



ACADEMIA SNC PHARMA



NEUROLOGÍA

[Dolor]

CORTESÍA DE



Introducción

El dolor es una experiencia universal en los seres humanos e interesa, por diferentes motivos, no solo a los médicos sino también a psicólogos, psiquiatras, filósofos, literatos y teólogos por la repercusión que tiene sobre la persona y las reacciones que produce en su entorno. Por eso, la definición propuesta para el dolor es que se trata no solo de una sensación anormal (nocicepción), sino de una «experiencia sensorial, cognitiva y emocional desagradable asociada con un daño tisular real o potencial y manifestado en reacciones vegetativas, psicológicas y conductuales». En medicina, es útil diferenciar el dolor agudo del dolor crónico, por su diferente significado y necesidades terapéuticas.

Dolor agudo

El dolor agudo es el síntoma de alarma por excelencia, el que lleva a buscar ayuda y remedio. Por ello, el dolor agudo tiene un papel protector del organismo. De hecho, los pacientes con ausencia congénita o adquirida del dolor sufren graves lesiones y mutilaciones. El dolor, como otros síntomas, tiene para los clínicos un doble interés: el diagnóstico correcto de su causa y su tratamiento. Por ello, todo médico debe saber orientar el diagnóstico de los grandes síndromes dolorosos (la cefalea, el dolor precordial, el dolor abdominal agudo, la lumbalgia, etc.). Esta habilidad para el interrogatorio y el examen clínico de los pacientes con dolor agudo es especialmente importante en neurología por la gran cantidad de procesos patológicos del sistema nervioso que se expresan por dolor y que se estudian en los diferentes capítulos.

Por otro lado, el clínico está obligado al alivio rápido y eficaz del dolor. Esto es relativamente fácil en el dolor agudo (casi siempre nociceptivo) en el que la combinación de un tratamiento de la causa y de una terapia analgésica potente puede aliviar total o casi totalmente al paciente. El dolor agudo desaparece la mayor parte de las veces cuando se cura su causa (herida, quemadura, fractura, distensión tendinomuscular, infección, etc.).

Dolor crónico

En ocasiones el dolor persiste aunque se haya curado su causa original y se convierte en una dolencia crónica (casi siempre

dolor de tipo neuropático por lesión del sistema nervioso). Por ejemplo, un herpes zóster ha podido curar pero deja un dolor residual. Otras veces persiste la causa del dolor, por ejemplo, una polineuropatía o una patología osteoarticular, o un dolor asociado a cáncer. El dolor crónico adquiere dimensiones que implican a la totalidad de la persona (el sufrimiento) y a su entorno familiar y social. El dolor crónico no tiene función de defensa, es de causa a veces incierta, su mecanismo fisiopatológico es mal conocido, es persistente sin tendencia a la curación y plantea un verdadero desafío terapéutico que requiere muchas veces una unidad del dolor multidisciplinaria. El dolor crónico conlleva grandes repercusiones económicas en las sociedades avanzadas.

Recuerdo anatomofisiológico

Durante siglos, el dolor se interpretó sobre la base de un trastorno del sistema somestésico. Actualmente se conoce que el dolor tiene su base en un sistema neuronal específico con una parte aferente y otra eferente o moduladora de la primera.

Sistema aferente del dolor

Este sistema tiene una parte periférica y otra central. La parte periférica comienza en los receptores nociceptivos y las dendritas de la neurona del ganglio de la raíz posterior, cuyo axón penetra en la médula espinal. La porción central comienza en las neuronas del asta posterior y, tras diferentes relevos y sinapsis, alcanza la corteza cerebral. Las aferencias táctiles y propioceptivas no dolorosas tienen receptores específicos y las transmiten las fibras mielinizadas gruesas. En las personas sanas, su estimulación no produce dolor (v. tablas e4.1 y e4.2).

Aferencias periféricas del dolor

Los nociceptores están presentes en la mayoría de los tejidos. Su estimulación produce el dolor cutáneo, el somático profundo y el visceral. Algunas estructuras como la córnea y la pulpa dentaria solo tienen terminaciones nerviosas nociceptivas.

Los nociceptores son terminaciones libres de fibras inmmorreactivas para diversos neuropéptidos que intervienen en la transmisión del impulso nervioso, tales como la sustancia P, el neuropéptido Y o el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP). Los nociceptores se clasifican, según los tipos de estímulo al que son más sensibles y la respuesta que producen, en mecánicos, térmicos, polimodales (responden a estímulos mecánicos, térmicos y químicos) y silentes (solo responden a la inflamación). Su umbral de estimulación es elevado y va unido a proteínas específicas según el estímulo. Los nociceptores mecánicos y térmicos se asocian con fibras mielínicas finas, y los polimodales y silentes, con fibras amielínicas. Los nociceptores silentes son escasos en la piel, su proporción aumenta en articulaciones o vísceras y son los únicos existentes en las meninges, la sinovial o el pericardio.

La transducción de los estímulos procedentes de los nociceptores se hace a través de numerosos tipos de canales sensibles a los diferentes estímulos. Los nociceptores tienen otras dos propiedades: la de generar posdescargas, es decir, mantener una actividad cuando el estímulo ya ha cesado, y la de sufrir fenómenos de sensibilización con reducción del umbral tras estimulaciones repetidas. Los receptores mecánicos y térmicos sufren sensibilización tras estimulaciones mecánicas o térmicas, mientras que los receptores polimodales y silentes de las terminaciones nerviosas libres se sensibilizan con los mediadores químicos que intervienen en la inflamación (prostaglandinas, histamina, somatostatina, neurocinina, etc.). Los receptores sensibilizados envían estímulos de alta frecuencia e intensidad hacia la neurona del ganglio de la raíz posterior que se despolariza por la entrada de Na a través de canales dependientes del voltaje de varios tipos (Nav1.7, Nav1.8, Nav1.9) y de otros canales y receptores. Los receptores nociceptivos son, a la vez, fuente de impulsos aferentes y otros efectores. Este papel neuroefector lo ejercen principalmente los nociceptores peptidérgicos, dependientes del factor de crecimiento nervioso (NGF) a través de la liberación del CGRP y de la sustancia P, un péptido con numerosas propiedades, entre las que destacan la vasodilatación, la quimiotaxia de leucocitos y la liberación de histamina por los mastocitos y de serotonina por las plaquetas. Todo ello hace que la estimulación nociceptiva sea capaz de producir intensos fenómenos de inflamación química.

Las fibras amielínicas conducen a velocidad lenta, del orden de 1 m/s, y vehiculan las sensaciones dolorosas prolongadas y tardías de carácter sordo y quemante, mientras que las fibras mielínicas finas conducen a unos 10-30 m/s y transmiten los impulsos que dan lugar al dolor breve, agudo e inmediato al estímulo. Este dolor nociceptivo se debe a los primeros cambios químicos de la lesión tisular, como la liberación de potasio, el descenso del pH y la liberación de prostaglandinas y bradichina.

Aferencias centrales del dolor

Los axones de las neuronas del ganglio de la raíz posterior ingresan por la raíz posterior hasta hacer sinapsis en las capas superficiales del asta posterior de la médula.

Las fibras nociceptivas mielinizadas terminan en las capas I y V, ricas en sustancia P y en otros péptidos algésicos, mientras que las fibras amielínicas terminan sobre todo en la capa II (sustancia gelatinosa), donde se encuentran interneuronas locales ricas en encefalinas y en receptores opioides, modu-

ladores de la respuesta de las neuronas de la capa I. También hay interneuronas inhibitorias gabaérgicas y fibras serotoninérgicas, procedentes de los núcleos del rafe, y adrenérgicas del *locus coeruleus*. En condiciones normales, la activación de las fibras nociceptivas A β y C libera glutamato y produce una activación breve de receptores AMPA en las neuronas del asta posterior de la médula, lo que proporciona información sobre el tiempo de comienzo, la duración y la intensidad del estímulo nociceptivo periférico. Una serie de mecanismos inhibidores locales mediados por GABA, glicina, adenosina y opioides regulan presinápticamente las aferencias primarias para evitar una excitación desmedida. El asta posterior es una zona crítica donde tienen lugar fenómenos de sensibilización central, que son esenciales en el desarrollo del dolor neuropático y en el aumento de los campos cutáneos de los receptores después de una lesión nerviosa. Por ejemplo, en condiciones fisiológicas no se activan ni los astrocitos ni la microglía, pero ambos tipos de célula tienen un papel muy activo en la sensibilización al dolor.

En la médula y en otras estructuras del sistema nervioso central (SNC) hay una gran convergencia entre las aferencias somestésicas y las nociceptivas, por ejemplo, viscerales, incluso hay neuronas que reciben ambas. Esto da lugar al fenómeno clínico del dolor referido, que consiste en que una aferencia dolorosa procedente de una víscera profunda se percibe como un dolor superficial en la piel (un ejemplo típico es el dolor en el hombro o en el cuello de un infarto de miocardio).

Las aferencias hacia el tálamo se hacen a través del tracto espinotalámico y del sistema espinoreticulotalámico, que tiene importantes conexiones con la sustancia reticular del tronco cerebral y con la sustancia gris periacueductal. Una parte menor de las aferencias nociceptivas termina en los núcleos sensitivos del tálamo, junto con las de las otras sensibilidades somáticas aferentes por el lemnisco medio, mientras que el principal contingente termina en los núcleos mediales de una forma bilateral, no somatotópica y con amplias proyecciones corticales a la corteza frontal y al sistema límbico, que intervienen en la experiencia psíquica consciente del dolor. La vía neoespinotalámica sirve para apreciar la cualidad, intensidad y localización del dolor, mientras que la paleoespinotalámica subyace en la respuesta de alerta y emocional al dolor.

La corteza cingular anterior, la corteza cingular pregenual, las cortezas somatosensitivas 1 y 2, la ínsula, la amígdala, el tálamo y la sustancia gris periacueductal tienen un papel modulador fundamental en el dolor agudo (*pain matrix*).

Del mismo modo que ocurre con los receptores periféricos nociceptivos que son capaces de sufrir procesos de sensibilización, sucede también en el SNC, en la médula y en otros niveles, en las neuronas y en otras células. Esta sensibilización central facilita respuestas anormales con niveles de estímulo muy bajos al tiempo que la respuesta se incrementa en amplitud, duración y distribución espacial.

Sistema eferente modulador del dolor

El sistema eferente o descendente comienza en el hipotálamo y en la sustancia gris periacueductal y se proyecta hacia los núcleos pontinos (área tegmental lateral, *locus coeruleus* y rafe magno) y por el fascículo dorsal de la médula hacia el asta posterior. Este sistema recibe conexiones corticales que pueden ser la base de las poderosas influencias que los estados psicológicos (de alerta, de expectativa del dolor, de humor, etc.) ejercen sobre la sensación dolorosa.

El sistema descendente utiliza, al menos, tres modos de neurotransmisión: a) las sustancias y los receptores opioides; b) la serotonina, de la que son muy ricos los núcleos del rafe y su proyección hacia la médula, y c) la noradrenalina de la vía que desciende del *locus coeruleus* por otro fascículo más lateral hacia el asta posterior de la médula.

Todos los puntos principales del sistema descendente del control del dolor (tálamo medial, sustancia gris periacueductal, sustancia reticular del tronco, asta posterior de la médula) son muy ricos en sustancias y receptores opioides. La estimulación eléctrica o la inyección local de morfina en la sustancia gris periacueductal produce analgesia.

Por analogía con el efecto analgésico del opio, las sustancias naturales del encéfalo y sus receptores se denominan opioides endógenos y receptores opioides, respectivamente. A los fármacos que imitan el mecanismo de acción del opio se los denomina opiáceos si se obtienen de alcaloides naturales de la planta del opio y opioides si se unen a los receptores opioides, con independencia de su origen natural o sintético. Los opioides endógenos se dividen en encefalinas, endorfinas y dinorfinas, que derivan de proteínas precursoras. Los opioides endógenos no tienen un efecto tónico fisiológico, por lo que su inhibición mediante el antagonista naloxona no produce dolor en el individuo sano. El nivel de los opioides se incrementa por algunos fármacos, por causas naturales como el estrés y el esfuerzo físico (durante los cuales el umbral doloroso es mayor) y por el efecto placebo. De hecho, el efecto placebo, en condiciones experimentales, se antagoniza con naloxona.

Los receptores opioides se dividen en varios subtipos (μ , κ , δ , etc.) según su ligando específico. Cada uno de estos receptores interviene en muchas regulaciones vegetativas además de la propia sensación dolorosa. Por esta razón, las acciones de los opioides y de los opiáceos varían según su receptor y, además del efecto analgésico, tienen otras acciones, sobre todo viscerales. Existen receptores (ORL1) y sustancias opioides (nociceptina) en el sistema nervioso periférico (SNP) (ganglio de la raíz posterior), lo que puede explicar la eficacia de los opiáceos en el dolor neuropático periférico.

Clasificación del dolor y de los síndromes dolorosos

El dolor se puede clasificar por su duración, por la causa, por la localización y por su mecanismo fisiopatológico. Se da prioridad a la clasificación fisiopatológica porque sustenta la selección de los fármacos y otras medidas de tratamiento.

Por su *duración*, el dolor se divide en agudo y crónico (> 3-6 meses). El dolor crónico persiste más que la lesión que lo puso en marcha, la cual puede haber curado. El dolor pierde el carácter beneficioso y protector del organismo para convertirse en una situación de sufrimiento inútil para el paciente.

Por la *etiología*, el dolor puede deberse a enfermedades orgánicas, psiquiátricas o de causa desconocida; las neoplasias malignas son la principal causa médica de dolor crónico, seguidas de las enfermedades articulares y de las lesiones del SNP y el SNC (cuadro e13.1).

Por su *localización*, el dolor puede ser somático o visceral. El dolor somático es un dolor bien localizado en la piel, los músculos o los huesos, sordo, fijo, continuo, que se exacerba con

el movimiento y que refleja bien la causa subyacente. El dolor visceral, por el contrario, es intermitente, opresivo, profundo, mal localizado (en órganos o vísceras), de más difícil diagnóstico y asocia más síntomas vegetativos.

Por la *fisiopatología*, el dolor se divide en: a) dolor nociceptivo (por un estímulo transitorio sin lesión tisular); b) dolor inflamatorio (con lesión tisular), y c) dolor patológico (por lesión o disfunción del sistema nervioso). Estas tres categorías se correlacionan con lo que en otras clasificaciones son: a) el dolor fisiológico; b) el dolor nociceptivo, y c) el dolor neuropático, consecuencia de una lesión o enfermedad del sistema somatosensitivo de conducción del dolor, ya sea por lesión del SNP o del SNC (tabla e13.1). Está discutido el dolor neuropático por disfunción del sistema nervioso sin una lesión definitiva o mínima. En la práctica, muchas situaciones de dolor crónico son de fisiopatología mixta; por ejemplo, el dolor canceroso puede ser a la vez nociceptivo por la lesión tisular de la neoplasia y neuropático por invadir un plexo nervioso.

Dentro del dolor nociceptivo se distinguen el *dolor fisiológico sin daño tisular*, en el que el dolor es proporcional a la intensidad del estímulo y completamente pasajero (el dolor de un pellizco o pinchazo), y el *dolor patológico o con daño tisular*, en el que el dolor es más persistente, más duradero por la presencia de productos de la inflamación en el foco lesional, y en el que ya se pueden producir fenómenos de sensibilización de los nociceptores y cambios de amplificación de la respuesta en el SNC.

Desde un punto de vista clínico, la cualidad del dolor es diferente. En los dolores nociceptivos agudos el paciente no añade ninguna otra cualidad al dolor: el dolor es simplemente dolor, más o menos intenso. Pero en los dolores neuropáticos el dolor tiene cualidades sensitivas asociadas peculiares, de difícil verbalización, como escozor, quemazón, arañazo, punzadas y descargas eléctricas, desgarró, arrancamiento, etc., y, además, los pacientes notan, casi siempre, parestesias (hormigueos, cosquilleos) y disestesias desagradables. Todas esas sensaciones anormales distinguen con gran fiabilidad el dolor nociceptivo del neuropático, pero no el dolor neuropático del SNP del dolor central.

Hiperalgnesia, hiperpatía y alodinia

Estos conceptos tienen que ver con la sensibilización de los receptores y el procesamiento anormal de la respuesta en el SNC. En una herida o quemadura aguda es natural que los estímulos se perciban anormalmente. Estos conceptos se refieren a las percepciones anormales en ausencia de herida o lesión aguda, y se proponen las siguientes definiciones:

- **Hiperalgnesia.** Es la percepción de un dolor muy intenso en respuesta a un estímulo débilmente doloroso en condiciones normales. Por ejemplo, en el borde de un área de hipoalgnesia cutánea es frecuente que un simple pinchazo que se percibe bien, con un umbral incluso bajo, produzca un dolor desproporcionadamente intenso.
- **Hiperpatía.** Es la percepción de una respuesta dolorosa exagerada a un estímulo doloroso, especialmente si es repetido. Por ejemplo, en el caso anterior, en el área cutánea de hipoalgnesia no se percibe un pinchazo o se percibe muy tenuemente. Sin embargo, si se repite varias veces el estímulo, se supera un umbral y el paciente siente un dolor muy intenso, desagradable, a menudo eléctrico o quemante, y difuso, mucho más extenso que el punto del pinchazo.

- **Alodinia.** Es la percepción de un dolor en respuesta a un estímulo normalmente no doloroso e inócuo de otro tipo (táctil o mecánico o de temperatura). En el mismo ejemplo, es el dolor que se provoca por un simple roce o presión sobre la zona cutánea hipostésica. Alrededor de la mitad de los pacientes con dolor neuropático tienen alodinia.

Dolor nociceptivo

Es el dolor habitual, que se produce por la transducción fisiológica de un estímulo mecánico, térmico o químico por parte de un sistema nervioso intacto. Se debe a la activación de receptores muy especializados y de alto umbral de excitación, por ello es un dolor agudo y bien localizado, que tiende a ser transitorio y que se sigue de una segunda sensación de un dolor menos preciso, más urente, menos localizado, que se debe a la activación de las terminaciones libres de las fibras amielínicas de conducción más lenta. Además de la sensación desagradable, produce el reflejo flexor de retirada de la extremidad dañada y reflejos vegetativos, tanto generales (taquicardia, aumento de la presión arterial) como locales (horripilación, sudoración, alteraciones vasomotoras locales, etc.).

El sistema nociceptivo normal es capaz de responder a estímulos prolongados. En este caso, los productos químicos de la inflamación sensibilizan los receptores periféricos libres, cuyo umbral de excitación disminuye, cuya frecuencia de descarga es mayor y cuyos impulsos aferentes aumentan la excitabilidad de las neuronas receptoras en el SNC. Esta capacidad de inducir cambios en el sistema nervioso a partir de estímulos nociceptivos periféricos puede estar en la base de dolores crónicos neuropáticos. Se están estudiando los factores genéticos, como el gen *TRPV1* o el del receptor de la capsaicina, y epigenéticos que puedan incrementar la susceptibilidad de las personas a desarrollar dolor crónico.

Dolor neuropático

Es el que surge como «consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta al sistema somatosensitivo de transmisión del dolor». Esta definición obvia considerar como neuropáticos los dolores secundarios a lesiones en otros sistemas neurales con síntomas como distonía, espasticidad o rigidez, que se acompañan de dolor.

Se han propuesto unos criterios de probabilidad para el diagnóstico del dolor neuropático: *a*) que tenga una distribución neuroanatómica correcta y una historia que sugiera una lesión o enfermedad del sistema nervioso (posible), y *b*) que haya una exploración neurológica patológica o una prueba complementaria que confirme una lesión neurológica (probable o definitiva).

La importancia del concepto de dolor neuropático está expandiéndose en los últimos años. A los ejemplos clásicos de dolor neuropático, sea por lesión del SNP como las polineuropatías dolorosas o la neuralgia del trigémino, sea por lesión del SNC como el dolor del síndrome talámico, se van incorporando otros síndromes en cuya patogenia intervienen los mecanismos neurales de producción y transmisión del dolor. Así, por ejemplo, la migraña ha pasado de ser un dolor vascular a considerarse un dolor peculiar del sistema trigeminal con capacidad para convertirse en un dolor crónico (migraña crónica) con todas las características del dolor neuropático. Lo

mismo ocurre con la fibromialgia, en la que la localización subjetiva del dolor en los músculos no puede ocultar su más que probable naturaleza de dolor neuropático. Las técnicas modernas de neuroimagen funcional y de neurofisiología demuestran modificaciones funcionales e incluso estructurales en las áreas cerebrales encargadas del procesamiento del dolor como se ha demostrado en el síndrome de dolor regional complejo.

Otro aspecto de creciente importancia en el ámbito del dolor crónico, y más en concreto del dolor neuropático, es su comorbilidad con depresión, ansiedad y trastornos del sueño. El dolor crónico, sobre todo neuropático, deprime al 70% de las personas que lo sufren.

Dolor neuropático por lesión del sistema nervioso periférico

Etiología

Cualquier lesión en el SNP puede manifestarse como dolor en la fase aguda (p. ej., una ciática por compresión discal de la raíz dorsal, la neuralgia del herpes zóster en fase aguda, etc.), y también puede ser causa de dolor crónico. La causa más frecuente de dolor neuropático del SNP son las polineuropatías dolorosas, y la neuropatía diabética es el ejemplo más clásico. Siguen las lesiones radicales (radiculopatías y dolores de amputación), las lesiones del ganglio de la raíz dorsal (herpes zóster agudo, neuralgia postherpética, neuropatía sensitiva paraneoplásica), las de los plexos (plexitis inflamatorias, infiltraciones neoplásicas, avulsión del plexo braquial) y las del asta dorsal de la médula (traumatismos, compresiones, siringomielia). El motivo por el que solo una pequeña fracción (~30%) de las personas con lesiones nerviosas desarrollan dolor neuropático crónico se desconoce.

Fisiopatología

Sea cual fuere la causa, el dolor neuropático crónico del SNP se debe a fenómenos de hiperexcitabilidad y sensibilización.

La hiperexcitabilidad se debe a la generación de descargas espontáneas y a respuestas anormales a estímulos despolarizadores que pueden ser mecánicos, térmicos o químicos y que ocurren en el nervio lesionado en las horas o días tras la agresión. En condiciones normales, solo los nociceptores (las fibras terminales) son excitables y responden de manera ordenada y fisiológicamente adaptada. El tronco nervioso mismo no genera impulsos. En una neuropatía se producen impulsos ectópicos en las neuritas del propio tronco e incluso en el soma de la neurona del ganglio de la raíz posterior. Las fibras adyacentes a las lesionadas, sobre todo las de tipo C, se activan por transmisión efáptica. Los bloqueos nerviosos al abolir las descargas ectópicas alivian el dolor, pero, como muchas descargas se producen en las neuronas del ganglio, los bloqueos periféricos pueden fallar.

Diversos signos neurológicos como el de Tinel (al percutir sobre el nervio lesionado o atrapado) o el de Lasègue (al estirar la raíz del nervio ciático) se deben a la generación de descargas ectópicas. Habitualmente producen un dolor agudo eléctrico, que se puede seguir de otro más prolongado, lo que indica que se generan otras descargas espontáneas, no solo las del estímulo.

En las secciones nerviosas que se siguen de regeneración, el signo de Tinel se desplaza distalmente conforme avanzan los brotes de regeneración. Un fenómeno similar puede explicar la hipersensibilidad de todos los troncos periféricos en los pacientes con neuropatía diabética o alcohólica en quienes la

presión sobre cualquier nervio evoca dolor por la existencia de brotes de regeneración axonal hiperexcitables en todo su curso.

Las descargas ectópicas producen cambios tanto en el SNP como en el SNC, que se engloban en el concepto de *sensibilización central*, que no debe confundirse con el *dolor central*. Estos cambios explican el fenómeno de la alodinia, en el que un estímulo inocuo desencadena un dolor insufrible. La alodinia puede provocarse por un estímulo térmico banal (el aumento de la temperatura en la cama), y clásicamente se explica por la simple reducción del umbral de estímulo de los nociceptores. No obstante, la alodinia táctil no se explica por esa reducción del umbral, pues los nociceptores no son sensibles al tacto fino. La alodinia táctil es un dolor producido por los impulsos de las fibras A β , que se amplifican anormalmente en la médula espinal (*dolor A β*).

La sensibilización del SNC en el fenómeno de la alodinia incluye, además de esos procesos medulares, el reclutamiento de áreas corticales extensas, como lo demuestra la resonancia magnética (RM) funcional. En los pacientes con alodinia, se activan más áreas de lo normal, homolaterales y contralaterales al estímulo.

Las bases moleculares de los fenómenos de hiperexcitabilidad y sensibilización son muy complejas, pero varias de ellas son fundamentales: el aumento de expresión de los canales de Na, calcio (Ca) y NMDA en los nervios periféricos, y en las neuronas del ganglio de la raíz posterior y del asta posterior, así como de receptores vaniloideos, sustancia P o CGRP. De ahí la eficacia de los fármacos antiepilépticos bloqueantes de esos canales, como la carbamazepina (CBZ) (Na); la pregabalina, la gabapentina y la ziconotida (Ca), y la ketamina (NMDA), o los que actúan sobre receptores vaniloideos (capsaicina) o la sustancia P (toxina botulínica).

Diversos mecanismos fisiopatológicos intervienen en la generación del dolor neuropático crónico, como elevación de los niveles de citoquinas y neuropéptidos, ramificación (*sprouting*) de las fibras mielínicas en el asta dorsal de la médula (base probable del *dolor A β* y de la alodinia táctil), innervación cruzada somática/simpática, disminución de la expresión de receptores GABA e incremento de la neurotransmisión glutamatérgica. Algunos de esos mecanismos, como la reacción inflamatoria en el asta posterior de la médula, dependen de la edad; no están presentes en los niños y explican la infrecuencia del dolor neuropático a esa edad y su incremento a partir de la adolescencia.

Clinica

El dolor neuropático se puede entender como un *síntoma positivo* en el sentido *jacksoniano*. Los pacientes con lesión del SNP que tienen dolor neuropático presentan, en general, *síntomas negativos* de la lesión, como zonas de hipoestesia o anestesia, debilidad y atrofia musculares, abolición de reflejos y alteraciones vegetativas. Todos esos síntomas y signos pueden ser mínimos (p. ej., en una polineuropatía sensitiva dolorosa tóxica o por el VIH) o estar completamente ausentes (p. ej., en una neuralgia del trigémino *esencial*). Por el contrario, en otros casos existe una cierta relación entre unos y otros síntomas, como en el dolor regional complejo con lesión nerviosa (antigua causalgia), en el que el dolor se asocia frecuentemente con una intensa disfunción vegetativa.

En el dolor neuropático periférico a menudo coexisten dolores de tipo lancinante o muy agudos con otros dolores más sordos y continuos. Los dolores lancinantes son pinchazos

o descargas breves, como un shock eléctrico, a veces de una intensidad enorme, que hace dar un grito al paciente y protegerse con las manos la zona dolorosa. El dolor lancinante suele tener una irradiación precisa en un territorio cutáneo, troncular o radicular. Los dolores continuos se describen como urentes (quemazón o escozor) o profundos (pesadez o tirantez) o con otras expresiones (perforación, desgarrar, arañazo, etc.). Tanto uno como otro tipo de dolor pueden exacerbarse con muchos estímulos físicos y psíquicos. Además, los pacientes describen otras sensaciones extrañas, como picor o frío. En la neuralgia esencial del trigémino típica, los pacientes solo tienen dolores agudos lancinantes sin fondo doloroso. Suelen referir, además, una zona cutánea precisa llamada *gatillo*, cuyo simple roce desencadena el paroxismo doloroso. Es una alodinia cutánea o táctil que desencadena selectivamente un dolor lancinante. En algunas polineuropatías sensitivas dolorosas, por ejemplo la de la diabetes, los pacientes pueden tener pocas algias lancinantes y, sin embargo, sufren continuamente el dolor quemante de los pies que se exagera con el calor o el mínimo roce de las sábanas y les impide descansar y dormir. Los pacientes con dolor tras una amputación pueden tener el dolor localizado en el muñón, provocado solo por el contacto sobre la cicatriz, o bien presentar dolores continuos e incluso sensación de miembro fantasma doloroso o no.

Dolor neuropático por lesión del sistema nervioso central

Etiología

Está producido por lesiones de los tractos espinotalámicos aferentes a cualquier nivel del SNC, desde la médula al tálamo o a la corteza parietal, y es de gran interés en neurología. Las lesiones pueden ser: ictus, esclerosis múltiple o lesiones traumáticas medulares, por solo citar las principales. No todos los dolores que sufren los pacientes con lesiones del SNC son *dolores centrales*, sino que pueden ser secundarios a la inmovilidad o a posturas inadecuadas, sobrecargas por malos apoyos, espasticidad o rigidez musculares, etc.

Por otro lado, algunos pacientes con enfermedades del SNC, por ejemplo Parkinson, tienen dolores que pueden ser de origen central, aunque no se deban a una lesión de la vía espinotalámica, sino a una mala modulación del sistema nociceptivo.

Hasta el 8% de los pacientes que sobreviven a un ictus cerebral sufren algún tipo de dolor central residual. El dolor central postictus cerebral es, proporcionalmente, más frecuente en personas jóvenes. El prototipo de este síndrome doloroso es el síndrome talámico, por lesión del tálamo ventrobasal. Pero una lesión en cualquier otra parte de la vía somestésica que curse con hipoestesia, desde la médula hasta la corteza cerebral, puede causar dolor de tipo central. Los infartos corticales son los que con menos frecuencia producen dolor (menos del 3%) y casi siempre asientan en la porción posterior de la ínsula y el opérculo parietal. Las lesiones que causan este dolor dan lugar a una pérdida de la sensibilidad termoalgésica en algún momento, pero se conservan las sensibilidades del lemnisco medio y los potenciales evocados somestésicos convencionales son normales.

Fisiopatología

Es muy poco conocida. Al igual que en las lesiones del SNP, hay fenómenos de hiperexcitabilidad (neuronas del asta pos-

terior y superiores) y de sensibilización central (con disminución de la respuesta inhibitoria descendente y la activación de la glía). El factor esencial es que la lesión produzca una desaferenciación parcial y que afecte preferentemente a las fibras finas. La desaferenciación parcial explica que el dolor en las lesiones medulares sea mucho más común entre los pacientes con una lesión limitada de los cordones anteriores y laterales que cuando la lesión es completa con una parálisis y anestesia totales. Estudios en pacientes con lesiones medulares han demostrado que los pacientes con dolor presentan una mayor excitabilidad de las fibras C a la histamina o la capsaicina, que reproducen el dolor espontáneo de los pacientes y que sugiere la persistencia de aferencias espinotalámicas anormales como la base del dolor neuropático en esos pacientes.

En las lesiones capsulotalámicas, el dolor es más frecuente en los pacientes con lesiones localizadas y que se recuperan bien de la hemiparálisis que entre los que tienen un gran defecto motor y sensitivo residual. Sin embargo, estas observaciones no explican por qué con lesiones similares unos pacientes tienen dolor y otros no lo tienen.

Clínica

En la mayoría de los pacientes, el dolor aparece semanas o meses después de la lesión del SNC (si es que se puede determinar el momento de la agresión), aunque puede ocurrir desde el principio. Los pacientes describen el dolor con expresiones variadas. La más común es la de quemazón, similar a la que se produce en la piel sana por la aplicación de hielo (quemadura paradójica). Pero también describen otras sensaciones, como de arrancamiento, desgarro, arañazos o perforación por un clavo o puñal. Estas sensaciones de dolor profundo suelen ser las más constantes y desagradables, pero sobre ellas se superponen agudizaciones más o menos intensas, a veces insufribles en su intensidad. Con frecuencia tienen parestesias o disestesias espontáneas también dolorosas.

El dolor central siempre se acompaña de defectos sensitivos objetivos en la exploración. El área dolorosa puede extenderse, como el defecto sensitivo, a todo un hemicuerpo o a parte de él. Pero aunque los defectos sensitivos sean extensos, el dolor suele estar más localizado en una parte pequeña del cuerpo, en general distal, por ejemplo solo en la cara o en la mano, e incluso puede estar circunscrito a una parte de la cara o a uno o dos dedos. En las áreas hipoestésicas, las modalidades más afectadas en casi el 100% de los pacientes son la discriminación dolorosa y la temperatura. El defecto sensitivo siempre es mayor en el área más dolorosa. Los pacientes tienen, invariablemente, una sensibilidad anormal a los estímulos dolorosos y térmicos con alodinia o hiperalgesia.

A veces también el movimiento o la contracción muscular sin movimiento producen alodinia. Ocurre a menudo que el umbral para percibir un pinchazo aislado es alto, pero una vez superado por varios estímulos se percibe un dolor que comienza con varios segundos de retraso y entonces es explosivo, no agudo y localizado sino más difuso o irradiado, o con sensaciones eléctricas asociadas, y persiste más tiempo que el de la duración del estímulo (hiperpatía). El dolor se exagera por diversos estímulos físicos y psíquicos, como el frío, el estrés, el ruido ambiental, las emociones, la ansiedad y el orgasmo. El paciente se protege la zona dolorosa de cualquier contacto. En la zona cutánea dolorosa puede haber cambios vegetativos (frialidad, edema y aumento de la sudoración), y

en casos avanzados, atrofia y movimientos anormales (temblor, distonía) propios del síndrome de dolor regional complejo. El paciente describe a un tiempo la zona afectada como acorchada o dormida e hipersensible y dolorosa.

Clínica de los principales síndromes dolorosos crónicos

Síndrome de dolor regional complejo (causalgia y distrofia simpaticorrefleja)

Etiología

Es un dolor continuo y crónico asociado a cambios vegetativos (temperatura, coloración, edema, sudor, alteraciones motoras y cambios tróficos). Se denomina síndrome de dolor regional complejo (SDRC) de tipo I cuando no hay lesión nerviosa previa (antigua distrofia simpaticorrefleja), y SDRC de tipo II cuando tiene como causa una lesión nerviosa (antigua causalgia).

La mayoría de los traumatismos que inducen SDRC de tipo I afectan a las principales articulaciones (hombros, muñecas, caderas, rodillas, etc.). En ocasiones el traumatismo es mínimo, con gran desproporción frente a sus consecuencias. No obstante, en general, ocurre tras un traumatismo importante (cirugía, fractura, aplastamiento, estiramiento/desgarro). El SDRC de tipo I es más común que el de tipo II. Cualquier lesión nerviosa, central o periférica, puede producir SDRC de tipo II. Se supone que en el SDRC de tipo I debe haber una lesión o disfunción nerviosa, aunque no sea demostrable.

Fisiopatología

La fisiopatología del SDRC es motivo de discusión. Se le suponen tres mecanismos: *a)* una hiperexcitabilidad periférica; *b)* una inflamación neurogénica, y *c)* cambios maladaptativos en el SNC.

Se considera que, tanto si ha habido un traumatismo evidente del SNP como si es solo tisular, se produce una liberación local de neuropéptidos y citocinas proinflamatorias que producen una sensibilización periférica con incremento de la respuesta nociceptiva. También se altera la inervación de las glándulas sudoríparas y de los folículos pilosos. Un elemento crucial, en el que los factores genéticos influyen mucho, es el incremento de receptores adrenérgicos en las fibras nociceptivas. Esos receptores se activan por las catecolaminas circulantes y en ello influyen factores emocionales. Inicialmente, la actividad del SNP está reducida y hay signos de vasodilatación y alteraciones de la termorregulación. Más adelante, la regulación al alza de la sensibilidad de los receptores adrenérgicos da lugar a respuestas vasoconstrictoras exageradas. De modo secundario, hay una liberación de neuropéptidos que originan una inflamación neurogénica, con conducción antidrómica y reclutamiento de otras fibras sensitivas (que explican la alodinia y la hiperalgesia). En resumen, la disautonomía (simpática y parasimpática) se asocia con el dolor, pero no es seguro que sea la causa del dolor y, por tanto, cuestiona la indicación de los bloqueos simpáticos o de la simpaticólisis para el tratamiento del SDRC.

También es incierto el motivo por el que algunos pacientes desarrollan síntomas y signos motores como contracturas o distonías. Se supone que hay liberaciones de sustancia P y otros transmisores que actúan sobre las neuronas del asta anterior de

la médula a las que hipersensibilizan o despolarizan prolongadamente y dan lugar a distonías y contracturas.

Los estudios con PET mediante ligandos opioides demuestran un descenso de receptores opioides en la amígdala y el parahipocampo contralaterales, y un incremento en la corteza prefrontal. Esos hallazgos se modulan según el estado de ansiedad y depresión, y resaltan la importancia de la transmisión opioide central en la fisiopatología del SDRC.

Clínica

El SDRC afecta más a las extremidades superiores que a las inferiores, y más a las porciones distales que a las proximales. Es más frecuente en mujeres que en hombres y más en jóvenes que en personas de edad avanzada, aunque puede afectar a niños y a ancianos. En los niños es más frecuente en las piernas. El síndrome se produce algún tiempo después, no inmediatamente tras el traumatismo, el cual puede ser leve, desproporcionadamente menor que la gravedad del síndrome doloroso. El comienzo del cuadro suele ser más precoz cuando hay lesión nerviosa. El síndrome no se limita a un territorio nervioso, sino que comienza en una zona y se extiende con una distribución regional; aunque el traumatismo original solo lesionase un tronco nervioso, por ejemplo el nervio mediano, el síndrome se extenderá a todo el brazo. En ocasiones, el síndrome también afecta a la extremidad contralateral a la lesionada o incluso a una tercera. Este hecho tan difícil de explicar anatómicamente se interpreta como secundario a los cambios funcionales y anatómicos en la regulación central del dolor.

El cuadro clínico está dominado por un dolor neuropático continuo con hiperalgesia y alodinia, que se exacerba con los estímulos ambientales y los cambios en el estado general o psicológico del paciente. Se asocian signos de disautonomía que inicialmente producen un aumento de la temperatura local y conforme avanza el síndrome se pasa a la fase fría, con disminución de la temperatura detectable en la termografía cutánea (fig. e13.1). Otros cambios son piel eritematosa, fina, sudorosa o seca; crecimiento exagerado de las uñas; edema; *livedo reticularis*; vasodilatación; aumento de vello, y piloerección. En los casos más graves y avanzados hay afectación del tejido subcutáneo con atrofia de la piel y de los músculos, aumento del flujo óseo y osteoporosis. El SDRC se acompaña de alteraciones de la movilidad, espasmos musculares, temblores y distonías; estos trastornos se han descrito antes, incluso, de los cambios de la piel. Los trastornos motores incrementan mucho la incapacidad de los pacientes, que ya está mermada por el dolor y por el incremento del dolor con cualquier roce, movimiento o estímulo.

Si el SDRC no se trata adecuadamente o no responde al tratamiento, se alcanza la fase propiamente distrófica, en la que, a su vez, pueden distinguirse varias etapas, pero que en definitiva conducen a una extremidad gravemente afectada, con frialdad y cianosis de la piel, hiperqueratosis, alteraciones del pelo y de las uñas, fibrosis palmoplantares, retracciones y anquilosis de las articulaciones, atrofia muscular y ósea. En este momento, el cuadro puede ser ya irreversible. En las radiografías simples se aprecia la desmineralización ósea con reabsorción intracortical del hueso, pero estos fenómenos son tardíos en la evolución. La gammagrafía permite detectar la captación del radionúclido, sobre todo periarticular, en las articulaciones distales, y es una prueba de gran sensibilidad y especificidad para el diagnóstico. No todos los pacientes siguen estas fases cuya duración e intensidad pueden ser varia-

bles; al inicio las pruebas pueden ser normales, por lo que el diagnóstico es clínico y de exclusión.

Dolor, depresión y trastornos somatomorfos

El dolor y la depresión van íntimamente unidos. El dolor crónico deprime el ánimo de manera casi universal. Si el dolor tiene una causa reconocida y persistente (enfermedad osteoarticular, neoplasia, patología neurológica) la relación causa-efecto entre dolor y depresión no produce problemas de interpretación ni al médico ni al paciente.

Sin embargo, las consultas médicas están llenas de pacientes con quejas dolorosas somáticas sin causa aparente. Los estudios epidemiológicos en estos pacientes encuentran una clara comorbilidad psiquiátrica de tipo depresivo. Pero en estos casos ya no está clara la relación causa-efecto entre dolor y depresión o si es a la inversa, lo que crea frecuentes conflictos entre el médico y el paciente, el cual no acepta la posible naturaleza psicológica de sus síntomas (su argumento es «si me quita usted el dolor se me cura la depresión»). Ejemplos típicos de estos dolores son los de la articulación temporomandibular sin patología articular, la cefalea diaria crónica, las *algias faciales atípicas*, los dolores de espalda, etc.

Una corriente de opinión actualmente en boga (ya lo estubo hace muchos años) tiene tendencia a dar una base biológica a esos dolores. Se supone que en su origen hubo un dolor de tipo nociceptivo mantenido que fue capaz de generar cambios en el SNC en áreas relacionadas con la memoria y la regulación afectiva. Su disfunción *sostenida o despertada* después por estímulos inocuos procedentes de las mismas zonas que antes originaron el dolor lo mantienen de manera crónica.

Dolor miofascial y fibromialgia

Aunque los criterios para su diferenciación no están establecidos firmemente, se ha convenido en separar el dolor miofascial de la fibromialgia.

El *dolor miofascial* es un dolor regional, de origen musculoesquelético, que se puede percibir en cualquier región del cuerpo y se atribuye a un traumatismo, una tensión o un estiramiento. El dolor se reproduce con la palpación de un punto gatillo con dolor en la zona de presión, irradiado a un área muscular, pero sin seguir una topografía neurológica.

La *fibromialgia* se define como un dolor diseminado. Los nuevos criterios de diagnóstico no se basan en la existencia de los puntos clásicos de hipersensibilidad a la presión. Se establece una puntuación de fibromialgia mediante la suma del número de áreas de dolor, la presencia de tres síntomas (fatiga, despertar sin descanso y alteraciones cognitivas) que se puntúan de 0 a 3 según su intensidad y otros tres síntomas (dolor abdominal, depresión y cefaleas) que se puntúan 0 o 1 (presentes o ausentes).

La constelación de síntomas de la fibromialgia sugiere que el dolor en este síndrome es la consecuencia de una disfunción del sistema modulador del dolor y de una sensibilización central al dolor, lo que parece confirmarse en las pruebas de imagen.

Es mucho más frecuente en las mujeres, sobre todo de mediana edad. Suele haber un desencadenante menor (síndrome por estrés postraumático, «latigazo» cervical, intervención quirúrgica o infección) o asociarse a otra enfermedad, normalmente autoinmune. Los estudios dirigidos han encontrado una comorbilidad psiquiátrica significativa entre las pacientes, en especial con presencia de síntomas de depresión y ansiedad,

así como de catastrofismo y pobre control del dolor y alexitimia. La tendencia actual es pensar que el síndrome tiene una base neurológica, ya que están descritos tanto cambios en la neuroimagen funcional y en la percepción de estímulos como en la respuesta de nociceptores, pero no hay una explicación definitiva de la etiología y de la fisiopatología de este síndrome. Se han descrito algunos genes de susceptibilidad.

Frente a la riqueza de las quejas de los pacientes, la exploración clínica es normal salvo por la hipersensibilidad de los puntos dolorosos. La ausencia de algún marcador biológico y los criterios de diagnóstico meramente descriptivos, que incluyen subgrupos de pacientes muy diversos, alimentan el escepticismo de muchos médicos sobre este síndrome y da lugar a no pocos conflictos, especialmente en las demandas de incapacidad laboral.

Tratamiento general del dolor agudo y crónico

El tratamiento del dolor comprende medidas farmacológicas y no farmacológicas. El buen uso de los fármacos es esencial para obtener el mayor beneficio, minimizar los efectos secundarios y evitar su abuso. Mediante los fármacos es posible aliviar muchos dolores en la práctica ordinaria, en particular dolores agudos. El organismo está bien preparado para recibir el alivio del dolor agudo nociceptivo a través del sistema opioide, pero se diría que no ha previsto cómo hacer frente al dolor neuropático, sobre todo crónico. Los fármacos son muy útiles en algunos dolores neuropáticos, por ejemplo en la mayoría de las neuralgias esenciales del trigémino, pero con frecuencia se necesitan varios medicamentos y otras medidas para el tratamiento del dolor crónico, para el que solo se obtiene un beneficio significativo (reducción de más del 50% del dolor) en un tercio de los pacientes.

Resumen de la farmacología del dolor

Los fármacos útiles en el tratamiento general del dolor se pueden dividir en:

- Analgésicos antipiréticos y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (tabla 13.1).
- Analgésicos opioides (tabla 13.2).
- Otros fármacos coadyuvantes, como antidepresivos, antiepilépticos y otros (corticoides, neurolépticos, ansiolíticos, anestésicos, capsaicina, toxina botulínica) (tabla 13.3). En la tabla e13.2 se exponen los fármacos de acuerdo con su indicación principal según sea el dolor nociceptivo o neuropático. En el cuadro 13.1 se recogen algunas indicaciones generales para el uso de los fármacos analgésicos.

La mayoría de los fármacos en vías de desarrollo para el dolor neuropático se dirigen contra receptores glutamatérgicos, cannabinoides, receptores TRPV1, canales de sodio y potasio. Además, existen ensayos con terapia de transferencia de genes, ARN pequeño de interferencia (ARNip), células madre, trasplante neuronal y nanotecnología.

Antipiréticos y antiinflamatorios no esteroideos

Su mecanismo de acción es la reducción de la inflamación periférica, en especial la mediada por prostaglandinas, y con

Tabla 13.1 Principales analgésicos no opioides		
Fármaco	Vía	Dosis (adultos)
Salicilatos		
Ácido acetilsalicílico	Oral	500-1.000 mg/4-6 h
Diflunisal	Oral	500-750 mg/12 h
Acetilsalicilato de lisina	Oral-parenteral	900 mg/4-6 h
Derivados del paraaminofenol		
Paracetamol	Oral-rectal	650-1.000 mg/4-6 h
Derivados de la pirazolona		
Metamizol (dipirona)	Todas (oral, i.m., i.v.)	500 mg/4-6 h
Ácidos acéticos		
Indometazina	Oral-rectal	25-50 mg/12 h
Ketorolaco	Oral	10 mg/6 h
	Parenteral	30 mg/6 h
Diclofenaco	Oral	50 mg/8 h
Derivados del ácido propiónico		
Naproxeno	Oral	500-750 mg/12 h
Ibuprofeno	Oral	400-1.000 mg/6-8 h
Dexketoprofeno	Oral	25 mg/8 h
	Parenteral (i.v.)	50 mg/8h
Derivados del ácido enólico		
Piroxicam	Oral	20-40 mg/24 h
Inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2		
Celecoxib	Oral	400 mg, dosis única
Etoricoxib	Oral	30-120 mg, dosis única

ello el estímulo sobre los nociceptores. Son el paracetamol, el metamizol y los AINE. Están indicados para el dolor nociceptivo leve o moderado. Tienen efecto *techo*, de modo que hay una dosis a partir de la cual aumentan los efectos adversos pero no la potencia analgésica. Tienen acción sinérgica con los analgésicos opioides. El paracetamol es de elección por sus menores efectos secundarios (es hepatotóxico en dosis elevadas) pero no posee actividad antiinflamatoria. El metamizol es un buen analgésico y antipirético. Los AINE tienen alta potencia antiinflamatoria, pero también toxicidad gastrointestinal y renal, no se deben asociar dos AINE en el tratamiento.

La preferencia por uno u otro AINE es empírica, pues hay pocos estudios comparativos, pero se puede guiar en parte por la combinación de dos de sus características: la potencia del efecto y la rapidez de eliminación. Por ejemplo, el piroxicam (y otros oxicam) es muy potente, pero de vida media larga y, por tanto, está menos indicado para un dolor agudo y más para los dolores de larga duración (p. ej., artritis o metástasis óseas). Para el dolor agudo en general, el AINE más potente y de vida media corta es posiblemente el ketorolaco, que tiene la ventaja de poder administrarse parenteralmente (uso hospitalario en España). El ibuprofeno también está indicado en el dolor inflamatorio agudo, aunque es menos potente.

Los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (celecoxib, etoricoxib) presentan menor toxicidad gastrointestinal y están

Tabla 13.2 Principales analgésicos opioides

Fármaco	Vía habitual	Dosis/intervalo*
Agonistas puros		
Opioides mayores		
Morfina (cloruro mórfico)	Parenteral	10 mg/4 h
Morfina (sulfato, liberación retardada)	Oral	5-200 mg/4 h
Morfina (clorhidrato)	Oral	10-30 mg/4 h
Metadona	Oral	10-20 mg/4-8 h
Meperidina	Parenteral	75-125 mg/2-3 h
Hidromorfona	Oral	6 mg/12 h
Fentanilo	Transdérmica	25-100 µg/h (1 parche/3 días)
Tapentadol	Oral rápida	75-100 mg/6-8 h
	Oral retardada	50-250 mg/12 h
Hidrocodona/oxicodona	Oral de liberación inmediata	5-20 mg/12 h
	Asociada a naloxona	5-40 mg/12 h
Opioides menores		
Codeína	Oral	15-60 mg/4-6 h
Tramadol	Oral, parenteral	50-100 mg/4-6 h
Agonistas/antagonistas mixtos		
Pentazocina	Parenteral	50-100 mg/4 h
Nalbufina	Oral	60 mg/4-6 h
Butorfanol	Parenteral	2 mg/4 h
Agonistas parciales		
Buprenorfina	Sublingual	0,4 mg
	Parche transdérmico	35-70 mg/72 h

*Se indican la dosis unitaria y el intervalo habitual, pero deben ajustarse convenientemente en cada caso.

Tabla 13.3 Principales fármacos coadyuvantes en el tratamiento del dolor

Fármaco	Vía habitual	Dosis/intervalo*
Antiepilépticos		
Carbamazepina	Oral	200-400 mg/6-8 h
Gabapentina	Oral	300-800 mg/8 h
Valproato	Oral	200-500 mg/4-6 h
Pregabalina	Oral	75-300 mg/12 h
Antidepresivos tricíclicos		
Amitriptilina	Oral	10-50 mg/8 h
Nortriptilina	Oral	10-50 mg/8 h
Desipramina	Oral	10-50 mg/8 h
Inhibidores de la recaptación de serotonina		
Paroxetina	Oral	10 mg/12 h
Citalopram	Oral	10 mg/12 h
Inhibidores mixtos de la recaptación de serotonina/noradrenalina		
Venlafaxina	Oral	37,5-150 mg/24 h
Duloxetina	Oral	30-60 mg/24 h
Agonistas adrenérgicos		
Clonidina	Oral	0,1 mg, intervalo variable
Tizanidina	Oral	2 mg/6-8 h
Inhibidores del receptor NMDA		
Ketamina**	Oral	30-100 mg/4 h
Dextrometorfano	Oral	100-200 mg/12 h
Tranquilizantes		
Diazepam	Oral	5-20 mg/8 h

*Se indican la dosis unitaria y el intervalo habitual, pero deben ajustarse convenientemente en cada caso.
 **La ketamina se puede usar por otras vías (i.v., epidural, subcutánea) en unidades especializadas o servicios de anestesia.

indicados en poblaciones con este riesgo (ancianos, uso de anti-coagulantes o corticoides, historia de úlcera péptica, periquirúrgico), pero presentan un aumento del riesgo cardiovascular.

Opioides

Los opioides y en especial la morfina son fármacos esenciales en el alivio del dolor, hasta el punto de que su consumo elevado se considera un buen indicador de calidad de un sistema sanitario. Los opioides no son fármacos exclusivos de los hospitales ni tampoco deben reservarse para el dolor oncológico o de enfermos terminales. Por el contrario, tienen un gran papel en la atención primaria, tanto en el tratamiento del dolor agudo como del dolor crónico, lo que conlleva el riesgo de abuso. Los opioides son más eficaces en el tratamiento del dolor nociceptivo (agudo y crónico), pero también lo son en el tratamiento del dolor neuropático. Están indicados cuando los analgésicos convencionales han fracasado o si el dolor es moderado-intenso.

No se deben combinar dos opiáceos en el mismo tratamiento. Se deben conocer sus efectos adversos, informar al paciente de su aparición y prevenirlos, así como hacer un seguimiento del tratamiento. El uso sostenido de opioides de acción larga se ha asociado con un incremento de la mortalidad. Hay que considerar los efectos de tolerancia, adicción y dependencia derivados de su uso. Hay una contraindicación relativa en caso de antecedente de abuso de otras sustancias, de enfermedad psiquiátrica o de mal entorno sociofamiliar. En casos de tolerancia, debe plantearse el cambio de opioide (rotación de opioides).

Según la potencia analgésica, los opioides se pueden clasificar en menores o mayores. Los opioides menores se pueden combinar con otros analgésicos para disminuir sus efectos secundarios. Son la codeína, la dihidrocodeína y el tramadol (comenzar con 50 mg/día, dosis máxima de 400 mg/día). Los opioides mayores, a diferencia de los anteriores, no tienen techo analgésico. Son la morfina (oral, de liberación prolongada o parenteral), la meperidina, el fentanilo (parenteral, transdérmica y transmucosa oral), la oxicodona (liberación

CUADRO 13.1 Guías generales para el uso de los analgésicos en el tratamiento del dolor

1. Comenzar con el fármaco más específico para el tipo de dolor e informarse bien de su farmacología (dosis, cinética, intervalos, efectos secundarios, etc.)
2. Dosificar de forma correcta, incrementando la dosis progresivamente y pautada a los intervalos apropiados. Ordenar dosis de rescate (aproximadamente la mitad de la estándar) si la indicada falla
3. Utilizar la vía apropiada, que para la mayoría será la oral. Prever la vía rectal o sublingual si el paciente vomita o rechaza la vía parenteral. Comenzar directamente con bolos o infusiones continuas en los pacientes que requieran una analgesia rápida con opiáceos. Las bombas continuas se reservan para los centros especializados
4. Familiarizarse con las combinaciones de fármacos, especialmente entre los analgésicos y los fármacos coadyuvantes, para incrementar el efecto beneficioso y reducir los efectos secundarios
5. Vigilar y tratar los efectos secundarios, como la depresión respiratoria, la excesiva sedación, los vómitos, el estreñimiento, el glaucoma, etc.
6. Vigilar la aparición de tolerancia. La necesidad de incrementar la dosis puede ser por incremento del dolor, no por verdadera tolerancia; en tal caso, cambiar a otro fármaco (p. ej., otro opiáceo) o usar otra medida (p. ej., anestesia regional)

prolongada, inmediata y asociada a naloxona para evitar intolerancia gastrointestinal), la hidromorfona, la buprenorfina (transdérmica), la metadona y el tapentadol, que a la acción agonista de receptores opioides añade la inhibición de recaptación de noradrenalina. Para su elección se debe considerar la vía de administración preferida en cada caso, y los cambios entre ellos se hacen siguiendo tablas de equivalencia de dosis.

Antiepilepticos

La indicación original de carbamazepina (CBZ) fue la neuralgia del trigémino y secundariamente la epilepsia. Con los otros antiepilepticos ha ocurrido al revés, y han pasado de la epilepsia al dolor o se han desarrollado en paralelo para las dos indicaciones

El mecanismo de acción de la CBZ, la oxcarbazepina (OXC) y el acetato de eslicarbazepina es la modulación de los canales de Na, cuya sobreexpresión facilita las descargas ectópicas en la fibras nerviosas. De ahí su eficacia en los dolores lancinantes de origen en el SNP y particularmente en la neuralgia del trigémino. La CBZ es menos eficaz en otros tipos de dolor neuropático. Su efecto sedante, la diplopía, el vértigo y la ataxia obligan a introducirlo en dosis muy bajas (100 mg) en las personas mayores, con incrementos paulatinos cada varios días para mejorar la tolerabilidad. Sus efectos tóxicos graves hematológicos o hepáticos son raros, pero deben vigilarse con regularidad.

La gabapentina y la pregabalina también son eficaces en el dolor neuropático. Ambos modulan el subtipo α - δ de los canales de Ca dependientes del voltaje que están sobreexpresados en las neuronas del ganglio de la raíz posterior. La gabapentina tiene pocos efectos secundarios y, sobre todo, pocas interacciones farmacológicas, sin metabolismo hepático ni unión a proteínas, lo que la hace particularmente útil en las personas mayores polimedicaadas con anticoagulantes, antihipertensivos, etc. Los incrementos de la dosis, partiendo de 300 mg/día, pue-

den ser relativamente rápidos, hasta alcanzar los 1.800 mg/día. Está recomendado como fármaco de primera línea para las polineuropatías dolorosas, la neuralgia postherpética y para el dolor neuropático de tipo central. No ha demostrado ser eficaz en el dolor regional complejo ni en la polineuropatía del VIH o por quimioterapia. La pregabalina es eficaz en una dosis que comienza con 50-75 mg/día y se puede incrementar hasta 300 mg/12 h. Se usa en las mismas indicaciones que la gabapentina y en la fibromialgia. Comparte el metabolismo hepático y la escasa unión a proteínas, y además tiene una relación lineal efecto/dosis. Tiene efectos sedantes bastante intensos, molestias gastrointestinales, y en tratamientos prolongados induce una ganancia de peso importante. Aunque sin indicación formal, tanto el acetato de eslicarbazepina como la lacosamida (otro modulador de canales de Na) se utilizan para dolores neuropáticos sin respuesta a otros fármacos.

Antidepresivos

Los antidepresivos se pueden dividir en tres grupos: tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores mixtos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN). Los ISRS tienen su papel en el tratamiento de la depresión asociada al dolor o en el dolor somatomorfo, pero no han mostrado eficacia en el dolor crónico neuropático o de otro tipo.

Los tricíclicos tienen un mecanismo de acción muy complejo no solo anticolinérgico sino también sobre otros sistemas de neurotransmisión e incluso sobre los canales de Na. Esto explica, probablemente, su eficacia en el dolor neuropático al margen de sus efectos antidepresivos. Los principales efectos secundarios de los tricíclicos derivan de sus efectos anticolinérgicos, tanto periféricos (sequedad de boca, estreñimiento, glaucoma, borrosidad de vista, retención de orina, hipotensión ortostática, etc.) como centrales (sedación, alteración de la memoria, confusión, alucinaciones). Además, pueden alterar la conducción cardíaca (síncopes). La amitriptilina tiene más efectos anticolinérgicos y debe utilizarse cuidadosamente, sobre todo en las personas mayores o cardiopatas, comenzando con una dosis baja nocturna y siguiendo con incrementos progresivos suaves sin llegar a dosis antidepresivas (75 mg/día). La retirada debe ser igualmente progresiva. La nortriptilina y la desipramina tienen una eficacia analgésica probablemente similar, pero menos efectos anticolinérgicos secundarios.

La venlafaxina y la duloxetina, ambos IRSN, se han mostrado eficaces en el tratamiento del dolor neuropático. Carecen de efectos muscarínicos importantes, por lo que sus efectos secundarios son menores que los de los tricíclicos. La duloxetina está indicada para el tratamiento de la polineuropatía diabética dolorosa y de la fibromialgia. Se debe comenzar por 30 mg para reducir las náuseas y no sobrepasar 60 mg/día, pues no hay pruebas de que dosis superiores sean más eficaces. La venlafaxina está disponible en comprimidos de acción rápida y de acción prolongada. Se debe comenzar por 37,5 mg e incrementar la dosis paulatinamente hasta 150 mg/día (dosis máxima 225 mg), y está indicada en la polineuropatía diabética y otras polineuropatías dolorosas.

Cannabinoides

De la planta (cannabis) se extraen cannabinoides. También los hay sintéticos. El organismo produce endocannabinoides. Todos actúan sobre receptores de dos tipos básicos: CB1

(predominantes en el SNC) y CB2. Este sistema es esencialmente modulador de los otros sistemas de neurotransmisión clásica y del sistema opioide, por lo que su manipulación farmacológica puede tener interés en el ámbito del tratamiento del dolor. Por ahora, y aunque algunos pacientes refieren un alivio significativo del dolor oncológico al fumar derivados del cannabis, ninguno de ellos se ha aceptado en la farmacopea oficial por falta de eficacia o por sus efectos secundarios en los ensayos controlados. La combinación de tetrahidrocannabinol y cannabidiol en forma de inhalador ha recibido la aprobación de la European Medicines Agency (EMA) para la indicación específica de los espasmos dolorosos de la esclerosis múltiple que no hayan respondido a otras medidas.

Otros fármacos

Las aplicaciones tópicas son de tres tipos: la lidocaína en crema o en parche al 5%, la mezcla de prilocaína y lidocaína (EMLA) y la crema de capsaicina al 0,075%. En la práctica ordinaria, las más útiles son la crema y el parche de lidocaína, por ejemplo para la neuralgia postherpética o para otros dolores localizados tras lesiones nerviosas focales o generalizadas (polineuropatías dolorosas). La crema de EMLA alcanza dosis anestésicas de la piel, se tolera peor y no es utilizable a largo plazo. La capsaicina depleciona las terminaciones nerviosas de sustancia P. Su efecto inicial es desagradable e incrementa las parestesias y la sensación de calor o ardor hasta que surte efecto. No es aplicable sobre una piel muy fina (p. ej., tras la curación de una quemadura o de la erupción herpética); muchos pacientes ni siquiera la toleran sobre piel normal. En parche al 8% es útil en la neuralgia postherpética y en la polineuropatía asociada al VIH.

Los neurolepticos antipsicóticos se usan cuando el dolor se asocia a síndromes con ilusiones o alucinaciones. El diazepam y el baclofeno pueden ayudar en algunos dolores lancinantes y sobre todo si hay espasmos musculares. Los ansiolíticos no tienen efecto analgésico, pero pueden mejorar la sensación de bienestar del paciente y el sueño.

La ziconotida es un péptido sintético análogo de un veneno de caracol marino (conopéptido) que bloquea el canal de tipo N del Ca dependiente del voltaje. Este canal tiene una función esencial en la transmisión del dolor, y su antagonismo abre una vía nueva a la analgesia diferente de los opioides. Este fármaco es de uso intratecal y debe dosificarse de modo lento por sus efectos secundarios.

Otra vía de futuro son los antagonistas NMDA. Dos opioides (dextrometorfano y metadona) tienen este efecto, que puede explicar su mayor eficacia en el tratamiento del dolor neuropático periférico. Únicamente la ketamina intravenosa ha demostrado ser útil en el dolor postamputación, pero no en el dolor regional complejo.

La toxina botulínica, bien establecida para el tratamiento de la distonía y la espasticidad, es útil en algunas cefaleas primarias crónicas y, de modo anecdótico, en otros dolores neuropáticos periféricos.

Tratamientos no farmacológicos del dolor

Las medidas no farmacológicas como infiltraciones, bloqueos regionales, infusiones intratecales o epidurales, radiofrecuencia, neuromodulación y la cirugía del dolor, así como su alivio por medidas psicoterapéuticas, desbordan los límites de este capítulo. Dentro de las medidas no farmacológicas están las terapias de control mental, cuya evaluación científica es muy

difícil, pero algunos metaanálisis concluyen que el yoga, el taichí, la hipnosis y las técnicas de *biofeedback* y *mindfulness* pueden ser eficaces para reducir el dolor crónico.

Tratamiento del dolor agudo

El axioma clásico de que el dolor es síntoma de alarma para conducir a un diagnóstico y que, en algunas ocasiones de urgencia, puede ser necesario diferir algo el alivio del dolor hasta conocer su causa sigue siendo válido, pero sin llevarlo al extremo. En una cefalea aguda, que puede ser sintomática de una meningitis o de una hemorragia subaracnoidea, su alivio no es prioritario hasta no llegar a un diagnóstico preciso, y siempre será una medida menor dentro del tratamiento global del paciente. Por el contrario, si se concluye que el paciente tiene una crisis de migraña muy intensa, el alivio del dolor será el principal objetivo. En un abdomen agudo o en un dolor posttraumático, el alivio del dolor interfiere poco en el diagnóstico del paciente.

Si la etiología es obvia como en las heridas, fracturas, infecciones locales, etc., se debe proceder a su alivio lo antes posible. La mayoría de estos dolores agudos son de tipo nociceptivo. Para el uso racional de los fármacos en la práctica ordinaria, la Organización Mundial de la Salud ha propuesto una escalera que sirve de fundamento y es útil para la mayoría de los dolores de tipo nociceptivo. El primer escalón es un AINE. Si los AINE no son eficaces, se añade un opiáceo débil (p. ej., codeína o tramadol) u otro fármaco coadyuvante. Si no se obtiene resultado, se indican los opioides mayores.

En cualquier caso, el uso adecuado de los analgésicos requiere otros principios, como son ajustar la dosis a la intensidad del dolor y a la respuesta, y pautar las dosis a intervalos apropiados para mantener la analgesia (v. cuadro 13.1 y tabla e13.1). Todos los analgésicos tienen efectos secundarios que es preciso conocer y tomar en consideración.

El paracetamol es actualmente uno de los analgésicos más utilizados, solo o en combinación con codeína o tramadol, por sus escasos efectos secundarios. Los antiinflamatorios más usados son el metamizol, el ibuprofeno y el dextetoprofeno, todos ellos con el efecto secundario de la irritación gastroduodenal con riesgo de hemorragia y, en los dos últimos, aumento del riesgo cardiovascular con dosis altas.

En el caso de los opioides, los efectos secundarios más comunes son náuseas, estreñimiento, somnolencia y sequedad de boca. Su principal peligro es la depresión respiratoria en dosis altas. En todos los pacientes se desarrolla tolerancia a los efectos secundarios en 1 o 2 semanas, salvo el estreñimiento, cuando se usan los opioides de forma crónica.

Otras medidas de tratamiento, como los antibióticos o el drenaje de un absceso, la inmovilización del miembro dañado, la aplicación local de frío, las infiltraciones de anestésicos locales o la analgesia regional, etc., son a veces más eficaces que los analgésicos por vía sistémica para reducir el dolor. La experiencia general es que el dolor agudo se trata insuficientemente en la mayoría de los hospitales. El dolor, en especial el posquirúrgico, debería desaparecer de los hospitales. Su tratamiento debe comenzar antes de la operación con medidas de preparación psicológica y analgesia preventiva. Los pacientes se recuperan mejor de la cirugía si se trata de forma adecuada el dolor agudo postoperatorio. El alivio del dolor postoperatorio es responsabilidad de los anestesiólogos y se basa en los sistemas de analgesia controlada por el paciente (PCA)

con opioides solos o en combinación, a demanda. Requiere, además, el uso de bloqueos nerviosos, infiltraciones locales, estimulación transcutánea, etc.

Tratamiento del dolor crónico

Se entiende por dolor crónico el que persiste más de un tiempo arbitrario de 3 meses. Es desproporcionado al proceso que lo originó y no tiende a la curación. En muchos casos, el dolor es ya, en ese momento, el único problema del paciente, pues la causa que lo desencadenó ha curado, por ejemplo un herpes zóster, o se han agotado las posibilidades de tratamiento etiológico, por ejemplo una aracnoiditis o fibrosis epidural poscirugía. En otros muchos casos, el dolor se debe a una enfermedad evolutiva, como es el caso de la mayoría de los dolores oncológicos.

Mientras que el dolor agudo es, casi siempre, de tipo nociceptivo, en el dolor crónico muchos pacientes sufren dolor neuropático. Las principales causas de dolor crónico de tipo nociceptivo son las enfermedades osteoarticulares, en particular las artritis inflamatorias. En estos casos, el tratamiento farmacológico de elección, además de otras medidas no farmacológicas como la fisioterapia o la cirugía, siguen siendo los AINE y los opioides. El dolor crónico neoplásico es, con frecuencia, de fisiopatología mixta, nociceptivo y neuropático, y requiere el uso de todo tipo de fármacos y de todas las otras medidas de alivio disponibles. En la práctica, estos pacientes deben ser referidos a una unidad del dolor hospitalaria.

En otros casos de dolor neuropático es posible, antes de remitir el paciente a una unidad del dolor, tratarlo adecuadamente y lo antes posible en el primer nivel asistencial (fig. 13.1).

La relación médico-enfermo es esencial como quizá en ningún otro campo de la medicina. Muy pocos enfermos con dolor crónico son malintencionados o simuladores; sin embargo, muchos sienten que se les trata con poco respeto o poca confianza, como sospechosos de abusar de los fármacos, y que el médico da poca importancia a sus quejas o no las toma en serio. El hecho de que la personalidad del paciente lo haga más sensible o reactivo al dolor, con o sin un padecimiento orgánico obvio, no debe provocar rechazo en los médicos. El paciente debe apreciar un verdadero interés de los médicos por su problema, incluyendo la repercusión del dolor sobre el sueño, las actividades de la vida cotidiana, las relaciones sexuales y su profesión. Cuando el médico se interesa por todos estos aspectos, el paciente establece una comunicación fácil y positiva. Conseguir mejorías concretas en esos aspectos de la vida diaria es el mejor método de fijar objetivos para el paciente. Las escalas de valoración del dolor y calidad de vida son útiles para hacer el seguimiento de los pacientes y objetivar sus progresos. Todos los factores psicológicos, sociales y físicos que influyen en el dolor crónico deben investigarse, explicarse y discutirse con el enfermo. Está bien establecido, por ejemplo, en el dolor crónico lumbar, que las malas conductas de adaptación al dolor, la ausencia de signos de patología orgánica, la alteración funcional importante y la comorbilidad psiquiátrica predicen un síndrome incapacitante. De otra forma, el paciente no encontrará motivo psicológico para mejorar y no participará en su tratamiento, especialmente en las medidas de recuperación y psicoterapia. La personalidad previa, el entorno familiar y el ambiente social pueden ser factores negativos que instalen al paciente de manera definitiva en una *conducta del dolor* de la que resulta prácticamente imposible sacarlo.

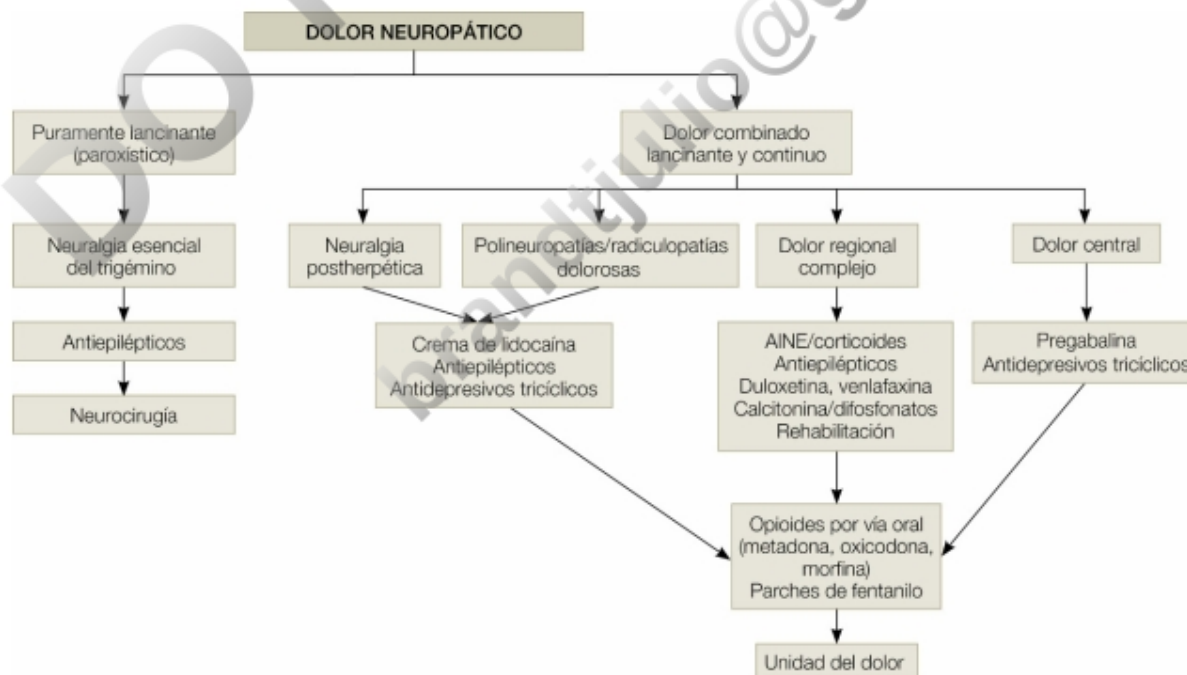


Figura 13.1 Diagrama de decisiones en el tratamiento del dolor neuropático. AINE, antiinflamatorio no esteroideo.

A continuación se detallan algunas medidas más específicas de los principales dolores neuropáticos.

Dolor neuropático de origen periférico

Neuralgia del trigémino y otros dolores lancinantes (glossofaríngeo, tabes)

El tratamiento de elección es CBZ u OXC en ancianos. En segunda línea se pueden probar la lamotrigina o el baclofeno, y como tercera línea, la toxina botulínica u otros antiepilépticos. En crisis de dolor agudo refractario se pueden probar los corticoides, la difenilhidantoína o la lacosamida.

En los pacientes con dolor refractario al tratamiento médico o intolerancia a este, se debe considerar el tratamiento quirúrgico. La técnica de elección es la microdescompresión cuando se demuestra que el dolor se debe a una compresión extrínseca del nervio (en los bucles arteriales que comprimen el trigémino). También son eficaces los procedimientos de radiofrecuencia sobre el ganglio de Gasser (v. cap. 9).

Neuralgia postherpética

El tratamiento precoz en la fase aguda con antivirales, analgésicos convencionales, corticoides y antiepilépticos reduce la incidencia de neuralgia crónica. Si el dolor persiste pasada la fase de vesículas está indicado el parche de lidocaína al 5% o una crema de anestésicos, sobre todo en ancianos. Es raro que los pacientes toleren la crema de capsaicina. En esa fase suele haber una combinación de dolores lancinantes y otros de tipo sordo, continuo, disestésico, con hiperpatía y alodinia. El tratamiento suele requerir la asociación de antiepilépticos (pregabalina o gabapentina) y tricíclicos (amitriptilina) o IRSN (duloxetina o venlafaxina). Están indicados los opioides mayores como fármacos de segunda línea en casos rebeldes. Si el dolor persiste y es incapacitante, se puede probar el parche de capsaicina al 8% o técnicas de neuromodulación (v. más adelante).

Polineuropatías sensitivas dolorosas (diabetes, VIH, etc.)

Además del tratamiento etiológico, si existe, la primera medida cuando el dolor es leve es la aplicación local de lidocaína, combinación de anestésicos locales o capsaicina 0,075 (que estos pacientes toleran algo mejor). Cuando el dolor es moderado, el fármaco de primera línea es la amitriptilina o un antiepiléptico (gabapentina, pregabalina). Como alternativa a los antidepressivos tricíclicos, se puede probar con los inhibidores duales (venlafaxina o duloxetina). Si el dolor es rebelde o hay componente nociceptivo, se pueden administrar opioides menores (tramadol) o combinar los anteriores. Existen series abiertas con lacosamida y acetato de eslicarbazepina. Solo en tercera línea, en pacientes seleccionados, se usarían los opioides mayores. La polineuropatía por quimioterapia y la asociada al VIH son especialmente resistentes a los tratamientos convencionales. En esta última, se han encontrado mejorías moderadas con lamotrigina (en pacientes que reciben tratamiento antirretroviral), con cannabis y con parches de capsaicina al 8%.

Eritromelalgia

Este síndrome excepcional, en su forma familiar, es el primero en el que se demostró una «canalopatía» como causa del dolor. Se transmite por herencia autosómica dominante y se debe a mutaciones en el gen *SCN9A*, que codifica el canal del sodio dependiente del voltaje Nav1.7, que se expresa preferentemente

en el ganglio de la raíz posterior, en particular en los nociceptores y en las neuronas del ganglio simpático. Las mutaciones con pérdida de función producen el cuadro de la insensibilidad congénita al dolor, y las mutaciones que producen una ganancia de función facilitan la nocicepción en las neuronas del ganglio de la raíz dorsal. Clínicamente se manifiesta por la producción de dolor quemante y eritema en las extremidades, que se desencadenan por el calor. No existe un tratamiento eficaz.

Dolor paroxístico extremo

Síndrome muy raro y de presentación familiar con herencia autosómica dominante por mutaciones específicas en *SCN9A*. Los pacientes tienen crisis de un dolor extremadamente agudo e intenso en el recto previo a la defecación, alrededor del ojo o en la región submandibular. El tratamiento de elección es la CBZ.

Síndrome de dolor regional complejo

La primera medida en el tratamiento del SDRC es su prevención. Dado que su origen primario es la sensibilización de los terminales nerviosos por los productos de la inflamación y la inmovilización, es muy importante que el paciente reciba dosis adecuadas de analgesia y movilización precoz en los primeros días de la agresión. Deben evitarse los vendajes y yesos compresivos. Estas medidas no siempre son eficaces. Tampoco hay relación entre la gravedad de la lesión y el desarrollo del SDRC que puede seguir a un traumatismo mínimo.

El tratamiento ha de ser multidisciplinario y precoz con tres objetivos: a) aliviar el dolor; b) recuperar la función, y c) mejorar el trastorno psicológico, si lo hay. Para ello se debe combinar lo siguiente:

- Un tratamiento analgésico, que puede ser farmacológico, con analgésicos convencionales, y otros fármacos como calcitonina y difosfonatos, que alivian el dolor (por mecanismos desconocidos) y ayudan a evitar la osteoporosis. El bloqueo simpático o la anestesia regional y la simpatectomía son controvertidos y solo estarían indicados si hay respuesta a un bloqueo simpático diagnóstico. En casos graves, se prefiere la neuromodulación de los cordones posteriores, y en casos excepcionales, la estimulación de corteza motora.
- Un tratamiento fisioterápico adecuado.
- Se deben identificar los trastornos psicológicos coexistentes o secundarios y tratarlos con terapia cognitivo-conductual y fármacos.

Fibromialgia

Es imprescindible un tratamiento multidisciplinario con terapia psicológica (tratamiento de la ansiedad, depresión, catastrofismo y control del dolor) así como terapia física con ejercicios aeróbicos, de fortalecimiento muscular y de estiramiento. Los únicos fármacos con indicación en la fibromialgia son la pregabalina y los IRSN (duloxetina y milnaciprán). Los AINE son útiles como tratamientos sintomáticos puntuales, y se deben evitar los opioides mayores. No existe ninguna indicación de terapias intervencionistas o uso de toxina botulínica sobre el dolor.

Se han descrito buenos resultados con acupuntura, no solo sobre el dolor, sino también sobre la fatiga y la ansiedad. La quetiapina alivia poco el dolor, pero mejora la sensación general de bienestar.

Con los pilares básicos, apoyo psicológico, terapia física aeróbica y tratamientos farmacológicos obtienen un alivio significativo un porcentaje importante de los pacientes. Es clave evitar la iatrogenia farmacológica y las terapias experimentales o alternativas que no han mostrado eficacia alguna.

Dolores neuropáticos de origen central

En los dolores centrales (p. ej., dolor central postictus o dolor medular postraumático o en la esclerosis múltiple de cualquier localización) el tratamiento de primera línea es la pregabalina y la alternativa es la amitriptilina o la gabapentina. En segunda línea están el tramadol, la lamotrigina y, finalmente, los opioides mayores. En los pacientes con esclerosis múltiple con espasticidad moderada o grave se pueden indicar derivados cannabinoides (Sativex[®]).

Las técnicas quirúrgicas ablativas están restringidas a pacientes con supervivencia corta, dado que pueden provocar un dolor por desaferenciación de manejo muy difícil. Las únicas excep-

ciones son la técnica de lesión en la zona de entrada de la raíz dorsal (casos de avulsión de plexo braquial o miembro fantasma doloroso) y la simpatectomía. La alternativa son las técnicas de neuromodulación: la estimulación de cordones posteriores (en síndromes poslaminectomía), la estimulación cerebral profunda, la estimulación epidural de la corteza motora (en dolores faciales intratables) y están en investigación técnicas incruentas como la estimulación magnética y eléctrica transcraneal.

Dolores crónicos neoplásicos («malignos»)

Los pacientes con neoplasias suelen tener dolores nociceptivos o mixtos, en los que el tratamiento fundamental, sobre todo si hay una expectativa de vida reducida, son los opioides mayores, ya sean por vía oral, subcutánea, parenteral o intratecal. Si hay un dolor neuropático asociado, se debe combinar con amitriptilina o gabapentinoides. En casos seleccionados, también son útiles los corticoides, la radioterapia y, en supervivencias cortas, cirugías ablativas como la cordotomía.

DO NOT COPY
brandtjulio@gmail.com

Bibliografía

- Argoff CE. The coexistence of neuropathic pain, sleep and psychiatric disorders. A novel treatment approach. *Clin J Pain*. 2007;23:15-22.
- Arnold LM. Management of fibromyalgia and comorbid psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(Suppl 2):14-9.
- Arnold LM, Claw DJ. Fibromyalgia syndrome: practical strategies for improving diagnosis and patient outcomes. *Am J Med*. 2010;123(6):S2.
- Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol*. 2010;17:1113-23.
- Backonja M, Woolf CJ. Future directions in neuropathic pain therapy: closing the translational loop. *The Oncologist*. 2010;15(Suppl 2):24-9.
- Baños J-E. Sistemas opioides y control del dolor. In: Zarranz JJ, Meana JJ, González-Menacho J, editors. *Neurofarmacología Contemporánea*. Barcelona: Elsevier; 2011. p. 141-68.
- Barad MJ, Ueno T, Youger J, Chatterjee N, Mackey S. Complex regional pain syndrome is associated with structural abnormalities in pain-related regions of the human brain. *J Pain*. 2014;15:197-203.
- Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms and treatment. *Lancet Neurol*. 2010;9:807-19.
- Bazzichii L, Giacomelli C, Consensi A, Atzeni F, Batticciotto A, Di Franco M, et al. One year in review 2016: fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(Suppl 96):145-9.
- Benarroch EE. Central neuron-glia interactions and neuropathic pain: overview of recent concepts and clinical implications. *Neurology*. 2010;75:273-8.
- Bennett DL, Vincent A. Autoimmune pain: an emerging concept. *Neurology*. 2012;79:1080-1.
- Berterame S, Erthal J, Thomas J, Fellner S, Vosse B, Clare P, et al. Use of and barriers to access to opioid analgesics: a worldwide, regional, and national study. *Lancet*. 2016;387:1644-56.
- Borchers AT, Gershwin ME. Complex regional pain syndrome: A comprehensive and critical review. *Autoimmunity Rev*. 2014;13:247-65.
- Bruhl S. An update on the pathophysiology of complex regional pain syndrome. *Anesthesiology*. 2010;113:713-25.
- Burgess J, Williams D. The discovery and development of analgesics: new mechanisms, new modalities. *J Clin Invest*. 2010;120:3753-9.
- Calvo M, Dawes JM, Bennett DLH. The role of the immune system in the generation of neuropathic pain. *Lancet Neurol*. 2012;11:629-42.
- Collado A, Gomez E, Coscolla R, Sunyol R, Solé E, Rivera J, et al. Work, family and social environment in patients with Fibromyalgia in Spain: an epidemiological study: EPIFFAC study. *BMC Health Serv Res*. 2014;14:513.
- Cruccu G, García-Larrea L, Hansson P, Keindl M, Lefaucheur JP, Paulus W, et al. EAN guidelines on central neurostimulation therapy in chronic pain conditions. *Eur J Neurol*. 2016;23:1489-99.
- De Andrés J, Van Buyten JP. Neural modulation by stimulation. *Pain Practice*. 2006;6:39-45.
- De Miquel CA, Campayo J, Flórez MT, Arguelles JM, Tarrío EB, Montoya MG, et al. Interdisciplinary consensus document for the treatment of fibromyalgia. *Actas Esp Psiquiatr*. 2010;38(2):108-20.
- Dickinson BD, Head A, Gitlow S, Osbahr AJ 3rd. *Maldynia: pathophysiology and management of neuropathic and maladaptive pain. A report of the AMA council on Science and Public Health*. *Pain Med*. 2010;11:1635-53.
- Furlan AD, Reardon R, Weppler C. National Opioid Use Guideline Group. Opioids for chronic non cancer pain: a new Canadian practice guideline. *CMAJ*. 2010;182:923-30.
- Gierthmühlen J, Baron R. Neuropathic pain. *Semin Neurol*. 2016;36:462-8.
- Giller CA. The neurosurgical treatment of pain. *Arch Neurol*. 2003;60:1537-40.
- Gilron I, Baron R, Jensen T. Neuropathic pain: principles of diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2015;90:532-45.
- Jensen TS, Finnerup NB. Allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: clinical manifestations and mechanisms. *Lancet Neurol*. 2014;13:924-35.
- Jones RC, Lawson E, Backonia M. Managing neuropathic pain. *Med Clin North Am*. 2016;100:151-67.
- Kirmayer LJ, Looper KJ. Abnormal illness behaviour: physiological, psychological and social dimensions of coping with distress. *Curr Opin Psychiatry*. 2006;19:54-60.
- Marinus J, Moseley GL, Birklein F, Baron R, Maihöfner C, Kingery WS, et al. Clinical features and pathophysiology of complex regional pain syndrome. *Lancet Neurol*. 2011;10:637-48.
- Martínez-Salio A. Dolor neuropático. In: Zarranz JJ, Meana JJ, González-Menacho J, editors. *Neurofarmacología Contemporánea*. Barcelona: Elsevier; 2011. p. 191-218.
- Martínez-Salio A, Gómez De la Cámara A, Ribera Canudas MV, Montero Homs J, Blanco Tarrío E, Collado Cruz A, et al. Diagnosis and treatment of the neuropathic pain. *Med Clin (Barc)*. 2009;133:629-36.
- McBeth J, Mulvey NR. Fibromyalgia: mechanisms and potential impact on the ACR 2010 classification criteria. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8:108-16.
- Morone NE, Greco CM. Mind-body intervention for chronic pain in older adults: a structured review. *Pain Med*. 2007;8:359-76.
- Niv D, Devor M. Refractory neuropathic pain: the nature and extent of the problem. *Pain Practice*. 2006;6:3-9.
- Oaklander AL, Horowitz SH. The complex regional pain syndrome. *Handb Clin Neurol*. 2015;131:481-503.
- Ossipov MH, Dussor GO, Porreca F. Central modulation of pain. *J Clin Invest*. 2010;120:3779-87.
- Paterson K, Lolignier S, Wood JN, McMahon SB, Bennett DL. Botulinum toxin-A treatment reduces human mechanical pain sensitivity and mechanotransduction. *Ann Neurol*. 2014;75:591-6.
- Schweinhart P, Bushnell MC. Pain imaging in health and disease-how far have we come? *J Clin Invest*. 2010;120:3788-97.
- Serra Catafau J, editor. *Tratado de dolor neuropático*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2006.
- Sjensen TS, Finnerup NB. Allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: clinical manifestations and mechanisms. *Lancet Neurol*. 2014;13:924-35.
- Stannard C, Gaskell H, Derry GH, Aldington D, Cole P, Cooper TE, et al. Hydromorphone for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;5:CD011604.
- Wallit B, Klose P, Üçeyler N, Phillips T, Häuser W. Antipsychotics for fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;6:CD011804.
- Wasner G, Lee BB, Engel S, McLachlan E. Residual spinothalamic tract pathways predict development of central pain after spinal cord injury. *Brain*. 2008;131:2387-400.
- Watson JC, Sandroni P. Central neuropathic pain syndromes. *Mayo Clin Proc*. 2016;91:372-85.
- Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RS, et al. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2011;38:1113-22.
- Wolfe F, Häuser W. Fibromyalgia diagnosis and diagnostic criteria. *Ann Med*. 2011;43:495-502.

Autoevaluación

Preguntas

1. En el dolor neuropático, los fármacos de elección son:
 - a. AINE y corticoides.
 - b. Opiáceos y benzodiazepinas.
 - c. Inhibidores de la recaptación de serotonina.
 - d. Tricíclicos y antiepilépticos.
2. ¿Cuáles de estas estructuras son los nociceptores (receptores del dolor)?
 - a. Corpúsculos de Meissner.
 - b. Corpúsculos de Paccini.
 - c. Corpúsculos de Ruffini.
 - d. Terminaciones libres de las fibras finas.
3. ¿Cuál de las siguientes estructuras no participa en el sistema descendente modulador del dolor?
 - a. Sustancia gris periacueductal.
 - b. Núcleo olivar inferior.
 - c. *Locus coeruleus*.
 - d. Asta dorsal de la médula.
4. La provocación de dolor por un leve estímulo táctil sobre una piel sana se denomina:
 - a. Hiperpatía.
 - b. Hiperalgesia.
 - c. Hipersensibilidad cutánea.
 - d. Alodinia.
5. La lesión en cualquiera de estas estructuras puede producir dolor neuropático, excepto una:
 - a. Corteza límbica.
 - b. Núcleo ventral posterolateral del tálamo.
 - c. Haz espinotalámico en el bulbo.
 - d. Asta posterior de la médula.

6. ¿Cuál de estos fármacos está indicado preferentemente en el dolor lancinante como la neuralgia esencial del trigémino?
 - a. Oxidodona.
 - b. Carbamazepina.
 - c. Naproxeno.
 - d. Tramadol.

Respuestas

1. Correcta: *d*. Los antidepresivos tricíclicos y los antiepilépticos son los fármacos más útiles en el dolor neuropático por lesiones del SNC o del SNP. Los opiáceos pueden ser útiles en algunos casos. Los otros fármacos son coadyuvantes.
2. Correcta: *d*. Los nociceptores son terminales nerviosas libres inmunorreactivas para diversos péptidos implicados en la transmisión del dolor.
3. Correcta: *b*. El núcleo olivar inferior u oliva bulbar forma parte de las vías cerebelosas, pero no del sistema modulador del dolor.
4. Correcta: *d*. La alodinia es la provocación de dolor por un estímulo inocuo y es uno de los síntomas característicos del dolor neuropático.
5. Correcta: *a*. La corteza límbica participa en la percepción de componentes afectivos del dolor, pero su lesión no produce dolor de tipo neuropático.
6. Correcta: *b*. Los fármacos de elección para el dolor lancinante son los antiepilépticos. La crema de capsaicina no se puede usar en la cara.

DO NOT
brandtjulio@gmail.com

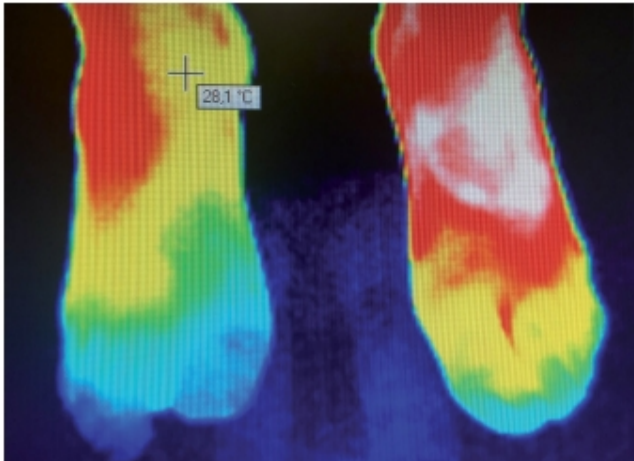


Figura e13.1 Dolor regional complejo. La termografía detecta una disminución de temperatura en el pie derecho (azul).

Tabla e13.1 Clasificación fisiopatológica y tratamiento general del dolor

Tipo de dolor	Etiología	Fisiopatología	Características	Tratamiento, 1.ª opción	Tratamiento, 2.ª opción
Nociceptivo inflamatorio	Lesiones somáticas (huesos y articulaciones), viscerales o de cubiertas de órganos sólidos	Irritación de terminaciones libres (receptores periféricos) por estímulos mecánicos, térmicos o químicos	Localizado (sordo, fijo, continuo) o profundo (intermitente, opresivo, cólico)	Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos	Opioides (vía sistémica o intratecal)
Neuropático del sistema nervioso periférico	Lesiones de los troncos nerviosos periféricos (neuralgias, polineuropatías)	Generación ectópica de impulsos en la membrana axonal lesionada	Quemante Lancinante (disestésico) Crisis agudas	Carbamazepina Oxcarbazepina Gabapentina Lamotrigina Baclofeno Lidocaína	Opioides Capsaicina Estimulación nerviosa transcutánea o de los cordones posteriores Acupuntura
Dolor central	Lesiones de la vía espinotalámica, del tálamo o de la corteza cerebral	Imprecisa Sensibilización central	Urente Opresivo Hiperpatía	Pregabalina Amitriptilina Gabapentina	Opioides Lamotrigina Cannabinoides Estimulación central Cordotomía (efecto pasajero)

Tabla e13.2 Indicaciones y mecanismo de acción de los principales analgésicos

Tipo de dolor	Fármaco	Mecanismo de acción
Nociceptivo	AINE	Inhibición de la inflamación (prostaglandinas)
	Opiáceos/opioides	Agonistas del sistema opioide de control del dolor
Neuropático	Antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la recaptación de serotonina/norepinefrina (duloxetina, venlafaxina)	Modulación de la vía descendente de control del dolor
	Opiáceos/opioides	Agonistas del sistema opioide de control del dolor
	Tapentadol	Agonista receptor opioide μ e inhibidor de la recaptación de noradrenalina
	Carbamazepina, oxcarbazepina	Moduladores de los canales de Na
	Lidocaína	Moduladores de los canales de Na
	Antidepresivos tricíclicos	Moduladores de los canales de Na (entre otros efectos)
	Gabapentina, pregabalina	Bloqueantes de los canales A2d del Ca dependientes del voltaje
	Ciconotida	Bloqueante de los canales N del Ca dependientes del voltaje
	Ketamina, dextrometorfano	Antagonistas NMDA
	Tizanidina, clonidina	Agonistas α_2 -adrenérgicos

AINE, antiinflamatorio no esteroideo.

CUADRO e13.1 Clasificación etiológica del dolor crónico

Enfermedades médicas:

- Neoplasias malignas
- Enfermedades osteoarticulares
- Enfermedades neurológicas:
 - Del sistema nervioso periférico: atrapamientos nerviosos, polineuropatías, radiculopatías, dolores de amputación de plexos y raíces, dolor de muñón y miembro fantasma doloroso, neuralgia postherpética, plexopatías, dolor regional complejo, neuralgia del trigémino
 - Del sistema nervioso central: ictus isquémicos y hemorrágicos, traumatismos, esclerosis múltiple, siringomielia, espondilosis, tumores, abscesos, mielitis, degeneración combinada subaguda, epilepsia, enfermedad de Parkinson

Enfermedades psiquiátricas:

- Dolor somatomorfo
- Neurosis de renta
- Síndrome de Münchhausen

Trastornos por dolor de causa desconocida