

Curso de Manejo de analgésicos

Bloque I. Mecanismo de acción de los analgésicos

Clasificación de los analgésicos: Analgésicos tópicos en el Dolor Neuropático Localizado

Clasificación de los analgésicos: Analgésicos tópicos en el Dolor Neuropático Localizado

Introducción

En 1994, la IASP definió el dolor neuropático como el iniciado o causado por una lesión primaria o disfunción del sistema nervioso, aunque según la última definición publicada por Treede en 2008, se define como el que aparece tras una lesión o enfermedad que daña el sistema somatosensorial a nivel central o periférico. Si bien puede ser de naturaleza aguda, en la mayoría de los pacientes es crónico.¹⁶⁵

La prevalencia exacta del dolor neuropático es desconocida. En Europa el 20% de la población sufre de dolor crónico, de ellos 7% a 8% sufren de dolor predominantemente neuropático, lo que equivale actualmente a 50 millones de personas. Otros estudios estiman una prevalencia de un 1,5%, siendo más prevalente en mujeres, en edades avanzadas y en personas con bajo nivel educativo (167). Un estudio epidemiológico llevado a cabo en España analizó la prevalencia del dolor neuropático según se tratase de un dolor confirmado, probable (con una alta sospecha) o posible (con una baja sospecha) en un total de 2.173 pacientes que fueron atendidos en clínicas de dolor. El estudio mostró que la prevalencia del dolor neuropático en estos pacientes fue del 51,9%. El dolor neuropático diagnosticado fue definitivo en el 29,4% de los pacientes; de forma probable en el 14,0%; y de forma posible en el 4,5%(33). De todos esos pacientes, casi un 65% eran mujeres. El dolor neuropático central estuvo presente en el 7,5% de los pacientes, y el dolor neuropático periférico en el 32,8%.¹⁶⁸

CORTICOIDE	POTENCIA ANTIINFLAMATORIA	RETENCIÓN DE SODIO Y AGUA	EQUIVALENCIA ORAL EN MG	DURACIÓN DE ACCIÓN
Cortisol	1	1	20	Corta (t½ 8-12 hs)
Cortisona	0,8	0,8	25	Corta (t½ 8-12 hs)
Prednisona	4	0,8	5	Intermedia (t½ 12-36 hs)
Prednisolona	4	0,8	5	Intermedia (t½ 12-36 hs)
Metilprednisolona	5	0,5	4	Intermedia (t½ 12-36 hs)
Triamcinolona	5	0	4	Intermedia (t½ 12-36 hs)
Betametasona	30	0	0,6	Larga (t½ 36-72 hs)
Dexametasona	30	0	0,5	Larga (t½ 36-72 hs)
Aldosterona	0	300	*	*
Desoxicorticosterona	0	20	*	*
Fludrocortisona	10	125		Intermedia (t½ 12-36 hs)

Figura 36

En cuanto al riesgo de padecer dolor neuropático (DN), queda reflejado en la figura 37. Una precisión sobre los pacientes diabéticos, el 85% de ellos tiene síntomas neurológicos pero solo la mitad se clasifica como neuropatía diabética, un tercio de los diabéticos con dolor no han recibido nunca tratamiento para su DN y reportan menor calidad de vida que los que no padecen dolor u otro tipo de dolor.^{169,170}

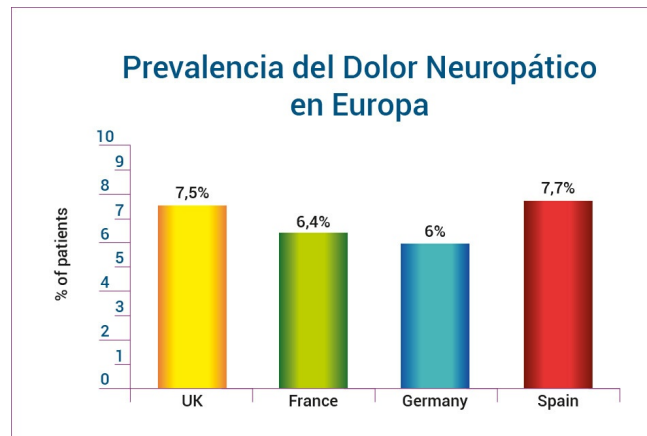


Figura 37

Este trastorno se asocia a una menor calidad de vida global relacionada con la salud de los pacientes, en particular un deterioro del funcionamiento físico, emocional y social, así como de la calidad del sueño. En la práctica clínica, el tratamiento del DN sigue siendo subóptimo y complejo, lo que conduce con frecuencia a una enfermedad crónica.^{171,172}

Independiente de la etiología, los pacientes con dolor neuropático experimentan dolor más intenso que los pacientes sin él, siendo la depresión, ansiedad y trastornos del sueño son también significativamente más prevalentes en pacientes con dolor neuropático comparado con otros tipos de dolor.¹⁷³

Clasificación de los analgésicos: Analgésicos tópicos en el Dolor Neuropático Localizado

Clasificación

La clasificación del dolor neuropático varía en función de los criterios que se tengan en cuenta, y ha sido modificada con relativa frecuencia por la IASP en los últimos años. Puede clasificarse según su localización anatómica (central, cuando el daño o disfunción principal se localiza en el sistema nervioso central; y periférico, cuando lo hace en el sistema nervioso periférico); según su etiología (degeneración, trauma, infección, alteración metabólica o genética, tóxicos), o por su forma de manifestarse (permanente, probable o posible).¹⁷⁴

CONDICIONES DE RIESGO DE DOLOR NEUROPÁTICO	
Condición	Epidemiología
DOLOR NEUROPÁTICO PERIFÉRICO	
Radiculopatía (lumbosacra, torácica o cervical)	37% pacientes con Dolor Lumbar
Polineuropatía (diabética, alcohólica, post-quimioterapia, VIH)	16% pacientes con Diabetes Mellitus
Neuralgia post-herpética	8% pacientes con post Herpes Zoster
Neuralgia post-quirúrgica (dolor post-mastectomía)	30-40% post cirugía cáncer mama
Trauma Nervio Periférico	5% después de lesión n. Trigémico
Neuropatía Compresiva	Desconocida
Neuralgia Trigemial	Incidencia 27/100.000 personas-año
DOLOR NEUROPÁTICO CENTRAL	
Accidente Vascular Cerebral	8% pacientes con AVC
Esclerosis Múltiple	28% pacientes con EM
Lesión Médula Espinal	67% pacientes con LM
Dolor Miembro Fantasma	Incidencia 1/100.000 personas-año

Figura 38

El **dolor neuropático periférico** es mucho más frecuente que el central en la práctica clínica, y en el 60% de los casos se localiza y afecta un área circunscrita del cuerpo. Es en estos casos cuando hablamos de dolor neuropático periférico localizado (DNL).

La **IASP** define el dolor neuropático periférico localizado (**DNL**) como un dolor causado por una lesión o enfermedad del sistema nervioso somatosensorial periférico, y circunscrito a un área (o áreas) de máximo dolor y con sensibilidad alterada.¹⁷⁵

Clasificación de los analgésicos: Analgésicos tópicos en el Dolor Neuropático Localizado

Fisiopatología

El dolor neuropático periférico surge como consecuencia de un daño o disfunción del sistema nervioso periférico. Debido a ello, se puede producir una pérdida de función sensorial que se traduce en signos y síntomas negativos como entumecimiento, hipoestesia, debilidad o atenuación de en el territorio nervioso involucrado. O también expresarse mediante manifestaciones positivas, habitualmente dolorosas, que pueden ser espontáneas (dolor quemante, parestesias, disestesias) o evocados (hiperalgesia o alodinia).^{176,177}

Los mecanismos subyacentes del dolor dependiente de estímulo pueden dividirse en procesos periféricos, como la sensibilización periférica, y los procesos centrales, como la sensibilización central.

Numerosas pruebas de carácter experimental demuestran que un estímulo doloroso de gran intensidad puede ser el preludio de una serie de alteraciones funcionales y morfológicas en el sistema nervioso central (SNC) que modifican la forma en la que se gestiona y procesa la información sensorial periférica. La sensibilización central (SC) es un incremento en la excitabilidad de las neuronas del SNC, especialmente en las neuronas medulares de segundo orden, encargadas de transmitir hacia el encéfalo información aferente que, procedente de los nociceptores periféricos, alcanza la médula espinal por medio del sistema aferente primario. En un estado de SC, las neuronas hiperexcitables se activan con mayor facilidad ante la entrada de señal nociceptiva periférica, tienden a amplificar la transmisión de información nociceptiva hacia centros superiores, y pueden de esta manera contribuir a la generación de estados clínicos de dolor patológico.

La **SC** se manifiesta a través de dolor espontáneo o persistente, ampliación de los campos receptivos de las neuronas nociceptivas medulares, así como de hiperalgesia o sensación de dolor desproporcionado ante estímulos nocivos, y alodinia o sensación de dolor ante estímulos inocuos.¹⁷⁹⁻¹⁸⁰

No se contempla la posibilidad de una SC primaria. No hay SC sin previa Sensibilización Periférica y esto se debe a la cualidad de plasticidad del Sistema Nervioso. Entendiendo esta por la capacidad de las células del SN para regenerarse anatómica y funcionalmente, después de estar sujetas a influencias patológicas, ambientales o del desarrollo, incluyendo traumatismos y enfermedades. Esta característica implica modificaciones del tejido neural que incluye la regeneración axonal, la colateralización, la neurogénesis, la sinaptogénesis y la reorganización funcional.¹⁸¹⁻¹⁸⁵

La **SP** es una plasticidad funcional del nociceptor, inducida por estímulos que modifican las propiedades de sus canales durante la injuria del nervio o tisular. Los estímulos provienen de mediadores inflamatorios liberados por el tejido lesionado y por células como macrófagos y neutrófilos. Es un proceso en el que las terminaciones nerviosas aferentes primarias periféricas (fibras Aδ y C), que normalmente son responsables de la transducción de estímulos nocivos mecánicos, térmicos, químicos o inflamatorios en potenciales de acción, se vuelven hiperexcitables.

La propia neurona dañada envía, desde su soma, vesículas que liberan tanto sustancia P como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP).

Estas dos sustancias, una vez liberadas en la periferia, se unen a receptores localizados en distintas células relacionadas con el proceso inflamatorio, como son neutrófilos, mastocitos y basófilos. Esta unión causa la liberación de una serie de sustancias proinflamatorias (citocinas, bradicinina, histamina).

Además, se favorece la síntesis de otras, como las ciclooxigenasas (COX), que a su vez promueven la síntesis de prostaglandinas y eicosanoides.

También se liberan factores tróficos, como el factor de crecimiento nervioso (NGF). Incluso se ha descrito que los neutrófilos pueden liberar pequeñas cantidades de opioides endógenos en un intento de modular la respuesta nociceptiva que se produce en la periferia. Este factor realiza una triple función, por una parte aumenta la síntesis de sustancias P y el CGRP, favorece la arborización dentrítica generando mayor superficie receptiva y activa los receptores vaniloideas TRPV 1.¹⁸⁶⁻¹⁸⁸

Así es, aunque TRPV1 actúa como un sensor de calor y es esencial en el desarrollo de la hipersensibilidad térmica durante la inflamación también parece estar implicado en el desarrollo del dolor neuropático dependiente de estímulo, pues se ha detectado un incremento de su expresión en nervios periféricos dañados. Ello ha convertido a esta molécula en una diana para el desarrollo de fármacos como la capsaicina.¹⁸⁹⁻¹⁹⁰

Toda esta **“sopa inflamatoria”** produce cambios de pH, liberación de ATP de las células lesionadas, síntesis y liberación de óxido nítrico (NO), etc., lo que induce la amplificación de la señal hacia la médula espinal y los centros superiores y causa lo que se conoce como sensibilización periférica, que contribuye de forma muy importante al mantenimiento del dolor crónico.

Estas sustancias pronociceptivas modifican la capacidad de respuesta de las terminaciones nerviosas libres y de los aferentes primarios, estimulando a la membrana del nociceptor y facilitando la transducción del estímulo nociceptivo.

Si la exposición a estos cambios es breve, se producirá una percepción dolorosa que también será breve. Pero si se extiende en el tiempo, se producirá de forma mantenida una reducción de los umbrales de activación del nociceptor y un incremento de la transmisión en la transmisión de los impulsos nociceptivos a lo largo del aferente primario.¹⁸⁶⁻¹⁹⁰

Clasificación de los analgésicos: Analgésicos tópicos en el Dolor Neuropático Localizado

Clasificación del D.N. Adaptado de IASP. Pain Clinical Updates. 2010	
Localización	Central (médula espinal, tronco cerebral, tálamo y corteza) Periférico (nervio, plexo, ganglio raíz dorsal, raíz)
Distribución	Localizado (área bien delimitada y consistente de máximo dolor) Difuso
Etiología	Trauma Isquemia o Hemorragia Inflamación Neurotoxicidad Neurodegeneración Paraneoplásico Metabólico Déficit vitamínico Cáncer
Mecanismos	Descargas ectópicas Pérdida de inhibición Sensibilización Periférica Sensibilización Central

Figura 39

INTRODUCCIÓN Y CONCEPTOS BÁSICOS
<ul style="list-style-type: none"> • DOLOR NEUROPÁTICO PERIFÉRICO (DNP): dolor causado por una lesión o enfermedad del sistema nervioso somatosensorial a nivel del Sistema Nervioso Periférico.¹² • SENSIBILIZACIÓN PERIFÉRICA: reducción del umbral de excitabilidad y amplificación de la respuesta de los nociceptores periféricos debido a una modificación de su estado basal tras una lesión mantenida con persistencia del estímulo doloroso.¹³ • SENSIBILIZACIÓN CENTRAL: aumento de la excitabilidad de las vías ascendentes transmisoras del estímulo doloroso e inhibición de las vías descendentes moduladoras del dolor cuando se han producido estímulos dolorosos muy intensos o mantenidos largo tiempo.¹⁴
<small>1. Jensen TS, Pain 2011;13(2):226-228; 2. Arbova-Barba, Wetzel, Pfl, Roth, Gier, Fress & The IASP Task Force Chronic Pain Classification for ICD-11; Update on the classification of Chronic Pain Syndromes for ICD-11; 3. Arbova-Barba, Wetzel, Pfl, Roth, Gier, Fress & The IASP Task Force Chronic Pain Classification for ICD-11; Update on the classification of Chronic Pain Syndromes for ICD-11; 4. Jensen TS, Pain 2011;13(2):226-228.</small>

Figura 40

La SC supone, por su parte, un aumento de la eficacia sináptica en las neuronas somatosensoriales del asta posterior de la médula espinal que sigue a un intenso estímulo nocivo periférico, daño tisular o del nervio.

Este estado de excitabilidad de las neuronas de segundo orden está caracterizado por:

- Reducción de los umbrales de activación, pudiendo ser activadas por impulsos no dolorosos
- Alteración en el patrón temporal de las respuestas, de tal manera que estímulos breves pueden evocar una actividad sostenida
- Incremento de las respuestas de las neuronas, de forma que estímulos dolorosos producen un mayor efecto en ellas
- Expansión de los campos receptivos, lo que permite que las respuestas sean evocadas estimulando una mayor área

Al llegar la señal aumentada desde la periferia se produce un incremento en la liberación del Glutamato. Este Neuropeptido va activar primariamente a sus receptores ionotrópicos **AMPA**, kainato y **NMDA**.

La unión de glutamato a los dos primeros produce en las neuronas espinales potenciales postsinápticos excitatorios rápidos. Por el contrario la activación de los receptores NMDA y de los metabotrópicos (que generan cambios en la síntesis de proteínas citoplasmáticas) del glutamato (mGLU) inducen respuestas más prolongadas, de la misma forma la unión de la Sustancia P a su receptor NK1 (Neuroquinina) produce igualmente respuestas prolongadas.

El receptor de NMDA en condiciones fisiológicas no participa, pues su canal se encuentra bloqueado por magnesio extracelular y por estar predominantemente desfosforilado. Si la estimulación nociva persiste consigue eliminar el bloqueo ejercido por el Mg y activar el receptor NMDA.

La unión de Sustancia P al receptor NK1 puede ayudar a liberar el bloque de Mg de los receptores NMDA por dos mecanismos: por despolarización inducida y a través de la activación en cascada de segundos mensajeros.

El calcio que ingresa a la célula por el canal del receptor de NMDA, sumado a la actividad de los canales de calcio dependientes de voltaje, activa a una serie de neuromoduladores tales como la fosfolipasa A2, a diversos tipos de prostaglandinas y NO y a la colecistoquinina (CCK) entre otras. Estas sustancias, al interactuar con sus receptores postsinápticos, mantienen una prolongada excitabilidad neuronal.

Se produce además una reorganización de la estructura neuronal: aparecen ramificaciones de colaterales axónicas que aumentan la cantidad de señal nociceptiva aferente (lo que aumenta la liberación de glutamato al espacio intersináptico).

Por otro lado, se ha descrito una pérdida de eficacia de la inhibición producida por las vías descendentes, con disminución de la liberación de opioides endógenos, e incluso degeneración celular de dichas neuronas descendentes, lo que de forma indirecta aumenta también la señal nociceptiva que se envía a los centros superiores, así como una apoptosis de neuronas Gabaérgicas.

No olvidemos la participación de la glía en todo este proceso fisiopatológico. Clásicamente se había considerado a la glía como a un conjunto de células que participaba únicamente en cuestiones de soporte físico y nutricional de las neuronas del SNC. En la actualidad está demostrada su participación en procesos de inflamación, crecimiento tumoral, respuesta inmunitaria y dolor. En lo que concierne al dolor, está prácticamente descartada la participación de la glía en el procesamiento del dolor agudo.

En el D Neuropático está demostrado la participación de la microglía y de los astrocitos, 2 de los 3 especies celulares que componen la glía. No estando demostrada hasta ahora la participación de los oligodendrocitos.

Clasificación de los analgésicos: Analgésicos tópicos en el Dolor Neuropático Localizado

La participación de la glía en el mantenimiento del dolor neuropático se iniciaría con la presencia de factor de necrosis tumoral (TNF) en la sinapsis del asta dorsal de la médula, que puede ser liberado por neutrófilos infiltrados en el SNC, pero también por las células de Schwann que aportan la mielina a las neuronas. Una vez liberado, se une a unos receptores presinápticos específicos, denominados TNFR1.

La unión a este receptor favorece una serie de cambios metabólicos en la neurona, entre ellos, la síntesis y la liberación de una quimiocina denominada fractalquina (CX3CL1), que se libera al espacio intersináptico y se une a un receptor específico localizado en la membrana microglial, (CX3CR110).

Esta unión produciría la migración y la activación de la microglía, así como la síntesis de una enzima, (p38map cinasa), que en último lugar facilita la liberación de sustancias algógenas y proinflamatorias.

Otros datos parecen indicar que el ATP, ya sea liberado por la propia microglía o por otros tipos celulares, puede unirse específicamente a otro tipo de receptor purinérgico, (P2X4) que se expresa únicamente en la microglía. Esta unión al receptor aumenta la expresión de p38map cinasa, lo que redundaría en la activación microglial.

Hay indicios de la participación de otro subtipo de células gliales, los astrocitos, que se activarían más tardíamente que la microglía, una vez bien desarrollada la neuropatía, y participarían liberando el mismo tipo de sustancias algógenas y proinflamatorias que la microglía.¹⁹¹

La consecuencia funcional de estos cambios es un proceso de amplificación del impulso aferente nociceptivo conocido como fenómeno de WIND-UP que provoca que estímulos presinápticos generen aumento progresivo de la descarga de potenciales de acción de la neurona post sináptica.
188,192,193,194



Figura 41

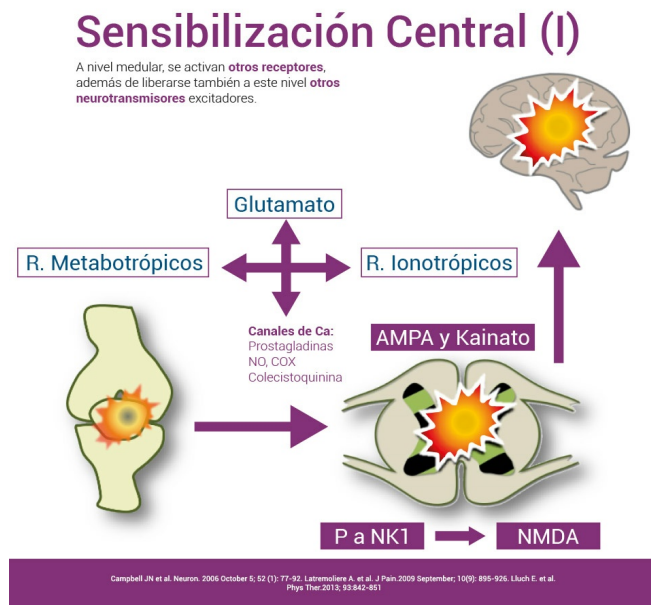


Figura 42

Clasificación de los analgésicos: Analgésicos tópicos en el Dolor Neuropático Localizado

Diagnóstico

El **DN** es un dolor complejo, difícil de explicar por los pacientes y mal reconocido por los médicos. El diagnóstico precoz es esencial, porque un rápido tratamiento mejorará el pronóstico, pues un cuadro de sensibilización periférica que perdure en el tiempo se puede convertir en una compleja patología de sensibilización central, de peor pronóstico y complicada terapia.

El diagnóstico de dolor neuropático se basa en la anamnesis, examen físico y exámenes complementarios. En la historia del paciente, la descripción del tipo de dolor y otros síntomas subjetivos nos va a resultar muy orientativo. A pesar de las diferentes patologías que provocan dolor neuropático, existen síntomas comunes con descriptores del dolor que hacen sospechar la presencia de daño de las vía del dolor. La mayoría de los pacientes con dolor neuropático tienen áreas de sensación anormal en la zona afecta, las cuales pueden estar combinadas o próximas, a otras áreas de la piel que presentan déficit sensorial.¹⁹⁴

Estos síntomas positivos son parestias, disestesias (sensaciones de hormigueo), dolor continuo espontáneo (no inducido por estímulos) y crisis de dolor paroxístico (como sensación de descarga eléctrica o “calambrazo”). Muchos pacientes con dolor neuropático tienen también dolor evocado (es decir, dolor e hipersensibilidad inducidas por estímulos). Alodinia, dolor en respuesta a un estímulo inocuo e hiperalgesia, dolor aumentado ante un estímulo nocivo.

Los síntomas negativos suelen ser el primer indicio del daño en el sistema somatosensorial; se manifiestan como pérdida de sensibilidad. Dependiendo del daño puede haber trastorno en la transducción, conducción, transmisión o en la conducción sensorial en el territorio nervioso dañado. Se puede encontrar déficit o hipoalgesia, hipoestesia o termohipoalgesia.^{195,196}



Figura 43

CARACTERÍSTICAS DEL D. NOCICEPTIVO Y NEUROPÁTICO		
TIPO DE DOLOR	NOCICEPTIVO	NEUROPÁTICO
Definición	Dolor causado por la activación fisiológica de los receptores del dolor	Dolor originado o provocado por una lesión primaria o una disfunción en el sistema nervioso central o periférico
Mecanismo	Transducción fisiológica natural	Generación de impulsos ectópicos, sensibilización central
Localización	Dolor local y referido	Restringido a la región inervada por la estructura nerviosa lesionada
Características de los síntomas	Sensación de dolor ordinario	Sensaciones extrañas y desconocidas
Tratamiento	Buena respuesta (analgésicos tradicionales)	Escasa respuesta (analgésicos tradicionales)

Adaptado de J. Serra, en J. Serra, ed. Tratado del dolor neuropático. Madrid: Panamericana, 2006.

Figura 44

Clasificación de los analgésicos: Analgésicos tópicos en el Dolor Neuropático Localizado

Síntomas sensoriales positivos del dolor neuropático	
Síntomas positivos	Definición
Dolor espontáneo	Sensaciones dolorosas en ausencia de un estímulo obvio
Alodinia	Sensación dolorosa provocada por un estímulo normalmente indoloro (p. ej., tacto, movimiento, frío o calor)
Hiperalgnesia	Incremento en la respuesta ante un estímulo normalmente doloroso (p. ej., frío, calor o punción)
Disestesia	Sensación anómala desagradable, ya sea espontánea o provocada (p. ej., sensación punzante)
Parestesia	Sensación anómala, ya sea espontánea o provocada (p. ej., hormigueo, zumbido o sensación de vibración)

Figura 45

Para un mejor diagnóstico del DN se ha propuesto una evaluación escalonada basada en la anamnesis, la exploración y la realización de pruebas diagnósticas. Siguiendo esta sistemática, se proponen los conceptos de posible DN, probable DN y DN confirmado. La anamnesis revelará si el carácter y la distribución del dolor están de acuerdo con criterios de dolor neuropático y si una enfermedad o lesión del sistema nervioso es probablemente responsable del dolor. El examen clínico determinará la presencia de síntomas negativos o positivos para una o más modalidades sensoriales que afectan el sistema somatosensorial y su pertinencia para la enfermedad subyacente o la lesión de que se trate. Las pruebas complementarias se utilizan para confirmar la etiología del DN y pueden ser instrumentales (QST), neurofisiológicas, de diagnóstico por imagen o histopatológicas.

Síntomas sensoriales negativos del dolor neuropático	
Síntoma negativo	Definición
Hipoestesia	Disminución de la sensibilidad somática a los estímulos (p. ej., tacto o dolor) que no afecta a los sentidos especiales
Anestesia	Abolición de la sensibilidad (en especial la sensibilidad táctil)
Hipoalgnesia	Disminución de la sensación de dolor ante estímulos habitualmente dolorosos
Analgesia	Ausencia de dolor en presencia de un estímulo doloroso

Figura 46

Las escalas o test de valoración son instrumentos de medida que nos van a ayudar a poder detectar la presencia de dolor neuropático y a la vez también podremos observar cómo el tratamiento va influyendo en la evolución favorable o no del proceso.

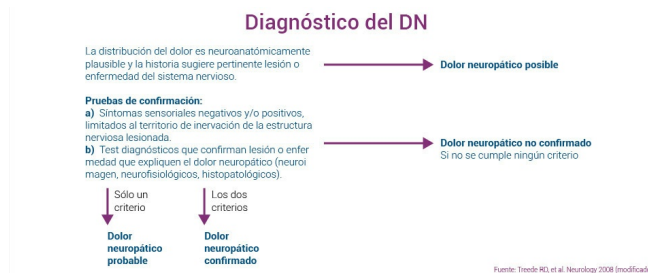


Figura 47

LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs):

Combina la autoevaluación del paciente mediante un cuestionario con el examen físico llevado a cabo por profesionales de la salud. El cuestionario incluye 5 preguntas de respuesta "sí" o "no" con la intención de describir la existencia de un grupo de síntomas relacionados con el dolor neuropático: disestesia, disautonomía, actividad paroxística y alodinia. Cada pregunta tiene una puntuación diferente. El examen físico se encarga de comprobar la alteración del umbral de un pinchazo y la presencia de alodinia mediante el roce con un hisopo de algodón. Su sensibilidad es de un 82% y su especificidad del 80%.¹⁹⁷

Clasificación de los analgésicos: Analgésicos tópicos en el Dolor Neuropático Localizado

DN4 (Douleur Neuropathique en 4 questions):

Fue desarrollada por un grupo francés a partir de un grupo de pacientes con dolor neuropático, principalmente de tipo periférico localizado, o con dolor no neuropático causado por osteoartritis y artritis inflamatoria. El cuestionario incluye 7 preguntas sobre síntomas y 3 preguntas sobre signos físicos. Es una de las pocas escalas que incluye el picor en su evaluación. Tiene una sensibilidad del 89,9% y una especificidad del 82,9%. También ha sido validada en castellano.¹⁹⁸

ID-Pain:

Es un cuestionario breve y autoadministrado, concebido para detectar de forma rápida la presencia de dolor neuropático preguntando específicamente a los pacientes por determinadas características del dolor experimentado en la última semana: pinchazos, quemazón, acorchamiento, descargas eléctricas, exacerbación con el roce de ropa o sábanas.¹⁹⁹

(PainDETECT questionnaire):

Consiste en un cuestionario de 7 preguntas que rellena el paciente sobre la calidad de los síntomas (ardor, hormigueo/pinchazos, sensibilidad al tacto ligero, patrón paroxístico, sensibilidad a la temperatura, entumecimiento y sensibilidad a una ligera presión). Ha sido desarrollado especialmente para determinar la prevalencia de cualquier componente del dolor neuropático en pacientes con dolor lumbar. Tiene una sensibilidad del 85% y una especificidad del 80%, con un valor predictivo positivo del 83%.²⁰⁰

NPSI (The neuropathic pain symptom inventory):

Es una escala empleada para caracterizar los síntomas. Contiene un total de 12 preguntas: cuatro relacionadas con cualidades dolorosas espontáneas (quemazón, tirantez, presión y duración en las últimas 24 horas); tres relacionados con cualidades dolorosas paroxísticas (shock eléctrico, corte, número de ataques en las últimas 24 horas); tres relacionados con factores agravantes (roce, presión, frío); y dos relacionados con sensaciones anormales (cosquilleo, hormigueo).²⁰¹

Estas escalas presentan las siguientes limitaciones:²⁰²

- Ayudan más al diagnóstico discriminativo que a intensidad y evolución del dolor
- Sólo algunas recogen déficit sensorial
- No han sido comparadas ni contrastadas entre ellas
- Pocas han sido probadas en situaciones clínicas específicas (DN oncológico)
- Dificultad de verbalización y comprensión anciano
- No contempla el diagnóstico de Dolor Neuropático Localizado

Screening Tool:

Es una herramienta específica para detección del dolor neuropático localizado (DNL), al que clasifica como dolor neuropático localizado confirmado, probable (con una alta sospecha) o posible (con una baja sospecha). Consta de 4 ítems: en el primero de ellos se cuestiona sobre si el paciente tiene un historial que haga sospechar de una enfermedad o lesión nerviosa; el segundo ítem trata de averiguar si la distribución del dolor resulta coherente desde el punto de vista neuroanatómico; para el tercer ítem se realizan pruebas sensoriales para identificar cualquier posible signo positivo o negativo en el área en que presumiblemente se localiza la lesión; finalmente, con el cuarto ítem se delimita si la extensión del área dolorosa es mayor o menor que una hoja de tamaño A4. Presenta una sensibilidad del 83% y especificidad del 88%.^{203,204}

Clasificación de los analgésicos: Analgésicos tópicos en el Dolor Neuropático Localizado

Objetivos de las escalas en DN

1. Discernir entre D. Nociceptivo y Neuropático
2. Detectar los distintos signos y síntomas patognomónicos del DN
3. Facilitar la clasificación del DN
4. Homogeneizar el diagnóstico del DN
5. Medir la intensidad del dolor y de los otros síntomas acompañantes del DN
6. Mejorar la respuesta analgésica
7. Evaluar de forma periódica eficacia del tratamiento

Hassali M, Aital N, Beckorja M, Baron R, Bennett M, Bouhassira D, et al. Neu-PSG guidelines on neuropathic pain assessment. Pain 2011; 152:1427-7.
Cruccia G, Sommer C, Anand P, Attala N, Baron R, Garcia-Larrea L, et al. EFNIS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. European Journal of Neurology 2010; 17:1-0108.

Figura 50

Diagnóstico del DNL (I)

Principal motivo de consulta

	Sí	No
1. ¿La historia del paciente sugiere una lesión o enfermedad nerviosa relevante?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. ¿Resulta coherente la distribución del dolor desde el punto de vista neuroanatómico?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. ¿Muestra el examen neurológico algún signo sensorial positivo o negativo en la zona del posible nervio afectado?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. ¿La zona dolorosa está delimitada y es menor que una hoja de tamaño A4?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3 x Sí - al menos Dolor Neuropático Probable
4 x Sí - al menos Dolor Neuropático Localizado

Las dos primeras:
se refieren a la clínica del dolor del paciente

Hipótesis: Posible DN




Figura 51

Diagnóstico del DNL (II)

ANAMNESIS

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

Tres ejemplos frecuentes

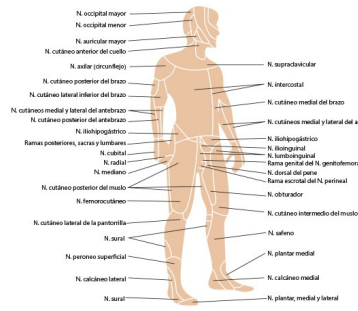
Neuralgia Postherpética		→	Infección (Herpes zóster)
Neuralgia Postherpética		→	Diabetes Mellitus/ Insuficiencia Renal/ Hipotiroidismo
Neuralgia Postherpética		→	Traumática o quirúrgica/ Amputación de una extremidad/ Lesión de un nervio

ANATOMÍA

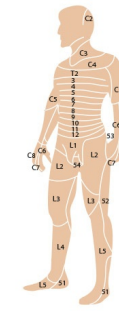
¿Resulta coherente la distribución del dolor desde el punto de vista neuroanatómico?

Síntomas dolorosos y alteraciones sensoriales

Territorios de inervación cutánea de los nervios periféricos



Dermatomas



Preguntas 1 y 2 - Anamnesis y Esquema de ayuda de la anatomía del sistema nervioso periférico.

Figura 52

Clasificación de los analgésicos: Analgésicos tópicos en el Dolor Neuropático Localizado

Diagnóstico del DNL (III)

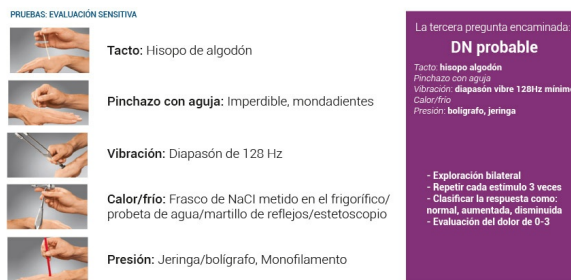


Figura 53

Estudios electrofisiológicos:

Estudios de velocidad de conducción nerviosa (VCN) suelen permanecer normales, debido a que en ellos se evalúan predominantemente las fibras grandes mielinizadas ($A\alpha$ y $A\beta$). En estos casos, se puede analizar específicamente los nervios plantar medial y plantar lateral que aumentan la sensibilidad del diagnóstico. No sirven para la exploración de fibras amielínicas o escasamente mielinizadas, por lo que aunque pueden resultar de apoyo en el contexto clínico adecuado, su utilidad para el correcto diagnóstico del dolor neuropático periférico resulta limitada. Los estudios neurofisiológicos convencionales (estudios de conducción nerviosa y potenciales evocados somatosensoriales) permiten demostrar, localizar y cuantificar el daño de la vía sensitiva, pero no valorar la vía nociceptiva, para lo cual se requieren: potenciales evocados por láser, potenciales evocados por calor de contacto (CHEPS), los test sensoriales cuantitativos, o la microneurografía.²⁰⁵⁻²⁰⁷

Test sensitivo-cuantitativo:

Analiza la percepción en la respuesta al estímulo externo de intensidad controlada. La intensidad mínima de respuesta para el dolor es detectada después de la aplicación del estímulo doloroso en la piel de modo creciente y decreciente. La sensibilidad mecánica al estímulo táctil es medida con filamentos que producen: presión graduada; sensación de punzadas (aguja); sensación de vibración (vibrómetro electrónico). La sensibilidad térmica se mide a través de un efecto termoelectrónico con aparatos. El CST es útil para el diagnóstico rápido de la neuropatía diabética, cuando los estudios de la conducción nerviosa no pueden mostrar la neuropatía de fibra fina.²⁰⁸

Neuroimagen:

Mediante esta técnica el DN puede estudiarse desde un punto de vista metabólico, funcional y anatómico. El estudio metabólico puede llevarse a cabo mediante la tomografía por emisión de positrones (PET, positron emission tomography), la tomografía de emisión de fotón único (SPECT, single photon emission computed tomography) y la espectrometría por resonancia magnética (RM). Gracias a estas técnicas se pueden analizar los cambios metabólicos, incluyendo aquellos relacionados con la integridad neuronal, la excitabilidad y los neurotransmisores inhibitorios, así como aquellos agentes involucrados en el procesamiento de energía. Desde el punto de vista funcional se emplea la RM funcional. Esta técnica se basa en detectar cambios en la oxigenación de la sangre, que es un reflejo de los cambios en el flujo sanguíneo y de variaciones en los niveles de deoxihemoglobina. Desde un punto de vista estructural se emplean técnicas de RM anatómica, las cuales han permitido comprobar que el dolor crónico está asociado a determinados cambios estructurales en el cerebro. Las pruebas de neuroimagen funcional (resonancia funcional y tomografía de emisión de positrones) son técnicas de investigación que permiten ver los distintos patrones de activación en el DN.^{209,210}

Estudios histológicos:

La electromiografía y los estudios de conducción nerviosa pueden ser útiles para determinar la presencia de una función neuromuscular anormal y aclarar la localización de la alteración. Sin embargo, no pueden emplearse en cualquier parte del cuerpo y solo analizan fibras nerviosas de gran diámetro que forman parte del sistema lemniscal, que constituye una de las dos partes del sistema somatosensorial, necesario para un correcto diagnóstico del DN. La biopsia cutánea permite de modo mínimamente invasivo detectar la pérdida axonal, identificar los tipos de fibras, cuantificar la densidad de las mismas y hacer un seguimiento evolutivo de la enfermedad. Esta característica es muy importante, especialmente en los casos de lesiones nerviosas unilaterales, pues permite ir más allá de las posibilidades que ofrecen las pruebas neurofisiológicas solo disponibles para un número limitado de nervios periféricos.²¹⁰⁻²¹²

Clasificación de los analgésicos: Analgésicos tópicos en el Dolor Neuropático Localizado

Exámenes de laboratorio:

Dependerán de la sospecha diagnóstica:²⁰⁸

- Enfermedad inflamatoria: hemograma, VHS y proteína-Creativa
- Síndrome metabólico: glucemia en ayunas y postprandial, hemoglobina glucosilada, urea, creatinina, T3, T4, TSH, colesterol y triglicéridos
- Causas tóxicas o infecciosas: TGO, TGP, GGT, orina de 24 horas y muestras de uñas y cabellos para el análisis
- Deficiencia nutricional: vitaminas
- Enfermedad de Lyme: serología para Hepatitis, VIH, HTLV
- Gamopatía monoclonal de cadenas leves: inmunoelectroforesis de proteínas, crioglobulina
- Porfiria aguda intermitente: ácido δ -aminolevulínico y porfobilinogenio
- Sospecha de lupus, de síndrome de GougerotSjögren o de enfermedad de Wegener: anticuerpos antinucleares
- Enfermedad celiaca: anticuerpos específicos
- Síndrome paraneoplásico: anticuerpos anti-Hu, antiRi, anti-anfifisina y anti-VPS
- Neuropatías motoras con bloqueo de conducción: anticuerpos del tipo anti-GM1 del tipo IgM
- Guillain-Barré: anticuerpos
- Síndrome de Miller-Fisher: anticuerpos

Clasificación de los analgésicos: Analgésicos tópicos en el Dolor Neuropático Localizado

Tratamiento

Ya en páginas anteriores hablábamos del tratamiento farmacológico del DN (Figura 31) y de la posibilidad del empleo de terapia tópica en cualquiera de los escalones. El principal objetivo del tratamiento farmacológico del dolor neuropático es el control de los síntomas, a pesar de los múltiples estudios publicados podemos comprobar aún como el tratamiento del dolor neuropático no es del todo satisfactorio, sólo una proporción de los pacientes tratados muestra respuestas parciales.²¹⁰

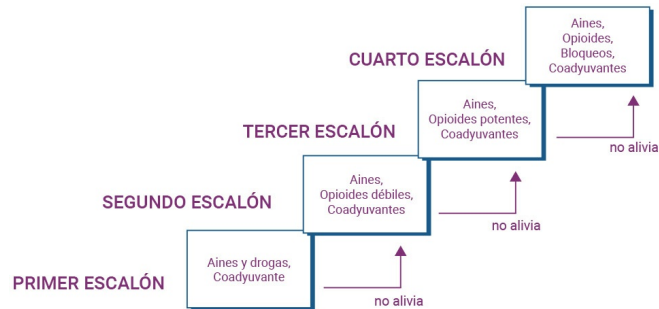


Figura 31

Como alternativa de los fármacos orales, los tratamientos tópicos pueden suponer una opción recomendada para las terapias en primera línea. Su actividad localizada y su baja absorción sistémica consiguen evitar los desagradables efectos adversos de los fármacos orales.

En la actualidad, la European Medicines Agency (EMA) tiene aprobados dos fármacos principales para el tratamiento del dolor neuropático periférico localizado:

- Apósitos de lidocaína al 5% (contiene 700 mg de lidocaína por apósito), indicados para el alivio sintomático del dolor neuropático asociado a una infección previa por herpes zoster (neuralgia posherpética) en adultos.²¹³
- Parches de capsaicina al 8% (contiene 179 mg de capsaicina por parche), aprobados para el tratamiento del dolor neuropático periférico localizado en adultos, solos o en combinación con otros tratamientos para el dolor.²¹⁴

Clasificación de los analgésicos: Analgésicos tópicos en el Dolor Neuropático Localizado

Parches de lidocaína al 5%

La neuralgia postherpética (NPH) es un problema grave que interfiere enormemente en la vida del paciente no sólo por el deterioro causado por el sufrimiento del dolor, también por el impacto generado por la alteración de la sensibilidad y la disfunción social. La NPH tiene un impacto devastador en los índices de calidad de vida relacionado con el estado de salud.²¹⁵⁻²¹⁷

Los pacientes con NPH son principalmente ancianos y con comorbilidades relacionadas con la edad, que a menudo necesitan tomar múltiples medicamentos. La experiencia clínica indica que los pacientes pueden necesitar varios fármacos para obtener un alivio óptimo del dolor. Por lo tanto, la polifarmacia con un riesgo mínimo de efectos secundarios es necesaria para una atención racional y óptima, especialmente en los ancianos.²¹⁸

Aunque aún no se conoce exactamente su mecanismo de acción, se cree que actúa interrumpiendo el potencial de acción de las neuronas A y C, uniéndose y bloqueando los canales de sodio dependientes de voltaje. Su efecto a largo plazo en el alivio del dolor puede ser debido tanto a la reducción de la señal de los nervios periféricos (contrarrestando la sensibilidad central) como a la reducción de la densidad de las fibras nerviosas de la epidermis.²¹⁹

Los apósitos de lidocaína contienen 700 mg de lidocaína (un 5% p/p) en una base de hidrogel, aplicándose un máximo de tres apósitos a la vez cada 12 horas durante un periodo de 24 horas. Estos apósitos pueden recortarse para poder ajustarse a la zona dolorosa y pueden ser aplicados por el mismo paciente, aunque se recomienda una reevaluación cada 2-4 semanas para comprobar que continúan proporcionando un beneficio analgésico. Sólo un 3% es absorbido de forma sistémica.²¹⁰

El apósito de lidocaína 5%® es una alternativa terapéutica de primera línea para el tratamiento sintomático del dolor asociado a un episodio de herpes zóster. Ha demostrado su eficacia en comparación con pregabalina y a largo plazo. Además presenta claras ventajas de seguridad y tolerabilidad frente a los tratamientos sistémicos: tiene un mecanismo de acción tópico en el lugar de aplicación, existe una absorción sistémica de alrededor 3% utilizando la dosis máxima recomendada, la incidencia de reacciones adversas sistémicas es improbable y presenta bajo riesgo de interacciones medicamentosas.^{220,221}

Los resultados de un ensayo clínico comparativo del apósito de lidocaína 5% frente a pregabalina en pacientes con neuralgia postherpética y polineuropatía diabética indican que una mayor proporción de pacientes con NPH respondieron al apósito tratamiento en comparación con la pregabalina (63.0% vs 37.5%). Los pacientes en el grupo del apósito de lidocaína experimentaron menos eventos adversos relacionados con medicamentos (3,9% vs 39,2%) y hubo sustancialmente menos interrupciones debido a eventos adversos relacionados con el fármaco en el grupo tratado con el apósito de lidocaína (1.3% vs 20.3%).²²²

Para evaluar la eficacia y seguridad a largo plazo, se realizó un estudio a 12 meses y otro a largo plazo de 4 años de seguimiento, donde se demostró que por encima de 1 año de tratamiento, los apósitos de lidocaína al 5% siguen siendo eficaces y bien tolerados.^{223,225}

Para investigar la efectividad a largo plazo del apósito de lidocaína al 5% en el tratamiento de la neuralgia postherpética (NPH) en pacientes de edad avanzada (mayores de 70 años de edad), se compararon los datos de tres ensayos clínicos europeos después de la estratificación según la edad (<70 años y ≥ 70 años). La duración de la fase de estudio investigada fue de hasta 12 meses. El apósito de lidocaína al 5% proporcionó alivio del dolor y reducciones marcadas en la severidad de la alodinia en pacientes ancianos con un excelente perfil de seguridad en el tratamiento a corto y largo plazo que apoya la adición del apósito al arsenal terapéutico para este grupo de edad.²²⁶

Existen otros estudios, retrospectivos, en pacientes que han utilizado el apósito de lidocaína 5% durante periodos de tiempo prolongados. En un estudio retrospectivo en pacientes con NPH que llegaron a usar el apósito de lidocaína 5% hasta 7 años, los resultados relativos a la satisfacción general con el tratamiento, comparación con tratamientos previos, analgesia, comodidad, habilidad para tareas cotidianas y tolerabilidad, fueron favorables para el apósito de lidocaína 5%.²²⁷

En Francia, los estudios retrospectivos de seguimiento de pacientes tratados en uso compasivo por DNL, muestran la persistencia de la eficacia del apósito de lidocaína 5% a lo largo del tiempo, así como la reducción de la medicación concomitante (antiepilépticos, antidepresivos y otros analgésicos).^{228,229}

Las características clínicamente significativas de eficacia y seguridad de los apósitos de lidocaína al 5% han llevado a los expertos a nivel internacional y nacional a emitir recomendaciones de posicionamiento y uso del apósito de lidocaína al 5% como tratamiento de primera línea en guías y consensos de varios países, en particular en pacientes vulnerables y ancianos.^{225,230}

Las guías NeuPSIG 2015 (Neuropathic pain Special Interest Groups, de la IASP, International Association for the Study of Pain) recomiendan los tratamientos tópicos como el apósito de lidocaína al 5% en 1ª línea cuando hay riesgo por los efectos secundarios o la seguridad de los tratamientos de primera línea, particularmente en pacientes frágiles y ancianos. Las guías australianas para el tratamiento de dolor neuropático, recomiendan el apósito de lidocaína al 5% como 1ª línea en el tratamiento de la NPH.^{219,222}

La Sociedad Española del Dolor (SED) junto con las sociedades médicas de Atención primaria: Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SEMFYC) y la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG), han elaborado una Guía de Práctica Clínica actualizada de consenso en Atención Primaria, para el manejo analgésico del dolor neuropático periférico. En dicha guía se presenta un algoritmo para el tratamiento del dolor neuropático periférico en el cual se indica el inicio en monoterapia con fármacos de 1ª línea, como el apósito de lidocaína en el tratamiento de la NPH en población vulnerable.²²¹

Su eficacia en el alivio del dolor, en especial el componente alodínico, junto con el perfil de seguridad y la ausencia de interacciones con otras medicaciones hacen del apósito de lidocaína 5% un medicamento especialmente valioso para el tratamiento del dolor en ancianos y pacientes que precisan mantener otras medicaciones. En relación a las opciones terapéuticas por vía oral y parenteral para el tratamiento de la neuralgia postherpética, el apósito de lidocaína 5% presenta una eficacia similar con tasas mucho menores de acontecimientos adversos e interacciones


Clasificación de los analgésicos: Analgésicos tópicos en el Dolor Neuropático Localizado

farmacológicas.^{219,221,222,225}

En 2017 se publicó un estudio sobre el uso de los parches de lidocaína al 5% en patología de naturaleza musculoesquelético y dolor neuropático. La reducción de la intensidad media del dolor, así como la extensión del área afectada, disminuyeron significativamente durante el estudio, en todos los pacientes y en cada subgrupo. Concluyendo que esta terapia tópica puede ser efectiva también en patología inflamatoria.²³¹

Diagnóstico del DNL (IV)

Figura 5
EXTENSIÓN DE LA ZONA MÁS DOLOROSA
(Esta circunscribe la zona más dolorosa y es más pequeña que una hoja de tamaño A4)



PUEDEN ESTAR INDICADAS
OTRAS PRUEBAS ETIOLÓGICAS

Considere los aspectos individuales del paciente:

Examen de laboratorio en sangre

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

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

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

Considere los tratamientos médicos previos como posibles causas del DN:

- Radioterapia
- Quimioterapia
- Cirugía/traumatismo

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

Para las opciones de tratamiento véanse las recomendaciones locales

Cuarta pregunta: DNL probable

Área de Dolor Neuropático Localizado, pruebas diagnósticas sugeridas para el diagnóstico confirmatorio y recomendaciones de derivación al especialista.

Figura 54

Qué es el parche de Lidocaína

Mecanismo de acción **Tópico**

Eficacia **Rápida y Sostenida**

Buena **Seguridad y Tolerabilidad**


Opción terapéutica valiosa para el tratamiento de la NPH

Tratamiento tópico, fácil de usar, para el dolor neuropático localizado asociado con una infección previa por herpes zoster (NPH)

Figura 55

Tecnología del parche de Lidocaína (II)

- Galénica: **Suave, apósito de hidrogel autoadhesivo***
- Ingrediente activo: **Lidocaína**
- Tamaño: **10 cm x 14 cm**
- Dosis por parche: **5% (50 mg por gramo)**



a = Parche de hidrogel suave con lidocaína
b = base acuosa adhesiva
c = PET película de liberación

* Aplicado sobre un soporte PET recubierto por una película de liberación.

Figura 56

Tecnología del Parche de Lidocaína (II)	
Galénica	Parche de Hidrogel con lidocaína al 5%
Tamaño	10 cm x 14 cm
Dosis por parche	5% (50 mg por g de base adhesiva) / Dosis total 700 mg
Dosis recomendada	La necesaria para cubrir la zona del dolor. Se puede cortar y/o utilizar hasta 3 parches simultáneamente al día
Frecuencia	12h-on / 12h-off (24h de alivio del dolor)
Acción	Tópica
Indicación	Alivio sintomático del dolor neuropático asociado a infección previa de herpes zoster (neuralgia postherpética)

Clasificación de los analgésicos: Analgésicos tópicos en el Dolor Neuropático Localizado

Figura 57

MECANISMO DE ACCIÓN DEL PARCHES DE LIDOCAÍNA (I) Diferencias entre la administración tópica y transdérmica:	
TÓPICO	TRANSDÉRMICO
<ul style="list-style-type: none"> Mecanismo de acción local en el sitio de aplicación Absorción sistémica no deseada/necesaria Concentración plasmática de la droga no deseada/necesaria <p style="text-align: center;">↓</p> <p>Reducción del riesgo de interacciones y de efectos adversos sistémicos</p>	<ul style="list-style-type: none"> Absorción y acción sistémica de una sustancia

[1] Rowbotham MC et al. Pain. 1996; 65:39-44.

Figura 58

MECANISMO DE ACCIÓN DEL PARCHES DE LIDOCAÍNA (II)	
componente farmacológico	componente mecánico protector
<p>Lidocaína tópica</p> <ul style="list-style-type: none"> Estabilización de las membranas neuronales de las fibras Aδ y C bloqueando canales de sodio No existe bloqueo de los canales de sodio en las fibras sensoriales Aβ no dañadas <p>> Analgesia sin efecto local anestésico</p>	<p>Aplicación del parche</p> <ul style="list-style-type: none"> Efecto inmediato del hidrogel Protector mecánico de la piel contra estímulos externos <p>> Alivio rápido del dolor desde la primera hora de aplicación [1]</p>

[1] Rowbotham MC et al. Pain. 1996; 65:39-44.

Figura 59

MECANISMO DE ACCIÓN DEL PARCHES DE LIDOCAÍNA (III)

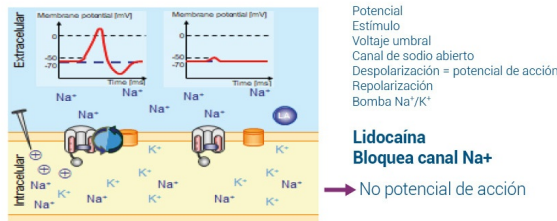


Figura 60

MECANISMO DE ACCIÓN DEL PARCHES DE LIDOCAÍNA (IV)

Cantidad de lidocaína disponible en el lugar de acción:

El bloqueo de las fibras delgadas y menos mielinizadas o amielínicas, responsables de transmisión de dolor (Aδ y C), es más rápido.

Debido a las características farmacológicas de la lidocaína y a la galénica del parche, la cantidad del fármaco presente en el sitio de aplicación es suficiente para bloquear las fibras Aδ y C, pero no es suficiente para bloquear las Aβ no dañadas.

Figura 61

Otro estudio valoró la aplicación de los parches de lidocaína al 5% en el tratamiento postoperatorio de la cirugía torácica. El tratamiento produjo una mejoría significativa y duradera en la sintomatología del dolor. Disminuyó la intensidad del dolor y la calidad del sueño, y retrasó la escalada de la dosis de opioides. No registrándose eventos adversos locales o sistémicos.²³²

Clasificación de los analgésicos: Analgésicos tópicos en el Dolor Neuropático Localizado

Parches de capsaicina al 8%

El parche de capsaicina al 8% es un tratamiento tópico que está indicado para el tratamiento del dolor neuropático periférico (DNP) en adultos, ya sea solo o en combinación con otros medicamentos para el dolor. La capsaicina es un agonista selectivo del receptor TRPV1 (Transient Receptor Potential Vanilloid 1). El efecto inicial de la capsaicina es la activación, o sensibilización, de los nociceptores cutáneos que expresan TRPV1, lo que produce la liberación de neuropéptidos vasoactivos que generan un dolor áspero y eritema. Este receptor está implicado en la transmisión del dolor, se encuentra entre otros sitios en las membranas celulares de las neuronas. Al unirse la capsaicina a este receptor causa una disminución reversible en la densidad de las terminaciones nerviosas del dolor que están en la piel. Los receptores del dolor que están en la membrana celular de estas neuronas pierden su función, disminuyendo la transmisión de la señal dolorosa. Este mecanismo de acción explica el efecto de larga duración y reversible del parche de capsaicina al 8%.^{210,232,233}

El parche de capsaicina al 8% permite el suministro rápido de capsaicina directamente en el lugar en el que se manifiesta del dolor. Presenta una absorción sistémica de capsaicina insignificante, por lo que evita los efectos adversos sistémicos y las posibles interacciones farmacológicas. Los efectos adversos más comunes son las reacciones en el sitio de aplicación local, la mayoría de las cuales son leves o moderadas en intensidad y se resuelven espontáneamente en unos pocos días. Es bien tolerado a largo plazo y tras aplicaciones sucesivas, no tiene los problemas de tolerabilidad asociados con los tratamientos convencionales, que se han visto limitados por factores negativos como: efectos secundarios sistémicos, interacciones farmacológicas, inicio de acción lento, necesidad de ajuste de la dosis, administración de múltiples dosis diarias, y posible riesgo de adicción, dependencia, síntomas de abstinencia y uso abusivo.²³⁴⁻²³⁶

Cada parche de capsaicina está diseñado para liberar una dosis del fármaco durante 30 minutos (en los pies) o 60 minutos (en otras localizaciones). Tras este periodo, el parche se retira. En un solo tratamiento se puede aplicar un máximo de 4 parches, que puede repetirse cada 90 días si fuese necesario. Al contrario que con los apósitos de lidocaína, la localización y la aplicación de estos parches sólo puede ser llevada a cabo por personal sanitario.²¹⁴

La eficacia y el buen perfil de seguridad del parche de capsaicina al 8% se han demostrado a través de un amplio programa de ensayos clínicos y se ha respaldado mediante estudios a largo plazo en práctica clínica real²³⁷. En un metaanálisis de los estudios fase II y III, la media de duración de respuesta fue de 5 meses²³⁸. En un estudio de práctica clínica habitual, la mediana de tiempo hasta el retratamiento desde la 1ª aplicación hasta la 2ª fue de 6,27 meses, y de la 2ª a la 3ª fue de 9,89 meses²³⁹. El parche de capsaicina al 8% presenta una mayor reducción en el área de alodinia y de la intensidad de la alodinia en comparación con pregabalina, así como un mayor número de pacientes que alcanzan la eliminación completa de alodinia. Los pacientes con una evolución más corta del dolor experimentan la mayor respuesta al tratamiento.

En un estudio aleatorizado reciente se comparó la eficacia y la seguridad de los parches de capsaicina al 8% con la terapia oral estándar de pregabalina para el tratamiento en primera línea de pacientes con dolor neuropático periférico. El estudio incluyó un total de 559 pacientes adultos no diabéticos con dolor neuropático periférico de distinta etiología que no habían recibido tratamiento previo ni con capsaicina, ni con pregabalina, ni con gabapentina, o bien no habían recibido un tratamiento adecuado según el criterio del investigador. El objetivo primario de eficacia fue conseguir un alivio de más del 30% del dolor desde el inicio hasta la semana 8. Este objetivo fue alcanzado por el 55,7% de los pacientes tratados con los parches de capsaicina al 8% y por el 54,5% de los tratados con pregabalina, lo que indica la no inferioridad de los parches frente al tratamiento oral. Además, el tiempo requerido para producir un alivio del dolor fue significativamente inferior con capsaicina que con pregabalina (7,5 días frente a 36,0 días).²⁴⁰

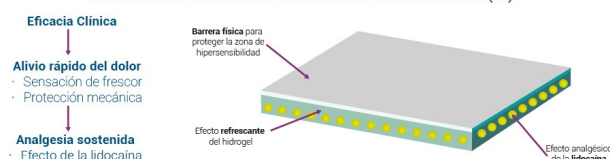
Una revisión de la Cochrane concluye que la capsaicina, ya sea como aplicación repetida de una crema de dosis baja (0,075%), o como aplicación única de un parche de dosis alta (8%), puede proporcionar cierto grado de alivio del dolor a algunos pacientes con afecciones neuropáticas dolorosas. Como tratamiento adicional para los pacientes con respuesta inadecuada o intolerancia a otro tratamiento, incluso un grado pequeño de alivio del dolor se puede considerar valioso si los eventos adversos son tolerables.²⁴¹ También, se hizo una revisión de seis estudios aleatorizados (1.073 pacientes), doble ciego y controlados con placebo, cuatro en pacientes con neuralgia posherpética y dos en pacientes con neuropatía sensitiva asociada al VIH162. Tras el análisis de estos estudios se evidenció que el tratamiento de los pacientes con los parches de capsaicina al 8% conseguía alcanzar unos niveles más altos de alivio del dolor que con el placebo. Por otra parte, los parches lograron que los pacientes con un dolor más intenso mejoraran su calidad de vida, así como la del sueño, la fatiga y la depresión. Respecto a la seguridad de los tratamientos, no se observaron diferencias significativas entre los distintos grupos terapéuticos, si bien no se disponía de resultados a largo plazo.²⁴²

El parche de capsaicina al 8% disminuye la medicación analgésica concomitante y mejora sustancialmente la calidad de vida relacionada con la salud.^{235,239}

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

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

MECANISMO DE ACCIÓN DEL PARCHE DE LIDOCAÍNA (IV)



Clasificación de los analgésicos: Analgésicos tópicos en el Dolor Neuropático Localizado

Figura 62

Receptores TRPV1: Receptor de Potencial Transitorio de tipo Vaniloide

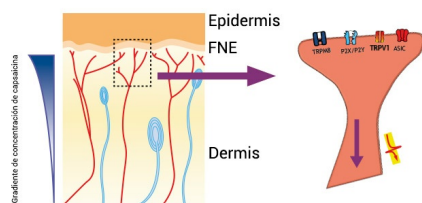
- Canal catiónico no selectivo, regulado por ligando¹
- Ampliamente distribuidos por el SNC y SNP²
- Expresados de forma selectiva en **nociceptores² de Fibras C** y en menor grado **Aδ**
- Principal receptor involucrado en la **sensación de dolor¹**
- **Activados por capsaicina** y otros estímulos nocivos, para producir una respuesta dolorosa²

Activadores de TRPV1

1. Caterina MJ, Julius D. Annu Rev Neurosci 2001;24:487-517. 2. Premkumar LS, Skand P. Curr Neuropharmacol 2008;6:151-163. 3. Anand P & Bley K - British Journal of Anaesthesia 2011

Figura 63

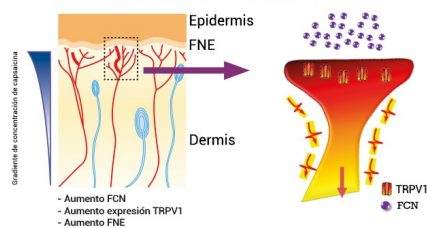
Situación Fisiológica



Nurmikko T. European Journal of Pain 2010

Figura 64

Paciente con D. N.

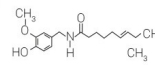


Nurmikko T. European Journal of Pain 2010

Figura 65

¿Qué son los parches de Capsaicina? (I)

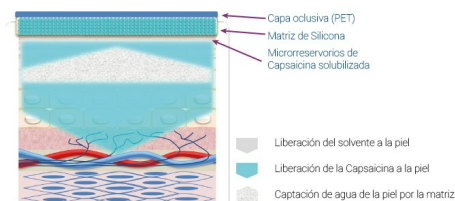
- **Tratamiento innovador** diseñado para proporcionar un alivio del dolor prolongado y dirigido directamente al origen del dolor neuropático.
- **Parche cutáneo de capsaicina al 8% p/p** (640 µg/cm²) optimizado para una liberación directa y rápida a la piel.
- Es **trans-capsaicina** que se obtiene por síntesis química y tiene más pureza que la natural¹.
- Capsaicina es el componente picante o irritante de la guindilla o capsicum.
- Capsaicina es un **agonista muy selectivo receptores TRPV1** (Receptor de Potencial Transitorio Vaniloide 1)



1. Physical, chemical and pharmaceutical properties and formulation. Capsaicin drug substance 2009. AstraZeneca Pharma Ltd

Figura 66

¿Qué son los parches de Capsaicina? (II)

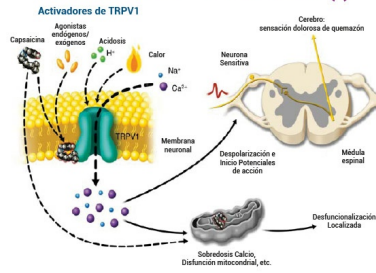


©1 Carlos Godocheva. Simposio "Anestésico: Opciones Dolor de la compañía 2009. AstraZeneca Pharma Ltd. J. St. Steven, Middlesex, UK (017)

Figura 67

Clasificación de los analgésicos: Analgésicos tópicos en el Dolor Neuropático Localizado

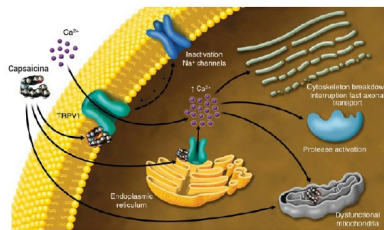
Mecanismo de Acción (I)



Anand P & Bey K - British Journal of Anaesthesia 2011

Figura 68

Mecanismo de Acción. Desfuncionalización (II)



Anand P & Bey K - British Journal of Anaesthesia 2011

Figura 69

Mecanismo de Acción. Desfuncionalización (II)

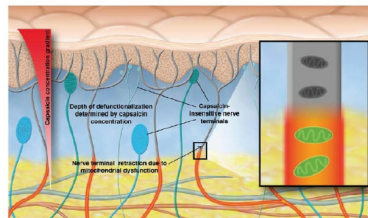
1. **Corto plazo:**
 - Bloqueo transporte axónico:
 - FCN (regula expresión de TRPV1)
 - Sustancia P (inhibición biosíntesis)
 - Somatostatina
 - < expresión TRPV1 / Sustancia P (> pacientes DN)
 - < respuesta al dolor = analgesia
2. **Largo plazo**
 - Depleción Sustancia P por agotamiento
 - Regulación negativa vía proteína quinasa con inactivación TRPV1
 - >Flujo entrada iones Ca^{2+} (Procedente del Reticulo Sarcoplasmático)
 - Inhibición de la respiración mitocondrial
 - Degeneración neurítica extremos distales Fibras C (Cuerpo celular y axón permanecen intactos)
 - Reducción densidad FNE



Nurmikko T. European Journal of Pain 2010; Anand P & Bey K - British Journal of Anaesthesia 2011

Figura 70

Mecanismo de Acción. Desfuncionalización (IV)

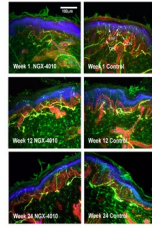


Anand P & Bey K - British Journal of Anaesthesia 2011

Figura 71

Clasificación de los analgésicos: Analgésicos tópicos en el Dolor Neuropático Localizado

Pérdida localizada de terminaciones de fibras nerviosas nociceptivas en la epidermis y la dermis tras el tratamiento con Parche de capsaicina



1. Arund P, Ray C, Jr, J. Anesth. 2011;107(6):990-992. 2. Connors MR, et al. J. Pain. 2010;11(7):87-97

Figura 72

Diagnóstico del DNL (III)

MONONEUROPATÍAS	POLINEUROPATÍAS
<ul style="list-style-type: none"> Neuralgia Postherpética Neuralgia Postquirúrgica <ul style="list-style-type: none"> Post herniaria Post torácica Post mesocóica Neuropatía Posttraumática <ul style="list-style-type: none"> Trauma eléctrico Síndromes de atrapamiento <ul style="list-style-type: none"> Síndrome del túnel del carpo Síndrome del túnel del tarso Síndrome del Sábulo ulnaris Miopatía parésica Dolor de miembro fantasma Dolor de muñón 	<ul style="list-style-type: none"> DNP inducido por quimioterapia DNP asociado a tumores DNP asociado a VIH DNP inducido por alcohol DNP causado por inflamación
	DOLOR MIXTO
	<ul style="list-style-type: none"> Dolor por Síndrome Regional Complejo Radiculopatías

Walther CJ & Hoskamp M. L.S. European Journal of Pain 2014; 18 (4):717-79
 Malhotra G, Reddy M. Prospective, randomized study on the stability and analgesic effectiveness over 12 weeks after a single application of capsaicin 8% cutaneous patch in 1044 patients with peripheral neuropathic pain: First results of the QUEPP study. Curr Med Res Opin. 2013;9(6):673-683.

Figura 73

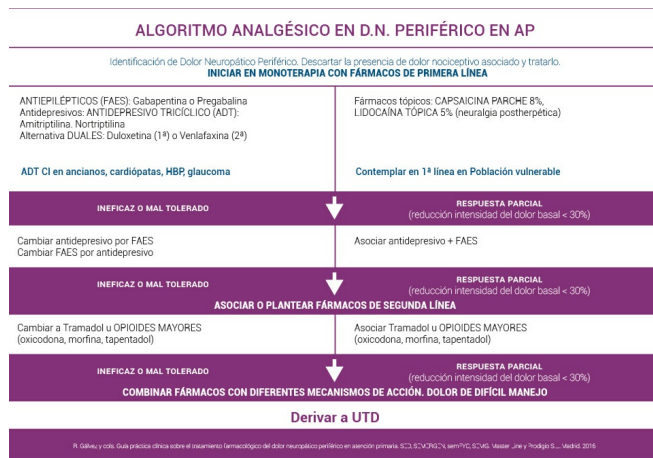


Figura 74

Clasificación de los analgésicos: Analgésicos tópicos en el Dolor Neuropático Localizado

Otros tratamientos

- **Toxina botulínica.** La toxina botulínica tipo A (BTX-A) es una potente neurotoxina utilizada habitualmente para el tratamiento de la hiperactividad muscular focal. Sin embargo, también se ha visto que puede tener efectos analgésicos independientes de su acción sobre el tono muscular, posiblemente actuando sobre la inflamación neurogénica. Tales mecanismos podrían estar implicados en algunos casos de dolor neuropático periférico y localizado. Asimismo, se ha descrito un estudio en el que tras 12 semanas consiguió aliviar de forma significativa el dolor asociado con la neuropatía diabética. Sin embargo, en otro estudio los resultados fueron negativos para la neuralgia posherpética.²⁴³⁻²⁴⁵
- **Clonidina.** Es un antagonista de los receptores α -adrenérgicos que actualmente se encuentra bajo investigación para su empleo como tratamiento tópico del dolor neuropático periférico y localizado. Uno de los estudios más recientes evaluó el tratamiento con clonidina tópica en 179 pacientes con neuropatía diabética dolorosa. Fue un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en cuyos resultados se documentó que este tratamiento tópico era más eficaz que el placebo ($p < 0,05$) y resultaba bien tolerado, sin ningún efecto adverso destacable.²⁴⁶⁻²⁴⁸
- **Amitriptilina y ketamina.** Actualmente se está investigando como posible tratamiento tópico (en diferentes formulaciones) para el dolor neuropático periférico y localizado como agente único o en combinación con ketamina, agente anestésico habitualmente administrado por vía oral, intravenosa, intramuscular o subcutánea.²⁴⁹ En un estudio se evaluó la combinación tópica de 1% de amitriptilina con 0,5% de ketamina. Sin embargo, tras un periodo de dos días, no se observó ningún efecto significativo. Tras prolongar el estudio a una semana, varios pacientes mostraron un alivio significativo del dolor con la combinación de fármacos respecto al placebo.²⁵⁰

En otro estudio doble ciego que incluyó 92 pacientes con dolor neuropático postquirúrgico, neuralgia posherpética y neuropatía diabética dolorosa, se valoró la eficacia de tres tratamientos tópicos respecto del placebo: 2% de amitriptilina, 1% de ketamina o una combinación de 2% de amitriptilina con 1% de ketamina. Tras tres semanas de tratamiento no se observó una diferencia significativa con ninguna rama de tratamiento y respecto del placebo. Sin embargo, en el estudio de expansión que alcanzó los 6 meses, 22 pacientes con dolor neuropático posquirúrgico y neuropatía diabética dolorosa experimentaron una reducción del dolor de un 34%, 5 de ellos alcanzando una reducción del dolor de un 50%, y uno de ellos una reducción completa del 100%.²⁵¹

Clasificación de los analgésicos: Analgésicos tópicos en el Dolor Neuropático Localizado

Selección de pacientes

Para los parches de lidocaína se han identificado como factores predictivos positivos, el dolor localizado, la hiperalgesia y/o alodinia, así como otros síntomas sensoriales positivos, como la disestesia. Por otro lado, se identificaron como factores negativos de respuesta el dolor generalizado y los síntomas sensoriales negativos. Otro factor predictivo identificado es no haber recibido tratamiento previo con lidocaína.^{252,253} Distintas guías recomiendan la lidocaína tópica en primera línea en pacientes con problemas de tolerabilidad a los tratamientos sistémicos orales, especialmente los frágiles o los de edad avanzada. Se ha de tener especial cuidado en pacientes con daño hepático o renal grave.²⁵⁴

Para los parches de capsaicina, se considera factor predictivo positivo, los pacientes con neuropatía periférica de menos de seis meses de evolución.^{255,256} Es importante precisar lo máximo posible el diagnóstico de dolor neuropático, con diagnóstico certero los resultados de los parches de capsaicina son mucho más relevante que ante un diagnóstico incierto. Por otra parte, no presenta restricciones en pacientes con insuficiencia renal y hepática. Es el único que ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la neuropatía en pacientes con VIH. El bloqueo de los canales TRPV1 en este tipo de pacientes constituye la clave para el éxito del tratamiento de las polineuropatías. Su tratamiento tópico reduce al máximo los efectos adversos. El abordaje precoz de estos pacientes con tratamientos tópicos podría ser la primera opción terapéutica.^{210,257}

Clasificación de los analgésicos: Analgésicos tópicos en el Dolor Neuropático Localizado

Bibliografía

- Engel GL. The clinical application of the biopsychosocial model. *Am J Psychiatry*, 1980; 137: 535-544.
- Huard P, Imbault-Huaret MJ. Andrés Vesalio. Iconografía anatómica (Fabrica, Espitome, Tabulae sex). Barcelona: Beecham; 1983.
- Rey R. Pain in the Renaissance. Rey R. The History of Pain. Massachusetts: Harvard University Press 1998: 50-53.
- López JM, Navarro V, Portela E. La Revolución Científica. Madrid: Biblioteca Historia16; 1989: 158-160.
- Rey R. The "Anodyne" Remedies: From the Ligature to "Sweet Vitriol". Rey R. The History of Pain. Massachusetts: Harvard University Press 1998: 64-69.
- Merskey H. Classification of chronic pain. Description of chronic pain syndromes and definitions. *Pain* 1986;S-3:345-56
- Merskey H. Classification of chronic pain. Classification of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. International Association for the Study of Pain. Task force on taxonomy. IASP press. 1994
- Soucase B, Monsalve V, Soriano JF. Afrontamiento del dolor crónico: el papel de las variables de valoración y estrategias de afrontamiento en la predicción de la ansiedad y la depresión en una muestra de pacientes con dolor crónico *Rev Soc Esp Dolor* 2005;12:8-16.
- Lorca GJ, Muriel C, González Tablas MM, Díez MA. Relación entre características del dolor crónico y niveles de depresión *Rev Soc Esp Dolor* 2007;1:26-35.
- Marcelo G. Pain and sleep: two biological present conditions. *Boletín El Dolor* 2005;14:30-32
- Bonica JJ. Neurophysiological and pathologic aspect of acute and chronic pain. *Arch Surg* 1977;112:750-761
- Navarro C. Sir Charles Sherrington y la naturaleza de lo mental *Contrastes* 2014 vol. XIX-Nº2 : 207-227
- Arendt-Nielsen L, Nie H, Laursen MB, Laursen BS, Madeleine P, Simonsen OH, Graven-Nielsen T. Sensitization in patients with painful knee osteoarthritis. *PAIN*. 2010;149:573-81.
- Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L. Peripheral and central sensitisation in musculoskeletal pain disorders: an experimental approach. *Curr Rheumatol Rep* 2002; 4: 313-21
- Suokas AK, Walsh DA, et al. QST in painful osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis and Cartilage* 2012; 20: 1075-85
- Wilym SE, Filippini N, Douaud G, Carr AJ, Tracey I. Thalamic atrophy associated with painful osteoarthritis of the hip is reversible after arthroplasty: a longitudinal voxel-based morphometric study. *Arthritis Rheum*. 2010;62:2930-40.
- Goicoechea C, Martín MI. Mecanismos periféricos y centrales del dolor. *Reumatol Clin*. 2006;2 Supl 1: S5-9
- Marchand F, Perretti M, McMahon SB. Role of the immune system in chronic pain. *Nature Rev (Neurosci.)*. 2005;6:521-32.
- Tsuda M, Inoue K, Salter MW. Neuropathic pain and spinal microglia: a big problem from molecules in 'small' glia. *TINS*. 2005;28:101-7.
- Inglis JJ, Nissim A, Lees DM, Hunt SP, Chernajovsky Y, Kidd BL. The differential contribution of tumour necrosis factor to thermal and mechanical hyperalgesia during chronic inflammation. *Arthritis Res Ther*. 2005; 7:R807-16.
- Ventafredda V, Tamburini M, Caraceni A, De Conno F, Naldi FA. Validation study of the WHO method for cancer pain relief. *Cancer* 1987; 59: 850-856
- Torres LM. De la escalera analgésica al ascensor. *Rev Soc Esp Dolor* 2002;9:289-290
- Schneider t, Minto C. Pharmacokinetics and pharmacodynamics principles of drug action En: Evers a Maze M eds. *Anesthetics pharmacology Physiologic principles and clinical practice*. Churhill Edimburg 2004: 3-21.
- Wilson K. Implicaciones psicológicas del dolor crónico. Raj P Prithvi, MD *Tratamiento Práctico del dolor*. Tercera edición. Harcourt 2002:332-345
- Rivera-Ordóñez A. AINES: Su mecanismo de acción en el sistema nervioso central. *Revista Mexicana de Anestesiología*. Vol. 29. No. 1 Enero-Marzo 2006 pp 36-40
- Hours Pérez JE, Redín Flamarique A, Pueyo Alamán MG, Ferreres Gimenez I, Garrido Costa C. Estudio de la utilización de analgésicos en el tratamiento de procesos dolorosos ocasionales, leves y moderados, en farmacias comunitarias (estudio FANAL). *Pharmaceutical Care España*. 2007;9:10-8.
- González Iglesias J. Historia de la Anestesia. Editores Médicos SA. Madrid 1995.
- Haeger Knut. Historia de la cirugía. Ed. Raíces. Madrid.1993
- Furst DE. Are there differences among nonsteroidal antiinflammatory drugs?. Comparing acetylated salicylates and nonacetylated nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 1994;37:1-9.
- Goodman, Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Novena edición. McGraw-Hill Interamericana 1996;1:661-669.
- Day MD, Morrison B, Luza A, Castaneda O, Strusberg A, Nahir M et al. A randomised trial of the efficacy and tolerability of the COX-2 inhibitor rofecoxib vs ibuprofen in patients with osteoarthritis. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1781-87.
- Pepper G. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. New perspectives on a familiar drug class. *Nursing Clinics North America*, 2000; 223-44.
- Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol* 1971;231:232-235
- Crofford LJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. En: Harris ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sargent JS, Ruddy S, Sledge CB, editors. *Kelley's Textbook of Rheumatology*, Seventh edition. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005; p. 839-858
- Ferreira SH. Prostaglandins: Peripheral and Central Analgesia. *Advances in pain research and therapy*. 1983;5:627-634.
- Ferreiras SH. The role of interleukins and nitric oxide in the mediation of inflammatory pain and its control by peripheral analgesics. *Drugs* 1993;46:1-9.
- Flossmann E, Rothwell PM; British Doctors Aspirin Trial and the UK-TIA Aspirin Trial. Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomised and observational studies. *Lancet*. 2007;369:1603-13.
- Rostom A, Dubé C, Lewin G, Tsertsvadze A, Barrowman N, Code C, Sampson M, Moher D; U.S. Preventive Services Task Force. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors for primary prevention of colorectal cancer: a systematic review prepared for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*.2007;146:376-89
- Brooks P, Day R. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs- Differences and similarities. *N Eng J Med* 1991; 324(24): 1716-25.
- Peña E, Saiz C, Romero M.J, Sánchez M.Y. y Sarrion A. Gastropatía por antiinflamatorios no esteroideos. *SEMERGEN*. 2008;34(10):502-6 503
- Brooks P. Use and benefits of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 1998; 104(3A): 9S-13S.
- Lanas A. Aspectos relevantes sobre efectos secundarios gastrointestinales asociados a los AINE. Últimas novedades presentadas en gastroenterología. *Gastroenterol Hepatol*. 2005;3:10-4.
- Lanas A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, et al; Asociación Española de Gastroenterología. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut*. 2006;55:1731-8

Clasificación de los analgésicos: Analgésicos tópicos en el Dolor Neuropático Localizado

44. Hernández-Díaz S, García-Rodríguez LA. Epidemiologic assessment of the safety of conventional nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 2001; 110(Suppl 3A): 20S-27S.
45. Jouzeau JY, Terlain B, Abid A, Nédélec E, Netter P. Cyclo-oxygenase isoenzymes. How recent findings affect thinking about nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Drugs* 1997; 53(4): 563-82.
46. 3. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al; VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med*. 2000; 343:1520-8
47. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA*. 2006; 296:1633-44.
48. Catella-Lawson F, Crofford LJ. Cyclooxygenase inhibition and thrombogenicity. *Am J Med* 2001; 110(3A): 28S-32S.
49. Johnson AG, Nguyen TV, Day R. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1994; 121: 289-300.
50. Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, et al, for the MEDDAL Steering Committee. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomized comparison. *Lancet* 2006;18;368:1771-1781.
51. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios Actualización sobre los riesgos de tipo aterotrombótico de los coxibs y AINE tradicionales. Nota informativa 2006/10 de 26 de octubre de 2006
52. Use of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: An Update for Clinicians A Scientific Statement From the American Heart Association *Circulation*. 2007;115:1634-42.
53. Musu, M., et al., Acute nephrotoxicity of NSAID from the foetus to the adult. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2011. 15(12): p. 1461-72.
54. 12. Dinchuk, J.E., et al., Renal abnormalities and an altered inflammatory response in mice lacking cyclooxygenase II. *Nature*, 1995. 378(6555): p. 406-9.
55. Hao, C.M. and M.D. Breyer, Physiological regulation of prostaglandins in the kidney. *Annu Rev Physiol*, 2008. 70: p. 357-77
56. Praga, M. and E. Gonzalez, Acute interstitial nephritis. *Kidney Int*, 2010. 77(11): p. 956-61.
57. Praga, M., et al., Changes in the aetiology, clinical presentation and management of acute interstitial nephritis, an increasingly common cause of acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant*, 2015. 30(9): p. 1472-9
58. Muriithi, A.K., S.H. Nasr, and N. Leung, Utility of urine eosinophils in the diagnosis of acute interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013. 8(11): p. 1857-62
59. Farré M, Abanades S, Álvarez Y, Barral D, Roset PN. Paracetamol. *Dolor* 2004;19:5-15
60. Forrest, J. A., Clements, J. A. & Prescott, L. F. (1982). Clinical pharmacokinetics of paracetamol. *ClinPharmacokinet*, 7(2), 93–107.
61. Roca-Vinardell A, Ortega-Álvaro A, Gibert-Rahola J, Mico JA The role of 5-HT1A/B autoreceptors in the antinociceptive effect of systemic administration of acetaminophen. *Anesthesiol* 2003;98:741-7
62. Routledge P, Vale JA, Bateman DN, et al. Paracetamol (acetaminophen) poisoning. *BMJ* 1998;317:1609-10.
63. Rumack BH. Acetaminophen hepatotoxicity: the first 35 years. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002;40:3-20
64. Prescott LF. Paracetamol, alcohol and the liver. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49:291-301.
65. Gozzoli V, Treggiari MM, Kleger GR, Roux-Lombard P, Fathi M, Pichard C, Romand JA. Randomized trial of the effect of antipyresis by metamizol, propacetamol or external cooling on metabolism, hemodynamics and inflammatory response. *Intensive Care Med*. 2004; Mar;30(3):401-7
66. Flórez J. *Farmacología Humana*. 5ª ed. Barcelona: Elsevier Masson; 2008
67. Buitrago-González TP, Calderón CA, Vallejos A. Dipirona: ¿Beneficios subestimados o riesgos sobredimensionados? Revisión de la literatura. *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, Vol. 43 (1), 173-195, 2014
68. Bonica J.J. "History of pain concepts and therapies", The management of Pain, Ed Lea y Febiger, 1990
69. Pérez Cajaraville J. et al. El dolor y su tratamiento a través de la historia. *Rev. Soc. Esp. del dolor*, Vol 12, Nº 6, Agosto-Septiembre 2005. 373-2005
70. López Piñero JM. (2002) *La medicina en la historia*. Madrid. Ed La Esfera de los Libros, 717 pp
71. Cox BM, Opheim KE, Teschemacher H, Goldstein A. A peptide-like substance from pituitary that acts like morphine. 2. Purification and properties. *Life Sci*. 16 (1975) 1777-1782.
72. Villarejo Díaz M, Murillo-Zaragoza JR, Alvarado- Hernández H. *Farmacología de los agonistas y antagonistas de los receptores opioides*. Educación e Investigación Clínica. Vol 1, Num 2. Mayo-Agosto 2000; Pags 106-137
73. Mucio S, Miller C, Sánchez E, León M. El receptor ORL-1 y su péptido endógeno, la nociceptina/ orfanina FQ. Nuevos miembros de la familia de los opioides. *Salud Mental*, Vol. 24, No. 6, diciembre 2001. 43-54
74. Salvador E y Aliaga L. Combinación de opioides. *Rev Soc Esp Dolor* 2016; 23(3): 159-163
75. Snyder SH. Opiate receptors and internal opiates. *Sci Am* 1977; 236: 44.
76. Valdivielso Serna A: *Farmacocinética y farmacodinamia de los opiáceos*. *Dolor* 1997; 12(Supl. III):13-16.
77. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK editores. *Farmacología*. 5ª ed. Madrid: Elsevier; 2004. p. 562-583.
78. Flórez J, Faura CC. *Farmacología de los analgésicos opioides*. En: Aliaga L, Baños JE, de Barutell C, Molet J, Rodríguez de la Serna, editores. *Tratamiento del dolor. Teoría y práctica*. 2ª ed. Barcelona: Publicaciones Permanyer; 2002. p. 85-109
79. Smith HS. The metabolism of opioid agents and the clinical impact of their active metabolites. *Clin J Pain* 2011.
80. Pergolizzi JV Jr, Labhsetwar SA, Puenpatom RA, et al. Exposure to potential CYP450 pharmacokinetic drug-drug interactions among osteoarthritis patients: incremental risk of multiple prescriptions. *Pain Pract* 2011.
81. Smith HS. Opioid metabolism. *Mayo Clin Proc* 2009 Jul;84(7):613-24..
82. Mather L: *Clinical pharmacokinetics of analgesic drugs*. In Raj PP, editor: *Practical Management of Pain*, ed 2. St Louis, Mosby, 1992.
83. Jeffrey Gudin, MD. *Opioid Therapies and Cytochrome P450 Interactions*. Vol. 44 No. 6S December 2012 . pp1-14.
84. Lowenstein E, Hallowell P, Levin FH et al. Cardiovascular response to large doses of intravenous morphine in man. *N Engl J Med* 1969; 281: 1389.
85. Rosow CE, Moss L, Philbin DM, Savarese LL. Histamine release during morphine and fentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 1990; 56: 93-96.
86. Vega R. Opioides: usos médicos y adicción. *Elementos* 60, 2005, pp 11-23
87. Collado F, Torres LM. *Farmacología de los opioides*. *Rev. Soc. Esp. Dolor*1999; 6-Supl. IV: 3-16
88. Aliaga L, Baños JE, Barutell C, Molet J, Rodríguez de la Serna A. *Tratamiento del dolor. Teoría y práctica*. Permanyer 2002: 85-112.
89. Isla A, Cortázar JF, Arizmendi L, Manuel P, Torre F, Ortiz V, Azkue JJ. Avances en el tratamiento farmacológico del dolor crónico: opioides. *Gac Med Bilbao*. 2007; 104: 141-147.
90. Torres LM, Martínez J, Contreras D. Fentanilo TTS: 3 años de experiencia clínica en Unidades de Dolor. *Re. Soc. Esp. Dolor*. 2002;9:217-228
91. Skaer. Transdermal opioids for cancer pain. *Oncology. Pain Practice* 2006;6(3): 225

Clasificación de los analgésicos: Analgésicos tópicos en el Dolor Neuropático Localizado

92. Fine PG, Streisand JB. A review of oral transmucosal fentanyl citrate: potent, rapid and no invasive opioid analgesia. *Journal of Palliative Medicine* 1998;1(1):55-63
93. Portenoy RK, Taylor D, Messina J, Tremmel L. A randomized, placebo-controlled study of fentanyl buccal tablet for breakthrough pain in opioid-treated with cancer. *Clin J Pain* 2006; 22:805-11
94. Dale O, Hjortkjaer R, Kharasch ED. Nasal administration of opioids for pain management in adults. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2002;46(7): 759-70.
95. Nalamachu S, Hassman D, Wallace MS, Dumble S, Derrick R, Howell J. Long-term effectiveness and tolerability of sublingual fentanyl orally disintegrating tablet for the treatment of breakthrough cancer pain. *Curr Med Res Opin.* 2011; 27(3): 519-530.
96. Porta-Sales J, Garzón C, Julià J, Casals M. Dolor irruptivo en cáncer. *Med Clin (Barc).*2010;135(6):280-285.
97. Vara FJ, García EJ, Garzón N, Centeno C. El uso de metadona en el tratamiento del dolor del enfermo terminal. Libro de Abstract del V Congreso de la Sociedad Española de Dolor. p. 118-9.
98. Davis MP, Wals D. Methadone for relief of cancer pain: a review of pharmacodynamics, drug interactions and protocols of administration. *Support Care Cancer* 2001; 9: 73-83.
99. La Rosa C, Mather LE, Morgan D. Pethidine binding in plasma: effects of methodological variables. *Br J Clin Pharmacol* 1984;17:411-5
100. Pacch JM, Moore SJ, Evans FS. Meperidine for patient controlled analgesia after Cesarean section. *Anesthesiology* 1994, 80:1268-76
101. Torres LM. Uso, indicaciones y experiencia con Buprenorfina en parche transdérmico. *Dolor* 2003; 18: 109-114.
102. Aizpurua I, Ayerdi M, Fernández J et al. Buprenorfina transdérmica. Comité de evaluación de nuevos medicamentos, Osakidetza 2003; nº 76.
103. Gupta S, Sathyan G. Advances in the long-term Management of Chronic Pain: Recent Evidence with OROS hydromorphone, a novel, Once-Daily, Long-Acting Opioid Analgesic. Providing Constant Analgesia with OROS Hydromorphone. *J Pain Symptom Manage.*2007; 33:S19-S24
104. Sathyan G, Xu E, Thippahung HS et al. Pharmacokinetic investigation of dose proportionality with a 24-hour controlled-release formulation of hydromorphone. *BMC Clin Pharmacol.* 2007;7:3
105. Hale M, Tudor IC, Khanna S and Thippahung J. Efficacy and Tolerability of Once-Daily Extended-Release Oxycodone in patient with Chronic, Moderate to Severe Osteoarthritis Pain: Results of a 6 week, Randomized, Open label, Noninferiority Analysis. *Clinical Therapeutics.* 2007;29:874-88
106. Vondrackova D, Leyendecker P, Meissner W, Hopp M, Szombati I, Hermanns K, et al. Analgesic efficacy and safety of oxycodone in combination with naloxone as prolonged release tablets in patients with moderate to severe chronic pain. *J Pain.* 2008;9:1144-54.
107. Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, et al. Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an 'atypical' opioid analgesic. *J Pharmacol Exp Ther.* 1992;260:275-85.
108. Dayer P, Desmeules J, Collart L. Pharmacologie du tramadol. *Drugs.* 1997;53 Suppl 2:18-24
109. Gentilli ME, Chauvin M. Tramadol et prise en charge de la douleur. En: *Conférences d'Actualisation.* 2004. p. 715-722.
110. Sousa AM, Adel Ashmaw H. El efecto analgésico del tramadol no está mediado por receptores opiáceos en el dolor en ratones en el postoperatorio inmediato. *Rev Bras Anestesiol.* 2015;65(3):186-190
111. Ruoff GE et al. Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of chronic lower back pain: amulticenter, randomized, double-blind, placebo-controlled outpatient study. *Clin Ther* 2003; 25(4): 1123-41
112. Perrot S et al. Efficacy and tolerability of paracetamol/tramadol (325mg/37,5 mg) combination treatment compared with tramadol (50 mg) monotherapy in patients with subacute low back pain: a multicenter, randomized, double-blind, parallel group, 10 days treatment study. *Clin Ther* 2006; 28 (10):1592-1606.
113. Candiotti KA, Gitlin MC. Review of the effect of opioid-related side effects on the undertreatment of moderate to severe chronic non-cancer pain: tapentadol, a step toward a solution? *Curr Med Res Opin* 2010;26: 1677-84.
114. Schroder W, Vry JD, Tzschentke TM, Jahnel U, Christoph T. Differential contribution of opioid and noradrenergic mechanisms of tapentadol in rat models of nociceptive and neuropathic pain. *Eur J Pain* 2010;14: 814-21.
115. Hartrick CT, Rozek RJ. Tapentadol in pain management:A mu-Opioid receptor agonist and noradrenaline reuptake inhibitor. *CNS Drugs* 2011;25 (5):359-70.
116. Tzschentke TM, Jahnel U, Kogel B, et al. Tapentadol hydrochloride: a next-generation, centrally acting analgesic with two mechanisms of action in a single molecule. *Drugs Today (Barc)* 2009;45:483-96.
117. Tzschentke TM DVJ, Terlinden R, et al. Tapentadol HCl. . *Drugs Future* 2006;31:1053-61.
118. Schroder W, Tzschentke TM, Terlinden R, et al. Synergistic interaction between the two mechanisms of action of tapentadol in analgesia. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2010;337 (1):312-20.
119. Christoph T, De Vry J, Tzschentke TM. Tapentadol, but not morphine, selectively inhibits disease-related thermal hyperalgesia in a mouse model of diabetic neuropathic pain. *Neurosci Lett* 2010;470:91-4.
120. Steigerwald, I. et al. Eficacia y seguridad de Tapentadol para dolor intenso, crónico de espalda con o sin un componente de dolor neuropático de un estudio abierto, fase 3b *Curr Med Res Opin.* 2012;28(6):911-36
121. Baron R et al. Effectiveness of tapentadol prolonged release (PR) versus oxycodone/naloxone PR for severe chronic low back pain with a neuropathic pain component. *Pain Pract.* 2016 Jun;16(5):600-19
122. Baron R, Martin-Mola E, Müller M, Dubois C, Falke D, Steigerwald I. Effectiveness and Safety of Tapentadol Prolonged Release (PR) Versus a Combination of Tapentadol PR and Pregabalin for the Management of Severe, Chronic Low Back Pain With a Neuropathic Component: A Randomized, Double-blind, Phase 3b Study. *Pain Pract.* 2015 Jun;15(5):455-70
123. Rafael Galvez, Michael Schäfer, et al. Tapentadol prolonged release versus Strong Opioids for severe Chronic Low Back Pain: results of an open label Phase 3b study *Adv Ther* 2013 Mar;30(3):229-59
124. Cepeda MS, Fife D, Kihm MA, Mastrogiovanni G, Yuan Y. Comparison of the risks of shopping behavior and opioid abuse between tapentadol and oxycodone and association of shopping behavior and opioid abuse. *Clinical J Pain* 2014;30(12):1051-6.
125. Langford RM, Knaggs R, Farquhar-Smith P, Dickenson AH. Is tapentadol different from classical opioids? A review of the evidence. *Br J Pain* 2016;10(4):217-21
126. Dart RC, Surratt HL, Le Lait M-C, Stivers Y, Bebartha VS, Freifeld CC, et al. Diversion and illicit sale of extended release tapentadol in the united states. *pain medicine: the official journal of the American Academy of Pain Medicine.* 2016;17(8):1490-6.
127. Tzschentke TM. NA and 5-HT reuptake inhibitors and alpha-2 agonists, in *Analgesics. From Chemistry and Pharmacology to Clinical Application* (Burschmann H, Christoph T, Friderichs E, Maul C and Sundermann B eds) 2002: 264-284
128. Wild JE, Grond S, Kuperwasser B, et al. Long-term safety and tolerability of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain or osteoarthritis pain. *Pain Pract* 2010;10:416-27.
129. Afilalo M, Etropolski MS, Kuperwasser B, et al. Efficacy and safety of Tapentadol extended release compared with oxycodone controlled release for the management of moderate to severe chronic pain related to osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind placebo- and active-controlled phase III study. *Clin Drug Investig* 2010;30:489-505.

Clasificación de los analgésicos: Analgésicos tópicos en el Dolor Neuropático Localizado

130. Buynak R, Shapiro DY, Okamoto A, et al. Efficacy and safety of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain: Results of a prospective, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled Phase III study. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2010;11 (11):1787-804.
131. Schwartz S, Etropolski M, Shapiro DY, et al. Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin* 2011;27:151-62.
132. Lange B, Kuperwasser B, Okamoto A, et al. Efficacy and safety of tapentadol prolonged release for chronic osteoarthritis pain ann low back pain. *Adv Ther* 2010; 27:381-99
133. Max B. Antidepressants as analgesics. En: Fields HL, Liebeskind JC (eds). *Progress in pain research and management*. Seattle: IASP Pub, 1994: 229-246.
134. C de Barutell, M^a V. Ribera. Medicación coadyuvante. *DOLOR* 2000; 15: 199-206.
135. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain (Review) *Cochrane database of systemic reviews* 2005; 20: 1-75
136. Max MB, Culnane M, Schafer SC, et al. Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. *Neurology* 1987; 37: 589-96
137. Attal N, Gruccu G, Haanpää M, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eu J Neurol* 2006; 13: 1153-69.
138. David J, Goldstein, Yili LU, Michael J, Detke, et al. Duloxetine vs. Placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 2005, 116:109-118.
139. Pritchett Y. et al. Duloxetine for the management of diabetic peripheral neuropathic pain: Response profile. *Pain Medicine* 2007; 8(5):397-409.
140. Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR, et al. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: A double-blind, placebocontrolled study. *Pain* 2004; 110: 697-706
141. Goldenberg D. Pharmacological treatment of fibromyalgia and other chronic musculoskeletal pain. *Best Practice and Research Clinical Rheumatology* 2007;21(3):499-511.
142. Harden, Norman. Chronic Neuropathic Pain Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. *The Neurologist*, 2005;11:111-122
143. Vinik AI, Strotmeyer ES, Nakave AA, Patel CV. Diabetic neuropathy in older adults. *Clin Geriatr Med* 2008; 24: 407-35.
144. Guevara-Lopez U, Covarrubias-Gomez A, Garcia-Ramos G, Hernandez-Jimenez S. Parámetros de práctica para el manejo del dolor neuropático. *Revista de investigación clínica*. 2006, Vol 58 (2):126-138.
145. Keskinbora K., Ferit Pekel A., Aydinli I. Gabapentin and an opioid combination versus opioid alone for the management of neuropathic cancer pain; A randomized open trial. *J Pain Manage* 2007;34 (2):183189.
146. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 1831-1836
147. Ben-Menachem E. Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice. *Epilepsia* 2004; 45 (Suppl 6): S13-8.
148. Errante LD, Petroff OA. Acute effects of gabapentin and pregabalin on rat forebrain cellular GABA, glutamate, and glutamine concentrations. *Seizure* 2003; 12: 300-6
149. Horga JF, Horga A. Pregabalin: new therapeutic contributions of calcium channel alpha2delta protein ligands on epilepsy and neuropathic pain. *Rev Neurol* 2006; 42: 223-37.
150. Rainer freynhagen, Krzysztof Strojek, teresa griesing, Ed Whalen, Michael Balkenohl. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible-and-fixed-dose regimens. *Pain* 2005;115: 254-263.
151. Freeman Roy, Durso-De Cruz E, Emir B. Efficacy, safety, and tolerability of pregabalin treatment for painful diabetic peripheral neuropathy. Findings from seven randomized, controlled trials across a range of doses. *Diabetes Care* 2008; 31: 1448-54
152. 18McKenna TJ. Glucocorticoid Therapy. En: Pinchera A. Editor. *Endocrinology and Metabolism*, Berkshire: McGraw-Hill, 2001; p. 329-336.
153. Galofré JC. Manejo de los corticoides en la práctica clínica. *Rev Med Universitaria Navarra*. Vol 53, Num 1. 2009: 9-18
154. Neira F, Ortega L. Revisión del tratamiento con corticoides en el dolor de espalda según la medicina basada en la evidencia. *Rev Soc Esp Dolor*. 2009;16(6):352-369
155. Conn A, Buenaventura RM, Datta S, Abdi S, Diwan S. Systematic review of caudal epidural injections in the management of chronic low back pain. *Pain Physician*. 2009;12:1:109-35
156. Posner JB. Back pain and epidural spinal cord compresión. *Med Clin North Am*. 1987; 71: 185-205.
157. Dolly O. Synaptic transmission: inhibition of neurotransmitter release by botulinum toxins. *Headache* 2003;43(Supl. 1):S16-24.
158. Torres JC. Toxina botulínica A: mecanismo de acción en el manejo del dolor. *Rev Iberoamericana del Dolor* 2007;3:32-40.
159. Black JD, Dolly JO. Interaction of 5I-labeled botulinum neurotoxins with nerve terminals. I. Ultrastructural autoradiographic localitation and quantitation of distinct membrane receptors for types A and B on motor nerves. *J Cell Biol* 1986;103:521-34.
160. Thant ZS, Tan EK. Emerging therapeutic applications of botulinum toxin. *Med Sci Monit* 2003;9:40-8.
161. De Rungos D, Victor A, Robles M. Baclofeno un agonista GABA B y su administración para mejorar el comportamiento del dolor neuropático en ratas. *Revista Mexicana d Anestesiología*. Vol. 39. No. 1 Enero-Marzo 2016 pp 20-29
162. Knotkova H., Pappagallo M. Adjuvant Analgesics. *Med Clin N Am* 2007;91:113-124.
163. Mathias CJ, Witkinson A et al. Clonidine lowers blood pressure independently of renin supresion in patients with unilateral renal artery stenosis. *Chest* 1983; 83 (suppl): 357-359
164. Buvanendran A., Reuben S., Kroin J. Recent advances in nonopioid analgesics for acute pain management. *Techniques in Regional Anaesthesia and Pain Management* 2007;11:19-26.
165. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008;70(18):1630-5.
166. Torrance N, Smith BH, Bennett MI, et al. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. *J Pain*. 2006;7:281-289.
167. Taylor RS. Epidemiology of refractory neuropathic pain. *Pain Pract*. 2006;6(1):22-6.
168. Pérez C, Ribera MV, Gálvez R, Mico JA, Barutell C, Failde I, et al. High prevalence of confirmed, but also of potential and believed, neuropathic pain in pain clinics. *Eur J Pain*. 2013;17(3):347-56
169. Kawano M, Omori Y, Katayama S et al. A questionnaire for neurological symptoms in patients with diabetes - cross-seccional multicenter study in Saitama Prefecture, Japan. *Diabetes Res Clin Pract*. 2001; 54:41-7.
170. Daousi C, MacFarlane IA, Woodward A et al. Chronic painful peripheral neuropathy in an urban community: a controlled comparison of people with and without diabetes. *Diabet Med* 2004; 21: 976-87.
171. Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, et al. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain*. 2008;136:380-387
172. Freynhagen R, Baron R, Gockel U et al.: painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 1911-20.

Clasificación de los analgésicos: Analgésicos tópicos en el Dolor Neuropático Localizado

173. Correa Illanes G. Dolor neuropático, clasificación y estrategias de manejo para médicos generales. *Rev. Med. Clin. Condes* - 2014; 25(2) 189-199
174. Gilron I, Jensen TS, Dickenson AH. Combination pharmacotherapy for management of chronic pain: from bench to bedside. *Lancet Neurol*. 2013;12(11):1084-95.
175. Mick G, Baron R, Finnerup NB et al. What is localized neuropathic pain?. A first proposal to characterize and define a widely used term. *Pain Manage*. 2012; 2: 71-7.
176. Scholten PM, Harden RN. Assessing and treating patients with neuropathic pain. *PM R*. 2015;7(11 Suppl):S257-69. 39.
177. Gilron I, Baron R, Jensen T. Neuropathic pain: principles of diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(4):532-45
178. Turk DC, Okifuji A. Pain terms and taxonomy of pain. En: Loesser JD, Butler SH, Chapman CR, Turk DC, editores. *Bonica's Management of Pain*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 17-25.
179. Julius D, Basbaum AI. Molecular mechanisms of nociception. *Nature*. 2001;413:203-10.
180. Akinci A et al; Predictive favors and clinical biomarkers for treatment in patients with chronic pain caused by osteoarthritis with a central sensitisation component., *Int J Clin Pract*, January 2016, 70, 1, 32. 3.
181. Arias O, Olivares T, Drucker R. Neurogénesis en el cerebro adulto *Rev Neurol* 2007; 44 (9): 541-550
182. Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol* 2003; 60: 1524-34
183. Frisen J. Neuroscience. Why adults need new brain cells. *Science*. 2013 May 10;340(6133):695-6.
184. Boldrini M. Human Hippocampal Neurogenesis Persists throughout Aging. *Cell Stem Cell*. 2018 Apr 5;22(4):589-599
185. Gage FH. The role of adult hippocampal neurogenesis in brain health and disease. *Mol Psychiatry*. 2018 Apr 20. doi: 10.1038/s41380-018-0036-2. [Epub ahead of print]
186. Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain* 2009; 10: 895-926
187. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain* 2011; 152: S2-15.
188. Goicoechea C, Martín MI. Mecanismos periféricos y centrales del dolor. *Reumatol Clin*. 2006;2 Supl 1: S5-9
189. Caterina MJ. Vanilloid receptors take a TRP beyond the sensory afferent. *Pain*. 2003;105(1-2):5-9. 47.
190. Davis JB, Gray J, Gunthorpe MJ, Hatcher JP, Davey PT, Overend P, et al. Vanilloid receptor-1 is essential for inflammatory thermal hyperalgesia. *Nature*. 2000;405(6783):183-7
191. Watkins LR, Milligan ED, Maier SF. Glial activation: a driving force for pathological pain. *TINS*. 2001;24:450-5
192. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain* 2011; 152: S2-15.
193. Lluch Girbes E, Nijs J, Torres-Cueco R, LopezCubas C. Pain treatment for patients with osteoarthritis and central sensitization. *Phys Ther* 2013; 93: 842-51.
194. Baron R. Peripheral neuropathic pain: from mechanisms to symptoms. *Clin J Pain*. 2000;16(2 Suppl):S12-20
195. Baron R. Mechanisms of Disease: neuropathic pain: A clinical perspective.
196. Baron R. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment *Lancet Neurol* 2010; 9: 807-19.
197. Bennett M. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain*. 2001;92(1-2):147-57
198. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. 2005;114(12):29-36
199. Portenoy R. Development and testing of a neuropathic pain screening questionnaire: ID Pain. *Curr Med Res Opin*. 2006 Aug;22(8):1555-65
200. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tolle TR. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(10):1911-20.
201. Bouhassira D, Attal N, Fermanian J, Alchaar H, Gautron M, Masquelier E, et al. Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory. *Pain*. 2004;108(3):248-57.
202. Gálvez R. Escalas de valoración del Dolor Neuropático . En: Barutell C, editor. *Guía de prácticas clínicas en dolor neuropático*. Madrid: IMC; 2008, p 38-44
203. Mick G, Baron R, Correa-Illanes G, Hans G, Mayoral V, Frias X, et al. Is an easy and reliable diagnosis of localized neuropathic pain (LNP) possible in general practice? Development of a screening tool based on IASP criteria. *Curr Med Res Opin*. 2014;30(7):1357-66.
204. Allegri M, Baron R, Hans G, Correa-Illanes G, Mayoral Rojals V, Mick G, et al. A pharmacological treatment algorithm for localized neuropathic pain. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(2):377-84.
205. Horowitz SH. The diagnostic workup of patients with neuropathic pain. *Anesthesiology Clin* 2007; 25: 699-708.
206. Freeman RL. Painful Peripheral Neuropathy: Diagnosis and Assessment. *Continuum Lifelong Learning Neurol* 2009; 15(5): 13-29
207. Serra J. Microneurography: An opportunity for translational drug development in neuropathic pain. *Neurosci Letters* 2010; 470(3): 155-57.
208. Campos D, Kimiko R. Neuropatías Periféricas Dolorosas. *Rev Bras Anestesiol* . 2011; 61: 5: 351-360
209. Moisset X, Bouhassira D. Brain imaging of neuropathic pain. *Neuroimage*. 2007;37 Suppl 1:S80-8.
210. Torres LM, Gálvez R, Calderón E. Guía para el abordaje diagnóstico y terapéutico farmacológico del Dolor Neuropático Periférico Localizado (DNL). Asociación Andaluza del Dolor, ISBN edición online: 978-84-697-5258-6, ISBN edición impresa: 978-84-697-5257-9, Depósito legal: SE 1544-2017, 62 pgs
211. Vlcková-Moravcová E, Bednarik J, Dusek L, Toyka KV, Sommer C. Diagnostic validity of epidermal nerve fiber densities in painful sensory neuropathies. *Muscle Nerve*. 2008 Jan;37(1):50-60.
212. Ross MA. Electrodiagnosis of peripheral neuropathy. *Neurol Clin*. 2012;30(2):529-49.
213. [Ficha técnica apósito adhesivo de lidocaína al 5% \(Versatis®, Grünenthal Pharma, S.A.\) \[cited 2017 Enero\].](#)
214. [Ficha técnica parche cutáneo de capsaicina 179 mg \(Qutenza®, Astellas Pharma Europe, B.V.\) \[cited 2017 Enero\].](#)
215. López E, Agustí A. Prevention of postherpetic neuralgia. *Med Clin (Barc)* 2008;130(20):794-6.
216. Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF; Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2008 Jun 6;57(RR-5):1-30.
217. Davies L, Cossins L, Bowsher D, Drummond M. The cost of treatment for postherpetic neuralgia in the UK. *Pharmacoeconomics* 1994;6:142-48.
218. Jana Sawynok. Topical Analgesics for Neuropathic Pain in the Elderly: Current and Future Prospects. *Drugs Aging* (2014) 31:853-862.
219. Cummins TR. Setting up for the block: the mechanism underlying lidocaine's use-dependent inhibition of sodium channels. *J Physiol*. 2007;582(Pt 1):11.
220. Finnerup, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis *Lancet Neurol*. 2015 February ; 14(2): 162-173.
221. Gálvez R. y cols. Guía práctica clínica sobre el tratamiento farmacológico del dolor neuropático periférico en atención primaria. SED,

Clasificación de los analgésicos: Analgésicos tópicos en el Dolor Neuropático Localizado

- SEMERGEN, semFYC, SEMG. Master Line y Prodigio S.L..Madrid. 2016
222. Baron R, Mayoral V, Leijon G, Binder A, Steigerwald I, Serpell M. Efficacy and safety of 5% lidocaine (lignocaine) medicated plaster in comparison with pregabalin in patients with postherpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy: interim analysis from an open-label, two-stage adaptive, randomized, controlled trial. *Clin Drug Investig* 2009;29(4):231-41.
 223. Hans G, Sabatowski R, Binder A, Boesi I, Rogers P, Baron R. Efficacy and tolerability of a 5% lidocaine medicated plaster for the topical treatment of a post-herpetic neuralgia: results of a long term study. *Curr Med Res Opin* 2009; 25(5) 1295-1305.
 224. Sabatowski R, Hans G, Tacke I, Kapanadze S, Buchheister B, Baron R. Safety and efficacy outcomes of long-term treatment up to 4 years with 5% lidocaine medicated plaster in patients with post-herpetic neuralgia. *Curr Med Res Opin*. 2012; 28 (8): 1337-1346
 225. Allegri M, Baron R, et al. A pharmacological treatment algorithm for localized neuropathic pain, *Current Medical Research and Opinion*, 2016, 32:2, 377-384.
 226. Sabatowski R, Bösl I, König S, Buchheister B, Meier T, Baron R. Treatment of postherpetic neuralgia with 5% lidocaine medicated plaster in elderly patients – subgroup analyses from three European clinical trials. *Curr Med Res Opin*. 2017. doi: 10.1080/03007995.2016.1277990
 227. Galer BS, Gamaitoni AR. More than 7 years of consistent neuropathic pain relief in geriatric patients. *Arch Intern Med* 2003; 163(5):268.
 228. Clere F, Delorme C, et al. 5% Lidocaine Medicated Plaster in Elderly Patients with Postherpetic Neuralgia Results of a Compassionate Use Programme in France. *Drugs Aging* 2011.
 229. Delorme C, et al. Treatment of neuropathic pain with 5% lidocaine-medicated plaster: Five years of clinical experience. *Pain Res Manage* Vol 16 No 4 July/August 2011.
 230. Guidelines For The Pharmacological Treatment Of Neuropathic Pain (2017) Western Australian therapeutic advisory group.
 231. Amato F, Duse G, Consoletti L, Lo Presti C, Firetto V, Ciliberto G, Parigi LA, Palmieri V, Mazza M. Efficacy and safety of 5% lidocaine-medicated plasters in localized pain with neuropathic and/or inflammatory characteristics: an observational, real-world study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017 Sep;21(18):4228-4235.
 232. Freo U, Ori C, Ambrosio F. Lidocaine 5% medicated plaster for localized neuropathic pain in thoracic surgical patients. *Curr Med Res Opin*. 2017 Mar;33(3):489-493
 233. Kennedy WR, Vanhove GF, Lu SP, Tobias J, Bley KR, Walk D, et al. A randomized, controlled, open-label study of the long-term effects of NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, on epidermal nerve fiber density and sensory function in healthy volunteers *J Pain*. 2010 Jun;11(6):579-87.
 234. Maihofner C, Heskamp ML. Prospective, non-interventional study on the tolerability and analgesic effectiveness over 12 weeks after a single application of capsaicin 8% cutaneous patch in 1044 patients with peripheral neuropathic pain: first results of the QUEPP study. *Current Medical Research & Opinion* Vol. 29, No. 6, 2013, 673–683
 235. Maihofner CG, Heskamp ML. Treatment of peripheral neuropathic pain by topical capsaicin: Impact of pre-existing pain in the QUEPP-study. *Eur J Pain*. 2014;18(5):671-9.
 236. Burness CB, McCormack PL. Capsaicin 8 % Patch: A Review in Peripheral Neuropathic Pain. *Drugs*. 2016 Jan;76(1):123-34.
 237. Üçeyler N, Sommer C. High-Dose Capsaicin for the Treatment of Neuropathic Pain: What We Know and What We Need to Know. *Pain Ther*. 2014 Dec;3(2):73-84.
 238. Mou J, Paillard F, Turnbull B, Trudeau J, Stoker M, Katz NP. Efficacy of Qutenza® (capsaicin) 8% patch for neuropathic pain: a meta-analysis of the Qutenza Clinical Trials Database. *Pain*. 2013 Sep;154(9):1632-9
 239. Mankowski C, Poole CD, Ernault E, Thomas R, Berni E, Currie CJ, Treadwell C, Calvo JI, Plastira C, Zafeiropoulou E, Odeyemi I. Effectiveness of the capsaicin 8% patch in the management of peripheral neuropathic pain in European clinical practice: the ASCEND study. *BMC Neurol*. 2017 Apr 21;17(1):80.
 240. Haanpaa M, Cruccu G, Nurmikko TJ, McBride WT, Docu Axelarad A, Bosilkov A, et al. Capsaicin 8% patch versus oral pregabalin in patients with peripheral neuropathic pain. *Eur J Pain*. 2016;20(2):316-28
 241. Derry S, Lloyd R, Moore RA, McQuay HJ. Topical capsaicin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4.7 Art. No.: CD007393. DOI: 10.1002/14651858.CD007393.pub2.
 242. Derry S, Sven-Rice A, Cole P, Tan T, Moore RA. Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(2):CD007393.
 243. Ranoux D, Attal N, Morain F, Bouhassira D. Botulinum toxin type A induces direct analgesic effects in chronic neuropathic pain. *Ann Neurol*. 2008;64(3):274-83.
 244. Yuan RY, Sheu JJ, Yu JM, Chen WT, Tseng IJ, Chang HH, et al. Botulinum toxin for diabetic neuropathic pain: a randomized double-blind crossover trial. *Neurology*. 2009;72(17):1473-8.
 245. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;14(2):162-73.
 246. Romero-Sandoval A, Bynum T, Eisenach JC. Analgesia induced by perineural clonidine is enhanced in persistent neuritis. *Neuroreport*. 2007;18(1):67-71.
 247. Byas-Smith MG, Max MB, Muir J, Kingman A. Transdermal clonidine compared to placebo in painful diabetic neuropathy using a twostage ‘enriched enrollment’ design. *Pain*. 1995;60(3):267-74.
 248. Campbell CM, Kipnes MS, Stouch BC, Brady KL, Kelly M, Schmidt WK, et al. Randomized control trial of topical clonidine for treatment of painful diabetic neuropathy. *Pain*. 2012;153(9):1815-23.
 249. Lynch ME, Clark AJ, Sawynok J. A pilot study examining topical amitriptyline, ketamine, and a combination of both in the treatment of neuropathic pain. *Clin J Pain*. 2003;19(5):323-8.
 250. Lynch ME, Clark AJ, Sawynok J, Sullivan MJ. Topical 2% amitriptyline and 1% ketamine in neuropathic pain syndromes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Anesthesiology*. 2005;103(1):140-6.
 251. Lynch ME, Clark AJ, Sawynok J, Sullivan MJ. Topical amitriptyline and ketamine in neuropathic pain syndromes: an open-label study. *J Pain*. 2005;6(10):644-9.
 252. Simpson DM, Robinson-Papp J, Van J, Stoker M, Jacobs H, Snijder RJ, et al. Capsaicin 8% patch in painful diabetic peripheral neuropathy: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Pain*. 2017;18(1):42-53
 253. Mayoral V, Pérez C, Muro I, Esquivias A, Sanisidro R, Leal A, et al. Estudio para evaluar la utilidad de una herramienta diagnóstica del dolor neuropático localizado (DNL) en pacientes con dolor neuropático en Unidades de Dolor en España. Póster presentado en el XXIV Congreso Nacional de Medicina General y de Familia (SEMG) 2017. 18-20 Mayo 2017; San Sebastián.
 254. Leal de Carlos A, Mayoral Rojals V, Carrera Bueso J, Hernández Zaballo F, Martín Pardo C, Pous Llopis J, et al. Estudio para evaluar la utilidad de una herramienta diagnóstica del dolor neuropático localizado (DNL) en pacientes con dolor neuropático en Unidades de Dolor en España. Póster presentado en el XIV Congreso de la Sociedad Española del Dolor (SED) 2017. 1-3 Junio 2017; Murcia
 255. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-

Clasificación de los analgésicos: Analgésicos tópicos en el Dolor Neuropático Localizado

based recommendations. Pain 2007; 132: 237-51.

256. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, Baron R, Gourlay GK, Haanpää ML et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. Mayo Clin Proc. 2010 Mar;85(3 Suppl):S3-14.
257. Portenoy R. Development and testing of a neuropathic pain screening questionnaire: ID Pain. Curr Med Res Opin. 2006 Aug;22(8):1555-65.
258. Bhaskar A, Mittal R. Local therapies for localised neuropathic pain. Rev Pain. 2011;5(2):12-20.