR NEUROPÁTICO. ANAMNESIS Y ESTUDIO CLÍNICO	27
FACTORES GENÉTICOS VINCULADOS AL DOLOR NEUROPÁTICO	39
VALORACIÓN NEUROLÓGICA DEL PACIENTE CON DOLOR NEUROPÁTICO	41
PAPEL DE LOS RECEPTORES N-D-METIL-ASPARTATO (NMDA) EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR NEUROPÁTICO	47
PAPEL DE LOS OPIOIDES EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR NEUROPÁTICO	57
SÍNDROME DE DOLOR REGIONAL COMPLEJO. TRATAMIENTO	65
NEUROPATÍA DIABÉTICA	69
NEURALGIA POSTHERPÉTICA	75
DOLOR NEUROPÁTICO EN EL PACIENTE CON CÁNCER	79
MIEMBRO FANTASMA.- TRATAMIENTO REHABILITADOR	87
DOLOR NEUROPÁTICO DESDE LA MEDICINA DE URGENCIAS	93
DOLOR NEUROPÁTICO EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON	93
CONCLUSIONES FINALES, REUNIÓN DOLOR NEUROPÁTICO	99

DOLOR NEUROPÁTICO. TAXONOMÍA

Juan L. González Machado

TAXONOMÍA

Del griego *taxis*, ordenación, y *nomos*, ley. La taxonomía, o taxología, que así también se puede llamar, es la ciencia de las clasificaciones. Más familiar nos resultará quizás la expresión *terminología*, entendida como conjunto de términos descriptivos. En cualquier caso, ordenar, poner en orden el lenguaje, nos permite poner en orden las ideas. Es importante que cuando utilicemos un término concreto tengamos una idea lo más clara posible de su significado. Ni que decir tiene que si de términos médicos se trata, su ordenación resulta fundamental.

La taxonomía contribuye a definir conceptos para enunciarlos de manera que los términos utilizados reflejen los conocimientos científicos que los sostienen. Un ejemplo: no ha sido nada fácil encontrar una definición de *dolor*. La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) lo define como una sensación desagradable que traduce una lesión real o potencial, o que se describe como ocasionada por dicha lesión. Así, cuando leemos que dolor es una "*sensación desagradable*" nos damos cuenta de que esta expresión implica un hecho fisiológico discriminativo (*sensación*) y otro subjetivo (*desagradable*); el primero depende del recorrido que hace el mensaje

nociceptivo a lo largo de la vía de la nocicepción, y el segundo de la modulación psico-afectiva que le imprime cada individuo. Aunque normalmente no nos detengamos a pensar en ello, lo cierto es que la inclusión de ambos términos en la definición está basada en multitud de estudios, acumulados a lo largo de años de investigación. Estos estudios demuestran que el dolor es una sensación, y que ésta, además, es desagradable para los seres humanos. Al final resulta que simplemente con dos términos somos capaces de entender lo que queremos decir con *dolor*, porque el resto de la definición a lo que hace referencia es a la causa que lo origina.

Y aquí está la base de la provisionalidad de los conceptos: como se apoyan en los conocimientos disponibles, cuando la investigación, que nunca cesa, aporta nuevas luces, los conceptos se revisan y enuncian en función de las nuevas evidencias. Por tanto hemos de admitir que para asumir la validez de un concepto cualquiera, la única garantía que tenemos de fiabilidad es asegurarnos de que su enunciado esté basado en conocimientos actualizados. No nos debería sorprender la evolución de una idea porque las verdades inmutables son pocas –yo diría que muy pocas– y aún así, ni siquiera éstas deberían escapar al sano

ejercicio intelectual que supone una revisión periódica.

DOLOR NEUROPÁTICO

Aplicando la definición de la IASP que acabamos de considerar, se define como **dolor nociceptivo** la *sensación desagradable* que experimenta un individuo como consecuencia de la acción de estímulos que producen daño o lesión de órganos somáticos o viscerales. Pero cuando esta lesión reside en el propio sistema nervioso central o periférico, incluyendo los elementos que forman la vía de la nocicepción, la *sensación* experimentada, además de *desagradable*, es de tipo *aberrante*. A esta sensación desagradable aberrante se le ha llamado *dolor neuropático* y, hasta cierto punto, su característica patognomónica es la falta de relación causal entre lesión tisular y dolor (Cervero, 1995).

La presencia de dolor en una zona con sensibilidad anormal o ausente había sido observada en algunos pacientes (Glynn, 1989). La expresión de este dolor era claramente diferente a la característica de un dolor nociceptivo, *fisiológico*. Este hecho ponía de manifiesto otro tipo de mecanismo que habría que dilucidar. Posteriormente se describieron experiencias dolorosas *patológicas* interpretadas como una disfunción sensorial, motora o autonómica atribuible a una lesión neurológica discreta (Portenoy, 1992). En ambos casos subyace el daño neurológico como causa. Fig. 1.

Otros investigadores comprobaron la existencia de dolores producidos por la alteración de una función o el cambio patológico de un nervio (Merskey y Bogduk, 1994). Esos dolores producidos por daño neurológico (Wolf, 1998) con evidencia y distribución de anomalías sensoriales asociadas en un contexto clínico (Hansson y Kinnman,

Dolor neuropático, concepto
<ul style="list-style-type: none">• Presencia de dolor en una zona con sensibilidad anormal o ausente. Glynn, 1989.• Disfunción sensorial, motora o autonómica atribuible a una lesión neurológica discreta. Portenoy, 1992.

Fig. 1.

Dolor neuropático, concepto
<ul style="list-style-type: none">• Dolor producido por la alteración de una función o un cambio patológico de un nervio. Merskey y Bogduk, 1994.• Dolor por daño neurológico (Wolf et al, 1998) con evidencia y distribución de anomalías sensoriales asociadas en un contexto clínico. Hansson y Kinnman, 1996.

Fig. 2.

1996) fueron interpretados como de tipo neuropático. Fig. 2. Se trata de dolores o algias que derivan de una anomalía anátomo-funcional, o simplemente funcional, de las fibras de conducción del sistema nervioso periférico o central, comprometidas o no en la nocicepción, y también de las zonas corticales que constituyen los últimos eslabones en la integración somática de la percepción (Barraquer, 1995). Fig. 3.

riencia sensorial como una sensación desagradable neuropática aberrante. No ponemos un adjetivo detrás del otro solo para alargar la frase, sino para apoyar un concepto basado en los conocimientos actuales que reflejan una intensa actividad investigadora. En definitiva, se trata de un conjunto de fenómenos sensoriales positivos debidos a una disfunción del sistema nervioso, con mecanismos fisiopatológicos diferen-

Dolor neuropático, concepto
<ul style="list-style-type: none"> Dolores o algias que derivan de una anomalía anátomo-funcional, o simplemente funcional, de las fibras de conducción del SNP o SNC, comprometidas o no en la nocicepción, y también de las zonas corticales que constituyen los últimos eslabones en la integración somática de la percepción. L. Barraquer, 1995.

Fig. 3.

Dolor neuropático, concepto
<ul style="list-style-type: none"> Cuadro de dolores espontáneos (sin una estimulación detectable) continuos o constantes, o bien paroxísticos con episodios intermitentes, y dolores provocados (alodinia, hiperalgesia, hiperpatía) que ponen de manifiesto, en un contexto clínico dado, una alteración neurológica. Wall, 1991. Bennett, 1994.

Fig. 4.

Teniendo en cuenta estas observaciones, el dolor neuropático se corresponde con un cuadro de dolores espontáneos (sin una estimulación detectable) continuos o constantes, o bien paroxísticos con episodios intermitentes, y dolores provocados (alodinia, hiperalgesia, hiperpatía) que ponen de manifiesto, en un contexto clínico dado, una alteración neurológica (Wall, 1991. Bennett, 1994). Fig. 4. El término neuropático hace referencia a esta patología neurológica. Así podemos definir esta expe-

ciados, unos simplemente desagradables y otros francamente dolorosos (Serra, 2002). Fig. 5.

A estos fenómenos sensoriales pertenece la *alodinia*, que es un dolor evocado por un estímulo no doloroso normalmente; la *hiperalgesia*, que es una respuesta dolorosa aumentada, y la *hiperestesia* o sensibilidad aumentada. El individuo con alodinia, refiere como dolor el mero roce de la ropa por una zona de la piel. Incluso el aire

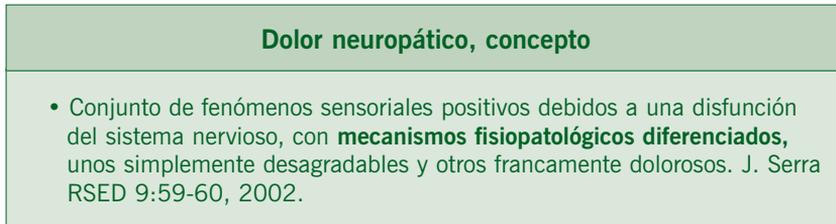


Fig. 5.

puede constituir un alógeno importante en estas personas. Si se explora con una pluma o un algodón, la respuesta es igualmente sorprendente. Por su parte, aquellos individuos que ante un estímulo dado refieren una respuesta dolorosa desproporcionada, resultado de un umbral disminuido, en realidad lo que ponen de manifiesto es un estado de *hiperalgesia*, cuyos mecanismos aún no son bien conocidos.

Si la *hiperestesia* es una situación general de sensibilidad aumentada, la *hipoestesia* lo es de una sensibilidad disminuida. Ambas situaciones exageradas ponen de manifiesto una alteración del sistema nervioso central y/o periférico. Por otro lado, la *hipoalgesia* es un estado de sensibilidad disminuida ante la acción de un estímulo normalmente doloroso, que pone de manifiesto un umbral del dolor mayor que el esperado, al contrario de lo que ocurre en un estado de *hiperalgesia*. Fig. 6.

La *disestesia* se define como una sensación desagradable, espontánea o provocada. Resulta difícil para el individuo que la experimenta describir esta sensación, distinta de la *parestesia*, que siendo igualmente una sensación anormal espontánea o evocada, no es percibida como desagradable. Estos términos suelen describirse como "hormigueo", "calambres", "entumecimiento", "adormecimiento" y otros parecidos. Es el componente subjetivo el que lleva al individuo a interpretar la experiencia como desagradable o no; podría decirse que por sí solas no constituyen una sensación dolorosa, pero aquellos dolores que cursan con *disestesia* o *parestesia* probablemente sean neuropáticos, porque ambos fenómenos sensoriales podrían traducir alguna disfunción neurológica. Fig. 7.

Otra experiencia sensorial contradictoria es la *anestesia dolorosa*. En este caso el individuo refiere dolor en una zona aneste-

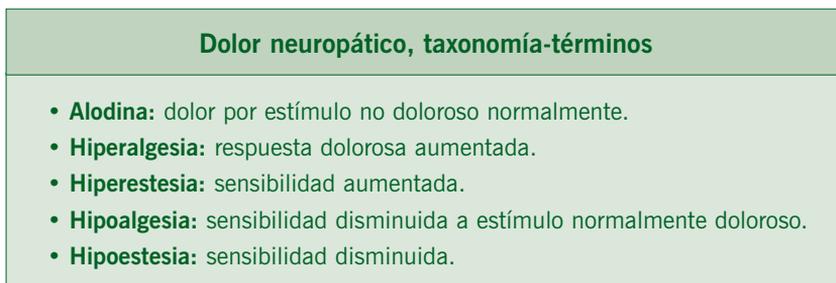


Fig. 6.

Dolor neuropático, taxonomía-términos
<ul style="list-style-type: none"> • Disestesia: sensación desagradable, espontánea o evocada. • Parestesia: sensación anormal espontánea o evocada, no desagradable. • Anestesia dolorosa: dolor en zona anestesiada. • Neuralgia: dolor en área inervada por uno o más nervios.

Fig. 7.

siada. Se supone que en ella quedan abolidas todas las sensaciones de forma transitoria, pero la vía de la nocicepción, en este caso alterada, permite una transmisión del mensaje nociceptivo de forma aberrante. Así descrita, la anestesia dolorosa es una versión de dolor neuropático. Llegado este punto cabe señalar que siempre intentamos elegir los términos más acertados, en nuestra opinión, para describir nuestras propias observaciones y las recogidas en la literatura científica consultada.

Situaciones ciertamente complejas pueden darse en determinados individuos: ante la acción de un estímulo repetitivo, aparte de que el umbral doloroso resulte aumentado a la postre como consecuencia de ello, puede llegar a establecerse en ciertas personas un estado de *hiperpatía*,

con hiperalgesia, hiperestesia, y disestesia. Dolores experimentados en este contexto son con toda probabilidad neuropáticos. Fig. 8.

La *neuralgia* es un ejemplo de dolor neuropático que aparece en el área inervada por uno o más nervios y traduce una disfunción neurológica subyacente. Asimismo la *radicalgia*, que es un dolor a lo largo de la distribución de una o más raíces sensitivas, constituye un claro ejemplo de dolor neuropático por la misma razón; también los llamados "*puntos trigger*" que se corresponden con un área hipersensible situada en músculo o tejido conectivo, cuando son estimulados, pueden desencadenar dolor neuropático, y no es de extrañar porque ellos mismos serían una manifestación de disfunción neurológica.

Dolor neuropático, taxonomía-términos
<ul style="list-style-type: none"> • Hiperpatía: hiperalgesia, hiperestesia, disestesia, umbral doloroso aumentado por estímulo repetitivo. • Radicalgia: dolor a lo largo de la distribución de una o más raíces sensitivas. • Punto "trigger": área hipersensible, situada en músculo o tejido conectivo.

Fig. 8.

TÉRMINOS DESCRIPTIVOS

Es necesario conocer los términos descriptivos más característicos del dolor neuropático porque, entre otras razones, los pacientes suelen utilizarlos para describir sus experiencias sensoriales. En efecto, los pacientes hacen uso de aquellos vocablos que mejor las describen, pero también los facultativos lo hacen. Cuando aparecen en la anamnesis o son comprobados en las exploraciones nos permiten sospechar de la implicación de una disfunción neurológica periférica o central. Los que comentamos a continuación parecen ser los más utilizados.

La comparación de la sensación experimentada con la corriente eléctrica lleva a algunos individuos a describirla como *descarga eléctrica* o *ráfaga de corriente*, incluso cuando algunos nunca hubiesen experimentado el paso de una corriente eléctrica por su cuerpo. Otro término descriptivo frecuente es la comparación que hace un individuo con la sensación experimentada con una quemadura por fuego o alta temperatura de cualquier origen. Así se describe la experiencia como *quemazón*, *fuego*, o *calor ardiente*. En el otro extremo estaría la de frío intenso o congelante, que como sensación de *congelación* suele describirse.

El llamado *hormigueo* es tal vez uno de esos fenómenos sensoriales cuya descripción los seres humanos hemos conseguido consensuar como una especie de vibración ténue y continua, no especialmente dolorosa, pero posiblemente molesta, que habitualmente relacionamos con ciertas posturas forzadas de los miembros superiores o inferiores, o con la compresión de determinada zona, generalmente una articulación,

como la del codo. Casi todos entendemos lo que queremos describir con el término *hormigueo*, pero cuando éste aparece sin la habitual explicación que le damos, probablemente traduzca una disfunción neurológica distinta.

Otro fenómeno sensorial bastante frecuente es el *prurito*, *picação*, o *comezón*. Evidentemente, cuando se relaciona con un agente exógeno (picadura, sustancia) conocido, o endógeno (bilirrubina) las implicaciones son muy distintas del mismo fenómeno relacionado con la neuropatía diabética, que por patofisiología traduce una disfunción neurológica. En este caso, es posible que el dolor experimentado por un diabético, con prurito presente, sea de tipo neuropático y se corresponda efectivamente con la mencionada neuropatía.

Cuando un individuo percibe una sensación de *entumecimiento* en una zona de su cuerpo, generalmente la describe como *zona dormida*. Si nos detenemos a pensar en qué queremos describir con una experiencia sensorial que comparamos con el "sueño", en contraposición con lo que sería "estar despierto", nos damos cuenta de que en el fondo percibimos cierta desconexión del medio, pero continuamos vivos, como cuando estamos dormidos. Muchas veces se trata de una leve compresión sobre un nervio, pero en otras la explicación de tal fenómeno sensorial está en una disfunción neurológica. Por ello, en un contexto dado, la experiencia dolorosa que se acompaña de, o alterna con, ese entumecimiento o agarrotamiento constituye una manifestación de un dolor neuropático, tal es el caso de una lumbociatalgia que se acompaña o alterna, con la sensación de adormecimiento o entumecimiento que se irradia a una pierna.

Sentir como *pinchazos* producidos por alfileres, o las llamadas *agujetas* en los músculos, es bastante frecuente en un individuo con dolor patológico, especialmente lo primero. Ciertamente el ejercicio sostenido con sobreesfuerzo muscular suele producir las típicas agujetas que muchas veces ceden al ingerir algún líquido azucarado. Pero lo que aquí se describe es una experiencia fisiológica, mientras que la patológica estaría relacionada con una disfunción neurológica. Otro tanto sucede con la sensación de *corte* o *lacerante*; en este caso la descripción se compara con la acción de una cuchilla, como si de una *incisión fulgurante* se tratase. Fig. 9

venido comentando hasta aquí, es su manifestación paroxística; ciertamente el comportamiento paroxístico de esta sintomatología acerca los términos descriptivos utilizados al concepto de dolor neuropático.

Finalmente, algunos síntomas autonómicos como *sudoración*, *enrojecimiento*, *tumefacción*, o *moteado* de la piel acompañan ciertos dolores complejos. Precisamente el síndrome de dolor regional complejo, la llamada distrofia simpálicorrefleja, es un ejemplo de ello. La causalgia en este sentido también puede serlo. Son considerados como dolores neuropáticos que se

Dolor neuropático, términos sensoriales descriptivos
<ul style="list-style-type: none"> • Descarga eléctrica - rafaga de corriente. • Quemazón - calor ardiente; o frío. • Hormigueo. • Picazón, comezón. • Zona dormida, entumecimiento. • Pinchazos, agujetas. • Tirantez, opresión. • Corte, lacerante; incisión, fulgurante.

Fig. 9.

Más difícil nos resulta relacionar la sensación de *tirantez* o de *opresión* con una neuropatía, probablemente porque la familiaridad que tenemos con ellas nos aleja de sospechar un evento neuropático, pero lo cierto es que en ocasiones estos fenómenos traducen una disfunción neurológica que solo nos resulta coherente en un contexto determinado. Un hecho que nos pone sobre la pista, y esto es válido para todos los fenómenos sensoriales que hemos

acompañan de manifestaciones dérmicas llamativas. Fig. 10

ESCALA DE DOLOR NEUROPÁTICO LANSS

Conocidos los términos que mejor describen el dolor neuropático que, como hemos comentado anteriormente, se define como un conjunto de fenómenos sensoria-

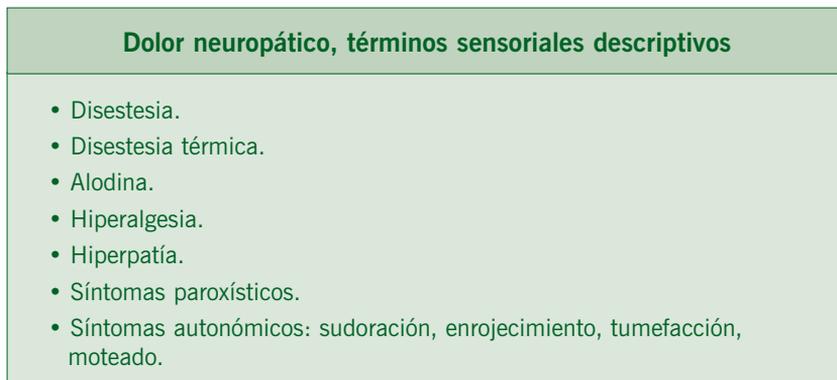


Fig. 10.

les positivos debido a una disfunción del sistema nervioso con mecanismos fisiopatológicos diferentes, unos simplemente desagradables y otros francamente dolorosos, necesitamos ahora una herramienta que nos permita identificarlos. Por supuesto que para ello siempre hay que realizar una buena anamnesis y exploración del paciente, pero la sistematización de ambas muy bien podría desarrollarse, al menos en parte, mediante la aplicación de una escala específica validada. Las actuales escalas no son específicas para dolor neuropático y por ello se ha desarrollado la de LANSS (Bennett, 2002).

La escala de dolor para la identificación de síntomas neuropáticos de Leeds (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs, LANSS) se basa en el análisis de la descripción sensorial y la exploración de la disfunción sensorial del paciente. Se trata de un cuestionario con cinco preguntas y la realización de una exploración del umbral de pinchazo y la confirmación o no de alodinia. Al paciente se le informa de que contestando el cuestionario puede ayudar a saber si los nervios que transmiten sus señales de dolor están funcionando normalmente o no

y que ello es fundamental para decidir el tratamiento más adecuado. Para que el paciente conteste adecuadamente a cada pregunta se le dice que piense en cómo ha sido su dolor en la última semana. Con ello se pretende asegurar un período mínimo de tiempo y comoquiera que las preguntas no son sino una sugerencia, se les pide por favor que indique si las descripciones sugeridas se corresponden exactamente con el dolor que siente.

En la primera pregunta se le pide al paciente que conteste si percibe el dolor como sensaciones extrañas y desagradables en su piel. Esas sensaciones podrían describirse con palabras como picazón, hormigueo, pinchazos y agujetas. Si responde que no, que el dolor que siente no se parece realmente a eso, la respuesta no puntúa. Si responde, por el contrario, que sí que tiene esas sensaciones con frecuencia, la respuesta recibe cinco puntos.

En la segunda pregunta se le pide que conteste si su dolor hace que la piel de la zona dolorida tenga un aspecto diferente al normal. Ese aspecto podría describirse con palabras como moteado o más rojo o rosa de

lo normal. Si la respuesta es que el dolor que siente no afecta realmente a la piel, la respuesta no puntúa. Si responde que ha observado que el dolor hace que la piel tenga un aspecto diferente al normal, recibe cinco puntos.

La tercera pregunta se formula para conocer si el paciente considera que su dolor hace que la piel afectada tenga una sensibilidad anormal al tacto. Esa sensibilidad anormal puede describirse como sensación desagradable ante ligeros toques de la piel, o dolor, al usar ropa apretada. Si la respuesta es negativa, la pregunta no puntúa. Si es afirmativa, y el paciente considera que efectivamente su piel parece tener una sensibilidad anormal al tacto en esa zona, recibe tres puntos.

La cuarta pregunta se formula para conocer si el dolor aparece repentinamente y a ráfagas, sin razón aparente cuando el paciente está quieto. Esas sensaciones pueden describirse con palabras como descargas eléctricas, sobresalto y ráfaga. Si la respuesta es negativa, la pregunta no puntúa. Si contesta que tiene esas sensaciones bastante a menudo, la respuesta recibe dos puntos.

En la última pregunta del cuestionario de LANSS, que es la quinta, se le pregunta al paciente si su dolor le hace sentir como si la temperatura de la piel en la zona dolorida hubiera cambiado de forma anormal. Esas sensaciones pueden describirse con palabras como calor y ardiente. Si la respuesta es negativa, la pregunta no puntúa. Si contesta que tiene esas sensaciones bastante a menudo, recibe un punto. En caso de que todas las preguntas hayan sido contestadas afirmativamente, la puntuación máxima posible es de dieciseis puntos.

En cuanto a la exploración sensorial, la Escala LANSS parte del hecho de que la sensibilidad de la piel puede examinarse comparando la zona dolorida con una zona contralateral o adyacente no dolorida para determinar si existe alodinia y/o una alteración del umbral de pinchazo (UP). Para determinar la presencia de alodinia se examina la respuesta a ligeros toques con un paño de algodón sobre la zona no dolorida y luego sobre la zona dolorida. En el caso de que se experimenten sensaciones normales en la zona no dolorida, pero sensaciones dolorosas o desagradables (hormigueo) en la zona dolorida con los toques, existirá alodinia. Si como resultado de la exploración se concluye que la sensación es normal en las dos zonas examinadas, no se puntúa. Si, por el contrario, se confirma que hay alodinia solo en la zona dolorida, recibe cinco puntos.

En cuanto al Umbral de Pinchazo, se determina éste comparando la respuesta a una aguja de calibre 23 acoplada al cilindro de una jeringa de 2 ml que se coloca suavemente sobre la piel en una zona no dolorida y luego en una zona dolorida. En el caso de que se sienta un pinchazo agudo en la zona no dolorida (que nos permitirá comparar), pero una sensación diferente en la zona dolorida, por ejemplo nada o sólo la aplicación de una punta roma (UP Elevado), o una sensación muy dolorosa (UP bajo), existirá una alteración del Umbral de Pinchazo. Cuando el paciente no siente el pinchazo en ninguna de las dos zonas, se aumentará el peso de la jeringa y se repetirá el procedimiento. Si la respuesta es negativa, porque el paciente siente la misma sensación en las dos zonas, la exploración no puntúa. Si, en cambio, se confirma un UP alterado en la zona dolorida, recibe tres puntos.

La suma máxima que se obtiene de

ambas exploraciones positivas es de ocho puntos, que sumados a los dieciseis que aporta el cuestionario suman un total máximo de veinticuatro puntos. Si la puntuación es menor de doce, es poco probable que mecanismos neuropáticos contribuyan al dolor del paciente. Si la puntuación es igual o superior a doce puntos, es probable que mecanismos neuropáticos contribuyan a su dolor. Puede resultar decepcionante el hecho de que la Escala LANSS solo nos permite concluir que es *probable o poco probable* que haya mecanismos neuropáticos involucrados en el dolor del paciente, pero al menos constituye una aportación importante. Seguramente otras herramientas serán desarrolladas y validadas en el futuro. En cualquier caso los cuestionarios que forman parte de las escalas constituyen una aplicación práctica de la terminología descriptiva, es decir, de la taxonomía; y los síntomas y signos que exploramos han sido definidos previamente. Sabemos lo que buscamos porque hemos aceptado un concepto de dolor neuropático basado en conocimientos científicos actualizados. Si la investigación nos lleva a modificar los criterios, los conceptos serán enunciados a la luz de las nuevas verdades, y la taxonomía siempre estará allí, aportando la necesaria ordenación y clasificación del lenguaje, o lo que es lo mismo, de las ideas.

Bibliografía

1. Barraquer L, 1995.
2. Bennett G. Chronic pain due to peripheral nerve damage: an overview. In: Fields H, Liebeskind J ed. Textbook of pain, 3rd., ed Edinburgh, UK: Churchill Livingstone, 1994b;201-23
3. Bennett M. La Escala de Dolor de LANSS: la evaluación de síntomas neuropáticos de Leeds. Rev. Soc. Esp. Dolor 2002; 9:74-87.
4. Cervero, 1995.
5. Glynn C. An approach to the management of the patient with deafferentation pain. Palliat Med 1989; 3:13-21
6. Hansson P, Kinnman E. Unmasking mechanisms of peripheral pain in a clinical perspective. Pain Rev 1996; 3:272-92.
7. Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain, 2nd. Ed. Seattle, WA:IASP Press, 1994.
8. Portenoy RK. Cancer pain: pathophysiology and syndromes. Lancet 1992; 339:1026-31.
9. Serra J. Tratamiento del dolor neuropático. Es necesario un paso adelante. Rev. Soc. Esp. Dolor 9:59-60,2002.
10. Wall P. Neurophatic pain and injured nerve: central mechanisms. Br Med Bull 1991; 47:631-43.
11. Woolf C, Bennett G, Doheny M, et al. Towards a mechanismbased classification of pain? Pain 1998;77:227-9.

DOLOR NEUROPÁTICO. ANAMNESIS Y ESTUDIO CLÍNICO

Juan Santos Lamas

Recordamos que definimos como dolor neuropático los síndromes dolorosos producidos por lesiones traumáticas, metabólicas o tóxicas de nervios periféricos o del sistema nervioso central (SNC). El dolor neuropático es un trastorno de las fibras nerviosas, pero en cualquier caso, un fenómeno sensitivo positivo que implica una actividad anormal en las vías de transmisión sensorial, en cuya fisiopatología persisten sombras y donde los estudios complementarios rutinarios tanto electrofisiológicos como radiológicos o de laboratorio no nos aportan mucha ayuda.

El dolor neuropático no es en sí mismo una enfermedad, sino una variedad de síntomas dolorosos o descritos como desagradables por los pacientes.

Debemos tener en cuenta la dificultad de sistematizar los conocimientos sobre el dolor neuropático por ser este el dolor menos estudiado. Esta dificultad en su estudio se debe a que el dolor neuropático es múltiple y dinámico y por lo tanto no es extrapolable a otros tipos de dolor; al nociceptivo por ejemplo, y por otra parte los estudios experimentales se efectúan sobre un sistema nervioso normal, mientras que aquí el sistema nervioso es disfuncional.

Así pues existen una serie de diferencias entre el dolor neuropático y el nociceptivo que se resumen en la (Tabla 1).

En la evaluación diagnóstica de estos pacientes debe incluirse todos los síntomas (sensoriales, motores y automáticos, tanto positivos como negativos), y por supuesto el dolor. (Tabla 2).

Recordamos que definimos el dolor neuropático como conjunto de síntomas dolorosos o desagradables, es decir en ocasiones el paciente expresa sensaciones que no son dolorosas pero sí desagradables para él. Existe un componente muy personal a la hora de valorar el dolor o las sensaciones desagradable que se sufren el dolor neuropático.

Por este motivo debemos tener siempre presente que los síntomas referidos al dolor neuropático deban ser siempre definidos con los mismos términos. Estos términos los resumimos en la siguiente tabla (Tabla 3).

Por otra parte el paciente no explica la cualidad del dolor del mismo modo, depende de su nivel cultural, de la intensidad del dolor, del ámbito geográfico donde viva el

Diferencias entre dolor neuropático y nociceptivo
<p>DOLOR NOCICEPTIVO.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dolor producido por daño mediado por nociceptores mecánicos, térmicos o químicos. • Descripción del dolor variable • En ausencia de repetición del estímulo la intensidad del dolor disminuye rápidamente. • Respuesta parcial a los AINEs • Respuesta buena a los opiodes. • Frecuentemente cumple una misión de protección.
<p>DOLOR NEUROPÁTICO.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Producido por daño en los mecanismos de información-transmisión del SNP y/o SNC. • Dolor descrito como quemazón, extraño, lacinante... • La alodinia es común incluso en ausencia de lesión. • El dolor persiste o se intensifica durante semanas, meses o incluso años después de la lesión. • Raramente se alivia con AINEs • ¿Es un dolor opioide resistente? Responde menos o a dosis más altas. • Frecuentemente se alivia con antidepresivos, antiepilépticos y anestésicos locales.

Tabla 1.

paciente, etc... Así el paciente puede dar alguno de los siguientes calificativos a los cuadros de dolor neuropático:

Quemante/ardor	Insoportable
Exhausto	Pulsátil
Cansante	Afilado
Agudo	Punzante
Temido	Cruel
Calambre	Congelante
Retorcijón	Hormigueo
Pesado	Tenso
Irritante	Dolorimiento

Un gran número de adjetivos sin extrapolación clínica. Esto nos lleva a tener en

cuenta dos conceptos claves: El primero es la obligatoriedad de definir las sensaciones según los términos médicos referidos anteriormente, y el segundo es la dificultad que experimentan los pacientes para definir su dolor; esta dificultad en su definición por parte del paciente es en sí misma un dato casi constante del dolor de tipo neuropático.

Se ha intentado clasificar el dolor neuropático desde distintos puntos de vista: según su etiología, según su afectación anatómica, según mecanismo desencadenante.

Síntomas negativos y positivos en dolor neuropático	
SÍNTOMAS NEGATIVOS	SÍNTOMAS POSITIVOS
<i>Motores</i>	
Paresias Parálisis	Fasciculaciones Distonía
<i>Sensitivos</i>	
Hipoanestesia Hipoalgesia	Parestesias Disestesias Alodinia Hiperestesia Dolor Fotopsía
<i>Autonómicos</i>	
Vasodilatación Déficit de piloerección	Vasoconstricción Piloerección

Tabla 2.

Términos referidos a dolor neuropático
<ul style="list-style-type: none"> • DOLOR NEUROPÁTICO: Dolor iniciado o causado por una lesión primaria o una disfunción del sistema nervioso. • ALODINIA: Dolor a un estímulo que normalmente no causa dolor. • HIPERALGESIA: Respuesta aumentada a un estímulo que ya normalmente es doloroso. • HIPERESTESIA: Sensibilidad aumentada a la estimulación. • DISESTESIA: Sensación anormal desagradable, ya sea espontánea o evocada. • HIPERPATÍA: Síndrome doloroso caracterizado por una reacción dolorosa anormal a estímulos, especialmente a estímulos repetitivos. • PARESTESIA: Sensación anormal, ya sea espontánea o evocada, que no tiene por que ser desagradable. • NEURALGIA: Dolor en la distribución de un nervio o nervios. • NEURITIS: Inflamación de un nervio. • NEUROPATÍA: Es un trastorno en la función o un cambio patológico en el nervio (mononeuropatía y polineuropatía)

Tabla 3.

En la siguiente tabla se resumen distintos ejemplos clínicos de síndromes de dolor neuropático según la estructura anatómica que originan el cuadro álgico. (Tabla 4).

También podemos clasificar el dolor neuropático en:

DOLOR ESPONTÁNEO CONTINUO

Se describe como: punzante, aplastante o parestésico (calambres) cuando procede de músculo o hueso (profundo). Si procede de la piel (superficial) se describe como: quemante, cortante o punzante (alfileres).

Clasificación etiológica de dolor neuropático	
LOCALIZACION	EJEMPLOS CLÍNICOS
Nervio periférico	Neuropatías adquiridas Endocrinas: diabética Aisladas: Tic doloroso Dolor de origen neoplásico Infecciones: SIDA, Guillen-Barré Vasculitis Tóxicas: alcohol, talio, arsénico Neuropatías heredadas Enfermedad de Fabry Neurofibromatosis Neuropatías por atrapamiento Síndrome del Túnel carpiano Hernia de disco Herpes zoster Trauma: amputación, postoperatorio. Dolor de origen simpático Desmielinización
Ganglio de la raíz dorsal	Herpes Zóster
Asta dorsal	Lesiones por avulsión
Tractos de la medula	Traumatismos Tumores Siringomielia Discopatía cervical
Tronco/Puente	Ictus Desmielinización
Tálamo	Ictus Tumor Desmielinización
Córtex	Ictus Convulsiones

Tabla 4.

El dolor superficial y profundo puede darse juntos o separados.

DOLOR ESPONTÁNEO PAROXÍSTICO

Puede presentarse aislado o junto con el dolor continuo. Se describe como dolor episódico de corta duración, con sensación de descargas eléctricas. Es especialmente frecuente en casos de dolor central y en lesiones nerviosas periféricas (NPH).

DOLOR PROVOCADO PAROXÍSTICO

Proviene de la existencia de uno o varios focos, que al ser estimulados desencadenan dolor de carácter fulgurante o eléctrico. A estos focos se le denomina puntos trigger

OTRAS ANOMALIAS DEL DOLOR NEUROPÁTICO

Se han descrito distintas modalidades de dolor neuropático cuya anormalidad reside más que en la intensidad en la duración o extensión del mismo como pueden ser: dolor prolongado dolor irradiado (partiendo de un foco puntual el dolor se irradia por fuera de esa zona. Tiene la particularidad de aumentar el área dolorosa al aumentar la intensidad del estímulo doloroso), dolor referido (la afectación de tejidos profundos puede desencadenar áreas de hiperalgesia y alodinia en piel) y dolor fulgurante (La estimulación de un foco provoca dolor en el mismo y sensación similar a descargas eléctricas, no presentando periodo refractario frente al dolor)

Aparte de los datos clínicos y de la exploración neurológica la Medicina dispone de pruebas complementarias para llegar al diagnóstico de las diversas patologías. Como ya se ha comentado uno de los grandes problemas del dolor neuropático es la poca o nula especificidad de las pruebas complementarias de laboratorio y de diagnóstico por la imagen. En ambos casos nos dan o signos indirectos o sólo nos muestran la evolución del proceso patológico, pero no son diagnósticas per se. (ejemplo: la osteoporosis en los cuadros de SDRC)

Únicamente los estudios electrofisiológicos pueden aportar alguna utilidad al diagnóstico de los síndromes de dolor neuropático. Dentro de las pruebas neurofisiológicas las más habituales, como la electromiografía nos indicaran síndromes por atrapamiento u otras lesiones de trocos nerviosos, pero los estudios especiales dirigidos a la evaluación de las fibras de pequeño tamaño (microneurografía) o a la evaluación del sistema nervioso autónomo (QSART) no están disponibles en muchos hospitales, si bien con un termotest o valoración con el pelo de Von Frey es posible una valoración bastante aproximada del estado del sistema nervioso periférico.

En cuanto a los estudios de diagnóstico por la imagen la resonancia magnética funcional y la tele termografía infrarroja pudieran ser de utilidad. Por desgracia ambas exploraciones están muy restringidas en nuestro país. En la Tabla 5 resumimos las posibles pruebas complementarias útiles en el diagnóstico del dolor neuropático

Como ejemplo disponemos de una teletermografía infrarroja en la cual se aprecia

Pruebas complementarias en el dolor neuropático	
1. ESTUDIOS RADIOLÓGICOS	<ul style="list-style-type: none">• RX poca utilidad, salvo la presencia de osteoporosis moteada• Tomografía emisión de positrones (TEP)• Resonancia Magnética Nuclear
2. GAMMAGRAFÍA ÓSEA	<ul style="list-style-type: none">• Diagnostico de extensión y control evolutivo
3. TELE-TERMOGRAFÍA INFRARROJA	<ul style="list-style-type: none">• Diagnostico de SDRC ó DSR y control evolutivo
4. ESTUDIOS NEUROFIOLÓGICOS * Neurografía sensitiva y motora	<ul style="list-style-type: none">• Potenciales evocados somestésicos• Electroencefalografía• Electromiografía de inserción• Reflexografía• Estudio funcional del sistema nervioso autónomo• Registro microneurográfico de potenciales de acción de n. Mixto

Tabla 5.

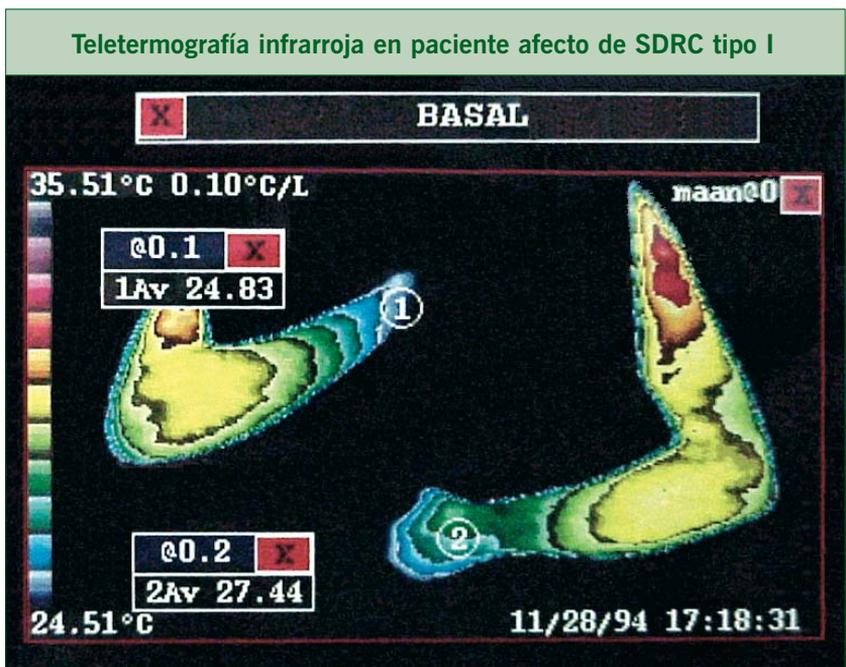


Fig. 1.

la "amputación térmica de la mano derecha, observándose una diferencia de temperatura entre el punto 1 y el punto 2 (dorso de ambas manos de prácticamente 3 °C. 24.83 versus 27.44). Dicha exploración pertenece a un paciente afecto de SDRC tipo I o distrofia simpático refleja.

DOLOR NEUROPÁTICO. ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS BASADAS EN LA EVIDENCIA

Dadas las dificultades en el tratamiento del dolor neuropático es de suma importancia evitar en lo posible las causas que lo provocan.

Así se debe evita dentro de lo posible la cirugía sobre los troncos o raíces nerviosas.

Realizar un buen control de la diabetes, con especial cuidado del pie diabético. Como objetivo terapéutico de debe conseguir una hemoglobina glicosidada menor de 6.5 mg/dl para pacientes en tratamiento con antidiabéticos orales y menor de 8 mg/dl para los pacientes en tratamiento con insulina.

Deberá efectuarse un adecuado tratamiento de trombosis venosas o arteriales.

Evitar estudios de mielografías. Actualmente la disponibilidad de la RM hace que dicha s técnicas sean mucho menos frecuentes.

Sospechar cuadros de SDRC tipo I o distrofia simpático refleja postraumática tras traumatismos mínimos (esguinces de tobillo, fracturas de Colles...)

El tratamiento del dolor neuropático debe se escalona pero agresivo, y debe reunir las siguientes características: 1- enfoque multidisciplinar . 2 - Tratamiento cine-siterápico. 3 – Apoyo psicológico. 4 – tratamiento farmacológico . 5- técnicas especiales como TENS (estimulación eléctrica transcutánea o de neuromodulación (estimulación de cordones medulares posteriores o perfusión de fármacos pos vía intratecal) o bloqueos anestésicos.

Los posibles fármacos que se pueden utilizar en el tratamiento farmacológico del dolor neuropático son los siguientes:

1. ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS

2. ANTIEPILÉPTICOS

3. ANALGÉSICOS

AINEs
Opioides

4. OTROS FÁRMACOS

Lidocaína I.V.
Mexiletina
Baclofen
Capsidol
Clonidina
Ketamina
Adenosina

Deberemos tener en cuenta como normas generales las siguientes premisas en cada grupo farmacológico de tratamiento:

1. ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS

Los mas eficaces son los que inhiben la recaptación de serotonina y noradrenalina: amitriptilina y clomipramina.

La amitriptilina es que más efectos secundarios presenta, presenta hipotensión ortostática en un 20% de los casos, produce impotencia, inhibición de la eyaculación y anorgasmia, reduce los niveles de ácido valproico y anticonceptivos orales. Por el contrario, si hay alteraciones del sueño el uso de amitriptilina esta indicado por la somnolencia que produce

En pacientes cardiopatas y ancianos es preferible usar nortriptilina. En pacientes prostáticos, glaucoma... usar clomipramina o desipramina. Si hay sedación excesiva usar desimipramina.

En general el antidepresivo de lección en el tratamiento del dolor neuropático es la amitriptilina, pero se deberá efectuar un uso individualizado de los a antidepresivos.

En la siguiente Tabla se resume la posología y efectos analgésicos y secundarios de los antidepresivos.

Únicamente conviene resaltar que los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, tipo fluoxetina o

paroxetina no son una buena opción, por su bajo poder analgésico, aunque son los mejor tolerados y presentan un buen perfil como antidepresivos.

2. ANTIEPILÉPTICOS

Son útiles en el dolor neuropático que cursa con paroxismos y en general en todos los cuadros de dolor neuropático.

Tanto con los antidepresivos como con los antiepilépticos, iniciar el tratamiento con dosis bajas y aumentar gradualmente. La dosis de antidepresivos para el tratamiento del dolor neuropático es menor que para el tratamiento de la depresión, mientras que la dosis de antiepilépticos es mayor que para el tratamiento de la epilepsia.

En la siguiente Tabla 7, se esquematiza los antiepilépticos mas usados en el dolor neuropático, así como sus dosis y efectos secundarios.

Los antiepilépticos de ultima generacion sobre todo la gabapentina son los mejor tolerados pos los pacientes, siendo

Antidepresivos en el tratamiento del dolor neuropático					
Nombre genérico	Nombre comercial	Analgésia	Dosis	Sedación	Efectos anticol.
Amitritilina	Tryptizol	+++	10-75	+++	+++++
Imipramina	Tofranil	++	10-75	++	++
Clorimipramina	Anafranil	++	20-75	++	+++
Maprotilina	Ludiomil	+++	20-100	++	+
Desimipramina	Novipramin	++	25-300	+	+
Nortriptilina	Martimil	++	25-250	++	+
Fluoxetina	Prozac	+	10-40	+	+
Paroxetina	Seroxat	+	5-20	+	+

Tabla 6.

Antiepilépticos en el tratamiento del dolor neuropático		
ANTIEPILÉPTICO	DOSIS (mg.)	EFECTOS ADVERSOS
CARBAMACEPINA (Tegretol®)	200-600	Visión borrosa, Vértigo, Rash, Ataxia, Dis. sanguíneas
CLONACEPAM (Rivotril®)	2-8	Somnolencia, Mareos, Ataxia
FENITOÍNA (Fenitoína Rubio®)	150-300	Nistagmo, Disartria, Ataxia, Visión borrosa, Diplopía
VALPROATO (Depakine®)	20-30	Náuseas, Vómitos, Alopecia, Aumento de peso, Trombopenia
GABAPENTINA (Neurontin®)	900-3600	Somnolencia, Fatiga, Ataxia, Vértigo, Alt. Gástricas
TOPIRAMATO (Topamax®)	200-400	Somnolencia, Ataxia, Mareos. Disminución del apetito.
LAMOTRIGINA (Lamictal®)	100-400	Somnolencia, mareos, náuseas

Tabla 7.

este de elección en los pacientes ancianos. La fenitoína y la carbamacepina precisan de controles de niveles sanguíneos serios, pero aún así la carbamacepina es el anticomercial de elección en la neuralgia del trigémino.

3. ANESTÉSICOS LOCALES

Se usa la lidocaína i.v., mexiletina v.o. y crema EMLA por vía tópica.

4. BLOQUEANTES DE LOS RECEPTORES NMDA

La ketamina es el fármaco prototipo. Produce anestesia disociativa. Sólo esta disponible en presentación parenteral y de uso hospitalario. Sin embargo, tanto por vía

subcutánea en infusión con sistemas de PCA (analgésia controlada por el paciente) o por vía oral, puede ser útil en el tratamiento del dolor neuropático cuando todas las demás actitudes terapéuticas han fracasado.

Dextrometorfano (Romilar®), es un antitusígeno con débil acción sobre los receptores NMDA, además su presentación comercial no es a dosis suficiente para ser útil en el tratamiento del dolor neuropático.

5. ANALGÉSICOS

Deben utilizarse según la escalera de la OMS. En principio se había dicho que el dolor neuropático no responde a los opioides, hoy en día, sin embargo, esta afirma-

Estimulación de cordones medulares posteriores de doble electrodo



Fig. 2.

ción no puede seguir sosteniéndose, únicamente conviene recordar que el dolor neuropático responde peor y precisa dosis más altas que el dolor nociceptivo. Sin embargo, existe un 40-60 % de pacientes en los cuales no son eficaces los opioides potentes.

En estos casos estarían indicadas las técnicas de bloqueo simpático, técnicas de bloqueos anestésico, o técnicas de neuromodulación anteriormente mencionadas.

En la Figura 2, se aprecia un sistema de

estimulación de cordones medulares posteriores de doble electrodo, implantado para tratamiento de un cuadro de síndrome de fracaso de cirugía del raquis con clínica de lumbociatalgia bilateral.

6. OTROS FÁRMACOS ÚTILES EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR NEUROPÁTICO

Aparte de los fármacos descrito hasta ahora, los llamados coadyuvantes pueden ser útiles en el tratamiento del dolor neu-

Coadyuvantes útiles en el dolor neuropático			
Fármaco	nombre comercial	dosis inicio (mg)	rango de dosis
Baclofen	Lioresal	5	15-120
Mexiletina	Mexitil	100	150-300
Clonidina	Catapresan	0.1	0.1-0.3
Calcitonina	Miacalcin	25 UI	25-150
Lidocaina	Lidocaina	2 mg/kg.	50 mcg/Kg./min
Capseicina	Capsidol	3 veces al día	

Tabla 8.

ropático. En el Tabla 8 se resumen algunos de dichos fármacos.

Por ultimo, debemos tener presente que el tratamiento de los síndromes de dolor neuropático deberá estar basado en los síntomas más que en la entidad nosológica en si misma. (Tabla 9). Esto es, en vez de dar

una lista de enfermedades con su posible tratamiento, lo que hay que valorar es el síntoma predominante y según cual sea, se pauta el tratamiento, independientemente de la enfermedad causante del mismo.

En el siguiente esquema visualizamos esta forma de tratamiento. (Tabla 10).

Tratamiento de los síndromes de dolor neuropático
<p>1. TRATAMIENTO DE LA HIPERALGESIA MECÁNICA Y TÉRMICA</p> <ul style="list-style-type: none"> - Depende de fenómenos locales a nivel periférico - Usar anestésicos locales, i.v. orales (mexiletina) y EMLA
<p>2. TRATAMIENTO DEL SIGNO DEL TUNEL</p> <ul style="list-style-type: none"> - Al estimular mecánicamente un neuroma evoca un dolor importante - Usar agentes bloqueantes de los canales del sodio: carbamacepina, fenitoína y anestésicos/antiarrítmicos. También los antidepresivos tricíclicos podrían bloquear los canales del sodio
<p>3. TRATAMIENTO DE LA HIPERALGESIA AL PINCHAZO</p> <ul style="list-style-type: none"> - No hay tratamiento específico

Tabla 9.

Tratamiento de los síndromes de dolor neuropático
<p>4. TRATAMIENTO DE LA ALODINIA</p> <ul style="list-style-type: none">- Estado muy complejo debido a varios mecanismos fisiopatológicos- Se puede usar: gabapentina y amitriptilina baclofeno y opioides clonidina antidepresivos tricíclicos antagonistas NMDA: Ketamina y dextrometorfan
<p>5. TRATAMIENTO DE PARESTESIAS Y DISESTESIAS</p> <ul style="list-style-type: none">- Usar bloqueantes de los canales del sodio
<p>6. TRATAMIENTO DEL DOLOR URENTE CONTINUO</p> <ul style="list-style-type: none">- Usar bloqueantes de los canales del sodio, amitriptilina, gabapentina y topiramato.
<p>7. TRATAMIENTO DEL DOLOR PAROXISTICO</p> <ul style="list-style-type: none">- Usar antiepilépticos, carbamacepina....

Tabla 10.

FACTORES GENÉTICOS VINCULADOS AL DOLOR NEUROPÁTICO

Rogelio González Sarmiento

Una compleja red de proteínas estructurales y neurotransmisores se encargan de regular el dolor. Todas las proteínas implicadas en la aparición y modulación del dolor están codificadas por genes, por lo que, en última instancia, podemos señalar que el genoma humano es el encargado de regular la sensación dolorosa.

El genoma humano se localiza en el ácido desoxiribonucleico (DNA) que se encuentra en el núcleo de las células. El DNA está constituido por 3.000 millones de nucleótidos repartidos en 23 cromosomas. Los genes son las partes del genoma humano que contienen información para la síntesis de proteínas y constituye alrededor del 10% del total del genoma. Se considera que en los humanos existen entre 30.000 y 40.000 genes.

Entre los genes que están implicados en la regulación de la transmisión y percepción del dolor podemos citar los que codifican factores neurotróficos y sus receptores como NGF y TRKA, canales iónicos como VNR1, neuromoduladores como la sustancia P, receptores acoplados a proteínas G como los receptores opioides, proteínas de transducción de señales como las que integran la cascada de las proteínas MAP kinasas, factores de transcripción como fos o

DREAM, etc., etc. Algunos de estos genes están implicados en trastornos hereditarios asociados alteraciones de la sensibilidad dolorosa como TRKA y la insensibilidad congénita al dolor o CACN1A y la migraña hemipléjica familiar (Fig. 1).

Por otra parte, es bien conocida la variación individual en la respuesta a estímulos dolorosos. Esta variación se ha visto que es similar en gemelos homocigotos, lo que sugiere la existencia de factores genéticos que puede modificar la sensibilidad al dolor. Los estudios que se están realizando en el momento actual intentan definir qué genes pueden intervenir en estas variaciones interindividuales. Para ello, se están realizando estudios de distribución poblacional de variantes génicas (polimorfismos) y, mediante análisis estadístico, se está analizando si alguna de estas variantes se asocia con la respuesta a estímulos dolorosos (Fig. 2).

Finalmente, la respuesta a los tratamientos analgésicos también presenta variaciones interindividuales que se pueden atribuir no sólo a la variabilidad en la respuesta al estímulo doloroso sino a la diferente capacidad de metabolización de los fármacos, por lo que en el momento actual se están definiendo combinaciones

de alelos de genes de metabolización hepática de fármacos que permitan definir distintos grupos de pacientes con diferentes

patrones de metabolización hepática con el fin de ajustar el tratamiento analgésico de acuerdo con estos nuevos parámetros.

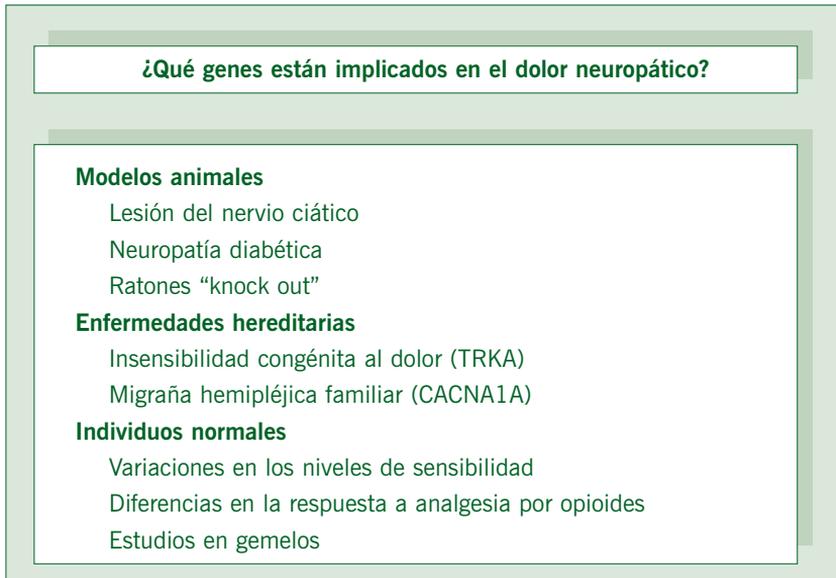


Fig. 1.

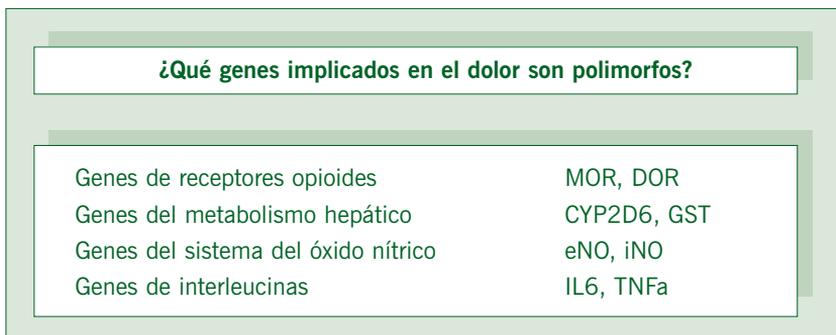


Fig. 2.

VALORACIÓN NEUROLÓGICA DEL PACIENTE CON DOLOR NEUROPÁTICO

Jordi Serra Catafau

INTRODUCCIÓN

Siguiendo las recomendaciones del comité de taxonomía de la International Association for the Study of Pain (IASP) (1), definimos como dolor nociceptivo todo aquel iniciado o causado por la activación de los nociceptores periféricos. Es un dolor que desempeña una función "protectora" frente a los posibles estímulos nocivos. Por el contrario, el dolor neuropático es aquel que se presenta como consecuencia de una lesión o disfunción del sistema nervioso. El dolor neuropático se denomina periférico, cuando es consecuencia de una lesión o disfunción del sistema nervioso periférico, o central, cuando la lesión aparece en el sistema nervioso central. Por tanto, es obligatorio que los pacientes con dolor neuropático sean evaluados neurológicamente a fin de descubrir la causa del dolor y su evolución probable. Neurológicamente no implica necesariamente por Neurólogos, pero sí cumpliendo unos mínimos imprescindibles, sobretodo en el aspecto de la exploración de la sensibilidad cutánea..

Es importante entender que el dolor neuropático no es un fenómeno único. De hecho, el dolor neuropático, en singular, no existe. En realidad se trata de un conjunto de síntomas sensoriales positivos,

algunos simplemente desagradables, otros francamente dolorosos, que englobamos bajo el paraguas terminológico de "Dolor Neuropático" porque en último término evocan una emoción negativa. (2). Cada uno de estos síntomas tiene una fisiopatología concreta, única y distinguible de las demás, que debe investigarse y tratarse de forma adecuada. Solamente reconociendo en un paciente concreto los diferentes síntomas de dolor neuropático, cada uno con su fisiopatología particular, es posible planificar estrategias terapéuticas racionales orientadas a tratar la fisiopatología de cada síntoma individualmente. Los procedimientos terapéuticos futuros del dolor neuropático se orientarán más al tratamiento de las fisiopatologías responsables de los síntomas que a las entidades nosológicas (3). Por ejemplo, existirán tratamientos para el dolor espontáneo de tipo urente o para la alodinia táctil, independientemente de que estos síntomas se deban a una neuropatía diabética, un herpes zóster o una lesión traumática de nervio.

FISIOPATOLOGÍA DE LOS SÍNTOMAS DE DOLOR NEUROPÁTICO

En general, la agresión al sistema nervioso, tanto central como periférico, puede

resultar en dos tipos de fenómenos: negativos y positivos. Ejemplos de cada uno de ellos dependerán del sistema funcional afectado (Tabla 1). Es siempre recomendable pensar en estos términos cuando nos enfrentamos a cualquier patología neurológica.

re en segmentos desmielinizados de axones dañados, o a una interrupción física del axón mismo (axonotmesis). El correlato clínico del bloqueo es la pérdida de función. El paciente expresará déficit motores, sensitivos o autonómicos, fácilmente objetivables mediante la exploración neu-

Fenómenos negativos y positivos en dolor neuropático	
Fenómenos negativos	Fenómenos positivos
<i>Motor</i>	
Paresias Parálisis	Mioquimias Fasciculaciones Disonía
<i>Sensitivo</i>	
Hipoestesia Hipoalgesia Anosmia Amaurosis Sordera	Parestesia Disestesia Dolor Fotopsias Tinnitus
<i>Autonómico</i>	
Vasodilatación Hipo/anhidrosis Déficit de piloerección	Vasoconstricción Hiperhidrosis Piloerección

Tabla 1.

FENÓMENOS NEGATIVOS

Resulta casi innecesario explicar la relación entre la pérdida de función del sistema nervioso periférico o central y el bloqueo en la conducción de potenciales de acción. Cuando existe un bloqueo completo de la conducción nerviosa en un grupo de axones, se produce un déficit en la función que ejercían esas fibras. Los bloqueos en la conducción, en un sentido amplio, pueden deberse a una interrupción de la conducción en sí (neurapraxia), como ocu-

rológica y los tests neurofisiológicos convencionales (4).

Los síntomas sensitivos negativos son conceptualmente fáciles de entender, tanto para el paciente como para el propio médico que los está atendiendo. Por ejemplo, si un paciente se secciona el nervio cubital, presentará un área de déficit sensitivo profundo que afectará al territorio de distribución del nervio seccionado. Es importante destacar que el área de disfunción sensitiva abarca el territorio "normal" del nervio secciona-

do, sin expandirse hacia zonas que aparentemente no han sufrido ninguna lesión, como podría ser el territorio del nervio mediano. Este hecho, aparentemente obvio desde un punto de vista neurológico, es sumamente relevante, ya que pacientes con entidades de oscuro perfil etiopatogénico, como la distrofia simpático refleja, a menudo presentan áreas de disfunción sensorial que se expanden fuera de los territorios de inervación troncular, radicular e incluso central.

FENÓMENOS POSITIVOS

La función primordial de los axones es la transmisión de impulsos nerviosos. Esta transmisión debe realizarse sin pérdidas (bloqueos) y, aun más importante, sin ganancias. En términos generales, podemos afirmar que el substrato fisiopatológico de los fenómenos positivos es la aparición de una ganancia neta en el circuito como consecuencia de un daño axonal. Los axones que hasta ese momento eran meros transmisores de impulsos, se vuelven hiperexcitables y se convierten en generadores de impulsos nerviosos. Por lo tanto, la generación de impulsos nerviosos en los propios axones, denominada generación ectópica de impulsos, es el concepto clave para entender los síntomas positivos en pacientes con lesiones del sistema nervioso periférico (5).

La aparición de trenes de impulsos repetitivos en los axones constituye un fenómeno relativamente frecuente en el sistema nervioso. Los potenciales de acción siempre se generan en la unión del receptor periférico y el tramo inicial del axón sensitivo, así como en el llamado "axon hillock", o primer nodo de Ranvier en el axón, cuando éste deja el

cuerpo neuronal. Su aparición ectópica, es decir, en lugares no habituales, siempre tiene un carácter patológico.

Como suele ocurrir en la mayoría de los casos, estos impulsos generados de modo ectópico pueden transmitirse a lo largo de vías nerviosas normales y generar sensaciones anormales si alcanzan la consciencia. La cuestión es entender cómo una región que en condiciones normales sólo sirve de transmisor de impulsos se convierte en generador de impulsos nerviosos. Esto ocurre por que los mecanismos iónicos de la membrana axonal responsables de transmitir el impulso nervioso cambian sus propiedades y consiguen generar impulsos, tanto espontáneamente como en respuesta a deformaciones mecánicas del propio nervio, cambios bioquímicos del microambiente que envuelve el axón, o a la actividad eléctrica en axones contiguos. Es decir, la membrana axonal se vuelve hiperexcitable.

FENÓMENOS SENSORIALES POSITIVOS EN EL DOLOR NEUROPÁTICO

Aunque los pacientes pueden acudir a la consulta refiriendo, por ejemplo, mioclonías o fasciculaciones (fenómenos motores positivos), o áreas de hiperhidrosis (fenómenos autonómicos positivos), el motivo principal por el que buscan la atención médica es la existencia de fenómenos sensoriales positivos (6). Estos fenómenos son diversos y frecuentemente difíciles de comunicar por parte del paciente debido a la falta de un vocabulario específico para describirlos: "ardor, quemazón, como una rata que muerde, calambre, frío intenso, dolor profundo, pinchazos, etc.". Es importante intentar sistematizar la exploración

neurológica sensorial en estos enfermos y obtener mapeos sistemáticos de las áreas de disfunción sensitiva que nos ayuden a comprender la evolución de los síntomas del paciente de forma cronológica (Fig. 1).

los distintos términos empleados por tradiciones culturales y médicas diferentes. Por eso, es importante acordar las siguientes definiciones (Fig. 1):

- Parestesia: sensación anómala no



Fig. 1.

Para intentar seguir una exploración sistemática de los síntomas sensoriales positivos, éstos se han clasificado en 1) espontáneos, los que el paciente percibe sin estímulos externos, en reposo, o 2) provocados, los producidos por estímulos determinados aplicados a la zona afectada, como por ejemplo dolor en las plantas al caminar, o aumento del dolor al calentar la zona alterada, etc. El vocabulario médico también presenta dificultades por la falta de unificación en el significado exacto de

desagradable, ya sea espontánea o evocada.

- Disestesia: sensación anómala desagradable, ya sea espontánea o evocada.

Al aplicar un estímulo (síntomas provocados), la respuesta dolorosa se clasifica en:

- Alodinia: dolor producido por estímulo

los que normalmente no son dolorosos.

- Hiperalgesia: respuesta dolorosa exagerada ante estímulos que normalmente son dolorosos.

La exploración sistemática de la existencia o ausencia de cada uno de estos síntomas nos permitirá conocer mejor el cuadro clínico de nuestros pacientes, ayudándonos a la comprensión del dolor neuropático y permitiendo así la planificación racional de los tratamientos aplicados en cada caso. Por ejemplo, dos pacientes con diabetes *mellitus* y polineuropatía axonal sensitivo motora dolorosa pueden presentar diferencias considerables en cuanto al tipo de dolor neuropático que expresan. Algunos de estos pacientes presentan dolor evocado (alodinia e hiperalgesia) muy incapacitante, mientras que otros presentan una anestesia y analgesia profunda en regiones donde se experimenta el dolor. Ambos pacientes pueden acudir a nuestra consulta aquejados de dolor en los pies y presentar la misma enfermedad en cuanto a su etiología. Sin embargo, es obvio que ambos pacientes presentan dos patologías diferentes en cuanto a la expresión de su dolor neuropático. Los mecanismos fisiopatológicos responsables de cada uno de los síntomas de su dolor van a ser distintos, así como distintas serán necesariamente las opciones terapéuticas aplicadas.

CONCLUSIÓN

Los pacientes con lesiones del sistema nervioso periférico frecuentemente presentan síntomas sensitivos positivos. Los pacientes pueden describir estos síntomas

como dolorosos, no dolorosos y no dolorosos pero muy desagradables. A pesar de que se acepta que tanto los mecanismos periféricos como los centrales desempeñan un papel importante en la fisiopatología de estos síntomas, a menudo se olvidan los mecanismos específicamente periféricos.

Es imprescindible comprender que el dolor neuropático no es una entidad singular, sino plural. Constituye un conjunto de síntomas y signos sensoriales positivos, con mecanismos fisiopatológicos específicos, que pueden tratarse de forma individualizada. El futuro del tratamiento de los pacientes con dolor neuropático depende, necesariamente, de una mejor identificación de estos síntomas y una mejor comprensión de sus mecanismos fisiopatológicos. Éstos, a su vez, deben permitir una planificación racional de los tratamientos aplicados, diseñada en función de la constelación de síntomas expresados por cada paciente en particular (3).

Bibliografía

1. International association for the Study of Pain. The Subcommittee on Taxonomy. Classification of Chronic Pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Pain suppl. 3, 1986.
2. Editorial de la SED
3. J Serra. Overview of Neuropathic Pain Syndromes. Acta Neurologica Scandinavica 1999;S173:7-11.
4. Waxman SG. Normal and abnormal axonal properties. En: Asbury AK, McKhann GM, McDonald WI (eds.). Diseases of the Nervous System. Clinical Neurobiology.

Philadelphia: WB Saunders Company, 1986: 36-56.

5. J. Serra, J. Ochoa, M. Campero. Human studies of primary nociceptors in neuropathic pain. En: Neuropathic pain: pathophysiology and treatment. P. Hansson, HL Fields, RG Hill, P Marchettini (Eds.), IASP Press, Seattle, 2001.

6. Sivak M, Ochoa J, Fernández JM: Positive manifestations of nerve fiber dysfunction: clinical, electrophysiologic and pathologic correlates. En Brown W.F. and Bolton C.F. Eds. Clinical Electromyography. 2ªed. Butterworth-Heinemann 1993; 117-147.

PAPEL DE LOS RECEPTORES N-D-METIL-ASPARTATO (NMDA) EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR NEUROPÁTICO

Francisco José Vara Hernando

INTRODUCCIÓN

A lo largo de la evolución de su enfermedad los pacientes con cáncer pueden desarrollar dolor tanto de origen somático como neuropático. El dolor neuropático constituye una importante entidad que aparece en un 30% de los pacientes en las fases avanzadas de su enfermedad, teniendo su origen en la compresión o infiltración tumoral de los nervios periféricos.

En los enfermos terminales, el dolor neuropático (junto con el dolor irruptivo (Breckthrough pain), el dolor visceral abdominal superior, el dolor rectal canceroso, la presencia de estrés psicológico (somatización), y la historia de abuso de alcohol o adición a drogas), aparece como una de las principales causas de dolor de difícil manejo, ya que es parcialmente resistente al tratamiento con opioides, en contadas ocasiones aparece como síntoma aislado, y constituye una de las causas más importantes de disconfort en estos pacientes.

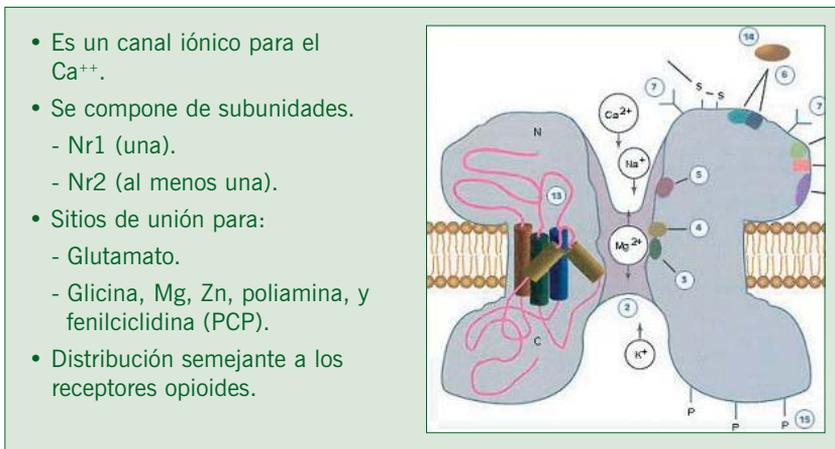
Se trata de una enfermedad compleja en la que:

- Un mismo síndrome puede asociarse en cada paciente con una sintomatología diferente.

- Pacientes con la misma entidad responden de manera distinta al mismo tratamiento (Antidepresivos tricíclicos, anticonvulsivantes, opioides...).
- La terminología, por regla general, carece de uniformidad y consistencia, de tal manera que cuando los profesionales sanitarios nos referimos un síntoma o signo no estamos hablando de la misma cosa.
- En muchas ocasiones no se realizan las pruebas diagnósticas adecuadas para ayudar a los enfermos en el diagnóstico y manejo de los enfermos con dolor neuropático, probablemente por que sólo se encuentran disponibles en centros especializados.

El dolor de origen neoplásico puede presentar cualquiera de las manifestaciones que caracterizan al dolor neuropático, incluyendo tanto signos estímulo evocados (hiperalgesia o alodinia), como síntomas estímulo independientes (dolor quemante o lancinante) (Fig. 1).

Además de la compresión o infiltración de los nervios por el propio tumor, el Sistema Nervioso puede lesionarse como consecuencia de los procedimientos diagnósticos o terapéuticos utilizados en estos



- Es un canal iónico para el Ca^{++} .
- Se compone de subunidades.
 - Nr1 (una).
 - Nr2 (al menos una).
- Sitios de unión para:
 - Glutamato.
 - Glicina, Mg, Zn, poliamina, y fenilciclidina (PCP).
- Distribución semejante a los receptores opioides.

Fig. 1. El receptor NMDA se encuentra ubicado en la membrana postsináptica.

enfermos (cirugía, quimioterapia, radioterapia...).

Este tipo de dolor es tradicionalmente resistente al tratamiento con opioides, sin embargo las recientes corrientes de investigación que identifican al receptor N-metil-D-Aspartato (NMDA) como un factor integrante del dolor neuropático, participando tanto en la génesis como en el mantenimiento de muchas de sus formas, y su presumible responsabilidad en el desarrollo de la tolerancia a los fármacos opioides, han colocado a ciertos antagonistas NMDA, como la metadona, en el punto de mira de la comunidad científica como sustancias potencialmente útiles para el manejo de esta entidad.

EL RECEPTOR NMDA

El receptor NMDA es un canal iónico para el Ca^{++} situado en la membrana postsináptica. Se compone de subunidades codificadas por dos tipos de genes diferen-

tes: NR1 y NR2 que incluye 4 genes distintos: NR2a, NR2b, NR2c, NR2d. Un receptor NMDA funcional requiere al menos de la presencia de una subunidad NR1 (necesaria para el funcionamiento del canal iónico) y al menos una de las subunidades NR2, que probablemente module las propiedades del canal. (Fig. 1).

Además de ser activado por el glutamato, el receptor NMDA contiene sitios de unión para diferentes ligandos reguladores como la glicina, el zinc, la pliamida, y la fenil ciclina.

La localización de los receptores NMDA dentro del SNC se ha relacionado con los lugares de mayor deistribución de receptores opioides, lo que indica una interacción funcional de ambos tipos de receptores, hasta el punto que se ha llegado a afirmar que "hablar de receptores opioides y receptores NMDA, es quizás hablar de los dos sistemas más importantes de antinociocepción y nociocepción" (Mao et al 1999).

SENSIBILIZACION PERIFÉRICA

Es una característica del dolor neuropático la presencia de una respuesta exagerada a ciertos estímulos, que se manifiesta como una disminución del umbral de activación de los nociceptores, de tal forma que se desencadena dolor con estímulos que normalmente no lo producen (alodinia), y un aumento de la intensidad de la percepción (hiperalgesia).

Durante mucho tiempo se pensó que los acontecimientos que conducían a las distintas manifestaciones del dolor neuropático se desarrollaban en su totalidad a nivel del sistema nervioso periférico. En efecto, tras la exposición a un estímulo doloroso, los impulsos nerviosos generados se propagan a lo largo de la neurona periférica (generalmente de tipo A δ o C) hacia la médula espinal. A continuación se generan estímulos antidrómicos que viajando en dirección contraria van a dar lugar a una vasodilatación periférica y a la liberación

del contenido de las células inflamatorias que incrementan la sensibilidad a través de mediadores químicos como la sustancia P, bradicinina, serotonina, óxido nítrico (NO), histamina etc. (Fig. 2).

De esta manera los receptores sensibilizados pueden transmitir estímulos dolorosos de forma espontánea (dolor estímulo independiente) o provocada (hiperalgesia y alodinia primarias). Esta sensibilización periférica se caracteriza específicamente por un incremento de la respuesta a estímulos mecánicos y térmicos en el lugar de la zona lesionada.

Algunos autores (Cline 1989) han encontrado casos de sensibilización periférica de los nociceptores C, aunque tras la lesión del nervio no se produjera ningún proceso inflamatorio.

En determinadas ocasiones, ante la persistencia del estímulo periférico o una lesión del tejido nervioso, se desarrolla un área de



Fig. 2. Tras la lesión, el nociceptor, a través de impulsos antidrómicos provoca una vasodilatación periférica y la liberación de mediadores químicos por parte de los mastocitos.

hipersensibilidad secundaria que supera en intensidad y extensión a la primaria. Este fenómeno es debido a ciertos mecanismos adaptativos que tienen lugar en los cordones posteriores de la médula y se conocen con el nombre de "sensibilización central" o "neuroplasticidad", y determinan un cambio en la función, en la química, y en la estructura de las neuronas medulares .

SENSIBILIZACIÓN CENTRAL

Merced a este proceso las neuronas del asta posterior de la médula se vuelven hiperexcitables, de tal manera que responden a los estímulos de forma exagerada y prolongada, aumentando tanto la intensidad del dolor como la amplitud del área afectada. Experimentalmente este hecho ha sido correlacionado con el desarrollo de un proceso referido como "wind up", según el cual sería la estimulación de las fibras C la responsable del incremento en la respuesta. Clínicamente, sin embargo, se ha observado tras la sensibilización central de las fibras A δ .

Aunque estos procesos han sido intensamente investigados en las neuronas sensitivas de los cordones posteriores de la médula, también tienen lugar en el cerebro y pueden visualizarse experimentalmente mediante la realización de resonancias magnéticas funcionales o tomografías de emisión de positrones.

Cuando la célula nerviosa no es activada por un estímulo nocivo, los neurotransmisores tipo sustancia P y glutamato se encuentran almacenados en las vesículas presinápticas de las fibras C, y los receptores postsinápticos AMPA (Acido-L-Amino-3-Hidroxi-5- metiloxazol-propionico), y

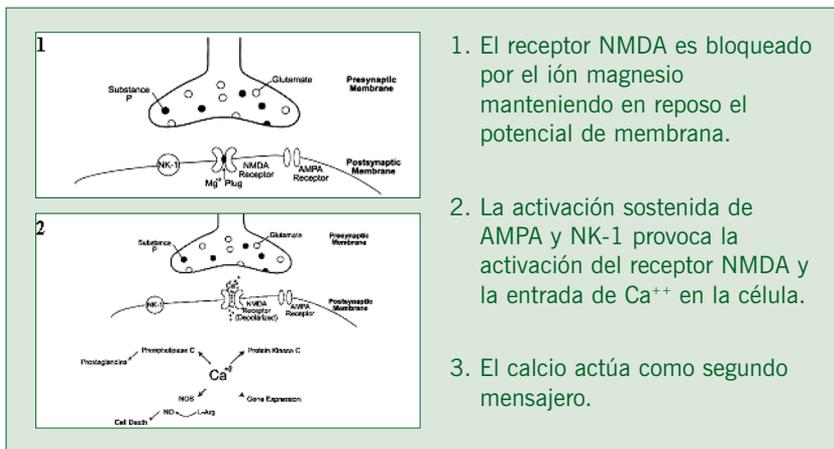
NK1 (Neurokinin 1) permanecen inalterados. En estas condiciones el potencial de membrana se halla en reposo, y el receptor NMDA , también localizado en la membrana postsináptica aparece bloqueado por un tapón de magnesio.

La estimulación aferente primaria induce la liberación presináptica de glutamato y de sustancia P, el glutamato actúa sobre el receptor AMPA y la sustancia P sobre el receptor NK1, ambos situados en la membrana postsináptica.

La activación sostenida de los receptores AMPA y NK1 sensibiliza al receptor NMDA de tal forma que, si el estímulo se mantiene, al despolarizarse la membrana, el magnesio es apartado de su unión con el receptor NMDA dando lugar a un aumento de la permeabilidad para el ión calcio que atraviesa la membrana postsináptica lo que provoca un aumento de la excitabilidad. (Fig. 3).

El ión calcio actúa como segundo mensajero instaurando una serie de eventos que incrementan la respuesta del sistema nociceptivo y dan lugar a cambios duraderos en el asta posterior de la médula a través de la expresión de un gen:

- Activación de la Protein Kinasa C que provoca una fosforilación del receptor NMDA, dando lugar a un desplazamiento sostenido del magnesio, con el consiguiente aumento de la permeabilidad para el calcio.
- Incremento de los niveles de fosfolipasa C que lleva a la producción de prostaglandinas incrementando la sensibilidad a los estímulos. La difusión de las prostaglandinas puede extender el



1. El receptor NMDA es bloqueado por el ión magnesio manteniendo en reposo el potencial de membrana.
2. La activación sostenida de AMPA y NK-1 provoca la activación del receptor NMDA y la entrada de Ca²⁺ en la célula.
3. El calcio actúa como segundo mensajero.

Fig. 3. La sensibilización central depende de la activación de los receptores NMDA.

incremento de la excitabilidad a las neuronas adyacentes y expandir la zona sensible.

- Activación de la Oxido Nítrico Sintetasa que, actuando sobre la L Arginina, da lugar a la formación de Oxido Nítrico que:
 - Produce una activación prolongada de las aferencias sensitivas.
 - Induce la sensibilización de otros receptores.
 - Puede ser responsable de la muerte celular que ocurre tras una prolongada activación de las aferencias nociceptivas.
- Inducción de la expresión de oncogenes (c-fos y c-jun) que prolongan los procesos de sensibilización.

Los receptores NMDA también juegan un papel importante en el desarrollo de la tolerancia a los fármacos opioides.

RECEPTORES NMDA Y TOLERANCIA A OPIOIDES

Entendemos por tolerancia la situación en la que es necesaria una escalada progresiva del fármaco cuando no se debe a una progresión de la enfermedad, a un empeoramiento psicológico, a un problema social, o a cambios producidos en la farmacocinética del opioide que afecten a la absorción, distribución, metabolismo, o eliminación del mismo.

En el desarrollo de la tolerancia a los fármacos opioides pueden intervenir varios mecanismos como:

- Un aumento en la sensibilidad del receptor NMDA a través de un proceso denominado *Up-regulation* o aumento de los sistemas paralelos, como el incremento de la unión de los aminoácidos excitatorios con los receptores NMDA.
- Un aumento en la concentración espinal de *Dinorfina A* que:

- Interacciona con la zona de unión de la glicina en el receptor NMDA, impidiendo que esta bloquee su activación. El sitio de unión de la glicina al receptor NMDA es el lugar donde actúan la mayoría de los antagonistas NMDA conocidos.

- Promueve la liberación presináptica de neurotransmisores excitatorios como glutamato, sustancia P, o el péptido relacionado con el gen de la colecistokinina (CGRP).

- Disminución de la respuesta de los receptores opioides μ .

La activación del receptor NMDA, con la consiguiente entrada de Ca^{++} puede dar lugar a la producción de tolerancia a través de tres mecanismos:

- Traslocación/Activación de la Protein Kinasa C (PKC), que emigra desde el citoplasma a la membrana celular.
- Incremento de la producción intracelular de Óxido Nítrico (NO) a través de la activación de la enzima Oxido Nítrico Sintetasa..

La activación de la PKC produce una:

- Fosforilación del receptor NMDA que desplaza al magnesio (Mg^{++}) que bloquea el canal del Ca^{++} . El canal desbloqueado no requiere despolarización dando como resultado un *feedback* + que amplifica la respuesta de los receptores NMDA y la activación de la PKC.
- Fosforilación del receptor opioide μ que, mediante un *feedback* negati-

vo, da lugar a un desacoplamiento entre el receptor y la proteína G (a la que se encuentra unido) que impide su activación, o altera las propiedades del canal de Na del receptor dando lugar a una reducción de su respuesta.

- Disminuye los niveles de RNAm (mensajero) de los receptores opioides inhibiendo el recambio de los mismos (*Dow regulation*).

Según los modelos vistos hasta ahora el uso de fármacos que bloquean la acción del receptor NMDA disminuiría la aparición de fenómenos de sensibilización central y tolerancia, aumentando tanto la potencia como la duración del efecto antinociceptivo de los opioides.

En los últimos años se han producido múltiples esfuerzos destinados a aclarar la utilidad de los antagonistas NMDA en la modulación de estos fenómenos. Antagonistas competitivos (LY274614) y varios de los antagonistas no competitivos de los receptores NMDA como el MK-801, dextrometorfano, ketamina, memantina, amantidina, y d-metadona, también el antagonista del receptor AMPA/Kainato LY293558, pudieran atenuar o revertir el dolor neuropático en cuyo mecanismo esté implicado el sistema de receptores de EAA (aminoácidos excitatorios). El hecho de que los antagonistas específicos como el MK 801 presenten efectos indeseables que hacen imposible su uso en la actualidad, ha dirigido las investigaciones hacia otros antagonistas no competitivos.

FÁRMACOS ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES NMDA

Estos fármacos se unen al sitio de acoplamiento de la fenil ciclina (PCP), bloqueando el canal iónico e impidiendo la entrada de iones calcio a través de la membrana postsináptica. A continuación describiremos los más importantes:

Ketamina:

Es un medicamento que actúa como anestésico general cuyo efecto analgésico se obtiene a dosis subanestésicas. Ha demostrado su eficacia en enfermos con dolor neuropático tanto espontáneo como provocado (hiperalgesia mecánica y térmica, alodinia estática y dinámica, y alodinia al frío).

Existe una correlación significativa entre el alivio del dolor y las concentraciones séricas de ketamina, la analgesia se obtiene a concentraciones séricas de entre 0,5 - 1 $\mu\text{mol/l}$.

Administrada por vía intravenosa o subcutánea presenta múltiples efectos indeseables como: alucinaciones, sueños vividos desagradables, delirio, alteración de la imagen corporal, sialorrea, hipertensión intracraneal, mareo, fatiga etc. Estos efectos secundarios pueden minimizarse con el empleo simultáneo de haloperidol, midazolam o diazepam y disminuyen considerablemente cuando el fármaco es utilizado por vía oral, ya que su metabolito más importante, la norketamina tiene menos toxicidad que la Ketamina. Algunas de las pautas de dosificación que han demostrado efectividad son:

- Infusión continua subcutánea: Diluir

la Ketamina en suero salino al 0,9% para evitar irritación local, comenzar administrando entre 150 – 200 mg /24 h, aumentando la dosis en 50-100 mg diarios según respuesta. La dosis máxima administrada (que ha sido publicada) es de 2,4 g /24 horas.

La duración de la analgesia parenteral en dosis única es de 1 hora

La ketamina puede ser mezclada en los infusores con morfina, midazolam, haloperidol, levomepromazina, metoclopramida, y dosis bajas de dexametasona.

- Por vía oral se comienza con dosis de 25 mg/6h, con dosis de rescate de 5 mg, aumentando la dosis en 10 – 225 mg/24 h. Lo máximo referido son 800 mg /día.

Puede emplearse la ampolla directamente o diluir a 50 mg/5ml, para enmascarar su sabor amargo se puede utilizar colorante.

La duración de la analgesia vía oral es de 4-6 horas.

La presencia de hipertensión intracraneal, convulsiones, y deterioro neurológico constituyen contraindicaciones absolutas para su empleo.

Dextrometorfano:

Es un opioide sintético, antagonista de los receptores NMDA de baja afinidad, con acción antitusígena, (a dosis máxima de 120 mg/24 h) similar a la codeína, pero con menos efectos secundarios a nivel del SNC.

Con las dosis utilizadas hasta la actualidad (960 mg/24 h) el dextrometorfano muestra una limitada acción analgésica sobre el dolor neuropático cuando es utilizado aislado, potencia el efecto analgésico de la morfina permitiendo disminuir la dosis de la misma, y atenúa la tolerancia a la morfina.

Amantadina y Memantina:

Son fármacos utilizados en el Parkinson para el tratamiento de la espasticidad.

La amantadina se ha empleado como antivírico en el tratamiento del Herpes Zoster, y en la prevención de la neuralgia postherpética.. Se ha mostrado efectivo a dosis única de 200 mg IV en el dolor neuropático post cirugía (post mastectomía, post toracotomía) mejorando significativamente tanto el dolor espontáneo (el efecto se mantiene durante 2 días) como el evocado. Aún no se ha demostrado la misma eficacia tras su administración por vía oral.

Aunque se han obtenido buenos resultados en modelos animales de dolor neuropático, la memantina, incluso a dosis de 20 mg/día, no se ha mostrado de momento efectivo en la reducción del dolor espontáneo o evocado en pacientes con lesión nerviosa. Empleado junto a la morfina disminuye la tolerancia a la misma.

Aunque los resultados experimentales con estos dos medicamentos resultan prometedores, son necesarios estudios prospectivos que confirmen la utilidad de los mismos en el manejo del dolor neuropático.

Metadona:

La eficacia de la metadona como segun-

da línea de tratamiento en los enfermos cancerosos ha sido ampliamente demostrada en numerosos trabajos de investigación. Tanto la administración oral o rectal como intravenosa mejoraron considerablemente el dolor y disminuyeron la incidencia y severidad de los efectos adversos en los pacientes en los que no se pudo seguir administrando los opioides convencionales.

La metadona es una excelente alternativa a la morfina en estos pacientes debido a que:

- Presenta una excelente absorción oral y rectal. Su biodisponibilidad cuando se administra por vía oral es del 80%.
- Carece, a diferencia de la morfina, de metabolitos activos neurotóxicos, por lo que no hay peligro de acumulación cuando falla el riñón o en casos de deshidratación.
- Es lipofílica por lo que atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica alcanzando rápidamente el Sistema Nervioso Central, lo que le confiere una gran rapidez de acción.
- Ejerce una menor actividad sobre los receptores opioides del tracto gastrointestinal por lo que los efectos secundarios a ese nivel son menores que los de la morfina.
- Tiene un coste económico muy bajo.

La utilización generalizada de metadona se ha visto dificultada por sus peculiares propiedades farmacocinéticas, comparada con otros opioides, derivadas de las diferencias interindividuales en la vida media plas-

mática, la potencia analgésica y la duración de su acción; presenta además un alto potencial de acumulación, y la posibilidad de interactuar de forma tóxica con otras drogas utilizadas frecuentemente en Cuidados Paliativos como: Bezodiazepinas, Amitriptilina, Inhibidores de la recaptación de la Serotonina, Fenitoína, Cimetidina etc. Estas circunstancias aconsejan que la utilización de metadona quede restringida a profesionales expertos en cuidados paliativos ya sea en el hospital o en el propio domicilio del enfermo. El riesgo de aparición de efectos secundarios es bajo cuando se titula individualmente la dosis de metadona, incluso en pacientes ancianos o niños.

Las dosis equianalgésica de metadona oral con respecto a la morfina en tratamientos prolongados no está universalmente consensuada, algunos autores consideran que debe comenzarse el tratamiento con una conversión 5/1 (morfina/metadona) mientras que a otros les parece más apropiada la conversión 10/1. Según se ha determinado en estudios recientes (Ripamonti 2000), el factor de equivalente a utilizar depende de la dosis previa de morfina a las que se ha expuesto al paciente, a dosis bajas de morfina previa, por ejemplo, la potencia relativa metadona/morfina sería de 3/1 mientras que con dosis superiores a 300 – 450 mg la equivalencia alcanza 10 – 12 /1. Lo que si parece claro es que aunque existan distintas tablas que nos pueden orientar a la hora de rotar desde otro opioide a metadona, este paso requiere una titulación cuidadosa por parte del paliatólogo ya que no existe ninguna fórmula fiable al 100% para la equivalencia de dosis.

El intervalo de dosis usual para mantener la analgesia es de 8 a 12 horas, y depen-

de de la intensidad del dolor y de la aparición de efectos secundarios como sedación excesiva.

La constatación del hecho de que la metadona es un inhibidor no competitivo del receptor NMDA, con una afinidad similar a la Ketamina ha motivado que los profesionales nos fijemos en este fármaco para el tratamiento del dolor neuropático, debido a su actividad inhibidora presináptica sobre los receptores de NMDA, y a sus indudables beneficios farmacocinéticos.

En efecto la metadona es el único analgésico con afinidad sobre un amplio grupo de receptores tanto opioides como no opioides. Tradicionalmente el receptor m es el mediador de la analgesia y el responsable de los efectos secundarios producidos por los opioides. La neurotoxicidad y la hiperalgesia inducida por opioides parecen estar relacionadas con la presencia de metabolitos de la morfina como la morfina-3-glucurónico o la normorfina.

La transmisión nociceptiva en el dolor crónico se asocia por un lado a una pérdida de receptores m en las fibras C presinápticas y a la producción de una despolarización por activación de los receptores de la colecistokinina B y NMDA. Este desequilibrio en los receptores produce, como ya hemos comentado, un estado central de hipersensibilidad, reduce la respuesta analgésica a los opioides, y promueve la tolerancia a la morfina.

La combinación entre un agonista μ y un antagonista NMDA produce una analgesia aditiva a la vez que limita la tolerancia a los opioides. Los receptores delta (δ) y Kapa (κ) también producen analgesia cuando son activados.

Existe, por último, una vía descendente que modula la sensación dolorosa, formada por los tractos de la Sustancia Gris Periacueductal y cuyos mediadores químicos lo constituyen la serotonina y la norepinefrina. La inhibición de la recaptación de monoaminas en la Sustancia Gris Periacueductal asociada con el uso de anti-depresivos tricíclicos, mejora el control del dolor particularmente del dolor neuropático.

La Metadona está compuesta por dos formas isoméricas, la L y la D metadona, que se encuentran mezcladas. Tiene una potencia similar a la morfina cuando actúa sobre los receptores μ , sin embargo su eficacia a largo plazo es mayor. Su afinidad por los receptores δ es mayor que la de la morfina y la inhibición de los receptores NMDA es del mismo grado que la Ketamina. La metadona bloquea la recaptación de norepinefrina y 5 hidroxitriptamina en la Sustancia Gris Periacueductal. Estudios llevados a cabo en animales demuestran que la D metadona no tiene actividad sobre los receptores opioides, pero disminuye el dolor neuropático inhibiendo los receptores NMDA.

La presumible superior eficacia de la metadona con respecto a la morfina en el tratamiento del dolor neuropático puede deberse a la suma de todas estas características: es un potente agonista de los receptores μ , bloquea la recaptación de monoaminas, y es un antagonista de los receptores NMDA. La actividad agonista δ de la metadona puede ser la causa de la reducción a la tolerancia a los opioides asociada con el uso crónico de metadona.

Cada vez existen más y más claras evidencias de la eficacia de la metadona en el tratamiento del dolor neuropático, hasta ahora sólo conocemos la mejoría en el control dolor producida tras la rotación a metadona desde otros opioides, como es el caso de los enfermos ingresados en el Centro Regional de Cuidados Paliativos y Tratamiento del Dolor de Castilla y León. Para confirmar estas expectativas deben realizarse estudios prospectivos orientados a comprobar el potencial de la metadona, empleada como fármaco de primera elección en el tratamiento del dolor neuropático de origen canceroso.

PAPEL DE LOS OPIOIDES EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR NEUROPÁTICO

Manuel J. Rodríguez López

INTRODUCCIÓN

Se define un dolor como neuropático cuando se origina como consecuencia de lesiones traumáticas, metabólicas o tóxicas del sistema nervioso periférico o del SNC. (1) A partir de estas lesiones se inician una serie de descargas neurales anómalas capaces de generar dolor, estas descargas también pueden generar una serie de cambios bioquímicos, funcionales e histológicos de las vías nerviosas por las que son conducidas. Estos cambios, a menudo, sobreviven a la lesión y, por lo tanto, el dolor persiste.

En el dolor neuropático se pueden incluir dos tipos distintos de alteraciones sensoriales: un dolor espontáneo y un incremento de la sensibilidad dolorosa, conocida como hiperalgesia, frente a estímulos externos mecánicos o térmicos.

ESQUEMA TERAPÉUTICO

Aunque en estos últimos años ha cambiado el concepto de dolor crónico se continúa aceptando que se trata de una entidad uniforme que precisa de un adecuado diagnóstico y, posteriormente, de una aplicación correcta de las diferentes modalidades de tratamiento existentes. Es necesari-

rio tener en cuenta que el tratamiento del dolor neuropático todavía nos plantea un reto ya que, aunque actualmente disponemos de distintas posibilidades de tratamientos, no existe ninguno que haya demostrado una eficacia definitiva. Dentro de estos esquemas de tratamiento cada vez son más utilizados los opioides, pues sabemos que no todos los tipos de dolor neuropático son resistentes al tratamiento mediante ellos y que lo único que se debe tener en cuenta es la necesidad, a veces, de administrar dosis mayores para poder obtener un control adecuado del dolor (2).

Ello hace que la administración de opioides en el tratamiento del dolor neuropático continúe siendo un tema controvertido, ya que suele ser más resistente a la acción de los opioides que el dolor nociceptivo y responde cuando utilizamos dosis mayores de las habituales. Hoy en día sabemos que el dolor nociceptivo responde de una forma lineal a las subidas de dosis de los analgésicos opioides, en contraste con lo que ocurre con el dolor neuropático donde la dosis-respuesta a los opioides es a menudo distinta, siendo necesarias dosis mayores para obtener un alivio adecuado del dolor con lo cual también es mayor la posibilidad de aparición de efectos secundarios (3).

Esta falta de eficacia de los opioides en el control del dolor neuropático fue ratificada por Arner y Meyerson (4) en un artículo publicado en 1988 en la revista "Pain", confirmando así la creencia generalizada sobre la no-eficacia de los opioides en este tipo de dolor; aunque lo cierto, desde un punto de vista clínico, es que existe un gran número de pacientes con dolor neuropático que sí responden a ellos tal como quedó patente después de la publicación en 1990 de los trabajos de Wall y Portenoy (5,6).

Es necesario recordar que los opioides nunca deben ser fármacos de primera elección en el tratamiento del dolor neuropático pero que su administración sí está reconocida como último escalón del tratamiento farmacológico, cuando a pesar de utilizar todos los tratamientos, tanto la intensidad como la incapacidad del dolor continua siendo importante.

En el citado artículo de Portenoy se llevó a cabo una revisión histórica sobre la utilización de opioides en el tratamiento del dolor crónico no oncológico, poniendo de manifiesto la tremenda confusión existente entre el efecto analgésico que los narcóticos poseen para aliviar el dolor y los problemas secundarios que el abuso de estos mismos fármacos produce. En la difusión de esta situación participan los propios médicos, así como los pacientes, familiares, etc.

A partir de la publicación del trabajo de Portenoy se produce un cambio en la definición, aceptada hasta entonces, de respuesta a los opioides; el alivio del dolor obtenido tras la administración de opioides solo puede ser evaluado observando la respuesta obtenida después de utilizar distintas dosis de opioides, incluyendo los incre-

mentos máximos de dosis necesarios y poniendo como límite la aparición de efectos secundarios indeseables. Por lo tanto, la respuesta del dolor de un paciente después de la administración de opioides debe de estar determinada por el grado de analgesia obtenido siguiendo una escalada gradual de las dosis administradas bien hasta la aparición de analgesia o de efectos secundarios indeseables.

En las situaciones de dolor de origen neuropático, los opioides tradicionalmente han sido evitados porque siempre se ha asumido su ineficacia. Sin embargo, la publicación de una serie de ensayos clínicos y de estudios recientes han llevado a la comunidad médica a replantearse esta cuestión. (7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14)

Vías de administración

Es posible administrar los opioides de distintas formas, si bien, las vías de administración que con mayor frecuencia se utilizan a la hora de plantearnos el tratamiento del dolor neuropático son:

1. Vía oral.
2. Vía transdérmica.
3. Vía intratecal.

Vía oral y transdérmica

Debemos recordar aquí que los opiáceos nunca deben ser fármacos de primera elección, sino que debemos acudir a ellos cuando las otras alternativas terapéuticas hayan fracasado. Siempre que podamos debemos recurrir a los fármacos de liberación controlada como la morfina de liberación retardada cuya administración se

hará cada 12 horas o bien, el fentanilo transdérmico con una duración de 72 horas.

Los mejores resultados, en cuanto al alivio del dolor, se consiguen cuando asociamos los opiáceos con una serie de fármacos coadyuvantes, de ellos los más utilizados son los antidepresivos tricíclicos y los anticonvulsivantes (15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23).

UTILIZACIÓN DE LA VÍA INTRATECAL

La administración intratecal de fármacos (morfina y otros) puede ser considerada como una alternativa real de tratamiento en el dolor neuropático una vez que este no se ha podido controlar con la administración sistémica de opioides o bien, los efectos secundarios se vuelven intolerables.

Podemos clasificar a los fármacos administrados por vía intratecal en cinco grupos principales según la frecuencia con la que se utilizan (24):

1. Opioides; morfina y fentanilo.
2. Anestésicos locales; bupivacaina y ropivacaina.
3. Agonistas adrenérgicos; clonidina.
4. Antagonistas de los receptores NMDA; ketamina.
5. Otros fármacos; baclofen, octeotrido, midazolam y ziconotide.

1. Morfina: Se administra como fáarma-

co único en el 72% de los pacientes con dolor neuropático durante la fase de prueba, obteniéndose un alivio del dolor igual o superior al 50% del dolor inicial del paciente en, aproximadamente, el 55% de los casos (25).

Una de las primeras cuestiones que se nos plantea a la hora de iniciar un tratamiento por vía intratecal es; ¿que dosis de morfina es la recomendada?, esta cuestión está todavía por contestar, si bien, en el dolor neuropático, la dosis mínima de morfina necesaria para conseguir un alivio del dolor del 50% es de 1 mg/día, con una dosis media al finalizar el periodo de prueba de 7.1 mg/día (26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33).

2. Anestésicos locales:

Bupivacaina: Durante la fase de prueba, la combinación más utilizada es la de morfina/Bupivacaina, esta asociación se administra en todos aquellos casos en los que la morfina sola no consigue un alivio adecuado del dolor o, bien, se inicia el tratamiento con la combinación de fármacos directamente (34).

La Bupivacaina es el anestésico local más utilizado por vía intratecal en el tratamiento del dolor neuropático, sobre todo, asociado con morfina, desde que en 1988, Ackerman (35) demostró la existencia de un sinergismo de potenciación entre los opiáceos y los anestésicos locales, siendo este sinergismo el que se aprovecha para potenciar el efecto analgésico de la morfina cuando se combinan los dos fármacos sin necesidad de aumentar la dosis de morfina con la posibilidad de incrementar los efectos secundarios (36).

La asociación de morfina/bupivacaina

en el tratamiento del dolor neuropático fue utilizada por Van Dongen (37) en 1993, con esta combinación obtenía un resultado satisfactorio en el dolor neuropático que previamente se había demostrado refractario a la administración intratecal de morfina sola. Los estudios neurotóxicos han demostrado que la administración de Bupivacaina es segura en humanos a las dosis que es habitual utilizar por vía intratecal (38).

La dosis inicial recomendada de Bupivacaina es de 2.4 mg/día, dosis que puede ser necesario ir aumentando de forma progresiva hasta que los efectos secundarios se manifiestan en el paciente. Los efectos secundarios más importantes que pueden aparecer con la administración intratecal de Bupivacaina, son; hipotensión ortostática, parestias y debilidad motora en las extremidades inferiores y retención de orina, estos problemas hacen su aparición, por regla general, cuando la dosis administrada está por encima de los 12 mg/día.

Cuando esto ocurre sin que el dolor haya sido controlado de una forma efectiva, es posible cambiar por otro anestésico local, el utilizado por nosotros es la ropivacaina que presenta la ventaja sobre la bupivacaina de su menor cardiotoxicidad y la aparición selectiva de un bloqueo sensitivo mayor que el bloqueo motor. Gracias a ello, es posible la administración de dosis mayores de anestesia local, llegándose hasta los 24 mg/día sin que hayan hecho su aparición los efectos secundarios que aparecen con la administración de Bupivacaina.

3. Bloqueantes adrenérgicos: El más utilizado por vía intratecal es la clonidina. Desde el punto de vista de alivio del dolor es más eficaz la combinación de morfina y

Clonidina que la administración de Clonidina sola. La eficacia de la combinación de morfina/Clonidina es eficaz en el 45% de los pacientes a los que se les administra, con un alivio del dolor superior al 50% de los valores iniciales y, en cambio, cuando la Clonidina la administramos sola, estos resultados bajan al 21% de los pacientes (24,25,39).

Tanto la combinación de morfina/clonidina como la de morfina/Bupivacaina se recomiendan, principalmente, en todos aquellos pacientes en los cuales ha fallado la administración de morfina o bien, esta consigue un alivio adecuado pero a costa de que aparezcan efectos secundarios indeseables (40).

Existen una serie de trabajos que vienen a demostrar la validez de la combinación morfina/clonidina (41,42). Esto también ha quedado demostrado en un estudio doble-ciego, randomizado y controlado realizado en pacientes con dolor crónico no oncológico de etiología neuropática (43), para determinar el nivel de eficacia existente entre la combinación morfina/clonidina y ambos fármacos por separado. Con la combinación de morfina y clonidina se obtiene, de una forma significativa, un mayor alivio del dolor que el obtenido después de administrar morfina o clonidina solas. Por lo tanto se puede afirmar que el alivio del dolor neuropático que se obtiene después de la administración intratecal de una combinación de morfina y de clonidina es superior al que se obtiene después de la administración de cada uno de los fármacos por separado.

En modelos neuropáticos de experimentación se ha demostrado que tanto la hiperalgesia termal como la alodinia táctil

son reversibles mediante la administración de agentes adrenérgicos alfa dos por vía intratecal, incluyendo tanto clonidina como la tizamidina (42).

Los efectos secundarios predominantes que aparecen con la administración de Clonidina intratecal son, principalmente, de origen cardiovascular periférico, tales como bradicardia e hipotensión ortostática. Para obviar estos problemas es conveniente iniciar el tratamiento con una dosis baja de Clonidina, del orden de 1-2 mcg/hora y la vamos aumentando en 1 mcg/hora cada 48-72 horas dejando la misma dosis de morfina. Es posible realizar paulatinos aumentos de dosis hasta conseguir un alivio adecuado del dolor o hasta la aparición de efectos secundarios que nos obliguen a disminuir la dosis. La dosis media de clonidina cuando se administra en combinación con morfina oscila entre los 55 mcg/día como dosis mínima y 474 mcg/día como dosis máxima.

Bibliografía

- 1.- Cerveró F. El dolor neuropático: un problema científico y terapéutico. *Rev Soc Esp Dolor* 2000;7:Supl. II:2-4.
- 2.- Ollat H. Traitement pharmacologique de la douleur neuropathique. *Rev Neurol* 1992;148:521-531.
- 3.- Catalá E, Genové M, Aliaga L. Dolor Neuropático. Concepto. En: L Aliaga, JE Baños, C de Barutell, J Molet, A Rodríguez de la Serna. Dolor y utilización clínica de los analgésicos. Ed. MCR Barcelona 1996:241-242.
- 4.- Arner S, Meyerson BA. Lack of analgesic effect of opioids on neurophatic and idiopathic forms of pain. *Pain* 1988;33:11-23.
- 5.- Wall PD. Neurophatic pain. *Pain* 1990;43:267-268.
- 6.- Portenoy RK, Foley KM, Inturrisi CE. The nature of opioid responsiveness and its implications for neurophatic pain: new hypotheses derived from studies of opioid infusions. *Pain* 1990; 43: 273-286.
- 7.- Rowbotham MC, Reisner-Keller LA, Fields HL. Both intravenous lidocaine and morphine reduce the pain of postherpetic neuralgia. *Neurology* 1991;41:1024-1028.
- 8.- Zenz M, Strumpf M, Tryba M. Long-term opioid therapy in patients with chronic non-malignant pain. *J Pain Symptom Manage* 1992;7:69-72.
- 9.- Jadad JR, Carroll D, Glynn CJ, Moore RA, McQuay HJ. Morphine responsiveness of chronic pain: double blind randomised crossover study with patient controlled analgesia. *Lancet* 1992;339:1367-1371.
- 10.- Moulin DE, Iezzy A, Amireh R, Sharpe WKJ, Boyd D. Randomised trial of oral morphine for chronic non-cancer pain. *Lancet* 1996;347:143-147.
- 11.- Watson CPN, Babul N. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: a randomised trial in postherpetic neuralgia. *Neurology* 1998;50:1837-1841.
- 12.- Delleminj PLI, Van Duijn H, Vanneste JAL. Prolonged treatment with transdermal fentanyl in neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 1998;16:220-229.
- 13.- Delleminj PLI. Are opioids effective in relieving neuropathic pain?. *Pain* 1999;80:453-462.
- 14.- Delleminj PLI. Opioids in non-cancer pain: a life-time sentence?. *Eur J Pain* 2001;5:333-339.
- 15.- Watson CP. The treatment of neuropathic pain: antidepressants and Opioids. *Clin J Pain* 2000;16:S49-55.
- 16.- Caraceni A, Zecca E, Martini C, De Conno F. Gabapentin as an adjuvant to opioid analgesia for neuropathic cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1999;17:441-445.

17.- Eckhardt K, Ammon S, Hofmann U, Riebe A, Gugeler N, Mikus G. Gabapentin enhances the analgesic effect of morphine in healthy volunteers. *Anesth Analg* 2000;91:185-191.

18.- Portenoy RK. Current pharmacotherapy of chronic pain. *J Pain Sypmtom Manage* 2000;19:S16-20.

19.- Attal N. Pharmacologic treatment of neuropathic pain. *Acta Neurol Belg* 2001;101:53-64.

20.- Matthews EA, Dickenson AH. A combination of gabapentin and morphine mediates enhanced inhibitory effects on dorsal horn neuronal responses in a rat model of neuropathy. *Anesthesiology* 2002;96:633-640.

21.- Farrar JT, Portenoy RK. Neurathic cancer pain: the role of adjuvant analgesics. *Oncology* 2001;15:1435-1445.

22.- Kannan TR, Saxena A, Bhatnagar S, Barry A. Oral ketamina as an adjuvant to oral morphine for neuropathic pain in cancer patients. *J Pain Sypmtom Manage* 2002;23:60-65.

23.- Matoba M. Use of morphine and adjuvant drugs according to the condition. *Eur J Pain* 2001;5:59-62.

24.- Bennett G, Serafini M, Burchiel K, Buchser E. Evidence-Based review of the literature on intrathecal delivery of pain medication. *J Pain Sypmtom Manag* 2000;20:S12-S36.

25.- Portenoy RK, Hassenbusch SJ. Polyanalgesic Consensus Conference 2000. *J Pain Sypmtom Manag* 2000;20:S3-S11.

26.- Penn RD, Paice JA. Chronic intrathecal morphine for intractable pain. *J Neurosurg* 1987;67:182-186.

27.- Krames ES, Lanning RM. Intrathecal infusional analgesia for non-malignant pain: analgesics efficacy of intrathecal opioid with or without Bupivacaina. *J Pain Sypmtom Manage* 1993;8:539-548.

28.- Chambers FA, MacSullivan R. Intrathecal morphine in the treatment of chronic intractable pain. *Ir J Med Sci* 1994;163:318-321.

29.- Paice JA, Penn RD, Shotts S. Intraspinial

morphine for chronic pain: a retrospective, multicenter study. *J Pain Sypmtom Manage* 1996;11:71-80.

30.- Winkelmueller M, Winkermueller W. Long-term effects of continuous intrathecal opioid treatment in chronic pain of non-malignant etiology. *J Neurosurg* 1996;85:458-467.

31.- Hassenbusch SJ, Stanton-hicks M, Covington EC, Walsh JG, Guthrey DS. Long-term intraspinal infusions of opioids in treatment of neurophatic pain. *J Pain Sypmtom Manage* 1995;10:527-543.

32.- Angel IF, Gould HJ, Carey ME. Intrathecal morphine pump as a treatment option in chronic pain of non-malignant origin. *Surg Neurol* 1998;49:92-98.

33.- Anderson VC, Burchiel KJ. A prospective study of long-term intrathecal morphine in the management of chronic non-malignant pain. *Neurosurgery* 1999;44:289-300.

34.- Sjoberg M, Appelgren L, Einarsson S. Long-term intratecal morphine and Bupivacaine in "refractory" cancer pain. I. Results from the first series of 52 patients. *Acta Anaesthes Scand* 1991;35:30-43.

35.- Ackerman B, Arwestrom E, Post C. Local anesthetics potentiate spinal morphine antinociception. *Anesth Analg* 1988;67:943-948.

36.- Dahm PO, Nitescu PV, Appelgren LK, Curelaru ID. Six years of continuous intrathecal infusion of opioid and bupivacaine in the treatment of refractory pain due to intrapelvic extrusion of bone cement after total hip arthroplasty. *Reg Anesth Pain Med* 1998;23:315-319.

37.- Van Dongen RTM, Crul BJP, De Bock M. Long-term intrathecal infusión of morphine/Bupivacaine mixtures in the treatment of cancer pain: a retrospective análisis of 51 cases. *Pain* 1993;55:119-123.

38.- Ready LB, Plumber MH, Fink BR, Sumi SM. Intrathecal local anesthetic toxicity in rabbits. *Anesthesiology* 1983;59:A187.

39.- Uhle EI, Becker R, Gatscher S, Bertalanffy H. Continuous intrathecal clonidine administration for the tratment of neuropathic pain. *Stereotact Funct Neurosurg* 2000;75:167-175.

40.- Leiphart JW, Dills CV, Zikel OM. A comparison of intrathecal administered narcotic and non-narcotic analgesics for experimental chronic neuropathic pain. *J Neurosurg* 1995;82:595-599.

41.- Levy R, Leiphart J, Dills C. Analgesic action of acute and chronic intraspinally administered opiate and alpha 2-adrenergic agonist in chronic neuropathic pain. *Stereotact Funct Neurosurg* 1994;62:279-289.

42.- Ono M, Kroin JS, Penn RD, Paice J. Effects of intrathecal non-narcotic analgesics on chronic tactile allodynia in rats: alpha 2-agonists versus somatostatina analog. *Neurol Med Chir* 1997;37:6-10.

43.- Siddall PJ, Molloy AR, Walker S, Mather LE, Rutkowski SB, Cousins MJ. The efficacy of intrathecal morphine and clonidine in the treatment of pain after spinal cord injury. *Anesth Analg* 2000;91:1493-1498.

SÍNDROME DE DOLOR REGIONAL COMPLEJO. TRATAMIENTO

Manuel J. Rodríguez López

DEFINICIÓN

El S. D. R. C. es una (1) enfermedad neurológica compleja que se desarrolla después de un traumatismo o una lesión nerviosa periférica que afecta a una de las extremidades.

No existen, todavía, criterios (2) homologados para realizar el diagnóstico de S.D.R.C. Esta situación de desconocimiento solo nos permite hacer el diagnóstico mediante criterios clínicos. Por lo tanto, debemos sospechar la existencia de un S.D.R.C. cuando nos encontremos ante un cuadro de dolor e incapacidad funcional que sea superiores a los que se podían esperar como consecuencia de la lesión original y, al mismo tiempo se acompañan de cambios anatómicos visibles en la extremidad afectada. Debemos intentar hacer el diagnóstico de una forma precoz para, así, iniciar el tratamiento lo más rápido posible ya que esta decisión va a tener una gran influencia en los resultados finales.

DENOMINACIÓN

Este cuadro ha recibido distintos nombres a lo largo del tiempo. Para intentar solucionar esta confusión, el Comité de Taxonomía de la IASP (3) acordó en 1994

agrupar todas las denominaciones bajo un nombre común; el de Síndrome de Dolor Regional Complejo, dividiéndolo en Tipo I cuando está asociado exclusivamente a un estado neurogénico funcional y Tipo II cuando existe un daño estructural de un nervio.

Podemos ver cual ha sido la incidencia de esta nueva clasificación en la literatura médica mediante la presentación de los resultados de una búsqueda realizada durante (4) los años 1995-1999, y términos encontrados han sido estos: 1) D.S.R. en 576 referencias, 2) Causalgia en 100 referencias, 3) Algodistrofia en 54 referencias, 4) Osteoporosis transitoria en 42 referencias, 5) S.D.R.C. tipo I, en 24 referencias, 6) Sudeck en 16 referencias, 7) Síndrome hombro-mano, en 11 referencias y 8) S.D.R.C. tipo II, en 5 referencias.

La principal conclusión que podemos obtener a la vista de estos resultados es que la nueva terminología no ha conseguido, todavía, reemplazar de una forma efectiva a la vieja.

TRATAMIENTO

No existen evidencias (5) clínicas que sean significativas respecto a las distintas

modalidades de tratamiento ya que al final el tratamiento es individual en cada uno de los pacientes y se basa en técnicas sintomáticas que sean lógicas o que se hayan demostrado útiles en otras condiciones.

El tratamiento debe de ser inmediato, agresivo y dirigido hacia la completa restauración de la función de las extremidades. Pueden ser necesarias aplicar distintas modalidades de tratamiento al mismo paciente para poderle permitir acceder al programa de rehabilitación.

El tratamiento interdisciplinario (6,7), incluye; 1) tratamiento farmacológico, 2) rehabilitador, 3) técnicas de bloqueos nerviosos, 4) simpatectomía tanto química como quirúrgica y 5) técnicas invasivas como la estimulación eléctrica medular.

1. Tratamiento farmacológico: Se basa en la administración de analgésicos, vasodilatadores, antidepresivos tricíclicos, anti-convulsivantes (8), calcitonina, etc.

Se ha podido comprobar (9) que la acción analgésica de los anticonvulsivantes (Carbamazepina) es significativamente superior a la del placebo a la dosis de 600 mg/día y, que no existen diferencias significativas respecto a placebo cuando administramos Morfina Oral de Liberación Controlada a las dosis de 90 mg/día.

2. En las fases iniciales de la enfermedad, el tratamiento de elección es combinar el tratamiento farmacológico con el **tratamiento rehabilitador**, posponiendo la aplicación de los bloqueos nerviosos cuando no sea posible llevar a cabo la rehabilitación.

3. Bloqueos nerviosos: Los bloqueos

nerviosos simpáticos permiten un tratamiento eficaz del S.D.R.C. ya que al disminuir la hiperactividad simpática se consigue una reducción eficaz de los síntomas clínicos.

Estos bloqueos se pueden realizar de diferentes formas:

- *Bloqueo simpático regional:* Es una técnica que fue introducida en 1974 por Hannington-Kiff, y lo consigue mediante un bloqueo regional intravenoso con guanetidina.

Se fundamenta en el bloqueo simpatico-lítico presináptico post-ganglionar de la guanetidina. El bloqueo se inicia en la primera hora y alcanza su pico máximo entre el 3º y 4º día, con una duración media de siete días.

Produce una rápida disminución tanto del dolor como del edema y es más eficaz cuando se utiliza antes de que se inicien los trastornos tróficos.

- *Bloqueo del ganglio estrellado:* Está indicado en los cuadros de S.D.R.C. de extremidades superiores.

Para poder realizar una evaluación real de la eficacia clínica del bloqueo del ganglio estrellado como forma de tratamiento en el S.D.R.C. es importante comentar el trabajo publicado en el *Clinical Journal of Pain* (10) donde pretende cuantificar la interrupción periférica del simpático que se produce después del bloqueo del ganglio estrellado mediante un test de función simpática. Para ello ha comparado; a) los cambios de temperatura, b) la reducción de la intensidad del dolor y c) el desarrollo del síndrome de Horner, evaluando la correlación

existente entre estos síntomas con la investigación clínica.

Para medir la función nerviosa simpática, se usó la respuesta vasoconstrictora a los estímulos simpáticos mediante un láser Doppler para medir la flujometría.

En el 70% de los pacientes desarrollaron una diferencia de temperatura entre el lado tratado y el contralateral de más de 1.5 °C, lo cual se puede considerar como un signo de simpaticolisis. En cambio, en la mitad de estos pacientes no se encontraron cambios en la función nerviosa simpática.

En el grupo restante de pacientes (30%) la temperatura no sufrió cambios, a pesar de que estos pacientes presentaron una respuesta simpática normal

Solo en el 20% de los pacientes a los cuales se les practicó un bloqueo del ganglio estrellado presentaron una simpaticolisis clínica y una desaparición de la función nerviosa simpática, siendo clasificado su dolor como dolor simpático mantenido. Por ello, los autores afirman que la comprobación de la existencia de un componente simpático mantenido mediante el alivio del dolor obtenido con el bloqueo del ganglio estrellado no es concluyente.

- *Bloqueo epidural continuo*: Está indicado después de un bloqueo del ganglio estrellado positivo, se recomienda en los S.D.R.C. bilaterales y los mejores resultados se obtienen con una mezcla de anestésicos locales y opiáceos. El bloqueo del ganglio estrellado seguido de un bloqueo epidural continuo es un tratamiento muy efectivo tanto para el dolor como para el edema (11,12)

4. Simpatectomía: Se puede considerar su utilización en aquellos pacientes con una buena respuesta a los bloqueos del simpático, pero con una corta duración. Es preferible llevarla a cabo mediante Radiofrecuencia, pues va a producir menos efectos secundarios indeseables que cuando se lleva a cabo mediante una fenolización.

5. Estimulación eléctrica medular: Con la E.E.M. se obtienen beneficios clínicos que se manifiestan tanto sobre el cuadro doloroso como sobre los trastornos vasomotores (13).

Está indicada en todos aquellos cuadros en los cuales el tratamiento rehabilitador no aporta ninguna mejoría clínica después de un periodo de tiempo comprendido entre los 3-6 meses y, también, cuando el estudio microcirculatorio se encuentra alterado y no hemos conseguido un resultado satisfactorio aplicando los demás tratamientos.

Es fundamental llevar a cabo una rigurosa selección de los posibles candidatos antes de iniciar la E.E.M. Son criterios de exclusión; a) la ausencia de enfermedades psiquiátricas, b) la excesiva ansiedad o c) el comportamiento psicótico. Antes de llevarla a cabo, es fundamental explicarle al paciente cuales son las expectativas reales de alivio del dolor que vamos a obtener con la E.E.M. dejando muy claro que una reducción del 50% del valor inicial, es un logro muy importante (14).

SECUELAS

Es muy importante iniciar, de una forma precoz, la combinación de rehabilitación y

el tratamiento tanto del dolor como del resto de los síntomas que aparecen en un cuadro de D.R.C. para evitar una serie secuelas que pueden aparecer en estos pacientes.

En relación con este hecho, se han estudiado las secuelas (15) más frecuentes que aparecen, después de un año de tratamiento, en el S.D.R.C. de mano; 1) el 54% de los pacientes se quejaba de dolor que estaba relacionado con el tiempo, 2) el 44% de los pacientes se quejaban de intolerancia al frío, 3) en el 34% de los pacientes aparecía dolor leve después de la movilización de la extremidad, 4) en el 34% de los pacientes aparecen cambios en el crecimiento del pelo y de las uñas y 5) en el 28% de los pacientes existe una rigidez matutina en los dedos.

Otras secuelas de aparición muy frecuentes son; una menor extensión de los dedos, una pérdida de movimiento en la articulación del hombro y mano acompañada de inflamación después de su movilización y una reducción significativa en la fuerza de la extremidad.

Bibliografía

- 1.- Dunn DG. Chronic regional pain syndrome, type 1. *Aorn J* 2000;72:643-651.
- 2.- Wilson PR. Complex Regional Pain Syndrome-Reflex Sympathetic Dystrophy. *Curr Treat Options Neurol* 1999;1:466-472.
- 3.- IASP Task Force on Taxonomy. Classification of Chronic Pain. Seattle: IASP Press 1994.
- 4.- Alvarez-Lario B, Aretxabala-Alcibar I, Alegre-López J, Alonso-Valdivielso JL. Acceptance of the different denominations for

reflex sympathetic dystrophy. *Ann Rheum Dis* 2001;60:77-79.

- 5.- Wilson PR. Complex Regional Pain Syndrome-Reflex Sympathetic Dystrophy. *Curr Treat Options Neurol* 1999;1:466-472.

- 6.- Rodrigo MD, Perena MJ, Serrano P, Pastor E, Sola JL. Síndrome de dolor regional complejo. *Rev Soc Esp Dolor* 2000;7:78-97.

- 7.- Perez RS, Kwakkell G, Zuurmond WW, de Lange JJ. Treatment of reflex sympathetic dystrophy (CRPS type I): a research synthesis of 21 randomized Clinical trials. *J Pain Symptom Manage* 2001;21:511-526.

- 8.- Block F. Gabapentine therapy for pain. *Nervenarzt* 2001;72:69-77.

- 9.- Harke H, Gretenkort P, Ladleif HU, Arman S, Harke O. The response of neuropathic pain and pain in complex regional pain syndrome I to carbamazepine and sustained-release morphine in patients pretreated with spinal cord stimulation: a double-blinded randomised study. *Anesth Analg* 2001;92:488-495.

- 10.- Schurmann M, Gradl G, Wizgal I, Tutic M, Moser C, Azad S, Beyer A. Clinical and physiologic evaluation of stellate ganglion blockade for complex regional pain syndrome type I. *Clin J Pain* 2001;17:94-100.

- 11.- Mizuno J, Sugimoto S, Ikeda M, Kamakura T, Machida K, Kusume S. Treatment with stellate ganglion block, continuous epidural block and ulnar nerve block of a patient with postherpetic neuralgia who developed complex regional pain syndrome (CRPS). *Masui* 2001;50:548-551.

- 12.- Kim CT, Bryant P. Complex regional pain syndrome (type I) after electrical injury: A case report of treatment with continuous epidural block. *Arch Phys Med Rehabil* 2001;82:993-995.

- 13.- North RB, Kidd DH, Zahurak M, James CS, Long DM. Spinal cord stimulation for chronic intractable pain: experience over two decades. *Neurosurgery* 1993;32:384-395.

- 14.- Krames ES. Spinal cord stimulation: indications, mechanisms of action and efficacy. *Curr Rev Pain* 1999;3:419-426.

- 15.- Zyluk A. The sequelae of reflex sympathetic dystrophy. *J Hand Surg* 2001;26:151-154.

NEUROPATÍA DIABÉTICA

Pedro Javier Cañones Garzón

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica, evolutiva e incurable, cuyas complicaciones afectan definitivamente a la calidad de vida de quien la padece y acabarán con su vida si otro proceso intercurrente no aparece antes de que ello suceda. Un buen control metabólico de los pacientes puede paliar dichas complicaciones, aunque ni siquiera así es posible evitarlas en todos los casos.

Entre ellas, las neuropatías son las más frecuentes. Sólo el cerebro se encuentra libre de ser objeto de afectación en el conjunto del sistema nervioso. Su aparición es causa de alta morbilidad, pero su capacidad de producir mortalidad es escasa. Sus manifestaciones suelen desencadenarse en el curso de una descompensación del control metabólico, pero también son frecuentes en pacientes perfectamente controlados; en muchas ocasiones se convierten en la clínica inicial de la enfermedad.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de las neuropatías es muy variable (10-80%, según distintos autores). En estudios prospectivos se llegó a observar que su presencia en pacientes asintomáticos alcanzaba el 7,5% y que al

cabo de 25 años de evolución afectaba al 50% de los mismos.

Son muy raras en niños y adolescentes; de hecho, su presencia se correlaciona con el incremento de edad de los pacientes y con el tiempo de evolución de la enfermedad (9 años, por término medio).

Se intuye que en su desarrollo participan factores genéticos, raciales y geográficos.

Afectan a ambos tipos de diabéticos, aunque de forma muy distinta: 1,4% de los tipo 1 y 14,1% de los tipo 2.

FISIOPATOLOGÍA

Las neuropatías pueden dañar cualquier parte del sistema nervioso, excepto al cerebro. Se genera una desmielinización segmentaria, que no es específica de la diabetes mellitus, con una posterior remielinización sólo parcial y posterior degeneración de los axones.

Se estima que el proceso tiene su origen en factores genéticos, ambientales, tóxicos y metabólicos. No obstante, el principal es, con toda certeza, la hiperglucemia crónica; de hecho, los mecanismos metabólicos que han podido ser implicados están relaciona-

dos con altas cifras de glucemia mantenidas de forma persistente.

A pesar de lo anterior, en pacientes recién diagnosticados o descompensados metabólicamente, la insulinización puede ocasionar el agravamiento de neuropatías silentes o manifiestas, lo que significa que las bruscas modificaciones de la presión osmótica intracelular son el origen del deterioro de la función neuronal.

Finalmente, el déficit de insulina y la resistencia tisular a la misma dan lugar de forma persistente a una escasa disponibilidad de energía obtenida a partir de los hidratos de carbono. A ello se une que el organismo gestiona de forma inadecuada la hiperglucemia consecuente, lo que da origen a vías metabólicas aberrantes que generan tóxicos tisulares (Tabla 1).

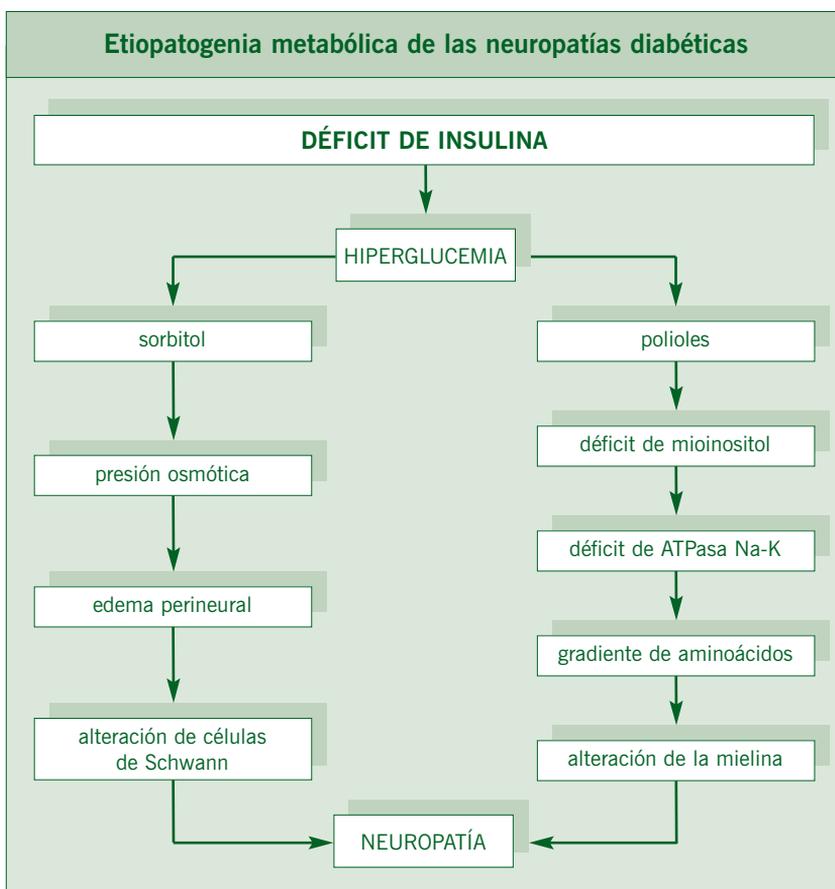


Tabla 1.

TIPOS DE NEUROPATÍAS DIABÉTICAS

Polineuropatía

Es la afectación más frecuente. Aparece sobre todo en extremidades inferiores y algo menos en las superiores.

Generalmente es bilateral, simétrica, difusa y de localización distal. Predomina la alteración sensitiva y se asocia frecuentemente a disfunción motora y autonómica.

La clínica persiste largo tiempo a pesar de que se logre el control metabólico. Aparece dolor agudo, de predominio nocturno, que se acompaña de pérdida de peso (reflejo de la intensa hipoinsulinemia); mejora con la deambulación, lo que lo diferencia del dolor de origen isquémico. Además hay parestesias y disestesias (sensación de quemazón y calambres); en ocasiones los pacientes suelen quejarse de hiperestesia en miembros inferiores.

Inicial e invariablemente se encuentra hipoestesia vibratoria; más tarde aparecen la posicional y la térmica. Se distribuyen típicamente en guante o calcetín.

Se observa hiporreflexia aquilea a la que se añade la rotuliana en casos avanzados.

En caso de afectación motora hay debilidad de músculos peroneos (dificultad para la deambulación normal) y atrofia de interóseos de las manos.

Si hay alteración del sistema autonómico se observan respuestas anómalas a los tests cardiovasculares de las funciones autonómicas y es fácil encontrar impotencia y cuadros depresivos asociados.

Neuropatía proximal simétrica

Es el segundo tipo más prevalente de neuropatía diabética. Se da en pacientes entre 50 y 70 años con enfermedad poco evolucionada y tras un periodo de pérdida de peso o hiperglucemia, lo que implica un marcado déficit de insulina; de hecho, la mejoría se produce prácticamente siempre tras instaurar tratamiento con insulina y lograr el control metabólico.

De forma súbita aparece dolor intenso en el muslo acompañado de pérdida de fuerza cuadricepsital, lo que se traduce en debilidad progresiva de caderas y miembros inferiores; a ello suele añadirse afectación de tibiales anteriores y peroneos. La debilidad muscular también puede extenderse a miembros superiores (cintura escapular; interóseos de los dedos y eminencias tenar e hipotenar).

Posteriormente se produce hiporreflexia de los músculos afectados, incluso signo de Babinsky: es importante hacer diagnóstico diferencial con patología discal y tumores espinales.

Mononeuropatía

La afectación motora genera debilidad muscular y amiotrofias; la sensitiva se manifiesta como dolores nocturnos, hiperestesia cutánea y anestesia tacto-dolorosa. Puede producirse, además, hiporreflexia o arreflexia osteotendinosa.

Pares craneales

Es muy raro que se vean dañados a la vez varios de ellos.

Lo más frecuente es la parálisis de

alguno de los oculomotores, el III especialmente, que se manifiesta como diplopia y ptosis palpebral precedidos de dolor periorbitario; nunca hay alteración de la función pupilar, ya que las fibras parasimpáticas no son dañadas. También puede afectarse el par VI y, con menor frecuencia, el IV.

La alteración del trigémino da lugar a disestesias faciales; la del par VII produce parálisis facial periférica; hay faringodinia posterior si el afectado es el glosofaríngeo y paresia vocal si lo es el vago.

La lesión de los demás pares craneales suele ser sólo parcial, lo que da lugar a trastornos visuales, auditivos o anosmia.

La evolución es buena, incluso de forma espontánea, y la recuperación es completa; no obstante, es necesario insulinar al paciente para evitar recidivas.

Neuropatía proximal asimétrica

Es característica de pacientes ancianos con mal control metabólico. Afecta al nervio femoral o a los plexos lumbares.

Se produce dolor en región anterior de muslo y rodilla, paresia de psoas y cuádriceps y arreflexia patelar.

Otras

La inflamación de los axones hace que los nervios de los pacientes diabéticos sean muy sensibles a la compresión. Por ello es frecuente el desarrollo de síndrome del túnel carpiano, que puede generar parestesias, dolor nocturno irradiado a antebrazo y atrofia de eminencias tenar e hipotenar. La recidiva es la norma, a pesar de que el

nervio mediano sea liberado mediante tratamiento quirúrgico.

La afectación de los nervios intercostales puede simular patología visceral, como colecistitis o cólico reno-ureteral.

La *caquexia neuropática* es una forma extremadamente rara que se caracteriza por una importante pérdida de peso (hasta del 60%), dolor intenso, polineuropatía generalizada y cuadro depresivo. Su desarrollo es independiente del grado de control metabólico; de hecho, la recuperación suele producirse espontáneamente.

TRATAMIENTO

En primer lugar, hay que excluir la presencia de otras causas de afectación neurológica susceptibles de tratamiento, como el consumo de drogas o alcohol o la existencia de lesiones medulares.

En segundo lugar, es básico mejorar al máximo el control metabólico, lo que conlleva en ocasiones iniciar la insulino terapia en diabéticos tipo 2 que sólo empleaban hasta ese momento hipoglucemiantes orales.

El dolor debe ser tratado inicialmente con analgésicos simples, a los que se pueden añadir antidepresivos tricíclicos a dosis bajas (imipramina, amitriptilina...), anticoliciales (fenitoína, carbamacepina...) o anestésicos locales (lidocaína, mexiletina...).

No hay que olvidar las medidas específicas, como la cinesiterapia para la recuperación muscular, el diacepam en caso de calambres y los fármacos antidepresi-

vos para el manejo de los trastornos del humor.

PREVENCIÓN

Como hemos visto, no siempre es posible evitar la presentación de la neuropatía diabética. De todos modos, la única profilaxis eficaz es mejorar y mantener el control metabólico de los pacientes, lo que coincide con las pautas de manejo y tratamiento de la diabetes mellitus:

- Medidas higiénico-dietéticas (dieta adecuada, ejercicio físico cotidiano, educación diabetológica).
- Actuación sobre los factores coadyuvantes (obesidad, hipertensión arterial, hipertrigliceridemia, hiperuricemia).
- Hipoglucemiantes orales.

- Insulina.

La hemoglobina glicosilada es un marcador fiable del grado de control metabólico de la diabetes mellitus. En pacientes sin tratamiento farmacológico su valor debe estar por debajo de 6,5 mg/dl; en los que utilizan hipoglucemiantes orales no debe ser superior a 7 mg/dl y en aquellos en que se emplee insulina podemos tolerar que no sobrepase los 8 mg/dl.

En todo caso, debemos recordar que resulta más rentable terapéuticamente lograr mejorar, aunque sea de forma mínima, todos los factores coadyuvantes implicados en la diabetes mellitus, que empeñarse en conseguir sólo unas cifras de glucemia aceptables: lo primero conducirá a lo segundo antes o después y el control metabólico consecuente será mucho más estable y duradero.

NEURALGIA POSTHERPÉTICA

Pedro Javier Cañones Garzón

Se define como dolor persistente en el territorio de un dermatoma, mantenido durante largo tiempo (más de un mes) tras la curación de una erupción vesiculosa de origen herpético.

Constituye la complicación menos evitable y más desgraciada de la infección herpética, ya que no se ha definido una pauta de tratamiento efectiva en un número suficiente de pacientes afectados. Lo cierto es que, una vez desarrollada, la neuralgia suele cronificarse y entorpecer de forma importante las actividades cotidianas de quien la sufre.

HERPES ZOSTER

Etiología

Es el resultado de la activación de un virus latente en el organismo tras haber padecido una varicela. Es muy raro en niños y bastante común en adultos.

Su incidencia aumenta con la edad y por ello es muy frecuente en ancianos, en quienes probablemente su presencia se correlaciona con la disminución progresiva del título de anticuerpos contra el virus. Ésta puede ser también la causa de la mayor afectación de pacientes con enfermedades

linfoproliferativas malignas o inmunodepresivas y de los inmunosuprimidos yatrogénicamente (transplantados, sobre todo).

Epidemiología

Afecta cada año a 125 personas por cada 100.000 en la población general. En niños la tasa anual de incidencia es de 0,5 por 1.000; en ancianos, 5-10 por 1.000. En pacientes inmunodeprimidos o con enfermedades linfoproliferativas las cifras son del 2-50%.

Se han descrito numerosos factores predisponentes: inmunosupresión (SIDA; linfomas en general, Hodgkin en particular; tratamiento con citostáticos), diabetes mellitus, tumores malignos de mama o pulmón, otras patologías (meningitis, tabes dorsal, poliomiелitis, siringomielia...).

Clínica

Aparecen dolor, parestesias y disestesia en el dermatoma afectado. Pocos días más tarde se añade una erupción vesiculosa que forma una costra al cabo de una semana y desaparece un mes después; es raro, pero puede suceder una infección herpética sin erupción vesiculosa.

La infección del sistema nervioso central (encefalomiелitis herpética) es muy

poco frecuente y suele tener un pronóstico favorable.

Cuando el dañado es el nervio facial, se producen alteraciones motoras. La infección de la rama oftálmica del trigémino conlleva complicaciones potencialmente graves: conjuntivitis, queratitis e iridociclitis; la falta de tratamiento adecuado puede dar lugar a la pérdida definitiva de la visión en el ojo afecto.

En la Tabla 1 aparece la distribución estadística de la infección herpética.

Distribución de la infección herpética	
• Torácico:	55 %
• Craneal:	25 %
• Lumbar:	14 %
• Trigeminal:	12 %
• Sacra:	3 %
• Generalizada:	1 %

Tabla 4.

Tratamiento

Es cada vez más evidente la indicación de tratamiento sistémico inmediato una vez que comienza la clínica herpética, ya que es la única forma de reducir la duración de la enfermedad y minimizar la presentación de complicaciones; no obstante, se encuentra en discusión que los antiherpéticos consigan reducir la aparición de neuralgia postherpética.

En este momento disponemos de tres fármacos de eficacia contrastada y similar a dosis equipotentes: aciclovir, famciclovir y valaciclovir.

NEURALGIA POSTHERPÉTICA

Uno de cada 10 pacientes de herpes zoster desarrolla una neuralgia postherpética. En los ancianos la probabilidad se acerca al 50% y en ellos son mayores la intensidad del dolor y la frecuencia de otras complicaciones. La diabetes mellitus y la afectación oftálmica predisponen de manera significativa a su desarrollo.

Las áreas de cicatrización de la erupción vesiculosa suelen ser hipoestésicas o, incluso, anestésicas; sin embargo, la piel

de esas zonas presenta a menudo una marcada hiperestesia.

El dolor aparece en los dermatomas afectados. Puede ser constante, de carácter urente o perforante; o bien paroxístico, de tipo lacerante o punzante. Ambos se desencadenan de forma espontánea en cualquier paciente o como consecuencia de cualquier contacto con la piel de la zona, incluso un ligero roce de la ropa.

Su tratamiento es habitualmente desconocido, ya que hasta ahora no se ha encontrado una pauta efectiva para casi ningún paciente. Suelen utilizarse analgésicos.

sicos no narcóticos, antidepresivos tricíclicos a dosis bajas y anticomiciales (carbamacepina). Otras posibilidades incluyen los bloqueos nerviosos mediante infiltraciones locales, de ganglios simpáticos o epidurales. Por último, se han utilizado otras técnicas, como el TENS, la cirugía (DREZ) y la acupuntura, con resultados muy dispares.

La neuralgia postherpética es, probablemente, el dolor neuropático menos paliable con las herramientas terapéuticas disponibles. Habrá que confiar en que cualquiera de las líneas de investigación abiertas sea capaz de desarrollar estrategias de manejo de un dolor tan incapacitante para quien lo padece.

DOLOR NEUROPÁTICO EN EL PACIENTE CON CANCER

Emilio Blanco Tarrío

INTRODUCCIÓN

El dolor es un motivo frecuente de consulta en Atención Primaria, hasta un 40-60% de los pacientes lo hacen por este motivo. Existe una gran variabilidad en su presentación: faríngeo, de oído, dental, traumático, reumatológico, oncológico, ginecológico, psicosomático, etc.

En el cáncer, los médicos de familia tienen una gran responsabilidad en la promoción de hábitos y estilos de vida saludables, la detección precoz, o los cuidados paliativos en el domicilio del paciente. Uno de los aspectos de mayor complejidad es el manejo del dolor neuropático oncológico.

El *dolor oncológico* es el dolor provocado por el cáncer o su tratamiento. La mayoría de las ocasiones es un dolor crónico, con crisis recurrentes de dolor agudo. El dolor episódico, presente hasta en un 65% de enfermos en fase terminal, es aquel que aparece como un aumento pasajero de su intensidad, de varios minutos a horas de duración.

En Medicina Paliativa, se utiliza el concepto de "dolor total", para expresar la multifuncionalidad de su experiencia, integradora de las esferas física, psíquica, social y

espiritual. El paciente y su familia constituyen la unidad global de intervención en cuidados paliativos, debiendo ser tenido en cuenta en todo el proceso.

Aproximadamente un 50% de los pacientes con cáncer presenta dolor en algún momento de su enfermedad, aumentando la prevalencia entre un 75 a 90% en los que padecen la enfermedad avanzada. En el 75% de los casos, el dolor es debido a invasión directa del tumor, en el 20%, secundario a la aplicación de la terapia (cirugía, quimioterapia, radioterapia) y hasta en un 5% de los casos el dolor no está relacionado.

Atendiendo a su *fisiopatología*, pueden definirse tres tipos de dolor: nociceptivo, neuropático y psicógeno. El conocimiento de la localización y mecanismo de producción del dolor son necesarios antes de abordar el tratamiento. En muchas ocasiones, el mecanismo es mixto.

DOLOR NEUROPÁTICO ONCOLÓGICO: DIAGNÓSTICO

El dolor neuropático oncológico es aquel que se produce por afectación de estructuras del sistema nervioso en un paciente con cáncer. Puede ser en ocasio-

nes la manifestación inicial de la enfermedad neoplásica, por ejemplo, una neuralgia trigeminal de origen tumoral o una radiculopatía por metástasis ósea en un cáncer de colon o de próstata. En otras ocasiones se trata de polineuropatías por tratamiento con quimioterapia o plexopatías por radioterapia. En el paciente con cáncer avanzado el dolor neuropático tiene un carácter frecuentemente severo e indica mal pronóstico. Está casi siempre asociado a dolor nociceptivo. Tiene gran interés, al tratarse de pacientes en cuidados paliativos que en la mayoría de los casos desearían permanecer en sus domicilios siempre que dispongan de una atención adecuada. Es imprescindible el apoyo de la familia y es muy importante la figura del cuidador principal.

Los cuadros sindrómicos de dolor neuropático que se presentan con mayor frecuencia son los siguientes:

Neuralgia glossofaríngea: Ocurre por afectación de los pares craneales IX y X. Aparece un dolor en la base de la lengua, incluso a veces en velo del paladar y conducto auditivo externo, asociado a tos irritativa, y que se desencadena por la deglución. En tumores de orofaringe o base de cráneo se puede acompañar de un cuadro sincopal.

Neuralgia trigeminal: Se trata de un dolor urente, quemante y continuo, de minutos, horas o días de duración, con paroxismos sobreañadidos y disestesias, unilateral. Puede aparecer en tumores espinocelulares faciales o en tumores intracraneales, sobre todo meningiomas. Es una neuralgia atípica, que puede diferenciarse por un comienzo y un final del paroxismo menos brusco, la persistencia

de dolor entre las crisis y la presencia de alteraciones sensitivas y otros síntomas neurológicos.

Plexopatía cervical: Se produce por compresión de las raíces cervicales C1-C3. Es un dolor lancinante y disestésico de localización retroauricular y occipital, que se irradia a mandíbula y hombro. Se presenta en tumores de cabeza y cuello.

Plexopatía braquial: Se comprimen las raíces C5-D1. Es un síndrome doloroso frecuente en pacientes con cáncer de mama, pulmón o linfomas. Su carácter es urente, con descargas paroxísticas. En pacientes con cáncer de mama y de pulmón es típica la afectación de la parte inferior del plexo, con dolor en cintura escapular, codo y parte medial del brazo, antebrazo y parestesias en 4º y 5º dedos. Los pacientes con adenopatías supraclaviculares pueden tener disestesias y dolor en primero y segundo dedos de la mano, por afectación de las raíces C5-C6. La afectación del plexo supone un riesgo aumentado de compresión medular, sobre todo si aparece un síndrome de Horner.

Plexopatía lumbosacra: Aparece en tumores abdominales o pélvicos por compresión de las raíces L1-L4 y L5-S1. Es un dolor incapacitante, que se describe como una presión intensa, rara vez urente, a veces con disestesias, paresia e incluso atrofia muscular. El plexo lumbosacro rara vez se afecta de forma completa siendo habitual el compromiso de las raíces inferiores (L4-S1) seguido de las superiores (L1-L4).

Radiculopatías: Cursan con un dolor descrito como sordo e intenso, con crisis de dolor terebrante agudo superpuesto y de

dirección centrífuga al raquis. Se agudiza con los movimientos y con maniobras de Valsalva y puede acompañarse de trastornos sensitivos (parestias, disestesias), motores (fasciculaciones, hiporreflexia, atrofia) o esfinterianos. Frecuentemente es el primer síntoma de un tumor extramedular. Las metástasis vertebrales pueden provocar simultáneamente múltiples radiculopatías próximas. El conocimiento de la topografía radicular permitirá establecer las raíces afectadas.

Polineuropatías: En pacientes oncológicos las polineuropatías suelen ser paraneoplásicas o secundarias a toxicidad por quimioterapia. La paraneoplásica es sensitiva o sensitivo-motora, simétrica y de predominio distal. La secundaria a quimioterapia cursa como una polineuropatía simétrica, sensitivo-motora y dosis dependiente, con parestias dolorosas e hiporreflexia. Es un dolor que afecta sobre todo a manos y pies, y particularmente frecuente con vincristina, taxol y cisplatino.

Síndrome postmastectomía: Consiste en un dolor tirante, constrictivo y quemante, en la cara posterior del brazo, axila y pared torácica anterior, que se incrementa con la movilización.

Síndrome doloroso secundario a disección radical del cuello: Es un dolor provocado por la sección de los nervios cervicales, asociado a sensación de quemazón y opresión alrededor del cuello, así como a disestesias regionales. Además aparecen síntomas musculares en cuello y hombro homolateral.

Síndrome de compresión medular espinal: Es una urgencia médica, producida por el estrangulamiento de la medula espinal por invasión tumoral.

Es más frecuente en las metástasis vertebrales de los tumores de pulmón, mama, próstata y linfomas. La médula dorsal es la más afectada (80% de los casos), seguida de la lumbar y cervical. Hay dolor vertebral de días, semanas, o meses antes, seguido o apareciendo simultáneamente dolor radicular en extremidades inferiores intenso y continuo, déficit motor, alteraciones sensitivas y esfinterianas. Si la lesión es alta (C1-C3) puede ocurrir tetraplejía. Los pacientes se encuentran mejor acostados, pero cualquier movimiento provoca un dolor intenso que impide su incorporación. Sin tratamiento tiene una evolución irreversible hacia la parálisis y la pérdida de control de esfínteres.

El diagnóstico del dolor neuropático en el paciente con cáncer avanzado no difiere del guión básico de *valoración* de un paciente con una enfermedad neoplásica incurable, e incluye los siguientes pasos:

1. Anamnesis, con historia oncológica y psicosocial
2. Exploración física y pruebas complementarias. Se realizará siempre una exploración neurológica básica, indagando sobre la presencia de sensaciones extrañas y desagradables en la piel, la aparición de "descargas" paroxísticas y/o dolor referido como quemante o lancinante. La exploración de la sensibilidad de la piel se puede realizar con instrumentos simples como un paño de algodón y una aguja de fino calibre.
3. Evaluación del dolor atendiendo a su localización, tipo fisiopatológico, medición por Escala Analógico Visual y entrevista clínica.

DOLOR NEUROPÁTICO ONCOLÓGICO: TRATAMIENTO

Siempre hay que considerar el tratamiento curativo o en su caso el paliativo con cirugía, quimioterapia, radioterapia y hormonoterapia. En un paciente en *cuidados paliativos* la estrategia terapéutica tiene que ser global y debe comprender de manera integral todos los aspectos del enfermo neoplásico avanzado. El dolor epiléptico, las metástasis óseas, el dolor neuropático y los desórdenes psíquicos o adictivos son factores de mal pronóstico.

La respuesta al tratamiento puede estar condicionada por la tolerancia a la analgesia y la toxicidad de los opioides. Una adecuada estrategia terapéutica puede facilitar un mejor control y manejo del dolor oncológico. No obstante, de un 5 a 15% de los pacientes tendrán una respuesta insuficiente y deberán ser remitidos a las unidades especializadas del dolor.

Se propondrán medidas farmacológicas y no farmacológicas:

1. MEDIDAS FARMACOLÓGICAS

Consiste en la administración de medicamentos según las recomendaciones de la escalera analgésica de la OMS. Se compone de tres peldaños, secuenciales según la intensidad del dolor y la respuesta del paciente. Se utilizan analgésicos, co-analgésicos y/o coadyudantes y fármacos que previenen y tratan los efectos secundarios de los opiáceos.

Los *criterios* que hay que tener en consideración para el buen uso de los fármacos son los siguientes:

- Conocer la farmacología clínica del medicamento prescrito y las dosis equianalgésicas con otros fármacos
- Elegir una vía de administración que logre el máximo efecto analgésico y reduzca al mínimo los efectos secundarios
- Administración pautada a intervalos regulares, anticipándose siempre a la aparición del dolor
- Combinar adecuadamente los fármacos, intentando conseguir analgesia aditiva, con mínimos efectos secundarios:
 - no utilizar dos fármacos opiáceos conjuntamente
 - la combinación de una dosis terapéutica óptima de un AINE con un opiáceo proporciona una eficaz analgesia aditiva
 - administrar siempre dosis de rescate en caso de necesidad
- Reevaluar continuamente los medicamentos, dosis y respuesta del paciente

Fármacos del primer escalón: AINES

Son útiles en el dolor leve-moderado. Son muy eficaces en el dolor óseo metastásico. Pueden producir efectos adversos de tipo digestivo. Cuando hay dolor neuropático asociado se combinarán con fármacos co-analgésicos y/o coadyudantes.

Fármacos del segundo escalón: OPIOIDES DEBILES

Pueden ser asociados o no a los anteriores y a los co-analgésicos y/o coadyudantes. Los más utilizados son la codeína, la dihidrocodeína y el tramadol.

Fármacos del tercer escalón: OPIOIDES POTENTES

Pueden ser asociados a no opioides y a co-analgésicos y/o coadyudantes. Son útiles en el dolor moderado a intenso. Los más usados son la morfina y el fentanilo.

Hay circunstancias en las que procede cambiar a un opioide distinto al que se estaba utilizando. Puede ser por toxicidad o tolerancia excesiva. Es la *rotación de opioides*. Para ello es preciso conocer las equivalencias analgésicas entre los disponibles. El fármaco utilizado en el nivel hospitalario es la metadona.

Hay que derivar al paciente a la *Unidad de Tratamiento del Dolor* de referencia cuando sea insuficiente la respuesta terapéutica o aparezcan signos de toxicidad. Los tratamientos utilizados dependerán de la expectativa de vida del paciente. Si es superior a tres meses, se indicará la administración espinal de opioides u otros tratamientos invasivos. En caso de una expectativa menor, son preferibles las vías de administración subcutánea con bombas de infusión y analgesia controlada por el paciente (PCA). Este tipo de tratamiento puede ser realizado en el domicilio del paciente.

Los *efectos secundarios* más frecuentes de los opioides son el estreñimiento, las náuseas y/o vómitos, la sedación, y la boca seca. Hay que prevenir la aparición del estreñimiento desde el inicio del tratamiento, utilizando laxantes. Los vómitos

pueden ser tratados con metoclopramida o haloperidol

Los *fármacos co-analgésicos* son medicamentos que se utilizan para el alivio del dolor solos o asociados con analgésicos, pero no clasificados como tales. Son importantes en el dolor neuropático. Los *fármacos coadyudantes* tratan síntomas que acompañan al dolor, como el insomnio, la ansiedad y la depresión.

Los más utilizados son los siguientes:

- *Antidepresivos*: El fármaco de elección es la Amitriptilina, 25mg cada 24 horas de inicio, preferentemente en dosis nocturna. Las dosis se incrementarán progresivamente hasta un máximo de 150mg/día. Se emplea en dolor neuropático disestésico y en el tratamiento de la depresión. El efecto analgésico ocurre en dosis más bajas que las antidepresivas. Entre sus efectos secundarios aparecen estreñimiento y boca seca. También retención de orina, visión borrosa y confusión. Otros antidepresivos como la maprotilina pueden ser también de utilidad. Los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina son fármacos válidos en el tratamiento de la depresión asociada a la enfermedad cancerosa, sin embargo no hay todavía estudios concluyentes sobre su indicación en el tratamiento del dolor neuropático oncológico.
- *Anticonvulsivantes*: Son eficaces en el dolor neuropático, preferiblemente paroxístico y lancinante. Los más empleados son la carbamacepina y la gabapentina. Sus efectos secundarios, aunque escasos, son la somnolencia,

las náuseas y la sensación de inestabilidad. Este último fármaco tiene la ventaja de no precisar monitorización periódica. En la terapia del dolor neuropático se emplea también el clonacepán, anticonvulsivante benzodiacepínico.

- **Corticoides:** Son utilizados en dolor neuropático o mixto (metástasis vertebrales y radiculopatías, compresión medular). Puede usarse la dexametasona, la metil-prednisolona o la prednisona, preferentemente a dosis bajas, excepto en la compresión medular.
- **Benzodiacepinas:** son utilizadas para el tratamiento de la ansiedad(diacepán) y el insomnio(diacepán, loracepán). También se emplean para eliminar los espasmos musculares(diacepán). Para la sedación es útil el midazolán. El diacepán se utiliza por vías oral y rectal, el loracepán por vías oral y sublingual y el midazolán por vía subcutánea. Sus efectos adversos son ataxia, disartria, dificultad para la coordinación y la excesiva sedación. La supresión brusca produce síndrome de abstinencia.
- **Neurolépticos:** Tienen indicación en la agitación, vómitos y dolor neuropático. La levopromacina supone una alternativa a los antidepresivos en el dolor por tenesmo rectal, la clorpromacina es útil en el hipo persistente, y el haloperidol, es ayudante en el síndrome de compresión gástrica por hepatomegalia o masas tumorales. Es también el neuroléptico de elección en los vómitos. Entre sus efectos indeseables figuran las alteraciones psíquicas,

la hipotensión ortostática, el extrapiramidalismo y el síndrome hipertérmico maligno.

- **Bifosfonatos:** Clodronato y Pamidronato, indicados en el dolor refractario por metástasis óseas.

2. MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

La *intervención psicosocial* al paciente y su familia es fundamental para conseguir un control eficaz del "dolor total". Los principios básicos de este tipo de intervenciones son preservar la autoestima, mejorar la comunicación con el paciente y la familia, evitar la "conspiración de silencio", prestar una adecuada atención espiritual y garantizar la accesibilidad permanente a los cuidados.

Algunas *medidas físicas* pueden ser empleadas para el alivio del dolor oncológico. Entre ellas, la Estimulación Nerviosa Transcutánea, TENS, los masajes, o las técnicas de relajación.

CONCLUSIONES

En el paciente con cáncer, los medicamentos que reúnen mayor evidencia científica en el tratamiento del dolor neuropático son los antidepresivos tricíclicos y los anticonvulsivantes como la carbamacepina y la gabapentina.

En Medicina Paliativa, las estrategias de diagnóstico y tratamiento no difieren del guión básico de valoración de un paciente con enfermedad neoplásica avanzada e incurable. Los medicamentos co-analgésicos y coadyudantes asociados a AINES y/o

opiáceos tendrán un protagonismo especial, sobre todo los antidepresivos, los anti-convulsivantes, y los corticoides.

Bibliografía

1. Gómez-Batiste X. "Cuidados paliativos en Oncología". Ed. Jims. Barcelona. 1996

2. Casado A. Síndromes clínicos del dolor en pacientes con cáncer. Revisión en *Cáncer*. Supl. 3. Vol. 13. pp. 5-17. Ed. Aran. Madrid. 1999

3. Vara Hernando F. Protocolos en Medicina Paliativa. Centro Regional de Medicina Paliativa y Tratamiento del Dolor. Junta de Castilla y León. Consejería de Sanidad y Bienestar Social. Ed. BN Comunicación. Valladolid. 1999

4. Muriel C; Madrid J, L. Estudio y tratamiento del dolor agudo y crónico. Ed. Aran. Madrid. 1995

5. Blanco Tarrío E. Dolor Oncológico(II): Evaluación y estrategia terapéutica. En Blanco E. Atención al Paciente Terminal. Ed SEMFyC y SEMERGEN. 2001: 29-38

6. Merskey H, Bogduk N, Classification of chronic pain: description of chronic pain syndromes and definition of pain terms. Task force on taxonomy. 2nd ed. Seattle: IASP Press; 1994

7. Astudillo W, Mendinueta C, Astudillo E, Gabilondo S. Principios básicos para el control del dolor total. *Rev. Soc. Esp. Dolor* 1998; 6: 29-40

8. Murillo E. Incidencia, prevalencia y etiología del dolor. En Gómez-Batiste X, Planas Domingo J, Roca Casas J, Viladiu Quemada P. Cuidados Paliativos en Oncología. Barcelona: Editorial Jims; 1996. p. 129-131

9. Domínguez Fernández S., López Martín J.A., Rodríguez Lescure A. Compresión medular. Diagnóstico y tratamiento. *Rev. cáncer*. Vol. 15(1) 26-32, 2001

10. Zech DF, Grond S, Lynch J, Hertel D, Lehmann KA. Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: a

10-year prospective study. *Pain* 1995 Oct; 63(1): 65-76

11. Grond S, Radbruch L, Meuser T, Sabatowski R, Loick G, Lehmann KA. Assessment and treatment of neuropathic cancer pain following WHO guidelines. *Pain* 1999 Jan; 79(1): 15-20

12. Muriel C, Madrid JL. Control farmacológico. En: Muriel M, Madrid JL Consideraciones en torno al tratamiento farmacológico del dolor. 1993: p.93-165

13. Eisenberg E, Berkey CS, Carr DB, Mosteller F, Chalmers T. Efficacy and safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs for cancer pain: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 1994 Dec; 12(12): 2756-65

14. Mercadante S, Casuccio A, Agnello A, Pumo S, Kargar J, Garofalo S. Analgesic effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cancer pain due to somatic or visceral mechanisms. *J Pain Symptom Manage* 1999 May; 17(5): 351-6

15. Dhaliwal HS, Sloan P, Arkinstall WW, Thirlwell MP, Babul N, Harsanyi Z, Darke AC. Randomized evaluation of controlled-release codeine and placebo in chronic cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1995 Nov; 10(8): 612-23

16. Grond S, Radbruch L, Meuser T, Loick G, Sabatowski R, Lehmann KA. High-dose tramadol in comparison to low-dose morphine for cancer pain relief. *J Pain Symptom Manage* 1999 Sep; 18(3): 174-9

17. Bono AV, Cuffari S. Effectiveness and tolerance of tramadol in cancer pain. A comparative study with respect to buprenorphine. *Drugs* 1997; 53 Suppl 2: 40-9

18. Rico M.A., Cura M.A., Harbst H., Palominos A., Figueroa M.y Kramer V. Evaluación de tramadol como un opioide alternativo a la codeína en el segundo peldaño de la escalera analgésica de la OMS. *Rev.Soc.Esp.Dolor*; 2000 Ago-Sep; 7: 345-353

19. Expert Working Group of the European Association for Palliative Care. Morphine in cancer pain: modes of administration. *British Medical Journal* 1996; 312: 823-826

20. Finn JW, Walsh TD, MacDonald N, Bruera E, Krebs LU, Shepard KV. Placebo-blinded

ded study of morphine sulfate sustained-release tablets and immediate-release morphine sulfate solution in outpatients with chronic pain due to advanced cancer. *J Clin Oncol* 1993 May; 11(5): 967-72

21. Kalso E, Heiskanen T, Rantio M, Rosenberg PH, Vainio A Epidural and subcutaneous morphine in the management of cancer pain: a double-blind cross-over study. *Pain* 1996 Oct; 67(2-3): 443-9

22. Bruera E, Belzile M, Neumann CM, Ford I, Harsanyi Z, Darke. A Twice-daily versus once-daily morphine sulphate controlled-release suppositories for the treatment of cancer pain. A randomized controlled trial. *Support Care Cancer* 1999 Jul; 7(4): 280-3

23. Sloan PA, Moulin DE, Hays H A clinical evaluation of transdermal therapeutic system fentanyl for the treatment of cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1998 Aug; 16(2): 102-11

24. Donner B, Zenz M, Tryba M, Strumpf M Direct conversion from oral morphine to transdermal fentanyl: a multicenter study in patients with cancer pain. *Pain* 1996 Mar; 64(3): 527-34

25. Portenoy RK, Payne R, Coluzzi P, Raschko JW, Lyss A, Busch M et al. Oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) for the treatment of breakthrough pain in cancer patients: a controlled dose titration study. *Pain* 1999 Feb; 79(2-3): 303-12

26. Torres L.M., Calderón E, Rey R.M.: Fentanilo transdérmico(DurogesicR): características farmacológicas y aplicación clínica. *Rev.Soc.Esp.Dolor* 1999; 6: 121-131

27. McQuay HJ, Carroll D, Glynn CJ Dose-response for analgesic effect of amitriptyline in

chronic pain. *Anaesthesia* 1993 Apr; 48(4): 281-5

28. Trelis J, Lozano A, Argimon J, Gómez-Batiste X. Fármacos coanalgésicos y coadyudantes. En: Gómez-Batiste X, Planas Domingo J, Roca Casas J, Viladiu Quemada P, editores. *Cuidados Paliativos en oncología*. Barcelona: Editorial Jims S.A.; 1996: 175-183

29. Ernst DS, Brasher P, Hagen N, Paterson AH, MacDonald RN, Bruera E A randomized, controlled trial of intravenous clodronate in patients with metastatic bone disease and pain. *J Pain Symptom Manage* 1997 Jun; 13(6): 319-26

30. Cascinu S, Graziano F, Alessandroni P, Ligi M, Del Ferro E et al. Different doses of pamidronate in patients with painful osteolytic bone metastases. *Support Care Cancer* 1998 Mar; 6(2): 139-43

31. Weinrich SP, Weinrich MC. The effect of massage on pain in cancer patients. *Appl Nurs Res* 1990 Nov; 3(4): 140-5

32. Sloman R, Brown P, Aldana E, Chee E The use of relaxation for the promotion of comfort and pain relief in persons with advanced cancer. *Contemp Nurse* 1994 Mar; 3(1): 6-12

33. McGrath PA Development of the World Health Organization Guidelines on Cancer Pain Relief and Palliative Care in Children. *J Pain Symptom Manage* 1996 Aug; 12(2): 87-92

34. Grupo de cuidados paliativos de la SEMFYC(Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria). Atención a la fase agónica. En SEMFYC editores. *Recomendaciones en cuidados paliativos*. Barcelona: editorial EdiDe; 1998: 81-94

MIEMBRO FANTASMA.- TRATAMIENTO REHABILITADOR

Pedro Fenollosa.; Antonio Miguel Hernández Royo

SÍNDROMES POSTAMPUTACIÓN

Conocer los diferentes síndromes postamputación es importante sobre todo para contemplar el enfoque terapéutico que es diferente para cada uno de ellos.

Los avances en el conocimiento de los mecanismos pato-fisiológicos de estos síndromes que se conocen desde la antigüedad, pero hasta el decenio pasado han sido difíciles de explicar y la mayoría de las veces se pensaba solo en trastornos psicológicos que si bien existen y como en la depresión son capaces a largo plazo de modificar estructuras, han significado un gran avance para las posibilidades terapéuticas.

Cuales son estos Síndromes:

- Sensación fantasma no dolorosa que se presenta en prácticamente todos los amputados y que desaparecen con el tiempo, generalmente entre 1-2 años.
- Dolor de miembro fantasmas presente en el 70% de los casos (Bloomquist T. 2001), es decir dolor de un segmento ausente del cuerpo, puede prolongarse más allá de 5 años después de la cirugía.

- Dolor del muñón de amputación, presente entre el 15%-75% de los casos.
- Dolor lumbar, más frecuente en amputados de miembro inferior que en lumbalgias de un grupo control (Smith, 1999).

CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL DOLOR FANTASMA EN AMPUTADOS

Aunque tiene variaciones individuales, hay algunas características que son comunes:

- Puede ser experimentado cuando se pierde cualquier parte del cuerpo (ojos, brazos, genitales, recto, mamas, etc.)
- Su incidencia e intensidad parece estar relacionada con la intensidad y duración del dolor antes de la amputación. De hecho los autores describen (Bloomquist T, 2001) que cuando el dolor de preamputación ha sido tratado con una analgesia preventiva eficaz, hay menos dolor de miembro fantasma. Debido a la dificultad del tratamiento en etapas posteriores, se reco-

mienda sea en etapas iniciales y aún mejor prevenirlo, proporcionando un intervalo libre del dolor en el preoperatorio.

- No hay variaciones relacionadas con la edad y el sexo.
- El dolor puede ser percibido de una manera suave o intensa que limite la vida del paciente. Frecuentemente se describe como sensación de quemazón o dolor lancinante. Generalmente tiende a disminuir con el tiempo, pero también puede aumentar.

CAMBIOS NEURONALES EN EL DOLOR DEL MIEMBRO FANTASMA

- **A nivel periférico.-** Hay una sensibilización de los nociceptores periféricos, incrementándose la sensibilidad a diferentes estímulos mecánicos y mediadores químicos así como una excitación espontánea del receptor.

Hay además una regeneración axonal

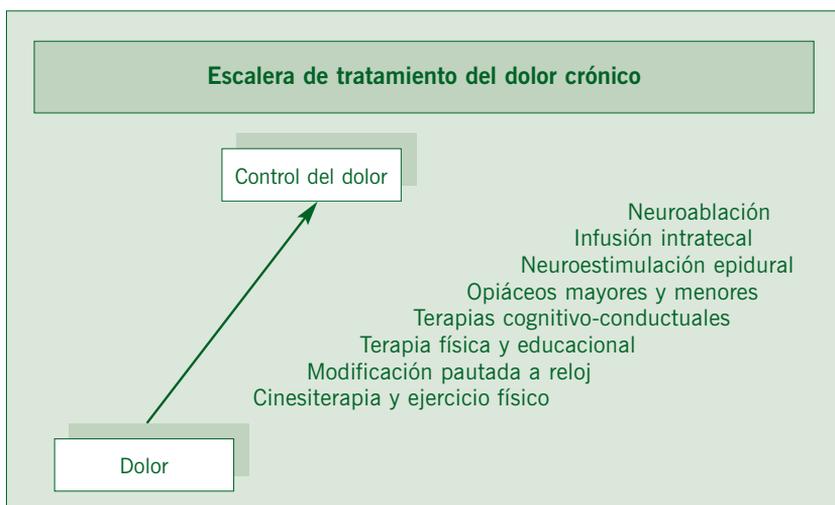
con transmisiones efápticas con inputs nociceptivos desde receptores no nociceptivos.

También hay una proliferación de canales alfa adrenérgicos, implicando al sistema nervioso comprensivo en este tipo de dolor neuropático.

- A nivel central hay cambios desaférentivos en el asta posterior a nivel de los somas neuronales; cambios bioquímicos en las dendritas; un crecimiento anómalo de los brotes neuronales y una remodelación sináptica. Estos mecanismos de neuroplasticidad pueden ser generadores de dolor espontáneo.

Tratamiento del dolor del muñón y del dolor fantasma

Hay una gran variedad de tratamientos, encontrándose cerca de 70 (Sherman, Loesser y Davis) diferentes cuya eficacia no ha sido establecida pero que no alcanza más allá del 50%-60% de los pacientes. Por lo tanto la prevención debería ser considerada como un acercamiento más racional.



a.- Tratamiento del dolor del muñón.-

Es un dolor que se debe normalmente a un problema local del propio muñón; puede ser focal o difuso y asociarse o disparar el dolor de miembro fantasma. Puede ser provocado por estimulación o por problemas emocionales y favorecer la aparición de mioclonias del muñón.

Como factores etiológicos distinguimos: El neuroma de amputación, las lesiones articulares o de tejidos blandos del muñón, una isquemia local, la aparición de una distrofia simpático-refleja, la existencia de exostosis óseas u osificaciones para-articulares y el más común de todos como un acoplamiento inadecuado de la prótesis que provoca el llamado síndrome de la interfase encaje-muñón.

- Educación del paciente que precisa conocer cuales son las sensaciones que va a percibir y de los cuidados de su muñón.
- Realizar un plan de rehabilitación adecuado, a ser posible antes del pre-operatorio especialmente en las amputaciones de etiología vascular.
- El tratamiento específico dependerá de la etiología del dolor.

2. Tratamiento farmacológico

El empleo de analgésicos, salicilatos, antiinflamatorios no esteroideos, agentes tópicos como la capsaicina, tramadol y opioides debidamente regulados siguiendo

Dolor del muñón
<ul style="list-style-type: none"> 1.- Tratamiento general 2.- Tratamiento farmacológico 3.- Tratamiento quirúrgico

1. Tratamiento general

- La prevención es uno de los métodos más eficaces para controlar el dolor en el muñón de amputación. En primer lugar es prioritario la elección del nivel y tiempo de amputación. En la técnica quirúrgica debe contemplarse una buena remodelación del muñón, evitando las contracturas y flexos.
- La problemática interfase prótesis-muñón obliga a mantenerlo en las mejores condiciones higiénicas y ser muy cuidadosos con el acoplamiento protésico.

la rutina de la escala de la OMS es la pauta habitual. En el caso de distrofia refleja se utilizan los bloqueos del simpático y la calcitonina por vía oral o intramuscular.

3. Tratamiento quirúrgico

- Solo se contemplará en tres supuestos:
- Remodelamiento del muñón
 - Reamputación proximal si se presenta una isquemia posterior.
 - En el caso de la existencia de un neuroma, aunque previamente deben

practicarse infiltraciones locales de anestésicos, fenol o alcohol. En caso de persistir el dolor, además de la excisión del neurinoma se practicará un aislamiento en músculo o hueso o una anastomosis centro-central.

b.- Tratamiento del dolor fantasma

calcitonina intravenosa puede ser un tratamiento eficaz (Pared GC, Heyneman. 1999); la administración intravenosa de calcitonina durante 10 días evitó el dolor fantasma que persistió en exámenes posteriores a los 3, 6, 12 meses (Simanski C, et al, 1999). A veces pueden existir fenómenos de hipersensibilidad que disminuyen con el

Dolor de miembro fantasma: Tratamiento
1.- Tratamiento farmacológico
2.- Terapia Física
3.- Abordajes psicológicos
4.- Intervenciones educativas
5.- Técnicas invasivas

1.- Tratamiento farmacológico.- Los estudios controlados sobre el tratamiento farmacológico del muñón fantasma, son escasos y con amplia variabilidad según los individuos, sin embargo los antidepresivos, anticonvulsivantes y gabapentina, proporcionan analgesia en pacientes con dolor neurogénico. La terapia combinada de dos o tres fármacos de los descritos, probablemente alivia el dolor y mejora el ritmo del sueño.

El sulfato de morfina oral ha sido probado en series a doble ciego (Huse E, Larbig W, Flor H, Birmaumer N. 2001). La intensidad del dolor es controlada mediante la escala analógica del dolor. El tratamiento se prolongó durante 1 año. La reducción del dolor se obtuvo en el 42% de los pacientes. En tres de ellos tras estudio por la imagen se evidencia un inicio de reorganización cortical. A pesar de esto deben estudiarse en series más largas de pacientes.

La administración de una o dos dosis de

empleo de calcitonina intranasal que puede prolongarse en el tiempo; sin embargo esta pauta adolece de estudios suficientes (Spigset O, et al. 1993).

2.- Terapéutica Física y de Rehabilitación en el dolor de miembro fantasma.- En estudios sobre amputados vasculares y traumáticos por encima y debajo de rodilla se evidencia sensación de miembro fantasma en el 80% de los casos y dolor de miembro fantasma en el 75%. Pero solo en el 20% de pacientes el dolor fantasma había perjudicado la rehabilitación (Houghthon A. Nicholls G, et al 1994).

La estimulación eléctrica transcutánea (TENS) reduce escasamente la intensidad del dolor; medida por la escala de McGill (Katz J, Melzack R. 1991) y al mismo tiempo corrobora que la disminución del dolor no ha sido mediada por factores emocionales, al no variar las posiciones de humor, somnolencia y ansiedad.

La terapia del movimiento inducido ha sido utilizada en el dolor neuropático del paciente hemipléjico y en fracturas de cadera con buenos resultados, demostrándose con técnicas de imagen el aumento de corteza cerebral del área motora.

El ejercicio físico y la marcha con carga del paciente amputado mejora la sensación de dolor fantasma. Weis T, et al, en un estudio en 1999 estudiaron este proceso en dos series de protetizados, una con prótesis estética sin apoyo y otra con prótesis funcional; los resultados fueron de mejoría significativa en la segunda serie.

Los pacientes amputados quedan con un esquema de marcha muy deteriorado que puede verse incrementado por rigideces o deformidades del muñón. Técnicas de relajación, de retroalimentación y de facilitación muscular propioceptiva disminuyen el dolor y mejoran la calidad del tratamiento rehabilitador.

En el tratamiento de la sensación de miembro fantasma se ha valorado el efecto positivo de las intervenciones educativas de los pacientes amputados que puede trasladarse al tratamiento del dolor del miembro fantasma.

3.- Tratamiento del dolor fantasma con técnicas invasivas.- El bloqueo simpático epidural continuo, la electroestimulación medular, la infusión intratecal de fármacos, la terapia electroconvulsiva y el uso de los derivados del cannabis son métodos terapéuticos cada vez más utilizados sobre todo en casos de dolor fantasma grave.

Bibliografía

Carroll D, joint C, Maartens N, Shlugman D, Stein J, Aziz TZ. Motor cortex stimulation for chronic neuropathic pain: a preliminary study of 10 cases. *Pain*. 2000 Feb;84(2-3):431-7. PMID: 10666551 (PubMed-indexed for MEDLINE)

Ehde DM, Czerniecki JM, Smith DG, Campbell KM, Edward WT, Jensen MP, Robinson LR. Chronic phantom sensations, phantom pain, residual limb pain, and other regional pain after lower limb amputation. *Arch Phys Med Rehabil*. 2000 Jul-Aug;2481(8):1039-44. PMID: 10943752 (PubMed-indexed for MEDLINE)

Mortimer CM, Steedman WM, McMillan IR, Martin DJ, Ravey J. Patient information of phantom limb pain; a focus group study of patient experiences, perceptions and opinions. *Health Educ Res*. 2002 Jun;17(3):291-304. PMID: 12120845 (PubMed-in process)

Conclusiones

- El dolor neuropático postamputación es muy frecuente
- La etiología es multifactorial
- Es importante diferenciar entre dolor fantasma y dolor de muñón de amputación
- Su fisiopatología es compleja (neuroplasticidad)
- Se requieren más estudios terapéuticos randomizados
- El tratamiento precoz, combinado, multidisciplinar y educacional es el que ofrece mejores resultados.

Ramazanov R, Dreval ON, Akatov OV, Zaretsky AA. Ultrasound microneurosurgery. *Neurol Res.* 1999 Jan;21(1):73-6. PMID: 10049059 (PubMed-indexed for MEDLINE)

Sharon M Weinstein, MD Phantom Limb Pain and Related Disorders. *Neurologic Clinics.* 1998 Nov 16 (49):919-35

Simanski C, Lempa M, Koch G, Tiling T, Neugebauer E. (Therapy of phantom pain with salmon calcitonin and effect on postoperative patient satisfaction) *Chirurg.* 1999 Jun;70(6):674-81. Review. German PMID: 10427454 (Pub-Med-indexed for MEDLINE)

Smith DG, Ehde DM, Legro MW, Reiber GE,

del Aguila M, Boone DA. Phantom limb, residual limb, and back pain after lower extremity amputations. *C Orthop.* 1999 Apr;(361):29-38 PMID: 10212593 (PubMed-indexed for MEDLINE)

Taub E, Uswatle G, Pidikiti R. Constraint-Induced Movement Therapy: a new family of techniques with broad application to physical rehabilitation-a clinical review. *J Rehabil Res Dev.* 1999 Jul; 36(3):237-51. Review. PMID: 10659807 (Pub-Med-indexed for MEDLINE)

Wall GC, Heyneman CA. Calcitonin in phantom limb pain. *Ann Pharmacother.* 1999 Apr;33(4):499-501. Review. PMID: 10332543 (Pub-Med-indexed for MEDLINE)

DOLOR NEUROPÁTICO DESDE LA MEDICINA DE URGENCIAS

Guillermo E. Burillo Putze

INTRODUCCIÓN

No es de extrañar que, siendo el dolor en síntoma más frecuente de enfermedad, constituya el motivo más frecuente de consulta en urgencias. Se calcula que, sólo en las Servicios de Urgencias Hospitalarios, entre el 50 y el 80% de los pacientes que se atienden, han acudido por dolor. Cuando diferenciamos además entre urgencia subjetiva y urgencia objetiva, la presencia de dolor en el primer grupo llega al 90%¹ No obstante, en nuestro conocimiento, no existen estudios específicos sobre incidencia y manejo del dolor neuropático en Urgencias.

El tratamiento apropiado del dolor y la ansiedad secundaria constituye la mayor proporción del tiempo de trabajo en el ámbito de las urgencias. La mayoría de los estudios existentes hasta el momento indican que se trata de forma incorrecta y pobre el dolor. La razón habitual esgrimida para ello son el miedo a los efectos adversos –depresión respiratoria con dosis altas-, y los problemas derivados de la adicción a los mismos². Urgencias no deja de ser por tanto otro lugar donde la oligoanalgesia está presente, sobre todo en pacientes con dificultades idiomáticas, ancianos, sujetos con deterioro neurológico/cognitivo impor-

tante, y por supuesto con dolor neuropático³.

ASISTENCIA AL DOLOR

El S^o de Urgencias ofrece indudables ventajas en el manejo y tratamiento del dolor, conocidas muy bien tanto por la población, como por los profesionales sanitarios:

- *Accesibilidad*: Asistencia permanente, con coste cero, próxima al paciente y de disponibilidad inmediata, sin necesitar citas previas, etc. Ésta característica está presente tanto en los Servicios de Urgencias Hospitalarios como en los Dispositivos de Urgencias de Atención Primaria.
- *Tecnología*: Existencia, en los Servicios de Urgencias Hospitalarios fundamentalmente, de medios diagnósticos de alta tecnología, disponibles prácticamente de forma ininterrumpida, que aumenta las expectativas de diagnóstico y curación del paciente. La disponibilidad de sistemas de monitorización, permiten también el uso de fármacos y técnicas con mayor frecuencia que en otros niveles asistenciales.

- *Recursos humanos:* Presencia de diferentes médicos especialistas que pueden tratar el proceso del paciente sin demora, así como de personal de enfermería suficiente y adecuadamente entrenado para usar de forma rápida la vía endovenosa. El paciente en su necesidad de aliviar su proceso, intenta buscar aquellos especialistas a los que tiene su acceso diferido por listas de espera, localización geográfica, etc.
- *Terapéuticos:* Frente a otros niveles asistenciales, existe una disponibilidad inmediata de fármacos, generalmente con escasa restricción económica y terapéutica en cuanto a su uso.

se ha observado como incluso en el dolor agudo, los tiempos de administración de medicación son muy superiores a los establecidos en los estándares científicos nacionales⁵.

En el dolor crónico neuropático (Tabla 1), existe el problema de que se ha relegado en urgencias, al priorizarse la atención a los procesos agudos y los potencialmente vitales⁶. Es por ello que las anteriores ventajas pueden no siempre coincidir con el beneficio potencial de éstos pacientes, a lo que se suma su especial tipología, y la conocida dificultad de tratamiento. Determinadas condiciones ambientales, de presión asistencial, espacio e intimidad⁷, pueden contribuir a un manejo inadecuado del dolor en las urgencias².

Dolor Neuropático	
Neuralgias faciales: <ul style="list-style-type: none"> • Trigémino • Glossofaríngeo 	Compresión nerviosa: <ul style="list-style-type: none"> • Radiculopatías • Neuropatía por atrapamiento
Neuropatías metabólicas: <ul style="list-style-type: none"> • Diabética • B₁₂ 	Neuralgia postherpética
	Distrofia simpática refleja
	Sd miembro fantasma

Turturro MA, Paris PM. Chronic pain syndromes. 2001.

Tabla 1.

Pese a estas ventajas, existe un abordaje poco favorable del dolor, tanto en cuanto a la administración de los fármacos adecuados (POTENCIA Y CANTIDAD) como a su vía de administración –uso importante de la vía intramuscular frente a la endovenosa- (CALIDAD). También se constatan retrasos asistenciales y terapéuticos (POSOLOGÍA)⁴. Así, en un reciente estudio

Sin embargo, tanto en las crisis de dolor agudo como en los casos en los que el paciente con dolor neuropático no encuentra respuesta a su cuadro, los Servicios de Urgencias pueden servir para inicialmente eliminar el dolor, el sufrimiento, orientar el tratamiento junto con el Médico de Familia, e incluso derivarlos hacia Unidades del Dolor, de Cuidados Paliativos, Neurología,

Rehabilitación, Oncología, Reumatología, etc.

TERAPÉUTICA

Es fundamental recordar en cuanto a la actitud en Urgencias que, en situaciones de colapso asistencial, es importante priorizar el alivio del dolor frente al diagnóstico, lo cual mejorará la calidad de la asistencia, al disminuir el sufrimiento del paciente. Con los medios diagnósticos actuales, diferir la analgesia hasta obtener el tratamiento definitivo no parece adecuado ni justificado¹.

El arsenal terapéutico en urgencias, sobre todo en el ámbito hospitalario, puede cubrir la mayoría de las líneas de ataque de éstos procesos (Tabla 2)². El Médico de Urgencias debe tener presente el beneficio relativo de los fármacos opioides en determinados casos, y la probable necesidad de añadir a ellos medicación adyuvante, preferiblemente anticonvulsivantes, incluso en el momento de la asistencia en Urgencias, hecho que probablemente se olvida con frecuencia, sobre todo entre los médicos en formación. También es importante recordar que los opiáceos mayores no poseen techo analgésico, por lo que pueden usarse

sin riesgo altas dosis de mórficos en Urgencias, debido al nivel de cuidados que existe³.

Deben considerarse determinados aspectos prácticos a la hora de establecer la pauta analgésica:

- *Cronología:* En absoluto debe usarse la analgesia "a demanda", sino que debe pautarse a intervalos regulares, según la vida media del analgésico o adyuvante empleado. Además, en el cálculo de los intervalos de administración debe considerarse la posibilidad de retrasos, debido al tiempo necesario para preparar la medicación, en un ambiente con múltiples pacientes, donde el personal de enfermería suele trabajar en condiciones no idóneas en el ratio enfermero/paciente. Una alternativa en Urgencias Hospitalarias es el uso de bombas de perfusión eléctricas, a los interesantes bombas elastoméricas.
- *Vía de administración:* La vía de administración de elección es la endovenosa, seguida de la oral. Podría usarse la vía rectal y, por regla general, deben evitarse las vías intramuscular, subcutánea y transdérmica.

Terapias Analgésicas	
Opioides	Anestesia local
Antidepresivos tricíclicos	Capsaicina
Anticonvulsivantes	Relajantes musculares
TENS	Cirugía
Terapia física	Terapia del comportamiento

Tabla 2.

- *Parches transdérmicos*: La terapéutica con fentanilo trasdérmico debe complementarse inicialmente con otra medicación por las rutas anteriores, debido a su inicio de acción largo. Su uso debería reservarse a una terapéutica de mantenimiento previa al alta desde urgencias.
 - *Meperidina*: El uso de meperidina debe limitarse a las primeras 48 horas, no excediendo de 600 mg/24 horas, por el riesgo de efectos adversos (nerviosismo, hipereflexia, mioclonías, tremor y convulsiones generalizadas)¹⁰.
 - *Paracetamol*: Debe tenerse en cuenta la función hepática y renal en los pacientes a los que se pauté éste analgésico, no sobrepasando en caso de insuficiencia los 4 gramos/día¹¹.
 - *Tramadol*: Tiene un buen perfil de uso en urgencias por vía endovenosa, con una potencia analgésica adecuada para el tratamiento del dolor en caso de exacerbaciones. Además permite el paso a las otras vías de administración sin problemas, con un cálculo fácil de dosis equianalgésicas.
 - *Antidepresivos*: Los antidepresivos tricíclicos (ADT) siguen siendo uno de los mejores fármacos adyuvantes en el dolor neuropático. No obstante, sus efectos secundarios (arritmias, coma e hipotensión fundamentalmente) no deben de olvidarse, pues siguen siendo el grupo farmacológico con mayor número de muertes en urgencias por Intoxicación Medicamentosa Aguda¹². Los nuevos fármacos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, tan efectivos en el tratamiento de la depresión, no han demostrado mejor resultado "analgésico" que los ADT¹³.
 - *Antiepilépticos*: Junto a los ADT, la carbamacepina y la gabapentina poseen una gran eficacia como fármacos adyuvantes¹⁴. Otros antiépilépticos como el ácido valproico y la fenitoína, ambos con posibilidad de administración endovenosa, podrían tener cabida en el arsenal terapéutico de urgencias, aunque no existen actualmente estudios en tal sentido¹⁵.
 - *Anestésicos*: Aunque parece que los bloqueos no tienen efectividad en el dolor neuropático, es posible que anestésicos como la lidocaína endovenosa y la mexiletina oral puedan usarse con seguridad en urgencias hospitalarias¹⁶.
- En los pacientes con deterioro cognitivo importante, es difícil pero no imposible evaluar el grado de analgesia obtenido. Es aquí donde los cambios en el comportamiento deben ser cuidadosamente evaluados, por lo que es fundamental contar con personal de enfermería entrenado y motivado para ello^{17 18}.
- Existe un grupo de profesionales de Urgencias que hablan de la inexorabilidad del crecimiento progresivo e imparable de las urgencias, por lo que se aboga por su dimensionamiento humano y material adecuados, más que por reorientar a la población hacia otros escalones asistenciales, medidas que por otro lado, se han visto inútiles para frenar la asistencia a urgencias^{19, 20}. Sólo mejorando los medios y

la infraestructura conseguiremos dar la asistencia que el dolor en general precisa.

CONCLUSIÓN

La asistencia urgente al dolor neuropático es probable que cada vez cobre más protagonismo, debido a factores intrínsecos del sistema sanitario y a las demandas y comportamiento de la sociedad²¹. Es muy probable que estos pacientes acudan a urgencias en algún momento de la evolución de su enfermedad. Por ello debe intentarse un abordaje multidisciplinar y coordinado de esta patología, en el que las urgencias puedan ser un recurso asistencial más, debidamente coordinado con el resto de dispositivos sanitarios para el tratamiento del dolor.

Creemos necesaria una mayor formación del personal médico y de enfermería en urgencias, para el abordaje terapéutico de éstos cuadros, eliminado mitos y miedos sobre los opioides, que satisfagan las necesidades de los pacientes.

Bibliografía

1. Anguera de Sojo Peyra I. Manejo del paciente con dolor en urgencias. *Emergencias* 1995; 7: 58-70.
2. Martin JJ, Moore GP. Pearls, pitfalls, and updates for pain management. *Emerg Med Clin North Am* 1997; 15: 399-415.
3. Reuler JB, Girard DE, Nardone DA. The chronic pain syndrome: Misconceptions and management. *Ann Intern Med* 1980; 93: 588-96.
4. Abascal Torres A, Cantos Serranos S, Gil Moyano P. Administración de analgésicos en el Servicio de Urgencias. *Emergencias* 2002; 14 (Supl I): 44-5.

5. Collivent Puig B, Ferro Ricart I, Varela Calvo M, Sánchez Sánchez M, Miró Andreu O, Millá Santos J. Tratamiento del dolor en urgencias: una asignatura pendiente. *Emergencias* 2002; 14 (Supl I): 257-8.

6. Turturro MA, Paris PM. Chronic pain syndromes. En: Harwood-Nuss, A (Ed.). *The Clinical Practice of Emergency Medicine*. Philadelphia, 3^a Ed. Lippincott Williams and Wilkins, 2001.

7. Montero Pérez FJ, Calderón de la Barca Gázquez MJ, Jiménez Murillo L, Berlango Jiménez A, Pérez Torres I, Pérula de Torres L. Situación actual de los Servicios de Urgencias Hospitalarios en España (III): Recursos materiales y humanos. Perfil profesional del médico de Urgencias. *Emergencias* 2000;12:248-58

8. Blackburn P, Vissers R. Pharmacology of emergency department pain management and conscious sedation. *Emerg Med Clin North Am* 2000; 18: 803-27.

9. Benítez del Rosario MA, Pérez Suárez MC, Fernández Díaz R, Cabrejas Sánchez A. Tratamiento del dolor oncológico crónico (II): el uso de los opiáceos. *Aten Primaria* 2002; 29: 513-6.

10. Max MB, Paine R, Eds. Principles of analgesic use in the treatment of acute pain and cancer pain, 4th Ed. American Pain Society, 1999.

11. Freedy T, Delac K. Pain management pearls. *Top Emerg Med* 2002; 24: 55-60.

12. Henry JA. Relative mortality from overdose of antidepressants. *BMJ* 1995; 310: 221-4.

13. McQuay HJ, Tramer M, Nye BA, Carroll D, Wiffen PJ, Moore RA., A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain* 1996; 68:217-27.

14. McQuay H, Carroll D, Jadad AR, Wiffen P, Moore A. Anticonvulsant drugs for management of pain: a systematic review. *BMJ* 1995; 311: 1047-52.

15. Bajwa ZH, Sami N, Ho C. Antiepileptic drugs in the treatment of neuropathic pain. *UpToDate* on line 10.1. [Acceso 15/6/2002]

16. Kalso E, Tramer MR, Moore RA, McQuay HJ. Systematic local anaesthetic type drugs in

chronic pain: a systematic review. *Eur J Pain* 1998; 2: 3-14.

17. Leininger SM, Managing pain in the older adult patient. *Top Emerg Med* 2002; 24: 10-18.

18. Delac K. Pain assessment in patients with cognitive impairment is posible. *Top Emerg Med* 2002; 24: 52-4.

19. Ochoa J. SOS desde los servicios de urgencias de los hospitals. *Med Clin (Bare)* 2002; 118:653-4.

20. Fatovich D. Emergency Medicine. *BMJ* 2002; 324: 958-62.

21. Bohan JS. Extended emergency care for painful conditions. *Emerg Med Clin North Am* 2001; 19: 233-8.

DOLOR NEUROPÁTICO EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Justo García de Yébenes

RESUMEN

En las enfermedades neurodegenerativas los síntomas clínicos predominantes, cómo trastornos cognitivos o motores, tienen tal impacto sobre la funcionalidad del paciente que a veces ocultan la existencia de elementos subjetivos como el dolor. En los últimos años se ha puesto de manifiesto que los pacientes con enfermedad de Parkinson sufren, con frecuencia, dolor crónico. Este tipo de dolor obedece a causas múltiples y en algunos casos se deriva de las consecuencias del trastorno del tono muscular, atribuible a la propia enfermedad de Parkinson (dolor musculoesquelético por la rigidez o dolor muscular por la distonía) y otras veces de trastornos secundarios a la medicación o a patologías asociadas (cefalea vascular, depresión, artritis, radiculargias, etc.). Sin embargo, existen casos en los que el temblor tiene características neuropáticas y no puede ser atribuible a ninguno de los efectos secundarios de la medicación o de la enfermedad. La causa del dolor crónico central en la enfermedad de Parkinson es desconocida pero probablemente tiene que ver con la lesión de las terminales dopaminérgicas nigrotales que juegan un papel en la regulación de los procesos nociceptivos. Con independencia de esta lesión pueden existir

otros elementos de perturbación de la integración de los estímulos sensitivos en pacientes con enfermedad de Parkinson incluyendo otros procesos a nivel de la médula espinal o de los ganglios basales.

INTRODUCCIÓN

El dolor es un elemento fundamental que aparece en multitud de enfermedades neurológicas y de hecho ha contribuido a la formulación de la Neurología como disciplina. Sin embargo, hasta fechas relativamente recientes no se ha considerado que el dolor formara parte de los síntomas presentes en las enfermedades neurodegenerativas. Estas enfermedades que constituyen en el momento actual uno de los problemas más importantes no sólo de la Neurología si no de la práctica médica, fueron definidas a finales del siglo XIX por Gowers por las siguientes características:

1. Enfermedades de carácter crónico y de curso progresivo.
2. Estas enfermedades no son atribuibles a factores exógenos tales como traumatismos, problemas vasculares, infección, inflamación, tumor u otros.

3. Las enfermedades neurodegenerativas se caracterizan por muerte neuronal progresiva.

4. Este proceso de desaparición neuronal progresiva afecta a determinados sistemas neuronales, como por ejemplo, las neuronas motoras, las células de la corteza parietal, las células Purkinje en el cerebelo, o las neuronas dopaminérgicas nigro-estriatales. La fenomenología clínica de estas enfermedades depende de los sistemas neuronales afectados en este tipo de enfermedades.

El dolor es un elemento fundamental en la respuesta del ser humano ante agentes nocivos. Distinguimos dos tipos de dolor: el dolor agudo que siempre es una respuesta a algún estímulo nociceptivo y el dolor crónico que puede a su vez subdividirse en dos grandes subgrupos, dolor crónico nociceptivo, que ocurre cuando el agente desencadenante actúa durante periodos prolongados de tiempo y el dolor neuropático que no se produce por estimulación de sistemas algógenos si no por lesión o disfunción del sistema, nervioso central o periférico.

Que el dolor es un proceso absolutamente necesario para la defensa del ser humano se manifiesta claramente en aquellas enfermedades en las que no existe dolor como por ejemplo en la neuropatía sensitiva primaria, en la que los microtraumatismos que el paciente sufre de forma continua, que no son identificados como dolor, acaban produciendo la amputación indolora de partes importantes del cuerpo.

El papel del dolor en la formulación de la Neurología ha sido fundamental a lo largo del desarrollo de esta especialidad clínica.

La enfermedad neurológica más frecuente en el mundo es el herpes zóster que afecta aproximadamente al 15% de la población en los Estados Unidos. Así mismo, la neuralgia post-herpética sirvió como uno de los pilares sobre los que se sustenta la formulación de la Neurología.

El método fundamental en la práctica de la Neurología, que conocemos como el método anatómico-clínico y que consiste en atribuir una determinada localización en el sistema nervioso central a los procesos patógenos que se acompañan de fenomenología neurológica, se sustenta en tres pilares:

1. Uno de ellos consiste en los experimentos realizados en animales por Sherrington y sus colaboradores, en los que se procedía a la extirpación o lesión de una determinada zona del cerebro, en animales de experimentación en los que se estudiaba el déficit producido por la lesión.

2. Otro procedimiento, también experimental, tiene que ver con los estudios de Penfield en los que se producía estimulación de la corteza cerebral o de otras zonas del sistema nervioso y se exploraban las respuestas del animal intacto.

3. Por último el llamado “experimento humano”. tiene que ver con la sensibilidad y fue realizado por Henry Head a finales del siglo XIX y publicado en la revista Brain del año 1900 (1). Este experimento consistió en correlacionar las lesiones cutáneas de los pacientes que habían presentado neuralgia post-herpética con la deplección neuronal segmentaria en estos mismos pacientes. Esto es lo que permitió la identificación de los dermatomas o zonas de la piel que corresponden a los distintos segmentos del

sistema nervioso. Henry Head tuvo un impacto definitivo en el estudio del dolor; no sólo a través de estos estudios, si no a través de otros experimentos que realizó en sí mismo. Inquietado con las inconsistencias de la exploración sensitiva y dolorosa en pacientes que habían sufrido traumatismos sobre los nervios periféricos, con objeto de no perder tiempo en sus viajes de desplazamiento al hospital en el que trabajaba, el Centro Nacional para el Estudio de los Pacientes Epilépticos y Parapléjicos, Queen Square de Londres, decidió abandonar su domicilio y quedarse a vivir en el propio hospital para explorar a los pacientes inmediatamente después de su ingreso y de forma secuencial durante las horas siguientes. Insatisfecho con los resultados que obtuvo con los pacientes y con las inconsistencias que éstos revelaban, decidió proceder a amputarse nervios periféricos en su mano izquierda. A través de estos procedimientos llegó a identificar que la pérdida de una rama cutánea de un nervio periférico no producía anestesia sino disestesia y que la lesión de la rama continua provocaba una zona cutánea de anestesia, central entre los dos nervios seccionados con un anillo de disestesia en la periferia.

Deseo recordar la figura de Henry Head no sólo por sus contribuciones en el estudio del dolor si no porque él mismo, durante los últimos años de su vida, presentó enfermedad de Parkinson (2) y cabe la posibilidad de que fuera víctima del dolor neuropático presente en estos pacientes y del que hablaremos a continuación. Lo que sí podemos decir con certeza es que Henry Head presentó la típica personalidad premórbida del paciente parkinsoniano: riguroso, escrupuloso, cumplidor, estricto de las normas, con planteamientos morales exigentes consigo mismo.

DOLOR NEUROPÁTICO EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

En el año 1817 James Parkinson, un médico de familia de Londres, conocido previamente por sus estudios de paleontología, pues había publicado un libro sobre fósiles que se hizo el texto habitual en los centros educativos británicos, así como por sus actividades revolucionarias, pues editó folletos y realizó campañas de agitación que estuvieron a punto de llevarle deportado a Australia, publicó una monografía sobre la enfermedad que lleva su nombre, a la que él denominó la parálisis agitante (3). En aquella monografía se describen 5 pacientes, a los que James Parkinson probablemente nunca llegó a tocar ni a examinar formalmente, y alguno de los cuales probablemente sólo vio en la calle. De los cuatro síntomas fundamentales de la enfermedad, la acinesia, el temblor, los trastornos posturales y la rigidez, James Parkinson sólo fue capaz de identificar los 3 primeros, pero no el último, elemento éste que sustenta la afirmación que anticipábamos previamente de que no había llegado a tocar a sus pacientes y por lo tanto no a explorar el tono muscular. En la descripción inicial de James Parkinson se afirmaba que esta enfermedad no afectaba a los sentidos ni a la inteligencia. Durante muchos años se consideró que la afirmación de Parkinson era cierta y que la enfermedad que él había descrito sólo afectaba al sistema motor. Este período de tiempo en el que la presencia del dolor en la enfermedad de Parkinson no es reconocida dura casi 150 años, aunque de forma episódica y sin documentación suficiente que sustente sus afirmaciones, en el año 1921 Souques (4), afirma que el dolor es una de las manifestaciones frecuentes en la enfermedad de Parkinson y que se debe a una lesión del

tálamo. Es imposible establecer en base a qué datos se realiza esta afirmación aunque cabe pensar que Souques estuviera muy influido por su maestro Dejerine quien en 1907 había descrito con Roussy el síndrome talámico (5). Entre los años 1960 y 1980 empiezan a aparecer algunas publicaciones en las que se describe el dolor como uno de los elementos que ocurren con frecuencia en la enfermedad de Parkinson. En la mayoría de estas publicaciones el dolor aparece en un porcentaje de pacientes de aproximadamente el 50% de las diversas series (6, 7, 8, 9). Se identifican una serie de cuadros de dolor en la enfermedad de Parkinson, entre otros, dolor músculo-esquelético, fundamentalmente atribuible a la rigidez, dolor radicular fundamentalmente atribuible a compresiones de raíces espinales, dolor articular favorecido por la presencia de posturas anormales, dolor distónico atribuible a disquinesias que generalmente ocurren en momentos de niveles bajos de medicación, fundamentalmente la muy conocida distonía de la "mañana temprano" que tiene lugar en las primeras horas del día tras varias horas de privación de medicación dopaminomimética. Otros tipos de dolor o molestias que ocurren en los pacientes con enfermedad de Parkinson se relacionan con acatisia, síndrome de piernas inquietas, depresión y cefalea vascular. Hacia mediados de los años 80 el dolor y las molestias sensitivas en la enfermedad de Parkinson son tan reconocidas en la comunidad de profesionales dedicados a trastornos del movimiento que este tipo de alteraciones se incluyen como uno de los ítems a valorar en las escalas de cuantificación del déficit en pacientes con enfermedad de Parkinson y así en la escala unificada de la enfermedad de Parkinson (UPDRS) se incluye un apartado dedicado a esta fenomenología con el

número 17 (10). Pero hasta mediados de los años 90 la mayor parte de los expertos en la enfermedad de Parkinson siguen considerando el dolor en esta enfermedad como un efecto secundario bien de la rigidez muscular o de los trastornos de la contracción muscular atribuibles a la propia enfermedad o bien como un efecto de los trastornos posturales producidos por el síndrome acinético-rígido.

A mediados de los años 90 el grupo del Prof. Stanley Fahn de la Univ. de Columbia de Nueva York, publica un trabajo en el que se describe dolor en una serie de pacientes con enfermedad de Parkinson con unas características y unas localizaciones en las que es imposible que el dolor sea atribuible a las causas antes mencionadas. Este dolor se localiza fundamentalmente en zonas orales y genitales, el dolor genital exclusivamente en señoras, y tiene unas características de escozor, picazón, hormigueo, quemazón, etc. Este dolor nunca es un síntoma de inicio de la enfermedad si no que aparece después de los trastornos motores, fluctúa a lo largo del día y en general es más notorio en los momentos en los que el paciente está bloqueado, se correlaciona la severidad de este dolor con la de los síntomas motores y presenta un cierto alivio con la medicación dopaminomimética (11).

MECANISMOS PATOGENÉTICOS DEL DOLOR NEUROPÁTICO EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Hasta fechas relativamente recientes no existía una explicación razonable sobre los mecanismos del dolor neuropático en la enfermedad de Parkinson. Los pacientes parkinsonianos, con deficiencia de dopamina, presentan una disminución de la laten-

cia de reflejos nociceptivos en pruebas tales como el test de la placa caliente. Estos datos sugieren que en los pacientes con enfermedad de Parkinson se produce una alteración de los reflejos nociceptivos posiblemente por disminución de la transmisión inhibitoria de carácter dopaminérgico mediada por vías descendentes que hacen sinapsis en la médula espinal. El tratamiento con agonistas dopaminérgicos entre otros la apomorfina es capaz de disminuir este trastorno de los reflejos nociceptivos, aumentando la latencia.

En fechas recientes han aparecido datos que sugieren que el dolor neuropático en la enfermedad de Parkinson puede estar motivado por mecanismos centrales. Amanda Freeman y colaboradores publicaron en el año 2001 un trabajo en el que describían la existencia de colaterales talámicas de las fibras dopaminérgicas nigroestriales (12). Estos investigadores estudiaron el marcaje de neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra en primates, tras la inyección de trazadores en distintos núcleos del tálamo incluyendo el núcleo paraventricular talámico, el núcleo reticular talámico, los núcleos antero-ventral, ventral anterior y ventral lateral.

La administración de trazadores tanto en el tálamo como en el estriado permite observar el marcaje de neuronas dopaminérgicas, identificadas como inmunorreactivas a la tirosina hidroxilasa en la sustancia nigra de estos primates. La lesión de las neuronas dopaminérgicas nigroestriales, mediante inyección de MPP+ en el estriado, produce una desaparición de terminales dopaminérgicas en tálamo así como la evidencia de neuritas distróficas y axones degenerados.

Además de las lesiones talámicas como posibles responsables del dolor en pacientes con enfermedad de Parkinson, es posible que existan otros mecanismos de producción de dolor. En los pacientes con enfermedad de Parkinson se altera la expresión de encefalinas en los ganglios basales, alteración que no se corrige con el tratamiento con levodopa.

CONCLUSIONES

En los últimos años el progreso en el tratamiento de las manifestaciones motoras en pacientes con enfermedad de Parkinson ha permitido descubrir que estos pacientes presentan otro tipo de trastornos que antiguamente habíamos infravalorado entre los cuales se encuentra el dolor. El dolor es un fenómeno de carácter subjetivo y no es visible por el médico y por lo tanto sólo se manifiesta en aquellos pacientes que tienen en primer lugar un déficit motor o cognitivo suficientemente leve como para ser capaz de reconocerlo, sólo se manifiesta en circunstancias en las que el déficit motor o cognitivo no es absolutamente invalidante y en la que se pueden prestar atención a otra serie de fenómenos. En multitud de procesos degenerativos del sistema nervioso central el tálamo está afecto. Esta afectación es la regla en algunas demencias como por ejemplo, la parálisis supranuclear progresiva, algunas enfermedades por priones o incluso en la enfermedad de Alzheimer. Cabe la posibilidad de que algunos de estos pacientes presenten cuadros de dolor que no somos capaces de identificar porque la severidad del déficit neurológico no nos permite hacerlo. Para los neurólogos es un motivo de inquietud considerar que estos pacientes pueden estar sufriendo sin que muchos

profesionales, incluidos nosotros mismos, nos demos cuenta de ello.

Los pacientes con enfermedad de Parkinson reciben un diagnóstico correcto con una latencia diferente desde el desarrollo de los síntomas en función de qué profesionales les atiendan. Por lo general la latencia desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico es 2,3 años mayor cuando el paciente es tratado por no neurólogos que por neurólogos. Durante los primeros meses los síntomas del paciente pueden ser tan vagos como la existencia de dolor muscular, disminución de actividad, cansancio, abatimiento, etc., que muchos profesionales atribuyen a otro tipo de alteraciones como artritis, radiculopatías, etc. Sólo el reconocimiento de los elementos fundamentales de la fenomenología neurológica permite un diagnóstico correcto y un tratamiento adecuado. Por el contrario, la ausencia de un diagnóstico precoz expone a estos pacientes a un sufrimiento innecesario cuando se trata de una enfermedad que responde bien a la medicación como es la enfermedad de Parkinson. Igualmente nos preocupa que otros pacientes con enfermedades neurodegenerativas estén sufriendo sin que nosotros seamos capaces de reconocerlas. Esta es una tarea absolutamente necesaria a la que la Sociedad Española de Neurología se compromete. El reconocimiento del dolor y su tratamiento adecuado mediante la diferenciación de los diversos mecanismos patogénicos que lo producen, es una de las tareas más importantes que podemos desarrollar por nuestros conciudadanos. En este sentido los neurólogos en general y la Sociedad Española de Neurología en particular, están comprometidos hasta el fondo.

Bibliografía

1. Head H, Campbell A W. The pathology of herpes zoster and its bearing on sensory localization. *Brain* 23: 353-529; 1900.
2. De Yébenes JJG. Notable Europeans with Parkinson's disease. *Advances in Neurol* 80: 467-470; 1999.
3. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. Sherwood, Neely and Jones, 1817.
4. Souques MA. Des douleurs dans la paralysie agitante. *Revue Neurologique (Paris)* 37: 629-633; 1921.
5. Dejerine J, Roussy G. Le syndrome thalamique. *Rev. Neurol.* 14: 521-528; 1906.
6. Sigwald J, Solignac J. Manifestations douloureuses de la maladie de Parkinson et paresthesies provoquées para les neuroleptiques. *Sem. Hop Paris* 41:2222-5; 1960.
7. Snider SR, Fahn S, Isgreen WP, Cote LJ. Primary sensory symptoms in Parkinsonism. *Neurology* 26(5): 423-9; 1976.
8. Koller WC. Sensory symptoms in Parkinson's disease. *Neurology* 34: 957-959; 1984.
9. Goetz CG, Tanner CM, Levy M, Wilson RS, Garron DC. Pain in Parkinson's disease. *Mov. Dis.* 1: 45-49; 1986.
10. Fahn S, Elton RL. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale. En: *Recent developments in Parkinson's disease vol. 2*. Editores: Fahn y col. MacMillan Healthcare Information. Florham Park, New Jersey 1977, pp. 293-304.
11. Ford B, Louis ED, Greene P, Fahn S. Oral and genital pain in Parkinson's disease. *Mov. Dis.* 11: 421-426; 1996.
12. Freeman A, Ciliax B, Bakay R, Daley J, Miller D, Keating G, Levey A, Rye D. Nigrostriatal collaterals to thalamus degenerate in parkinsonian animal models. *Ann. Neurol.* 50: 321-329; 2001.
13. Ferrer Montiel A. *Proc Natl. Acad. Sci Usa* 2002/99: 2374-2379 Attenuation of thermal nociception and several genes by URI blockers.

CONCLUSIONES FINALES REUNIÓN DOLOR NEUROPÁTICO

- Se puede definir el dolor neuropático como conjunto de fenómenos sensoriales positivos debido a una disfunción del sistema nervioso, con mecanismos fisiopatológicos diferenciados.

- Datos taxonómicos: alodinia, la hiperalgesia, hiperestesia, hipoalgesia, disestesia, parestesia, anestesia dolorosa, neuralgia, hiperpatía, radiculalgia, considerar si a este diccionario básico puede añadirse punto trigger. Dejando perfectamente claro que son unas diferenciaciones no tan exactas como las de la terminología.

- Términos sensoriales descriptivos, que es la traducción clínica, y como el paciente se expresa estos términos: descarga eléctrica, ráfaga de corriente, sensación de quemazón o calor ardiente, frío o helor, hormigueo, picazón, el adormecimiento de una zona o entumecimiento, pinchazos, agujetas, sensación de tirantez y opresión, sensación de corte lacerante y de incisión, sensación fulgurante, y la sensación lancinante.

- El dolor neuropático no es una única entidad, sino que está compuesto por un conjunto de síntomas, este conjunto de síntomas no es un problema sólo semántico, sino que responde cada uno de ellos a un

mecanismo fisiopatológico concreto, y que probablemente el ahondar en su conocimiento nos va a abrir puertas terapéuticas.

- Desde el punto de vista del tratamiento del dolor neuropático en los pacientes cancerosos, el conocimiento, el estudio de los receptores NMDA ha venido de la mano de sorprendentes resultados obtenidos en la rotación de opioides. El descubrimiento de que la metadona actúa antagonizando parcialmente los receptores NMDA, nos puede llevar al conocimiento del mecanismo fisiopatológico que puede influir en lo que llamábamos plasticidad central.

- La exploración neurológica es imprescindible. Para realizarla hay que tener un conocimiento básico mínimo, sin necesidad de grandes aparatos ni grandes sofisticaciones, sino el conocimiento de qué es lo que queremos buscar y qué es lo que queremos encontrar.

- Los estudios de genética pueden incidir de dos maneras en el dolor neuropático. Por una parte, los estudios bioquímicos y neurofisiológicos para comprender mejor los mecanismos que están detrás de cada una de estas entidades. Y en segundo lugar, los estudios genéticos pueden, en un futuro no muy lejano, permitir definir sub-

grupos de población que van a tener una mayor o menor predisposición a padecer este tipo de entidades.

- Confirmar la importancia de los factores emocionales y aportar la investigación sobre el interés que tiene la calidad de vida en su vertiente discapacidad.

- Debe de considerarse el tratamiento del dolor neuropático enmarcado dentro de los principios generales de cualquier tratamiento del dolor, y que se debe de plantearse fundamentalmente, en tratamientos basados en la evidencia, que debe de tener siempre con una justificación a través de la identificación de estos fenómenos sensoriales que hemos definido como neuropáticos; donde una herramienta como es una escala específica que ayude al médico, debe de ser desarrollada, puesto que las actualmente existentes son insuficientes o adolecen de importantes defectos.

- Mientras que no se consigan estudios controlados con doble ciego y placebo para discernir las posibilidades terapéuticas de cada fármaco en concreto, recomendamos que sería posible hacer un tratamiento basado en la sintomatología mas que la entidad nosológica causante del dolor neuropático.

- Se pueden usar opioides en dolor neuropático, nunca como fármaco de primera elección, siempre asociado con fármacos coadyuvantes, fundamentalmente los anticonvulsivantes. Las vías recomendadas de administración, serán la vía oral, la vía transdérmica, la vía intratecal, por ese orden.

- El paciente amputado, es un síndrome que va desde el dolor del muñón de ampu-

tación a la sensación de miembro fantasma, el tratamiento debe ser precoz, incluso en los períodos pre y post operatorio. Añadir al tratamiento farmacológico habitual la consideración del tratamiento mediante calcitonina y opioides, y las herramientas de la terapéutica física como es: la cinesiterapia, el TENS y especialmente también las intervenciones de tipo educacional.

- Las algodistrofias de miembros, es un síndrome clínico complejo, discutido y discutible, en el cual la intervención del simpático está puesta en duda. Debe denominarse o bien síndrome doloroso regional complejo, bien síndrome de instrucción dolorosa.

- El dolor neuropático en el dolor lumbar no debe superar el 3%; es importante que el dolor lumbar de tipo discogénico aumente con las intervenciones, los factores sedentarios, incluso los factores de tipo congénito; habrá que investigar si pueden influir en el neuropático.

- En el síndrome del dolor regional complejo es fundamental el diagnóstico y el tratamiento precoz. y en los primeros estadios de la enfermedad, el tratamiento de elección debería de ser farmacológico, rehabilitador y bloqueo nervioso. Y en un segundo estadio o un estadio más avanzado, el tratamiento de elección debería de ser la neuroestimulación de cordones musculares posterior

- En la neuropatía diabética el dolor neuropático es una complicación frecuente, no siempre grave; el control metabólico es el mejor tratamiento profiláctico y etiológico; el tratamiento sintomático es igualmente importante, pero nunca sustituye al

control metabólico; la hemoglobina oxidada es el mejor indicador de control del paciente diabético.

- El dolor neuropático en el paciente oncológico debe de ser abordado dentro de un manejo integral del paciente con cáncer, y las estrategias terapéuticas incluirán medidas no farmacológicas, sobre todo la intervención psicosocial, y medidas farmacológicas basadas en la escalera de la OMS y muy especialmente un mayor conocimiento y utilización de los fármacos coadyuvantes y coanalgésicos, sobre todo los anticonvulsionantes.

- El tratamiento adecuado de la infección herpética no evita el desarrollo de neuralgia postherpética. El tratamiento sintomático de la neuralgia postherpética debe de ser intensivo desde su aparición. No siempre la respuesta al tratamiento es adecuada.

- El abordaje del tratamiento del dolor neuropático debe de ser considerado en un abordaje multidisciplinar.

