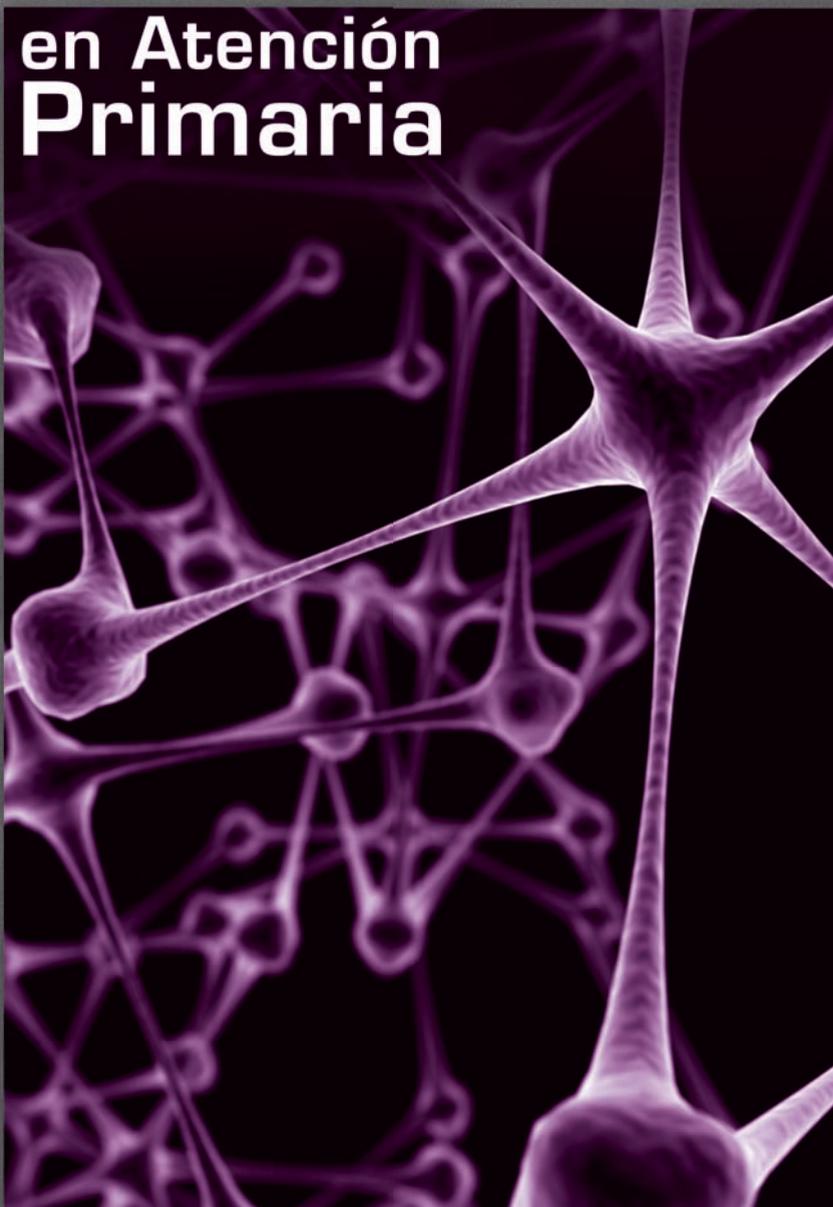


Guía práctica clínica sobre el
tratamiento farmacológico del
**DOLOR NEUROPÁTICO
PERIFÉRICO**

**en Atención
Primaria**

Coordinador:

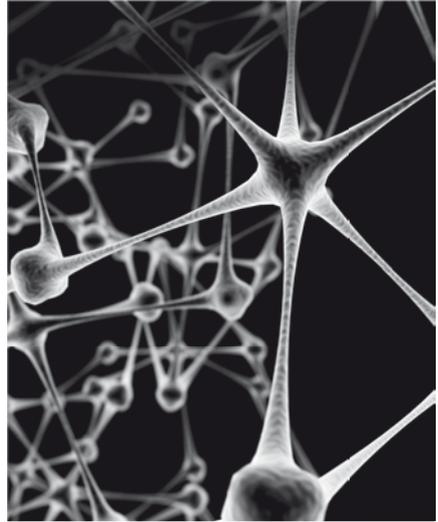
Rafael
Gálvez
Mateos



Guía de Práctica Clínica
sobre el Tratamiento Farmacológico del
Dolor Neuropático Periférico
en Atención Primaria.

MASTER
LINE

División Editorial



Guía práctica clínica sobre el
tratamiento farmacológico del
**DOLOR NEUROPÁTICO
PERIFÉRICO**
en Atención
Primaria



Obra original española.

Título: *Guía de Práctica Clínica sobre el Tratamiento Farmacológico del Dolor Neuropático Periférico en Atención Primaria.*

Obra colectiva

© Rafel Gálvez y cols.

© De la edición: Master Line y Prodigio S.L.

C/ Las Minas, 1. 28250 Madrid.

ISBN: 978-84-938177-8-7.

DL: M-40839-2016.

Todos los derechos reservados.

Prohibida la reproducción total o parcial del contenido de este libro por cualquier medio: electrónico, fotográfico, reprográfico, óptico, etc., sin la autorización expresa del propietario del copyright.

Printed in Spain.

Guía de Práctica Clínica sobre el Tratamiento Farmacológico del Dolor Neuropático Periférico en Atención Primaria

Autores:

- Sociedad Española del Dolor (SED), Grupo de Dolor Neuropático:
 - Dr. Rafael Gálvez Mateos
 - Dra. M^a Victoria Ribera Canudas
 - Dra. Concepción Pérez Hernández
 - Dr. Juan Antonio Micó Segura
- Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN):
Dr. Rafael Belenguer Prieto
- Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SemFYC), Grupo de neurología: Dra. Marta González Touya
- Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG):
Dra. Juana Sánchez Jiménez

Revisores externos:

- Dr. Antonio Alcántara Montero (SEMERGEN)
- Dra. M^a Pilar Rodríguez Ledo (SEMG)
- Dr. Víctor Mayoral Rojals (SED)

Coordinador:

- Dr. Rafael Gálvez Mateos (SED)

Agradecimientos:

Agradecemos el soporte editorial y metodológico al Dr. Pablo Rivas, a la Dra. Paloma Navas y a la Dra. Alicia Subtil.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	9
--------------------	---

ALCANCE Y OBJETIVOS

Población diana.....	10
Ámbito de actuación.....	10
Ámbito clínico.....	10
Aspectos incluidos	10
Objetivo.....	11
Principales usuarios.....	12

METODOLOGÍA

Constitución del grupo de trabajo.....	13
Formulación de las preguntas clínicas.....	13
Búsqueda bibliográfica.....	15
Evaluación de la calidad de los estudios y resumen de la evidencia.....	15
Formulación, graduación de las recomendaciones de la GPC y algoritmos.....	16
Elaboración del documento definitivo y revisión externa.....	17

DESCRIPCIÓN DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS.....	18
--	----

PREGUNTAS CLÍNICAS.....	19
-------------------------	----

BLOQUE I.

Tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa

Preguntas clínicas.....	21
Antidepresivos tricíclicos: amitriptilina y nortriptilina.....	22
Anticonvulsivantes: gabapentina y pregabalina.....	26
Otros antidepresivos: duloxetina, venlafaxina, desvenlafaxina.....	31
Tratamientos tópicos: parche de capsaicina al 8%, crema de capsaicina al 0,075%.....	36
Opioides: tramadol, oxicodona, morfina, fentanilo y tapentadol.....	39
Estudios comparativos y tratamientos combinados.....	45

BLOQUE II.

Tratamiento de la neuralgia postherpética

Preguntas clínicas.....	55
Antidepresivos tricíclicos: amitriptilina y nortriptilina.....	55
Anticonvulsivantes: gabapentina y pregabalina.....	59
Tratamientos tópicos: parche de capsaicina al 8%, lidocaína tópica.....	64
Opioides: tramadol, oxicodona y morfina.....	68
Estudios comparativos y tratamientos combinados.....	71

BLOQUE III.

Otras neuropatías periféricas: VIH, postamputación, postraumática, postquirúrgica, por atrapamiento y otras

Preguntas clínicas.....	75
Neuropatía distal por el virus de la inmunodeficiencia humana.....	75
Dolor neuropático periférico postamputación.....	77
Dolor neuropático periférico postraumático y postquirúrgico.....	79
Dolor neuropático periférico por atrapamiento.....	81
Otras neuropatías.....	81

BLOQUE IV.

Poblaciones especiales: niños y adolescentes, ancianos, embarazadas, pacientes polimedicados y pacientes con comorbilidades

Preguntas clínicas.....	83
Niños y adolescentes.....	83
Ancianos.....	64
Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.....	87
Pacientes polimedicados.....	91
Pacientes con comorbilidades.....	95

BLOQUE V.

Criterios derivativos desde Atención Primaria a las Unidades del Dolor

Preguntas clínicas.....	101
Criterios de derivación desde Atención Primaria a las Unidades del Dolor.....	101
Interrelación entre los profesionales de Atención Primaria y las Unidades del Dolor.....	104
Actitudes deben tomar los profesionales de Atención Primaria y la Unidades del Dolor para una adecuada coordinación.....	105

Bibliografía.....	107
--------------------------	------------

Listado de siglas.....	128
-------------------------------	------------

TABLAS.....	131
--------------------	------------

INTRODUCCIÓN

El dolor neuropático (DN), según la última definición publicada por Treede y col. en 2008¹, es definido como el dolor que aparece tras una lesión o enfermedad que dañe el sistema somatosensorial a nivel periférico o central. Por su elevada intensidad, cronicidad, capacidad de alterar de forma importante la calidad de vida del paciente y por el alto coste que genera, representa un problema sociosanitario de gran envergadura, que atañe a un grupo importante de población (5-8%)²⁻⁴. A esto se le suma la frecuente comorbilidad, en forma de alteraciones del sueño, cansancio o pérdida de concentración, y que puede afectar considerablemente el estado de ánimo, la personalidad y las relaciones familiares y sociales del paciente. Ello, junto a la dificultad en el tratamiento, bien por falta de respuesta analgésica o por mala tolerabilidad a los analgésicos utilizados, complica el cuadro clínico^{5,6}. Diferentes publicaciones refieren además que la mayoría de estos pacientes se encuentran infratratados, lo que aumenta el coste sanitario y la frustración de los profesionales y los pacientes⁷.

El diagnóstico es prioritario para iniciar un adecuado tratamiento, y aunque no sea dificultoso, requiere un mínimo de tiempo y experiencia. La frecuente y florida sintomatología neurológica, expresando tanto sintomatología positiva (parestias, disestesias, hiperalgesia, alodinia) como negativa (hipoestesia, paresia) del sistema nervioso, tiene que hacer sospechar un cuadro de DN. Hoy en día la disponibilidad de algunos cuestionarios fáciles específicos para dolor neuropático periférico han ayudado en este sentido⁸. La diversidad de cuadros clínicos que pueden cursar con un componente neuropático, sobre todo a nivel periférico, quedan descritos en la Tabla 1^{9,10}.

El impacto global del DN, la complejidad del tratamiento en dichos pacientes, junto al nuevo arsenal de medicamentos frente a este dolor, ha generado la necesidad de realizar una Guía de Práctica Clínica (GPC) actualizada de consenso en Atención Primaria, para el manejo analgésico del dolor neuropático, si bien será acotado al dolor neuropático periférico, el más frecuente en la práctica clínica habitual.

ALCANCE Y OBJETIVOS

Población diana

La población diana de esta GPC son adultos y niños con dolor neuropático periférico, con énfasis en el perfil de pacientes que pueden ser atendidos con más frecuencia en el ámbito de la Atención Primaria.

Ámbito de actuación

Sistema Nacional de Salud (SNS) español.

Ámbito clínico

Atención Primaria

Aspectos incluidos

Se han evaluado los tratamientos farmacológicos con indicaciones en España para el tratamiento del dolor neuropático periférico según la ficha técnica disponible en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios¹¹. Además, se han incluido nortriptilina y venlafaxina, aunque no tienen indicación en la ficha técnica, pero hay guías evaluadas en las que aparecen en primera o segunda línea^{12,13,14}. En el proceso de revisión se añadió desvenlafaxina a la búsqueda, por sugerencia de los revisores de la GPC, porque hay evidencia de su eficacia en el tratamiento del dolor neuropático periférico, aunque no tiene indicación en ficha técnica. Se han tenido en cuenta los cuadros de dolor neuropático que se pueden atender con más frecuencia en Atención Primaria, por lo que se ha excluido el dolor neuropático periférico relacionado con el cáncer, la quimioterapia o la cirugía del cáncer. También se ha excluido la neuralgia del trigémino pues nos hemos centrado solo en dolor neuropático periférico. Solo se han contemplado los tratamientos que se pueden administrar vía oral o vía tópica.

Los tratamientos farmacológicos evaluados para el tratamiento del dolor neuropático han sido los siguientes:

- Antidepresivos tricíclicos (ADT):
 - Amitriptilina: indicado para dolor crónico.
 - Nortriptilina: sin indicación para el tratamiento del dolor neuropático.
- Otros antidepresivos:

- Duloxetina: solo indicado para tratamiento del dolor neuropático periférico diabético en adultos.
- Venlafaxina: sin indicación para el tratamiento del dolor neuropático.
- Desvenlafaxina: sin indicación para el tratamiento del dolor neuropático.
- Anticonvulsivantes:
 - Gabapentina: indicada para tratamiento del dolor neuropático periférico en adultos.
 - Pregabalina: indicada para tratamiento del dolor neuropático periférico y central en adultos.
- Tratamientos tópicos:
 - Crema de capsaicina al 0,075%: indicada para alivio del dolor moderado a severo en la neuropatía diabética dolorosa que interfiera en las actividades diarias y que no haya respondido a otro tratamiento.
 - Parche de lidocaína al 5%: indicado para el alivio sintomático del dolor neuropático asociado a infección previa por herpes zóster (neuralgia postherpética).
 - Parche de capsaicina al 8%: indicado para el tratamiento del dolor neuropático periférico en adultos, solo o en combinación con otros medicamentos para el dolor.
- Opioides
 - Se han considerado los siguientes opioides: tramadol, oxicodona, morfina, fentanilo, tapentadol y buprenorfina.

Objetivo

A) General:

- Mejorar las competencias de los profesionales de Atención Primaria, facilitando un conjunto de recomendaciones, basadas en la evidencia científica disponible, sobre tratamientos farmacológicos a los pacientes con dolor neuropático periférico.

B) Específicos:

- Facilitar los suficientes criterios de actuación, para una adecuada toma de decisiones en los pacientes con dolor neuropático periférico.
- Tratar de incorporar en la práctica clínica diaria del profesional de AP, los tratamientos según la evidencia científica disponible.

Principales usuarios

Esta GPC va dirigida a médicos de Atención Primaria que toman decisiones relativas a la atención de pacientes con dolor neuropático periférico.

METODOLOGÍA

Para desarrollar esta GPC se ha seguido la metodología descrita en el Manual Metodológico de elaboración de GPC en el SNS¹⁵.

Constitución del grupo de trabajo

El grupo de trabajo fue promovido por profesionales médicos de la Sociedad Española del Dolor (SED), tanto de Anestesiología como de Farmacología, que contactaron con otros profesionales de las diferentes Sociedades de Atención Primaria, como la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SemFYC), y la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG), todos con experiencia e interés en el tratamiento del dolor. Para el apoyo metodológico se buscó una agencia externa e independiente.

Formulación de las preguntas clínicas

Para la formulación de las preguntas clínicas se ha seguido el formato PICO: Paciente, Intervención, Comparación y Resultado (*Outcome*).

Búsqueda bibliográfica

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica de la literatura científica siguiendo las recomendaciones del documento metodológico: protocolos de búsqueda bibliográfica del Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (OSTEBA)¹⁶ con el apoyo de un documentalista independiente.

Se realizó una primera búsqueda en noviembre de 2014 para la elaboración del documento. En febrero de 2016 se realizó una segunda búsqueda para incluir los documentos nuevos. En un primer paso se buscaron revisiones sistemáticas, metaanálisis y GPC publicadas en los 5 años anteriores a la realización de la primera búsqueda en diciembre de 2014. Las búsquedas se llevaron a cabo en:

- MEDLINE.
- EMBASE.

- The Cochrane Library.
- Las bases de datos del CRD (Centre for Reviews and Dissemination) que agrupa las bases de datos DARE (The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness), NHS EED (NHS Economic Evaluation Database) y HTA (Health Technology Assessment Database).
- U.S. National Guidelines Clearinghouse.
- Tripdatabase.
- New Zealand Guidelines Group.
- Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud (GuiaSalud).
- Fisterra.

La búsqueda se restringió a documentos en castellano y en inglés.

Siguiendo las recomendaciones para la adaptación de guías de práctica clínica de OSTEBA en el documento: Descripción de la metodología de elaboración-adaptación-actualización empleada en la Guía de Práctica Clínica sobre asma de la CAPV¹⁷, hemos considerado que las revisiones Cochrane son más rigurosas que la mayoría de las revisiones publicadas en revistas con revisión por pares o las financiadas por la industria. Por esta razón hemos comprobado en primer lugar si las revisiones Cochrane respondían a nuestra pregunta. Se ha comprobado que existían revisiones Cochrane de todos los fármacos que se iban a evaluar. Con el fin de incluir ensayos clínicos posteriores a las revisiones Cochrane, se realizó adicionalmente una búsqueda bibliográfica de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de cada fármaco en MEDLINE y EMBASE. Se decidió incluir únicamente ECA doble ciego al igual que se ha hecho en las revisiones Cochrane analizadas y en las últimas guías del *Special Interest Group on Neuropathic Pain* (NeuPSIG) de la *International Association for the Study of Pain*¹³.

Los términos utilizados en la búsqueda bibliográfica fueron los de todos los tratamientos explorados (amitriptilina, nortriptilina, gabapentina, pregabalina, duloxetina, venlafaxina, desvenlafaxina, lidocaína

tópica, capsaicina tópica, parche de capsaicina, tramadol, oxicodona, morfina, fentanilo, tapentadol y buprenorfina) y los de sus grupos terapéuticos (antidepresivos, anticonvulsivantes, antiepilépticos, parches tópicos, opioides) junto con la patología o las poblaciones especiales estudiadas: neuralgia, neuralgia postherpética, neuropatía diabética dolorosa, dolor neuropático, VIH, miembro fantasma, muñones dolorosos, neuropatía postraumática, neuropatía postquirúrgica, neuropatía asociada a fármacos, neuropatía alcohólica, niños y adolescentes, ancianos, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, embarazo, comorbilidades.

No se encontraron ECA sobre buprenorfina en dolor neuropático ni referencias a su uso en las GPC o revisiones Cochrane revisadas¹⁸, por lo que no se menciona en los bloques de esta guía. Tampoco se han encontrado recomendaciones con fentanilo en las GPC evaluadas y solo se encontró un ECA sobre el tratamiento del dolor irruptivo con fentanilo bucal en neuropatías periféricas y centrales analizadas conjuntamente¹⁹. Por ello tampoco se considera el fentanilo en estas GPC. No se han encontrado estudios con duloxetina, venlafaxina ni desvenlafaxina en el tratamiento de la neuralgia postherpética (NPH) por lo que no se mencionan en esta sección. No se han incluido los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), al considerar que no tienen ningún papel en el tratamiento del dolor neuropático periférico²⁰.

Evaluación de la calidad de los estudios y resumen de la evidencia

La calidad de los estudios se evaluó utilizando las plantillas de lectura crítica del Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)²¹ (Tabla 2), la calidad de las GPC se llevó a cabo mediante el instrumento AGREE II²² y la calidad de las revisiones sistemáticas se ha evaluado con los instrumentos de lectura crítica de CASPe²³. En todos los casos la revisión de la calidad se llevó a cabo por parte de un miembro del panel de expertos y un revisor externo. En caso de controversia se presentó el estudio a otro miembro del panel para su resolución.

Siguiendo las recomendaciones de OSTEBA¹⁷ se decidió incluir 3 GPC o revisiones sistemáticas como máximo como base para la elaboración de las recomendaciones de cada grupo de pacientes en los que se ha dividido la guía. Se consideró que las revisiones Cochrane tienen sufi-

ciente calidad y reconocimiento en el entorno científico como para ser tenidas en cuenta en la elaboración de recomendaciones. Sin embargo, además de tener en cuenta sus conclusiones globales, se analizaron individualmente los estudios que incluían las revisiones Cochrane referidos a las patologías concretas y de interés para estas guías: neuropatía diabética dolorosa, neuralgia postherpética, dolor neuropático del VIH, miembro fantasma, etc.

Siguiendo las recomendaciones de OSTEBA¹⁶ se decidió incluir 3 GPC o revisiones sistemáticas como máximo como base para la elaboración de las recomendaciones de cada grupo de pacientes en los que se ha dividido la guía. Se consideró que las revisiones Cochrane tienen suficiente calidad y reconocimiento en el entorno científico como para ser tenidas en cuenta en la elaboración de recomendaciones.

Formulación, graduación de las recomendaciones de la GPC y algoritmos

Se ha realizado con el sistema de SIGN modificado (Tabla 2), uno de los sistemas recomendados Manual Metodológico de elaboración de GPC en el SNS¹⁵.

La GPC establece recomendaciones para el tratamiento de pacientes con dolor neuropático periférico, que se han dividido en estos 4 bloques:

- I. Neuropatía diabética.
- II. Neuralgia postherpética.
- III. Otras neuropatías periféricas: VIH, postamputación, postraumática, postquirúrgica, por atrapamiento y otras.
- IV. Poblaciones especiales: niños y adolescentes, ancianos, mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, pacientes polimedcados y pacientes con comorbilidades.
- V. Además, hay un quinto bloque en el que se dan recomendaciones sobre los criterios derivativos desde Atención Primaria a las Unidades del Dolor.

Para cada grupo de se han establecido las opciones de tratamiento de primera línea y las de segunda línea. En la priorización de los diversos tratamientos se han tenido en cuenta los siguientes criterios por orden de importancia:

- Eficacia en el alivio del dolor, priorizando aquellos que proporcionan un alivio al menos del 50% a una mayor proporción de pacientes.
- Confianza en que el efecto observado en los estudios es cierto (a mayor grado de la recomendación, mayor confianza; grado A, máxima confianza en que sea cierto).
- Gravedad de los efectos adversos (priorizando los que no los tienen, son menos graves o frecuentes).
- Además, se ha elaborado un algoritmo basado en las recomendaciones de todos los bloques.

Elaboración del documento definitivo y revisión externa

La documentación seleccionada se entregó al grupo de trabajo para la elaboración de un borrador con la evidencia disponible y unas recomendaciones basadas en esta evidencia. Todas las recomendaciones fueron sometidas a consenso en el grupo, utilizando la experiencia para adaptar al ámbito de la Atención Primaria las recomendaciones del documento final. La guía fue revisada externamente por un grupo de profesionales de cada Sociedad Científica seleccionados por su conocimiento sobre la metodología en la elaboración de guías, la patología abordada y sobre el ámbito de aplicación de la guía.

DESCRIPCIÓN DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS

Los mecanismos de acción, dosis, principales efectos adversos y precauciones de uso de los tratamientos del dolor neuropático periférico se muestran en la Tabla 3. En la Tabla 4 se dan recomendaciones para un uso racional de las combinaciones de tratamientos en el dolor neuropático con el fin de evitar interacciones farmacológicas entre los distintos fármacos.

PREGUNTAS CLÍNICAS

1. ¿Cuál es la eficacia y la seguridad de los diferentes tratamientos farmacológicos en monoterapia, comparados con otros tratamientos en monoterapia o con placebo, en el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa en Atención Primaria?
2. ¿Cuál es la eficacia y la seguridad de los diferentes tratamientos farmacológicos en combinación, comparados con la monoterapia, diferentes combinaciones o con placebo, en el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa en Atención Primaria?
3. ¿Cuál es la eficacia y la seguridad de los diferentes tratamientos farmacológicos en monoterapia, comparados con otros tratamientos en monoterapia o con placebo, en el tratamiento de la neuralgia postherpética en Atención Primaria?
4. ¿Cuál es la eficacia y la seguridad de los diferentes tratamientos farmacológicos en combinación, comparados con la monoterapia, diferentes combinaciones o con placebo, en el tratamiento de la neuralgia postherpética en Atención Primaria?
5. ¿Cuándo hay que cambiar de la primera a la segunda línea de tratamiento en el dolor neuropático periférico?
6. ¿Cómo hay que pasar de la primera a la segunda línea de tratamiento en el dolor neuropático periférico?
7. ¿Cuál es el tratamiento de elección del dolor en la neuropatía periférica por VIH, postamputación, postraumática, postquirúrgica, por atrapamiento u otras?
8. ¿Cuál es el tratamiento de elección del dolor neuropático periférico en niños y adolescentes, ancianos, mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, pacientes polimedicados y pacientes con comorbilidades?
9. ¿Qué criterios derivativos generales pueden aplicarse desde Atención Primaria para remitir pacientes a las Unidades del Dolor? ¿Cuál es la interrelación entre los profesionales de Atención Primaria y las

Unidades del Dolor? ¿Qué actitudes deben tomar los profesionales de Atención Primaria y las Unidades del Dolor para una adecuada coordinación?

10. ¿Hay algoritmos de tratamiento del dolor neuropático periférico?
¿Hay un algoritmo derivativo desde AP a las Unidades del Dolor?

BLOQUE I

Tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa

Preguntas clínicas

1. ¿Cuál es la eficacia y la seguridad de los diferentes tratamientos farmacológicos en monoterapia, comparados con otros tratamientos en monoterapia o con placebo, en el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa en Atención Primaria?
2. ¿Cuál es la eficacia y la seguridad de los diferentes tratamientos farmacológicos en combinación, comparados con la monoterapia, diferentes combinaciones o con placebo, en el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa en Atención Primaria?

Para la elaboración de este apartado se han utilizado 3 GPC (tablas 5 y 6):

- Las directrices americanas de la *American Academy of Neurology* (AAN), junto con otras Sociedades, sobre el tratamiento farmacológico de la neuropatía diabética dolorosa de 2011¹⁴.
- Las directrices del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) del Reino Unido sobre el tratamiento farmacológico del dolor neuropático en adultos fuera del entorno especializado de 2013¹².
- Las guías NeuPSIG de la *International Association for the Study of Pain*¹³.

Además se han analizado los artículos de 13 revisiones Cochrane:

- Amitriptilina para el dolor neuropático y fibromialgia en adultos²⁴.
- Nortriptilina para el dolor neuropático en adultos²⁵.
- Antidepresivos para el dolor neuropático²⁶.

- Gabapentina para el dolor neuropático crónico y la fibromialgia en adultos²⁷.
- Pregabalina para el dolor agudo y crónico en adultos²⁸.
- Duloxetina para el tratamiento de la neuropatía dolorosa, el dolor crónico o la fibromialgia²⁹.
- Venlafaxina para el dolor neuropático en adultos³⁰.
- Capsaicina tópica (baja concentración) para el dolor neuropático crónico en adultos³¹.
- Tramadol para el dolor neuropático³².
- Opioides para el dolor neuropático³³.
- Oxiconona para el dolor neuropático y la fibromialgia en adultos³⁴.
- Buprenorfina para el dolor neuropático en adultos¹⁸.
- Farmacoterapia combinada para el tratamiento del dolor neuropático en adultos³⁵.

Antidepresivos tricíclicos: amitriptilina y nortriptilina

Amitriptilina frente a placebo

Se han revisado 5 estudios de calidad 1+ en enfermos con neuropatía diabética dolorosa (NDD) que comparan amitriptilina con placebo o con placebos activos (que remedan los efectos secundarios de amitriptilina pero no sus efectos farmacológicos) con resultados no del todo consistentes:

- El estudio de Max 1992 (calidad 1+)³⁶ mostró la superioridad de amitriptilina frente a un placebo activo (benzotropina) en la neuropatía diabética dolorosa. En este estudio se encontró un alivio del dolor al menos moderado en 28 de 38 pacientes con amitriptilina (74%) y 19 de 46 pacientes (41%) con el placebo activo. Hubo al-

gún efecto adverso al menos moderado en el 81% de los pacientes con amitriptilina y el 68% de los pacientes con el placebo activo, principalmente sequedad de boca. Otros dos estudios de calidad 1+ también mostraron la superioridad de amitriptilina frente a un control activo (Max 1987)³⁷ o frente a placebo (Turkington 1980)³⁸ en pacientes con neuropatía diabética. El estudio de Turkington solo incluía pacientes con depresión.

- Por otra parte, en un estudio cruzado de calidad 1+ (Vrethem 1997)³⁹ se comparaba amitriptilina y placebo en pacientes con neuropatía diabética o con neuropatías de otro origen (la mayoría de origen idiopático). Se produjo una reducción del dolor al menos moderada en el 72,7% de los pacientes con amitriptilina (24 de 33 pacientes) frente al 24,2% con placebo (8 de 33 pacientes), siendo estas diferencias estadísticamente significativas. No hubo diferencias en la respuesta entre diabéticos y no diabéticos. Hubo más efectos adversos con amitriptilina que con placebo (68% de los pacientes con amitriptilina y 18% con placebo, siendo la sequedad de boca y la sedación los más frecuentes en ambos casos). Tres de 36 pacientes con amitriptilina (8%) abandonaron el estudio por efectos adversos graves.
- Sin embargo, otro estudio no publicado, encontrado en la revisión Cochrane de amitriptilina (Anónimo 2000, calidad 1+)²⁴, comparaba amitriptilina, pregabalina o placebo en pacientes con neuropatía diabética. Este estudio no encontró diferencias significativas entre el uso de amitriptilina, pregabalina o placebo en el tratamiento de la neuropatía diabética. La proporción de participantes con una reducción del dolor de al menos el 50% fue de 40/87 con amitriptilina (45,9%) y 34/86 con pregabalina (39,5%) y 24/81 con placebo (29,6%). Hubo al menos un efecto adverso en 59 de 87 pacientes con amitriptilina (68%), 57 de 86 pacientes con pregabalina (66%) y en 38 de 81 pacientes con placebo (47%), siendo las diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos activos y el placebo.

La conclusión de la revisión Cochrane de amitriptilina²⁴ que incluye estos estudios es que este tratamiento probablemente es superior al placebo en el tratamiento de la NDD, aunque la evidencia es escasa

y el efecto es pequeño. Teniendo en cuenta estudios con diversos tipos de neuropatías, calculan que la proporción de pacientes que se benefician del tratamiento es del 38% con amitriptilina y del 16% con placebo, así que una gran proporción de pacientes no alcanza un alivio satisfactorio del dolor. La proporción de pacientes con al menos un efecto adverso fue del 64% frente al 40% con placebo y el NNH (*number needed to harm*) fue de 4,1.

En una revisión Cochrane de antidepresivos²⁶ se calcula que un NNT (*number needed to treat*) de la amitriptilina, a dosis de hasta 150 mg, para conseguir un alivio del dolor al menos moderado, es de 3,1. Aunque en este cálculo se utilizaron estudios que mezclaban pacientes con NDD, NPH y otros tipos de dolor neuropático periférico.

Las guías AAN¹⁴ consideran que amitriptilina es probablemente útil en el tratamiento de la NDD y debería ser considerada. Sin embargo, el grado de recomendación es B por lo que la posicionan por detrás de pregabalina.

Las guías NICE¹² incluyen la amitriptilina en la primera línea de tratamiento de la neuropatía periférica (no distingue el tipo de neuropatía). Considera que la evidencia es consistente cuando se analiza su eficacia conjunta en el dolor neuropático y que obtiene buenos resultados en sus modelos farmacoeconómicos.

Las guías NeuPSIG¹³ recomiendan el uso de antidepresivos tricíclicos como fármacos de primera línea en el tratamiento del dolor neuropático (no distinguen tipos de dolor ni destacan un antidepresivo tricíclico en concreto). Refieren que la calidad de la evidencia es moderada, aunque el grado de recomendación que dan es fuerte.

Resumen de la evidencia

La amitriptilina es superior al placebo en el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa, aunque una proporción apreciable de enfermos no consigue un alivio adecuado del dolor^{12,13,14,24,26,36,37,38,39}.

GPC,
MA 1+,
ECA 1+

RECOMENDACIÓN

La amitriptilina se recomienda como tratamiento de primera línea en NDD.

A

Nortriptilina frente a placebo

No hemos encontrado ningún estudio aleatorizado doble ciego que evalúe la eficacia de nortriptilina frente al placebo en NDD. Tampoco se describe ningún estudio de estas características en una revisión Cochrane de 2015 sobre el uso de nortriptilina en dolor neuropático en adultos²⁵.

Las guías AAN¹⁴ no encuentran evidencia de la utilidad de nortriptilina en NDD por lo que no lo incluyen en sus guías.

Las guías NICE¹² lo consideran efectivo en el tratamiento del dolor neuropático pero consideran que existe poca evidencia. No hacen una recomendación sobre su uso pero tampoco la desaconsejan. Comentan que nortriptilina podría ser una alternativa para los pacientes que no toleran los efectos adversos asociados a amitriptilina.

Las guías NeuPSIG¹³ recomiendan el uso de antidepresivos tricíclicos como fármacos de primera línea en el tratamiento del dolor neuropático (no distinguen tipos de dolor ni destacan un antidepresivo tricíclico en concreto). Refieren que la calidad de la evidencia es moderada, aunque el grado de recomendación que dan es fuerte.

Resumen de la evidencia

No hay estudios de calidad que permitan comprobar si la nortriptilina es superior o no al placebo en el tratamiento de la NDD. Puede ser una alternativa a la amitriptilina si no se toleran sus efectos adversos^{12,13, 14}.

GPC

RECOMENDACIÓN

La nortriptilina se recomienda y puede ser una alternativa a amitriptilina en la NDD si no se toleran sus efectos adversos. Se recuerda que no tiene indicación en el tratamiento del dolor neuropático.

D

Anticonvulsivantes: gabapentina y pregabalina

Gabapentina frente a placebo

En lo que respecta al uso de gabapentina en la neuropatía diabética dolorosa se muestran 10 estudios que comparan gabapentina a dosis de entre 600 y 3600 mg al día con placebo, incluidos en una revisión Cochrane de 2014²⁷ (Backonja 1998⁴⁰; CTR 945-1008⁴¹; CTR 945-224⁴¹; Gorson 1999⁴²; Pérez 2000⁴³; Sandercock 2009⁴⁴; Simpson 2001⁴⁵; Rauck 2013⁴⁶, Sandercock 2012⁴⁷ y Gilron 2005⁴⁸).

- En tres estudios (CTR 945-1008⁴¹; CTR 945-224⁴¹; Gorson 1999⁴²) no hubo diferencias significativas en las variables que medían el dolor cuando se comparaba gabapentina y placebo en NDD. Dos estudios son de calidad 1- (CTR 945-1008 y Gorson 1999) y uno es de calidad 1+ (CTR 945-224). Dos de estos tres estudios (CTR 945-1008 y CTR 945-224) no han sido publicados⁴¹.
- Otro estudio de calidad 1+ (Rauck 2013)⁴⁶ comparó 5 grupos de tratamiento: gabapentina a dosis de 1200 mg, 2400 mg y 3600 mg vs. pregabalina 300 mg vs. placebo durante 12 semanas de mantenimiento (más una semana inicial de titulación y una final de reducción de dosis). Se aleatorizaron 421 adultos con NDD. Al final de la fase de mantenimiento no hubo diferencias significativas con placebo, ni para los grupos de gabapentina ni para pregabalina, en la variable primaria, que fue la media del dolor medio diario en una escala de 11 puntos. El porcentaje de pacientes con una reducción del dolor de al menos el 50% fue de 87/235 para los grupos de gabapentina (37%), de 35/120 con placebo (29%) ($p < 0,05$ para gabapentina vs. placebo) y de 14/66 con pregabalina (21%).

- En otros 5 estudios (Backonja 1998⁴⁰ y Sandercock 2012⁴⁷ de calidad 1+ y Pérez 2000⁴³, Sandercock 2009⁴⁴, Simpson 2001⁴⁵ de calidad 1-) sí que hay superioridad de gabapentina sobre placebo en el control del dolor. En el de mayor calidad (Backonja 1998) hay una reducción del 50% del dolor de al menos el 50% en 39 de 84 pacientes con gabapentina (46,4%, frente a 16 de 81 pacientes con placebo (19,7%). Gabapentina también se asoció a una mejora de la calidad de vida, aunque sus efectos secundarios fueron mayores que el placebo. En el estudio de Sandercock 2012 en 147 pacientes con gabapentina en su formulación gastrorretentiva, la formulación de 3000 mg una vez al día obtuvo una reducción al menos del 50% en el dolor medio diario en el 34,8% de los pacientes (16/46) frente al 7,8% del placebo (4/51) ($p < 0,001$).
- En otro estudio de calidad 1+ se comparó gabapentina, morfina + gabapentina y un control activo (lorazepam a bajas dosis) en 35 pacientes con NDD y 22 pacientes con NPH (Gilron 2005⁴⁸). En este estudio la rama de gabapentina se mostró superior a la del placebo activo en el control del dolor.

La revisión Cochrane de gabapentina que incluye estos estudios²⁷ concluye que gabapentina a dosis iguales o superiores a 1200 mg al día es superior al placebo en el tratamiento de pacientes con NDD. El porcentaje de pacientes con NDD que obtienen un alivio del dolor al menos del 50% está en torno al 38% con gabapentina y solo en torno al 21% con placebo. El NNT era de 5,9. Respecto a los efectos adversos, teniendo en cuenta todos los estudios de la revisión, se considera que la gabapentina ocasiona significativamente más efectos adversos que el placebo. Es esperable que hasta el 62% de los pacientes que lo toman experimente al menos un efecto adverso. Entre los más importantes se encuentra el mareo (19%), somnolencia (14%), edema periférico (7%) y alteraciones en la marcha (9%). La proporción de pacientes que abandona el tratamiento por efectos adversos es de hasta el 11%. La proporción de pacientes con efectos adversos graves es del 3% pero no es superior a la del placebo.

Las guías AAN¹⁴ consideran que gabapentina es probablemente útil en el tratamiento de la NDD y debería ser considerada. Sin embargo,

el grado de recomendación es B por lo que la posicionan por detrás de pregabalina.

Las guías NICE¹² incluyen gabapentina en la primera línea de tratamiento del dolor neuropático periférico (no distingue el tipo de neuropatía) y refiere que la evidencia de su superioridad frente al placebo parece consistente. Además considera gabapentina dentro de los tratamientos con mejor perfil fármaco-económico.

Las guías NeuPSIG¹³ recomiendan el uso de gabapentina, gabapentina de liberación prolongada o enacarbil como fármacos de primera línea en el tratamiento del dolor neuropático (no distinguen tipos de dolor). Refieren que la calidad de la evidencia es alta y dan un grado de recomendación fuerte.

Resumen de la evidencia

La gabapentina a dosis ≥ 1200 mg al día es superior al placebo en el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa, aunque una proporción apreciable de enfermos no consigue un alivio adecuado del dolor^{12,13,14,27,40,41,46,47,48}.

GPC,
MA 1+

RECOMENDACIÓN

Gabapentina se recomienda como tratamiento de primera línea en la NDD.

A

Pregabalina frente a placebo

La pregabalina fue evaluada en una revisión Cochrane de 2009 como tratamiento del dolor agudo y crónico²⁸. Una actualización de 2015 no aporta ningún artículo nuevo en NDD⁴⁹. En esta revisión se incluyen 7 estudios que evalúan el efecto de la pregabalina en el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa con dosis de entre 75 mg y 600 mg al día: A0081071 2007²⁸; Arezzo 2008⁵⁰; Freynhagen 2005⁵¹; Lesser 2004⁵²; Richter 2005⁵³; Rosenstock 2004⁵⁴; Tölle 2008⁵⁵. Todos son

estudios de calidad 1- salvo Arezzo 2008 y Lesser 2004 que tienen calidad 1+.

- En un estudio no publicado (A0081071 2007)²⁸ realizado con 456 pacientes con NDD se comparó pregabalina a dosis de 300 mg y 600 mg al día con placebo. Se alcanzó una mejoría del dolor de al menos el 50% en 55 de 152 pacientes con pregabalina (36,1%) y 53 de 151 con placebo (35%). No hubo diferencias significativas entre pregabalina y placebo en eficacia pero el grupo de pregabalina presentó una mayor tasa de efectos secundarios.
- Por el contrario, en el estudio Arezzo 2008⁵⁰, de calidad 1+, se comparó pregabalina 600 mg con placebo en 167 pacientes con NDD. La proporción de pacientes con una mejoría del dolor de al menos el 50% fue significativamente mayor en el grupo de pregabalina (48,7% vs. 23,5%) y no hubo diferencias en el porcentaje de enfermos que presentó al menos un efecto secundario (84 vs. 78%).
- En el resto de estudios, se demuestra la superioridad de pregabalina frente a placebo pero no para todas las dosis. En el estudio de Lesser 2004⁵² se encontró superioridad de pregabalina frente a placebo a las dosis de 600 mg y 300 mg pero la dosis de 150 mg fue similar al placebo. En Rosenstock 2004⁵⁴ la dosis empleada de 300 mg diarios sí es superior al placebo. En Richter 2005⁵³ la dosis de pregabalina de 600 mg al día también es superior al placebo, pero no la dosis de 150 mg. En el estudio de Tölle 2008⁵⁵ solo resultó superior al placebo la dosis de 600 mg, pero no la de 300 mg o 150 mg.
- En el estudio Freynhagen 2005⁵¹, que incluía el 74% de pacientes con NDD y el resto con NPH, se ensayó una estrategia de dosis diferente. Se compararon dosis flexibles de pregabalina de entre 150 y 600 mg diarios, dependiendo de la respuesta con pregabalina a dosis fija (300 mg al día una semana seguido de 600 mg al día), y frente a placebo. El porcentaje de pacientes que alcanzaron un alivio del dolor al menos del 50% estuvo en torno al 50%, independientemente de la dosis fija o flexible de pregabalina, frente a un 24,2% con placebo ($p < 0,001$).

Esta revisión Cochrane²⁸ concluye que pregabalina a dosis de entre 300 y 600 mg al día es eficaz en el tratamiento de la NDD. A la dosis de 600 mg, el NNT para conseguir una reducción del dolor del 50% fue

de 5,0. A la dosis de 600 mg, la somnolencia apareció en el 15% de los pacientes y el mareo en el 46% de los pacientes con NPH. La tasa de abandono por efectos secundarios fue del 18%.

Teniendo en cuenta todos los estudios, no solo los de NPH, la proporción de pacientes con efectos adversos graves fue del 3,7%, lo que representaba una tasa no significativamente superior al placebo (3,2%).

Estas conclusiones son congruentes con los resultados mostrados en dos estudios más recientes de calidad 1-, que comparaban pregabalina a distintas dosis con placebo en pacientes con NDD de origen japonés (Sato 2011)⁵⁶ y en un grupo de pacientes chinos en su mayoría con NDD (Guan 2011)⁵⁷.

Las guías AAN¹⁴ consideran que pregabalina es eficaz en el tratamiento de la NDD con un grado máximo de evidencia y que además hay datos de que mejora la calidad de vida, por lo que lo recomiendan con un grado de recomendación A, por delante de todos los demás tratamientos. Sin embargo, consideran que el tamaño del efecto es pequeño.

Las guías NICE¹² consideran que hay evidencias consistentes de que pregabalina es superior al placebo en el tratamiento del dolor neuropático periférico (no distingue tipos de dolor). Lo incluyen en la primera línea de tratamiento, aunque sus modelos fármaco-económicos está por detrás de amitriptilina y gabapentina.

Las guías NeuPSIG¹³ recomiendan el uso de pregabalina como fármaco de primera línea en el tratamiento del dolor neuropático (no distinguen tipos de dolor). Refieren que la calidad de la evidencia es alta y dan un grado de recomendación fuerte.

Resumen de la evidencia

La pregabalina a dosis de 300-600 mg al día es superior al placebo en el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa, aunque una proporción apreciable de enfermos no consigue un alivio adecuado del dolor ^{12,13,14,28,50,52} .	GPC, MA 1+, ECA 1+
--	--------------------------

RECOMENDACIÓN

Pregabalina se recomienda como tratamiento de primera línea en la NDD.	A
--	---

Otros antidepresivos: duloxetina, venlafaxina, desvenlafaxina

Duloxetina frente a placebo

La eficacia de duloxetina frente a placebo en la neuropatía diabética ha sido demostrada en una revisión Cochrane de 2014 sobre el uso de duloxetina en neuropatía dolorosa, dolor crónico o fibromialgia²⁹. En esta revisión se incluyen seis estudios en NDD de calidad 1+ comparando duloxetina frente a placebo (Raskin 2005⁵⁸, Goldstein 2005⁵⁹, Wernicke 2006⁶⁰, Yasuda 2011⁶¹, Gao 2010⁶² y Rowbotham 2012⁶³).

- En el estudio de Raskin 2005⁵⁸ se comparó el uso de duloxetina 60 mg al día con duloxetina 60 mg cada 12 horas y placebo. Ambas dosis resultaron significativamente más eficaces que el placebo. El porcentaje de pacientes con una respuesta al menos del 50% fue del 50% con duloxetina 60 mg/día, del 39% con duloxetina 60 mg/12 horas y del 30% con placebo. La tasa de abandonos por efectos adversos fue significativamente mayor con las dosis de 60 mg/12 h respecto al placebo (12,1 vs. 2,6%).
- En los estudios de Goldstein 2005⁵⁹ y Wernicke 2006⁶⁰ también se demostró la superioridad de duloxetina 60 mg al día o cada 12 horas frente a placebo y una mayor toxicidad con las dosis más altas. En el estudio de Goldstein 2005 se encontró que la eficacia de du-

loxetina 20 mg era similar a la del placebo.

- En otro estudio realizado en Japón (Yasuda 2011)⁶¹ el tratamiento con duloxetina a dosis de 40 y 60 mg al día fue superior al placebo (mejoría del 30% del dolor a las 12 semanas del 59% con duloxetina vs. 35% con placebo). Sin embargo, un estudio similar realizado en China (Gao 2010)⁶² no mostró superioridad de duloxetina a dosis de entre 30 y 120 mg comparado con placebo. En este estudio el porcentaje de pacientes con una mejoría del dolor de al menos el 50% fue similar al de otros estudios (57%), pero el porcentaje de pacientes que mejoraron con placebo fue muy alto (55%).
- Finalmente, en otro estudio de esta revisión (Rowbotham 2012)⁶³, comparó ABT-894 con placebo y con duloxetina 60 mg durante 8 semanas. La proporción de pacientes con una mejoría del dolor de al menos el 30% fue del 68% con duloxetina y del 52% con placebo (diferencias no significativas).

Esta revisión²⁹ concluye que la duloxetina a dosis de 60-120 mg al día es eficaz como tratamiento de la NDD. La NNT para conseguir una reducción del dolor del 50% a las 12 semanas con la dosis de 60 mg es de 5,0. La mayoría de las personas en tratamiento tiene algún efecto secundario menor como mareo, somnolencia o insomnio, cefalea, sequedad de boca o estreñimiento. La suspensión del tratamiento por efectos adversos en los estudios evaluados fue del 12,6%. La presencia de efectos adversos graves es muy rara. Finalmente comentan que el NNT de duloxetina frente a placebo es de similar magnitud a la de los antidepresivos o la amitriptilina.

Las guías AAN¹⁴ consideran que duloxetina es probablemente útil en el tratamiento de la NDD y debería ser considerada. Sin embargo, el grado de recomendación es B por lo que la posicionan en segunda línea por detrás de pregabalina.

Las guías NICE¹² consideran que hay evidencias consistentes de que duloxetina es superior al placebo en el tratamiento del dolor neuropático periférico (no distingue tipos de dolor) y lo posicionan en primera línea de tratamiento. Aunque en sus modelos económicos lo consideran inferior a amitriptilina y gabapentina.

Las guías NeuPSIG¹³ recomiendan el uso de duloxetina como fármaco de primera línea en el tratamiento del dolor neuropático (no distinguen tipos de dolor). Refieren que la calidad de la evidencia es alta y dan un grado de recomendación fuerte.

Resumen de la evidencia

La duloxetina a dosis de 60-120 mg al día es superior al placebo en el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa, aunque una proporción apreciable de enfermos no consigue un alivio adecuado del dolor ^{12,13,14,29,58,59,60,61,62,63} .	GPC, MA 1+ ECA 1+
--	-------------------------

RECOMENDACIÓN

Duloxetina se recomienda como tratamiento de primera línea en NDD.	A
--	---

Venlafaxina frente a placebo

En una revisión Cochrane de antidepresivos²⁶ se incluyen 7 estudios con venlafaxina en dolor neuropático: tres estudios con tipos de dolor neuropático no considerados en estas guías, un estudio en tratamiento combinado que se ve más adelante (Simpson 2001)⁴⁵ y tres estudios en los que se compara venlafaxina con placebo en pacientes con NDD o con polineuropatías que incluían en su mayoría pacientes con NDD (Rowbotham 2004⁶⁴, Sindrup 2003⁶⁵ y Yucel 2004⁶⁶):

- El estudio de Rowbotham 2004⁶⁴ es el mayor estudio hasta la fecha que valora venlafaxina para el dolor neuropático. En este estudio se compara venlafaxina de liberación prolongada vs. placebo en un ECA paralelo de calidad 1+ en 244 pacientes con NDD. Las dosis de venlafaxina fueron de 75mg o de 150-225 mg. Se alcanzó una reducción del dolor a las 6 semanas de al menos el 50% en el 56% de los pacientes con venlafaxina a dosis de 150-225 mg, lo que fue una mejoría estadísticamente significativa frente a placebo (~ 33% de pacientes con una reducción de al menos el 50%) y frente a ven-

lafaxina 75mg (~ 39% de pacientes con mejorías de al menos el 50%). El NNT para una reducción del 50% a la 6 semanas con las dosis de 150-225 mg fue de 4,5. Los efectos adversos más frecuentes fueron náuseas y somnolencia. Siete pacientes en tratamiento con venlafaxina desarrollaron cambios importantes en el electrocardiograma durante el tratamiento.

- En otro estudio de calidad 1+ (Sindrup 2003)⁶⁵ se compararon venlafaxina a dosis de 225 mg, imipramina y placebo en 40 pacientes con polineuropatía (cerca de la mitad con polineuropatía diabética). La reducción del dolor fue similar para venlafaxina e imipramina y superior a la del placebo. El NNT para obtener una mejoría al menos moderada fue de 5,2 para venlafaxina y 2,7 para imipramina.
- En un estudio de calidad 1- (Yucel 2004)⁶⁶ en 60 pacientes (la mayoría diabéticos) se comparó venlafaxina 75 mg y 150 mg al día con placebo. A las 8 semanas no se encontraron diferencias entre venlafaxina y placebo en la disminución de la intensidad del dolor.

Esta revisión²⁶ concluye que venlafaxina es eficaz en el tratamiento del dolor neuropático (no especifica en NDD) con un NNT de 3,1 para alcanzar un alivio al menos moderado. El NNH para efectos adversos mayores (que hacían retirar a un paciente de un estudio) fue de 16,2.

Una revisión Cochrane más reciente específica de venlafaxina para dolor neuropático en adultos³⁰ no añade ningún estudio nuevo de venlafaxina vs. placebo en NDD. Concluye que la evidencia de la eficacia de venlafaxina en el tratamiento del dolor neuropático es pequeña y que algunos estudios tienen un riesgo de sesgo considerable.

En las guías de la AAN¹⁴ se mencionan dos estudios (Rowbotham 2004⁶⁴ y Simpson 2001⁶⁷) para recomendar venlafaxina en la NDD, aunque después de pregabalina y con un nivel de evidencia B.

En las guías NICE ¹² se evalúan tres estudios (Rowbotham 2004, Sindrup 2003 y Yucel 2004)⁶⁴⁻⁶⁶ a los que consideran de calidad muy baja. Concluyen que los resultados sobre su superioridad frente al placebo no son consistentes. Además consideran que solo debería ser usado en atención hospitalaria.

Sin embargo, las guías NeuPSIG¹³, basándose en los estudios de Rowbotham 2004⁶⁴ y Sindrup 2003⁶⁵, recomiendan el uso de venlafaxina como fármaco de primera línea en el tratamiento del dolor neuropático (no distinguen tipos de dolor). Refieren que la calidad de la evidencia es alta y dan un grado de recomendación fuerte.

Debido a la limitada evidencia de su eficacia y a su perfil de efectos secundarios no se ha considerado venlafaxina como primera línea de tratamiento en nuestras guías de práctica clínica.

Resumen de la evidencia

La venlafaxina a dosis de 150-225 mg al día es superior al placebo en el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa, aunque una proporción apreciable de enfermos no consigue un alivio adecuado del dolor^{12,13,14,26,30,64,65}.

GPC,
MA 1+
ECA
1+

RECOMENDACIÓN

Venlafaxina se recomienda como tratamiento de segunda línea en la NDD. Se recuerda que no tiene esta indicación en la ficha técnica.

A

Desvenlafaxina frente a placebo

La seguridad y eficacia de desvenlafaxina en el tratamiento de la NDD ha sido evaluado en un ECA de calidad 1+ (Allen 2014)⁶⁸ de 13 semanas de duración a dosis fija y controlado con placebo en 412 pacientes. Las dosis de desvenlafaxina fueron 50, 100, 200 o 400 mg/día. En la semana 13, el cambio medio en la puntuación del dolor fue significativamente mayor, en comparación con el placebo, con desvenlafaxina 200 mg y 400 mg/día. El porcentaje de pacientes con una reducción del 50% o más del valor inicial en la puntuación del dolor fue del 26% para el grupo placebo y varió de 32% a 37% para los grupos de desvenlafaxina, aunque no se alcanzó significación estadística. Las náuseas y los mareos fueron los efectos adversos más comunes. Este estu-

dio concluye que desvenlafaxina a dosis de 200 mg/día o superiores ha demostrado ser efectiva en la reducción del dolor en NDD.

Desvenlafaxina no se menciona en las guías de tratamiento del dolor neuropático como las de la AAN¹⁴, las guías NICE¹² o las guías NeuPSIG¹³.

Resumen de la evidencia

Desvenlafaxina es superior al placebo en el tratamiento de la NDD, aunque la evidencia es escasa ⁶⁸ .	ECA 1+
--	-----------

RECOMENDACIÓN

La desvenlafaxina puede ser una alternativa en el tratamiento de la NDD. Se recuerda que no tiene indicación en el tratamiento del dolor neuropático.	D
---	---

Tratamientos tópicos: parche de capsaicina al 8%, crema de capsaicina al 0,075%

Parche de capsaicina al 8% frente a placebo

La utilidad del parche de capsaicina al 8% en el tratamiento de la NDD ha sido evaluada en un estudio aleatorizado de calidad 1+, doble ciego, de 12 semanas de duración y controlado con placebo (Stoker 2015)⁶⁹. En este estudio se evaluó la eficacia y la seguridad de una única aplicación en los pies, durante 30 minutos, del parche de capsaicina al 8% en pacientes con NDD. Se aleatorizaron (1:1) 369 pacientes diabéticos con una duración media del dolor de la polineuropatía de 5,8 años, una media de hemoglobina glicosilada de 7,3% y una media de dolor de 6,5. La aplicación del parche de capsaicina al 8% consiguió una reducción estadísticamente significativa de la puntuación media de dolor en comparación con el placebo. Desde el inicio del estudio a la semana 2-8, la reducción media del dolor diario fue del -27.4% con el parche de capsaicina al 8% y del -20.9% con placebo ($p=0,025$). Estas diferencias se mantuvieron en las semanas 2-12 ($p=0,018$). La proporción de pacientes con una reducción $\geq 30\%$ desde la basal hasta la se-

mana 2-12 fue del 40,9% con el parche de capsaicina al 8% vs. 31,7% con placebo (p=0,050). También se observaron mejoras en las puntuaciones de interferencia con el sueño con el parche de capsaicina al 8% en comparación con el placebo desde la observación basal hasta las semanas 2-8 (p=0,030), y hasta las semanas 2-12 (p=0,020). Un 34,9% de los pacientes que recibieron el parche de capsaicina experimentaron reacciones en el lugar de aplicación frente al 12,6% de los pacientes que recibieron placebo. La mayoría de las reacciones en el lugar de aplicación fueron transitorias y se resolvieron en pocos días; no se observó ningún deterioro sensorial en el área de aplicación. El estudio concluye que el parche de capsaicina al 8% es un tratamiento seguro y que es superior al placebo en el tratamiento de la NDD. El parche de capsaicina al 8% obtuvo la aprobación por la Agencia Europea del Medicamento para el tratamiento de la NDD en agosto de 2015⁷⁰, por lo que aún no está reflejado en las guías con esta indicación.

Resumen de la evidencia

El parche de capsaicina al 8% es superior al placebo en el tratamiento de la NDD ⁶⁹ .	ECA 1+
--	--------

RECOMENDACIONES

El empleo de parches de capsaicina al 8% está recomendado para el control del dolor en pacientes con NDD.	A
---	---

Crema de capsaicina al 0,075% frente a placebo

Un revisión Cochrane de 2012³¹ evaluó la utilidad de la crema de capsaicina a baja concentración (<1%) para el tratamiento de dolor neuropático crónico en adultos. Se han encontrado dos estudios que comparan el uso de esta crema al 0,075% frente al placebo en NDD: Capsaicin Study Group 1992 y Low 1995^{71,72}:

- El estudio del Capsaicin Study Group 1992⁶¹, de calidad 1- y posiblemente con fallos en el enmascaramiento, incluyó 277 pacientes

diabéticos con polineuropatía (89%), radiculopatía (7%) o poli-neuropatía y radiculopatía (4%). A las ocho semanas se encontró una mejoría en el estatus del dolor en el 69,5% de los pacientes con la crema frente al 53,4% de los pacientes con placebo ($p=0,012$). El descenso medio en la intensidad del dolor fue del 40,1% con capsaicina y de 27,8% con placebo ($p=0,014$). Entre los efectos secundarios destacó la “quemazón” local, que apareció en 63% de los pacientes con capsaicina 0,075% y el 46% de los pacientes con placebo. De este estudio se hicieron diferentes subestudios (Basha 1991, Donofrio 1991, Scheffler 1991, Tandan 1992)⁷³⁻⁷⁶ que no aportan grandes datos adicionales.

- En el estudio de calidad 1- de Low 1995⁷² se estudió la eficacia de la crema de capsaicina al 0,075% frente a una crema de placebo activo (metil nicotinato). La población estudiada fue de 40 pacientes con dolor neuropático, de ellos 20 tenían una neuropatía de origen idiopática, 7 pacientes tenían neuropatía diabética y el resto otras causas de neuropatía (alcohólica, hereditaria, etc.). A las doce semanas no hubo diferencias significativas entre placebo y capsaicina 0,075% en la mejoría del dolor, aunque sí hubo una mayor proporción de efectos adversos con la capsaicina 0,075%. Este estudio tiene un tamaño pequeño y se consideró que tiene un alto riesgo de sesgo.

La conclusión de la revisión Cochrane³¹, teniendo en cuenta no solo el tratamiento de la NDD sino también otros tipos de neuropatía, es que los datos son insuficientes para extraer ninguna conclusión sobre la eficacia de la crema de capsaicina a baja concentración (<1%) en el tratamiento del dolor neuropático. Sin embargo, con los datos existentes, se considera que es improbable que la crema de capsaicina tenga algún efecto clínico significativo en el tratamiento del dolor neuropático. Respecto a los efectos secundarios, se considera que la irritación local suele ser leve y transitoria, pero puede llevar a la suspensión del tratamiento, y que los efectos sistémicos son raros.

Las guías AAN¹⁴ consideran que la crema de capsaicina al 0,075% es probablemente útil en el tratamiento de la NDD y debería ser considerada. Sin embargo, el grado de recomendación es B por lo que la posicionan por detrás de pregabalina.

Las guías NICE¹² consideran que hay evidencias consistentes de que la crema de capsaicina al 0,075% es superior al placebo en el tratamiento del dolor neuropático periférico (no distingue tipos de dolor). Recomiendan que se considere en pacientes con dolor localizado que no tolere o quiera evitar tratamiento orales.

Por el contrario, las guías NeuPSIG¹³ consideran que no hay datos suficientes como para dar una recomendación ni a favor ni en contra del uso de la crema de capsaicina en el tratamiento del dolor neuropático.

Resumen de la evidencia

La crema de capsaicina al 0,075% es probablemente superior al placebo en el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa, aunque los datos de los estudios no son consistentes ^{12,14,31} .	GPC, MA 1+
---	---------------

RECOMENDACIONES

Crema de capsaicina al 0,075% se recomienda como tratamiento de segunda línea en pacientes con NDD que no toleren vía oral.	B
---	---

Opioides: tramadol, oxycodona, morfina, fentanilo y tapentadol

Tramadol frente a placebo

- En dos estudios se demostró la superioridad del tramadol frente al placebo en el tratamiento de la NDD. En Harati 1998 (calidad 1+)⁷⁷ se analizó la eficacia de tramadol frente a placebo en 141 pacientes con NDD. Se encontró un alivio del dolor a las 6 semanas en el 68% de los pacientes con tramadol y el 35% de los pacientes con placebo, siendo estas estadísticamente significativas. La dosis media de tramadol utilizada fue de 210 mg. Los efectos adversos fueron más frecuentes en el grupo de tramadol y la tasa de abandonos por efectos adversos también fue significativamente superior (14%

con tramadol vs. 2% con placebo). En otro pequeño estudio, de calidad 1- y no publicado, con 35 pacientes (Erdine 1997)³², también se encontraron diferencias significativas a favor de tramadol frente a placebo en NDD.

- En el estudio Sindrup 1999⁷⁸ se estudiaron 45 pacientes con diversos tipos de neuropatías, 13 de ellos con neuropatía diabética (estudio de calidad 1+). El porcentaje de pacientes con un alivio del dolor del 50% con tramadol, a dosis de entre 200 y 300 mg al día, fue del 32% frente al 9% con placebo ($p < 0,05$). También hubo un descenso significativo de la alodinia con tramadol. La tasa de abandonos por efectos adversos fue superior, aunque no significativamente, con tramadol que con placebo (20,5% vs. 6%).
- En el estudio Freeman 2007 (calidad 1+)⁷⁹ se analizó el uso de tramadol + paracetamol (37,5 mg + 325 mg), a dosis máximas de dos comprimidos cada 6 horas, frente a placebo en 313 pacientes con NDD. La reducción del dolor de al menos el 30% ocurrió en el 56% de los pacientes con tramadol + paracetamol y el 40% de los pacientes con placebo ($p < 0,05$). La tasa de efectos adversos fue superior con tramadol + paracetamol que con placebo.

Teniendo en cuenta todos estos estudios evaluados en la revisión Cochrane de tramadol³², no solo en pacientes con NDD, este metaanálisis concluye que el tramadol es un tratamiento eficaz del dolor neuropático y que su eficacia, a falta de estudios comparativos directos, es similar a la eficacia encontrada en los antidepresivos y anticonvulsivantes. El NNT de tramadol comparado con placebo para conseguir un alivio del dolor de al menos el 50% fue de 3,8.

Las guías AAN¹⁴ consideran que tramadol es probablemente útil en el tratamiento de la NDD y debería ser considerado. Sin embargo, el grado de recomendación es B, por lo que la posicionan por detrás de pregabalina. No hay datos para recomendarlo más o menos que morfina u oxicodona.

Las guías NICE¹² consideran que hay evidencias consistentes de que tramadol es superior al placebo en el tratamiento del dolor neuropático periférico (no distingue tipos de dolor). Incluso refiere que tiene

un balance positivo en sus análisis fármaco-económicos. Sin embargo, muestra su preocupación por los posibles efectos a largo plazo y el riesgo de dependencia. Por ello, recomienda el uso de tramadol sólo si se necesita una terapia de rescate mientras el enfermo espera una cita con un especialista.

Las guías NeuPSIG¹³ recomiendan el uso de tramadol como fármaco de segunda línea en el tratamiento del dolor neuropático (no distinguen tipos de dolor). Refieren que la calidad de la evidencia es moderada y dan un grado de recomendación débil.

Resumen de la evidencia

El tramadol es superior al placebo en el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa, aunque una proporción apreciable de enfermos no consigue un alivio adecuado del dolor ^{12,13,14,32,77,78,79} .	GPC, MA 1+ ECA 1+
---	-------------------------

RECOMENDACIONES

Tramadol se recomienda como tratamiento de segunda línea en la NDD.	A
---	---

Oxicodona frente a placebo

Se han encontrado dos ECA que comparan oxicodona frente a placebo en el tratamiento de la NDD. En el estudio Gimbel 2003⁸⁰ (calidad 1+) se comparó el tratamiento con oxicodona de liberación controlada (a una dosis media de 37 mg diarios) frente al placebo en 159 pacientes con NDD. La eficacia de oxicodona fue significativamente mayor que la del placebo. La reducción de la intensidad media del dolor fue de -2,6 vs. -1,5 con placebo respecto a la basal en una escala de 0 a 10. Los efectos adversos fueron más numerosos con oxicodona que con placebo. La superioridad de oxicodona frente al placebo también se encontró en un estudio cruzado, de calidad 1+, realizado en 45 enfermos con NDD (Watson 2003)⁸¹, donde se comparó oxicodona de liberación controlada y un placebo activo (benztropina).

Una revisión Cochrane de 2014 sobre el tratamiento del dolor neuropático con oxicodona³⁴, que incluye estos dos estudios en NDD y otro en NPH (Watson 1998)⁸², concluye que no existe evidencia convincente de la eficacia de oxicodona vs. placebo, pues encuentra riesgo de sesgo en los tres estudios.

Las guías AAN¹⁴ consideran que oxicodona es probablemente útil en el tratamiento de la NDD y debería ser considerada, aunque tiene el inconveniente de ser un opioide mayor. El grado de recomendación es B, por lo que la posicionan por detrás de pregabalina. No hay datos para recomendarlo más o menos que tramadol o morfina.

Las guías NICE¹² consideran que la evidencia de la superioridad de oxicodona frente a placebo en el tratamiento del dolor neuropático periférico (no distingue tipos) no es concluyente.

Las guías NeuPSIG¹³ consideran en conjunto todos los opioides mayores y los posicionan como tercera línea de tratamiento del dolor neuropático (no distingue tipos de dolor). Consideran que la evidencia es moderada y dan un grado de recomendación débil sobre su uso.

Resumen de la evidencia

La oxicodona es superior al placebo en el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa, aunque una proporción apreciable de enfermos no consigue un alivio adecuado del dolor^{-12,13,14,80,81}.

GPC,
ECA 1+

RECOMENDACIÓN

Oxicodona se recomienda como tratamiento de segunda línea en la NDD debido al riesgo de dependencia y la falta de estudios de seguridad a largo plazo.

B

Morfina frente a placebo

No se han encontrado ECA comparativos doble ciego de morfina frente a placebo en pacientes con NDD.

Sin embargo, basado en estudios de menor calidad, las guías AAN¹⁴ consideran que el sulfato de morfina es probablemente útil en el tratamiento de la NDD y debería ser considerado, aunque tiene el inconveniente de ser un opioide mayor. El grado de recomendación es B, por lo que la posicionan por detrás de pregabalina. No hay datos para recomendarlo más o menos que tramadol u oxycodona.

Las guías NICE¹² consideran que hay evidencias de que la morfina reduce el dolor neuropático pero que se asocia con una tasa significativa de efectos adversos y una alta tasa de abandonos del tratamiento por ello. También considera que existe un riesgo potencial de desarrollar dependencia. Por ello, no recomiendan su uso en el entorno de Atención Primaria.

Las guías NeuPSIG¹³ consideran en conjunto todos los opioides mayores y los posicionan en tercera línea de tratamiento del dolor neuropático (no distingue tipos de dolor). Consideran que la evidencia es moderada y dan un grado de recomendación débil sobre su uso.

Resumen de la evidencia

No hay estudios de calidad que permitan comprobar si la morfina es superior o no al placebo en el tratamiento de la NDD. En las GPC se considera superior al placebo, aunque se advierte del riesgo de dependencia y de efectos adversos^{12,13,14}.

GPC

RECOMENDACIÓN

Morfina se recomienda como tratamiento de segunda línea en la NDD, debido al riesgo de dependencia y a la falta de estudios de seguridad a largo plazo.

C

Tapentadol frente a placebo

En un ECA de calidad 1+ (Schwartz 2011)⁸³ se comparó el efecto de tapentadol ER frente a placebo. Se incluyeron pacientes con NDD no respondedores a tratamientos previos. En una fase abierta se incluyeron 588 pacientes para recibir 3 semanas de tapentadol. Posteriormente seleccionaron aquellos pacientes que mostraron una reducción de al menos 1 punto en una escala de dolor de 11 puntos (n=395), los cuales fueron aleatorizados doble ciego a tapentadol ER o placebo. Tras las 12 semanas, la intensidad del dolor aumentó en 1,4 puntos con placebo y no cambió con tapentadol. La media de la diferencia entre tapentadol y placebo fue de -1,3 puntos (p<0,001). Desde el inicio de la fase abierta hasta el final del periodo doble ciego de 12 semanas la proporción de pacientes con una mejoría del dolor de al menos el 50% fue del 37,8% (74/196) con tapentadol ER y 27,6% (53/192) de los pacientes con placebo (p=0,028). Durante la fase abierta, el 7,7% de los pacientes tuvieron que parar el tratamiento con tapentadol ER por náuseas y el 2,7% por vómitos. Los resultados fueron muy similares en una ECA de diseño idéntico al de Schwartz y de calidad 1+ (Vinik 2014)⁸⁴. En este caso 459 pacientes recibieron al menos una dosis de tapentadol y 358 (78%) fueron incluidos en el estudio al tolerar el tratamiento y mejorar al menos 1 punto en una escala de dolor de 11 puntos en una fase abierta de tratamiento. La media del cambio del dolor al final de las 12 semanas de doble ciego fue de 1,3 con placebo y 0,28 con tapentadol (p< 0.001).

Ni en las guías de la AAN¹⁴ ni en las guías NICE¹² se dan recomendaciones sobre el uso de tapentadol para el tratamiento del dolor neuropático. Igualmente, las guías NeuPSIG¹³ consideran que no hay datos suficientes como para dar una recomendación ni a favor ni en contra del uso de tapentadol en el tratamiento del dolor neuropático.

Resumen de la evidencia

Tapentadol es superior al placebo en el tratamiento de la NDD, aunque la evidencia es escasa^{83,84}.

ECA 1+

RECOMENDACIÓN

Se recomienda tapentadol como tratamiento de segunda línea en la NDD, debido al riesgo de dependencia y a la falta de estudios de seguridad a largo plazo.

C

Estudios comparativos y tratamientos combinados

Amitriptilina frente a capsaicina tópica

- En un estudio de calidad 1+ (Biesbroeck 1995)⁸⁵ se describe una mejoría significativa del dolor con amitriptilina y con crema de capsaicina al 0,075% en pacientes con neuropatía periférica. El descenso de la intensidad del dolor a las 8 semanas fue del 42% con la crema de capsaicina y del 44% con amitriptilina. No hubo efectos adversos sistémicos con la crema de capsaicina, mientras que la mayoría de los pacientes con amitriptilina experimentaron algún efecto adverso, principalmente somnolencia (46% de los pacientes). Sin embargo, la crema de capsaicina al 0,075% ha demostrado tener poca o nula eficacia en el tratamiento del dolor neuropático, en otra revisión Cochrane de 2012 específica para este fármaco³¹.

Amitriptilina frente a gabapentina

- En el estudio cruzado de Morello 1999 (1-)⁸⁶ se consiguió una mejoría del dolor al menos moderada en 11 de 21 pacientes con gabapentina (52%) y 14 de 21 pacientes con amitriptilina (67%) sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre ambos. Hubo algún tipo de efecto adverso en 17 pacientes con amitriptilina y 18 pacientes con gabapentina. Con la excepción de la ganancia de peso con amitriptilina, no hubo diferencias significativas en cuanto a la aparición de efectos adversos entre los grupos al final del estudio.

Amitriptilina frente a pregabalina

- En un estudio no publicado de calidad 1+ (analizado en una revisión Cochrane⁸⁷) no se encontraron diferencias significativas en la proporción de pacientes con un alivio del dolor del 50% entre amitriptilina, pregabalina y placebo en pacientes con NDD.
- En las directrices NICE¹² hay un estudio (calidad 1-) que comparó amitriptilina con pregabalina en pacientes con neuropatía diabética (Bansal 2009)⁸⁸. Este estudio no alcanzó los estándares para entrar en la revisión Cochrane sobre amitriptilina y neuropatía. Se trata de un estudio cruzado. En este estudio se analizaron datos de 44 pacientes con neuropatía diabética que recibieron pregabalina y 44 pacientes que recibieron amitriptilina. Se obtuvo un alivio del dolor bueno, moderado o leve en 15 (34%), 5 (11%) y 12 (27%) de los pacientes con amitriptilina y en 21 (48%), 6 (13%) y 7 (15%) de los pacientes que recibieron pregabalina, sin hallarse diferencias significativas en la eficacia. Hubo algún efecto adverso en el 77% de los 44 pacientes que recibieron amitriptilina y el 41% de los 44 pacientes que recibieron pregabalina ($p < 0,0001$), siendo la somnolencia el efecto adverso más frecuente en ambos casos.

Amitriptilina frente a duloxetina

- Kaur 2011⁸⁹ realizó un ECA doble ciego y con diseño cruzado (calidad 1-) en el que se aleatorizaron 65 pacientes con neuropatía diabética a recibir amitriptilina o duloxetina. Hubo una mejoría significativa del dolor con ambos tratamientos comparado con los valores basales. Se alcanzó un alivio del dolor mayor del 50% en el 50% de los pacientes con amitriptilina y en el 59% de los pacientes con duloxetina, sin diferencias significativas entre los grupos. Respecto a los efectos adversos, la sequedad de boca fue significativamente más frecuente con amitriptilina que con duloxetina (55% vs. 24% con duloxetina).

Amitriptilina vs. duloxetina vs. pregabalina

Boyle 2012 (estudio de calidad 1+)⁹⁰ comparó amitriptilina vs. duloxetina vs. pregabalina en un estudio de 28 días. La mejoría del dolor en

todas las ramas fue superior a la situación basal pero no hubo diferencias entre los distintos tratamientos en la mejoría del dolor, medida por la escala BPI (*Brief Pain Inventory*), ni por la escala visual analógica. Hubo algunas diferencias en variables secundarias evaluadas como en el sueño, donde la pregabalina mostró un perfil positivo y la duloxetina un perfil negativo. Sin embargo, la duloxetina mejoró algunas funciones cognitivas. Hubo un mayor número de efectos adversos con pregabalina, aunque poco relevantes. No hubo diferencias en la calidad de vida, medida por la encuesta SF-36, con ningún tratamiento.

Duloxetina a altas dosis vs. pregabalina a altas dosis vs. duloxetina + pregabalina a dosis estándar

- Un ECA de calidad 1+ (Tsfaye 2013)⁹¹ evaluó si en pacientes con NDD no respondedores a dosis estándar de duloxetina o pregabalina el tratamiento combinado duloxetina + pregabalina es superior a la monoterapia de cada fármaco a las dosis máximas recomendadas. Para ello se aleatorizaron 804 pacientes a recibir 60 mg/día de duloxetina (n=401) o 300 mg/día de pregabalina (n=403). A las 8 semanas el 40,9% de los pacientes tratados con duloxetina y el 28,8% de los tratados con pregabalina mostraron una mejoría del dolor de al menos el 30%, por lo que fueron excluidos del estudio, continuando en el estudio los no respondedores. En esta fase, la mejoría fue significativamente mayor con duloxetina que con pregabalina. De los 343 pacientes que continuaron el estudio, 170 recibieron terapia combinada y 173 monoterapia a dosis altas (duloxetina hasta 120 mg y pregabalina hasta 600 mg). A las 8 semanas no hubo diferencias significativas entre la eficacia del tratamiento combinado o el tratamiento con monoterapia a altas dosis. Se alcanzó una mejoría del 50% del dolor en el 52% de los pacientes con terapia combinada y en el 39,3% de los pacientes con monoterapia a altas dosis ($p=0,068$). Los efectos secundarios aparecieron en su mayoría en la primera fase del estudio. No hubo diferencias significativas en la proporción de pacientes con efectos secundarios entre duloxetina y pregabalina. Durante la segunda fase del estudio los efectos secundarios fueron infrecuentes y no hubo diferencias significativas entre la monoterapia a altas dosis o el tratamiento combinado.

En un análisis *post hoc* de este estudio se analizó el efecto de los distintos tratamientos en los componentes del *Neuropathic Pain Symptom Inventory* (NPSI). En pacientes que no respondieron inicialmente a 60 mg/día de duloxetina, la adición de 300 mg/día de pregabalina mejoró particularmente el componente de presión del dolor y el dolor evocado. Sin embargo, aumentar la dosis de duloxetina a 120 mg mejoraba especialmente las parestesias y disestesias. Por otro lado, en pacientes que no respondieron inicialmente a 300 mg/día de pregabalina, la adición de 60 mg/día de duloxetina se asoció a un descenso numérico de todos los componentes del NPSI comparado con el incremento de la dosis de pregabalina a 600 mg/día.

Nortriptilina vs. gabapentina vs. nortriptilina + gabapentina

- Un ECA de calidad 1+ (Gilron 2009)⁹² evaluó con un diseño cruzado la eficacia de nortriptilina y gabapentina, solas o en combinación, en 40 pacientes con neuropatía diabética y 16 pacientes con neuralgia postherpética. Los 56 pacientes fueron aleatorizados 1:1:1 a recibir nortriptilina, gabapentina o ambas en tres periodos de tratamiento diferentes. Cuarenta y siete pacientes completaron al menos dos periodos de tratamiento y fueron analizados. En una escala del 0 al 10 el dolor diario medio basal fue de 5,4 y a la dosis máxima tolerada descendió a 3,2 con gabapentina, 2,9 con nortriptilina y 2,3 con la combinación de ambos tratamientos. La mejoría fue al menos moderada en 30 de 46 participantes con gabapentina (65%), 38 de 50 con nortriptilina (76%) y 42 de 50 con la combinación (84%). Las diferencias en la eficacia del tratamiento combinado frente a los tratamientos por separado fueron estadísticamente significativas. La eficacia de la combinación también fue mayor que la de los tratamientos individuales analizando exclusivamente los pacientes con NDD. Respecto a los efectos secundarios, a la dosis máxima tolerada, la sequedad de boca fue significativamente más frecuente con la combinación (60% de pacientes) o con nortriptilina (58%) que con gabapentina (17%). No hubo diferencias significativas en otros efectos secundarios a las máximas dosis toleradas. No hubo efectos adversos graves en ninguno de los grupos de tratamiento.

Nortriptilina vs. morfina vs. nortriptilina + morfina

- En un estudio de calidad 1+ (Gilron 2015)⁹³ se evaluó la eficacia de nortriptilina vs. morfina vs. la combinación de nortriptilina + morfina en pacientes con dolor neuropático. Se trataba de un estudio cruzado con tres periodos de tratamiento de 6 semanas. Las dosis iniciales fueron de 10 mg de nortriptilina y 10 mg de morfina. La dosis máxima que se podía prescribir fue de 100 mg tanto para nortriptilina como para morfina. Se aleatorizaron 52 pacientes que presentaban neuropatía diabética (16 pacientes), polineuropatía idiopática (15 pacientes), neuralgia postherpética (12 pacientes) u otras neuropatías periféricas. Treinta y nueve pacientes completaron al menos 2 de los 3 periodos de estudio. En una escala de 11 puntos, el dolor promedio diario descendió de 5,3 a 2,6 con el tratamiento combinado nortriptilina + morfina, a 3,1 con nortriptilina en monoterapia ($p=0,046$) y a 3,4 con morfina en monoterapia ($p=0,002$). Otras variables como el BPI para el dolor promedio y el dolor presente también mejoraron en mayor medida con la combinación que con cualquiera de los tratamientos en monoterapia con diferencias estadísticamente significativas. Las máximas dosis toleradas media fueron 83,9 mg de nortriptilina en monoterapia vs. 60,2 mg en el tratamiento combinado ($p<0,0001$), y 65,4 mg de morfina en monoterapia vs. 60,2 mg en el tratamiento combinado ($p=0,34$). Respecto a los efectos secundarios, a las dosis máximas toleradas, la boca seca fue menos frecuente con morfina (13%) vs. nortriptilina en monoterapia (49%, $p=0,0007$) o en combinación (58%, $p<0,0001$). El estreñimiento fue menos frecuente con nortriptilina (5%) vs. morfina en monoterapia (46%, $p <0,0001$) o en combinación (43%, $p<0,0001$). Los autores concluyen que la eficacia del tratamiento combinado de nortriptilina + morfina podría ser superior al tratamiento en monoterapia con nortriptilina o morfina.

Gabapentina vs. morfina vs. morfina + gabapentina vs. control activo

- En un estudio de calidad 1+ (Gilron 2005)⁴⁸ se comparó el tratamiento con gabapentina con un tratamiento con morfina, morfina + gabapentina o un placebo activo (bajas dosis de lorazepam) en

57 pacientes con neuropatías de distinto origen (35 con neuropatía diabética y 22 con neuralgia postherpética). En el momento basal, en una escala del 0 al 10, el dolor medio diario era de 5,72. Con las máximas dosis toleradas el dolor medio diario con tratamiento fue de 4,49 con placebo, 4,15 con gabapentina, 3,70 con morfina y 3,06 con la combinación de gabapentina + morfina siendo las diferencias significativas de la combinación frente al resto. No hubo diferencias en la disminución del dolor de la gabapentina ni de la morfina frente al placebo. En este estudio se obtuvo un alivio del dolor, al menos moderado, en 27 de 44 pacientes con gabapentina (61,3%), 35 de 44 (79,5%) con morfina, 32 de 41 con gabapentina + morfina (78%) y 13 de 42 pacientes con placebo (30,9%). Las dosis de gabapentina y morfina en la rama de tratamiento combinado fueron menores que en las ramas de gabapentina o morfina solas. Respecto a los efectos adversos, a las máximas dosis toleradas, la combinación tuvo una mayor tasa de estreñimiento que la gabapentina en monoterapia y una mayor frecuencia de boca seca que la morfina sola.

Gabapentina + oxycodona vs. gabapentina + placebo

- En un estudio de calidad 1+ (Hanna 2008)⁹⁴ comparó la efectividad de añadir oxycodona de liberación controlada frente a placebo en pacientes que ya estaban usando gabapentina como tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa. Cuarenta y ocho de los 328 participantes estaban tomando además amitriptilina. El tratamiento combinado fue significativamente más eficaz que el placebo con una reducción del 33% del dolor respecto a la basal. El porcentaje de pacientes con una mejoría buena o muy buena fue del 40,2% (68 de 169 pacientes) con gabapentina + oxycodona y del 30,7% (52 de 169 pacientes) con gabapentina + placebo (en el límite de la significación). El grupo con tratamiento combinado tuvo una tasa significativamente mayor de efectos adversos, tales como estreñimiento, náuseas y vómitos, mareo, astenia y somnolencia, y de abandonos por efectos adversos: 15,9% (27/169) en el grupo de gabapentina + oxycodona y del 5,3% (9/169) en el grupo de gabapentina + placebo.

Gabapentina + venlafaxina vs. gabapentina + placebo

- En un estudio de calidad 1- en 11 pacientes con NDD en el que solo 7 fueron finalmente analizados (Simpson 2001)⁴⁵, la combinación de venlafaxina + gabapentina se mostró superior a gabapentina + placebo en pacientes que habían fracasado al tratamiento con gabapentina sola. Se alcanzó una mejoría el dolor, al menos moderado, en 3 de 4 pacientes con gabapentina + venlafaxina y 1 de 3 pacientes con gabapentina + placebo. En las guías de la AAN¹⁴ se menciona este estudio para decir que venlafaxina se puede sumar a gabapentina para una mejor respuesta, aunque con un nivel de evidencia muy bajo⁶⁷.

Oxicodona a bajas dosis + pregabalina vs. oxicodona a bajas dosis + placebo

- Zin 2010 (estudio de calidad 1-)⁹⁵ estudió el efecto de pregabalina más dosis bajas de oxicodona (10 mg al día) o placebo en 62 pacientes con dolor neuropático (aproximadamente el 50% con PNH y el 50% con neuropatía diabética). En este estudio se incluyeron 62 pacientes que fueron aleatorizados a recibir una dosis baja de oxicodona de 10 mg al día o placebo durante una semana. Posteriormente a todos los pacientes se les añadió una dosis de entre 75 mg y 600 mg diarios de pregabalina de manera abierta durante 4 semanas, de tal manera que el estudio era doble ciego pero solo para la oxicodona. El porcentaje de pacientes con un alivio del dolor de al menos el 50% al final del estudio fue similar en el grupo que recibió oxicodona + pregabalina (57,6%) que en el grupo de oxicodona + placebo (65,5%). También fueron similares los porcentajes de pacientes con efectos adversos.

Entre las combinaciones de tratamiento las guías AAN¹⁴ le dan un grado A de recomendación a la terapia combinada de gabapentina + opioides y a la de gabapentina + antidepresivos tricíclicos (por los estudios Gilron 2005, Gilron 2009 y Hanna 2008). Recomienda usar la terapia combinada cuando existe una respuesta parcial al tratamiento en monoterapia.

Las terapias de primera línea para las guías NICE¹² son amitriptilina,

duloxetina, gabapentina y pregabalina (sin especificar tipo de neuropatía). Sobre la terapia combinada en la guía NICE no se dan recomendaciones específicas, aunque se comenta que la evidencia de la eficacia de gabapentina + nortriptilina, de gabapentina + oxicodona y de gabapentina + venlafaxina no es concluyente.

Las guías NeuPSIG¹³ consideran que no hay datos suficientes como para dar una recomendación ni a favor ni en contra del uso de tratamientos combinados en el tratamiento del dolor neuropático.

En la Tabla 4 se dan recomendaciones para un uso racional de las combinaciones de tratamientos en el dolor neuropático con el fin de evitar interacciones farmacológicas entre los distintos fármacos⁹⁶. Aunque la eficacia de la combinación de tratamientos posiblemente sea superior a la monoterapia no hay evidencias de cuándo es el mejor momento para pasar de la monoterapia al tratamiento combinado.

Resumen de la evidencia

<p>Amitriptilina, nortriptilina, gabapentina, pregabalina y duloxetina han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la NDD, aunque no hay datos sólidos que demuestren la superioridad de un tratamiento sobre los otros^{12,13,14}.</p>	<p>GPC</p>
<p>Gabapentina + nortriptilina⁹² y gabapentina + opioides^{48,94} son las combinaciones de tratamiento que han demostrado eficacia en el tratamiento de la NDD con un mayor nivel de evidencia¹⁴.</p>	<p>GPC, ECA 1+</p>
<p>En pacientes no respondedores a dosis estándar de duloxetina o pregabalina, la combinación de ambos tratamientos no ha demostrado ser superior a la monoterapia a dosis máxima⁹¹.</p>	<p>ECA 1+</p>

RECOMENDACIONES

En caso de respuesta parcial frente a la monoterapia se recomienda terapia combinada con anti-depresivos tricíclicos + gabapentina o con gabapentina + opioides en pacientes con NDD.

A

BLOQUE II

Tratamiento de la neuralgia postherpética

Preguntas clínicas

1. ¿Cuál es la eficacia y la seguridad de los diferentes tratamientos farmacológicos en monoterapia, comparados con otros tratamientos en monoterapia o con placebo, en el tratamiento de la neuralgia postherpética en Atención Primaria?
2. ¿Cuál es la eficacia y la seguridad de los diferentes tratamientos farmacológicos en combinación, comparados con la monoterapia, diferentes combinaciones o con placebo, en el tratamiento de la neuralgia postherpética en Atención Primaria?

Para la elaboración de este apartado se han utilizado 2 GPC:

- Las directrices del NICE del Reino Unido sobre el tratamiento farmacológico del dolor neuropático en adultos fuera del entorno especializado de 2013¹².
- Las guías NeuPSIG de la *International Association for the Study of Pain*¹³.

Además se han analizado los artículos de 12 revisiones Cochrane:

- Amitriptilina para el dolor neuropático y fibromialgia en adultos²⁴.
- Nortriptilina para el dolor neuropático en adultos²⁵.
- Antidepresivos para el dolor neuropático²⁶.
- Gabapentina para el dolor neuropático crónico y la fibromialgia en adultos²⁷.
- Pregabalina para el dolor agudo y crónico en adultos²⁸.

- Lidocaína tópica para el tratamiento del dolor neuropático en adultos⁹⁷.
- Capsaicina tópica (alta concentración) para el dolor neuropático crónico en adultos⁹⁸.
- Tramadol para el dolor neuropático³².
- Opioides para el dolor neuropático³³.
- Oxycodona para el dolor neuropático y la fibromialgia en adultos³⁴.
- Buprenorfina para el dolor neuropático en adultos¹⁸.
- Farmacoterapia combinada para el tratamiento del dolor neuropático en adultos³⁵.

Antidepresivos tricíclicos: amitriptilina y nortriptilina

Amitriptilina frente a placebo

La superioridad de amitriptilina frente a placebo en la NPH se ha evidenciado en una revisión Cochrane de 2015 sobre el uso de amitriptilina en el tratamiento del dolor neuropático²⁴. Esta revisión señala 2 ECA que comparan amitriptilina frente a placebo en NPH (Graff-Radford 2000 y Max 1988)^{99,100}:

- Graff-Radford 2000⁹⁹ comparó 4 grupos de tratamiento: amitriptilina, flufenazina (un neuroléptico), amitriptilina + flufenazina y un placebo activo (glicopirrolato) en un estudio paralelo, de 8 semanas de duración, que incluía 50 pacientes con neuralgia postherpética. Es un estudio de calidad 1+. Los resultados mostraron la superioridad de amitriptilina frente a placebo pues se observó un descenso significativo del dolor medido por la VAS de 100 mm con amitriptilina (-29) frente a placebo (-5,4 respecto a la basal). La flufenazina no demostró efectos significativos. Respecto a los efectos secundarios, hubo más sequedad de boca con amitriptilina.

- Max 1988¹⁰⁰ comparó el efecto de amitriptilina frente a lorazepam o placebo en un estudio cruzado en 62 pacientes con NPH (calidad 1+). El alivio del dolor con amitriptilina fue significativamente mayor que con sus comparadores. Se obtuvo un alivio moderado, grande o completo en el 38% de los pacientes con amitriptilina (13 de 34), 10% con lorazepam (4 de 40) y 24% con placebo (24%). No hubo diferencias entre pacientes deprimidos o no deprimidos. Los efectos secundarios fueron mayores en los grupos de amitriptilina y lorazepam.

La conclusión de la revisión Cochrane de amitriptilina²⁴ es que este tratamiento probablemente es superior al placebo en el tratamiento de la NPH, aunque la evidencia es escasa y el efecto es pequeño. Teniendo en cuenta estudios con diversos tipos de neuropatías, y no solo NPH, calculan que la proporción de pacientes que se benefician del tratamiento es del 38% con amitriptilina y del 16% con placebo, así que una gran proporción de pacientes no alcanza un alivio satisfactorio del dolor. La proporción de pacientes con al menos un efecto adverso fue del 64% frente al 40% con placebo y el NNH fue de 4,1.

En la revisión Cochrane de antidepresivos²⁶ se calcula que un NNT de la amitriptilina, a dosis de hasta 150 mg, para conseguir un alivio del dolor al menos moderado es de 3,1. Aunque en este cálculo se utilizaron estudios que mezclaban pacientes con NDD, NPH y otros tipos de dolor neuropático periférico.

Las guías NICE¹² incluyen la amitriptilina en la primera línea de tratamiento de la neuropatía periférica (no distingue el tipo de neuropatía). Considera que la evidencia es consistente cuando se analiza su eficacia conjunta en el dolor neuropático y que obtiene buenos resultados en sus modelos farmacoeconómicos.

Las guías NeuPSIG¹³ recomiendan el uso de antidepresivos tricíclicos como fármacos de primera línea en el tratamiento del dolor neuropático (no distinguen tipos de dolor ni destacan un antidepresivo tricíclico en concreto). Refieren que la calidad de la evidencia es moderada, aunque el grado de recomendación que dan es fuerte.

Resumen de la evidencia

La amitriptilina es superior al placebo en el tratamiento de la neuralgia postherpética, aunque una proporción apreciable de enfermos no consigue un alivio adecuado del dolor^{12,13,24,26,99,100}.

GPC,
MA 1+
ECA 1+

RECOMENDACIÓN

En pacientes con neuralgia postherpética se recomienda la amitriptilina como tratamiento de primera línea.

A

Nortriptilina frente a placebo

Solo hemos encontrado un ECA doble ciego que compare nortriptilina con placebo en NPH. Se trata del estudio cruzado de Raja 2002 de calidad 1+¹⁰¹. En este estudio, la reducción del dolor de al menos el 33% ocurrió en el 33% de los pacientes con nortriptilina (9 de 27) y el 16% de los pacientes con placebo (7 de 43), siendo las diferencias estadísticamente significativas a favor de nortriptilina. Este estudio se analiza con más detalle en la sección de tratamientos combinados, pues incluye una rama con opiáceos.

Una revisión Cochrane de 2015 sobre el tratamiento del dolor neuropático en adultos con nortriptilina²⁵ no incluye ningún ECA doble ciego que compare nortriptilina vs. placebo en NPH. El estudio de Raja 2002 mencionado se excluyó de esta revisión porque se aleatorizaron pacientes a antidepresivos tricíclicos en general (nortriptilina o desimipramina) y no a nortriptilina específicamente.

Las guías NICE¹² lo consideran efectivo en el tratamiento del dolor neuropático pero consideran que existe poca evidencia. No hacen una recomendación sobre su uso pero tampoco la desaconsejan. Comentan que nortriptilina podría ser una alternativa para los pacientes que no toleran los efectos adversos asociados a amitriptilina.

Las guías NeuPSIG¹³ recomiendan el uso de antidepresivos tricíclicos como fármacos de primera línea en el tratamiento del dolor neuropático (no distinguen tipos de dolor ni destacan un antidepresivo tricíclico en concreto). Refieren que la calidad de la evidencia es moderada, aunque el grado de recomendación que dan es fuerte.

Resumen de la evidencia

<p>La nortriptilina es superior al placebo en el tratamiento de la neuralgia postherpética, aunque una proporción apreciable de enfermos no consigue un alivio adecuado del dolor^{12,13,101}.</p>	<p>GPC, ECA 1+</p>
--	------------------------

RECOMENDACIÓN

<p>La nortriptilina se recomienda como tratamiento de primera línea para el control de la neuralgia postherpética. Se recuerda que no tiene indicación en el tratamiento del dolor neuropático.</p>	<p>B</p>
---	----------

Anticonvulsivantes: gabapentina y pregabalina

Gabapentina frente a placebo

En la revisión Cochrane de gabapentina 2011⁴¹ se han encontrado 8 estudios que comparan gabapentina a diferentes dosis y formulaciones con placebo en pacientes con neuralgia postherpética: cinco estudios de calidad 1+ (Rowbotham 1998, Rice 2001, Sang 2013 y Zhang 2013)^{102,103,104,105} y tres estudios de calidad 1- (Irving 2009, Wallace 2010)^{106,107}. Estos dos últimos estudios evaluaron gabapentina de liberación prolongada (gabapentina ER).

- En un estudio de calidad 1+ (Rice 2001¹⁰³) se compararon dos dosis de gabapentina, de hasta 1800 mg y 2400 mg al día en 3 dosis, frente a placebo en 229 pacientes con NPH. El porcentaje de pacientes con una mejoría del dolor de al menos el 50% fue significativamente más alto con gabapentina 1800 mg (32%) y gabapenti-

na 2400 mg (34%) que con placebo (14%), aunque también hubo un número mayor de efectos adversos.

- Un estudio similar también de calidad 1+, con dosis de gabapentina de hasta 3600 mg al día, también encontró superioridad de gabapentina frente a placebo en pacientes con NPH con una reducción del dolor del 33% frente al 7,7% con placebo (Rowbotham 1998¹⁰²).
- En un estudio más reciente (Sang 2013)¹⁰⁴ se comparó gabapentina ER a dosis de 1800 mg una vez al día con placebo en un estudio de calidad 1+. La proporción de pacientes con una reducción del dolor del 50% a las 10 semanas de tratamiento no mostró diferencias frente al placebo (29,5% vs. 22,5%), aunque el descenso en la intensidad media de dolor diario en una escala de 11 puntos sí fue significativo (-2,1 con gabapentina ER vs. -1,6 con placebo; $p=0,0013$).
- Zhang 2013¹⁰⁵ en un estudio paralelo de calidad 1+ estudió la seguridad y eficacia de 3 dosis de gabapentina enacarbil (1200 mg, 2400 mg y 3600 mg) en 371 pacientes con NPH vs. placebo durante un tratamiento de mantenimiento de 12 semanas. Los tres grupos de tratamiento obtuvieron una reducción significativamente mayor que el placebo en la intensidad de dolor medio en 24 horas al final del tratamiento de mantenimiento. La proporción de pacientes con una reducción de al menos el 50% respecto a la basal fue de 109/276 (39%) con gabapentina y de 22/95 (23%) con placebo ($p<0,005$). En otro estudio de calidad 1- (Backonja 2011) también se comparó gabapentina enacarbil 1200 mg/12h (equivalente a 624 mg de gabapentina/12h) vs. placebo durante dos semanas en una fase doble ciego. Se aleatorizaron 101 pacientes con NPH, 47 pacientes a gabapentina enacarbil y 54 a placebo. Hubo diferencias estadísticamente significativas en la proporción de pacientes con una mejoría de al menos el 30% del dolor (55,3% vs. 27,8%, $p=0,0073$), aunque no hubo diferencias significativas en la proporción de pacientes con una mejoría de al menos el 50% (27,7% vs. 18,5%, $p = 0,2582$).
- En un estudio no publicado (NCT00475904) de menor calidad (1-)⁴¹, se comparó una crema tópica de amitriptilina y ketamina

(n=135) vs. gabapentina 1800 mg diarios (n=138) vs. placebo (n=76). La crema fue marginalmente mejor que el placebo a los 28 días de tratamiento (disminución de la intensidad del dolor de -2,42 vs. -1,8 con placebo) y no hubo diferencias significativas en la reducción del dolor de la crema y de gabapentina (-2,47 a los 28 días).

- Hay otros dos estudios también de menor calidad (1-) que evaluaron gabapentina ER y que obtuvieron resultados contrapuestos. Wallace 2010¹⁰⁷ no encontró diferencias en la respuesta de al menos el 50% entre gabapentina ER y placebo (35% vs. 27%). Por otro lado, Irving 2009¹⁰⁶ estudió gabapentina ER a dosis de 1800 mg en una sola toma al día o en dos tomas, 600 + 1200 mg al día. En este estudio hubo diferencias entre gabapentina ER y placebo pero solo en el grupo de dos tomas diarias. Se obtuvo una mejoría de al menos el 50% en el 25% de los pacientes con gabapentina una vez al día, el 29% de los pacientes que dividieron la dosis de gabapentina y un 12% de los pacientes con placebo. En estos dos estudios se excluyeron pacientes que no habían respondido a tratamientos previos o habían tenido efectos adversos secundarios graves con gabapentina.

Con estos datos la revisión Cochrane⁴¹ concluye que gabapentina a dosis de 1200 mg diarios o más es más eficaz que el placebo en el tratamiento de la NPH. La proporción de pacientes con NPH con un alivio del dolor de al menos el 50% está alrededor del 34% con gabapentina y del 21% con placebo. EL NNT era de 8,0. Respecto a los efectos adversos, teniendo en cuenta todos los estudios de la revisión, se considera que la gabapentina ocasiona significativamente más efectos adversos que el placebo. Es esperable que hasta el 62% de los pacientes que lo toman experimente al menos un efecto adverso. Entre los más importantes se encuentra el mareo (19%), somnolencia (14%), edema periférico (7%) y alteraciones en la marcha (9%). La proporción de pacientes que abandona el tratamiento por efectos adversos es de hasta el 11%. La proporción de pacientes con efectos adversos graves es del 3%, pero no es superior a la del placebo.

Las guías NICE¹² incluyen gabapentina en la primera línea de tratamiento del dolor neuropático periférico (no distingue el tipo de neu-

ropatía) y refiere que la evidencia de su superioridad frente al placebo parece consistente. Además considera gabapentina dentro de los tratamientos más coste-efectivos.

Las guías NeuPSIG¹³ recomiendan el uso de gabapentina, gabapentina de liberación prolongada o enacarbil como fármacos de primera línea en el tratamiento del dolor neuropático (no distinguen tipos de dolor). Refieren que la calidad de la evidencia es alta y dan un grado de recomendación fuerte.

Resumen de la evidencia

La gabapentina a dosis ≥ 1800 mg al día es superior al placebo en el tratamiento de la neuralgia postherpética, aunque una proporción apreciable de enfermos no consigue un alivio adecuado del dolor ^{12,13,41,102,103,104,105} .	GPC, MA 1+, ECA 1+
--	--------------------------

RECOMENDACIÓN

En pacientes con neuralgia postherpética se recomienda el uso de gabapentina como tratamiento de primera línea.	A
---	---

Pregabalina frente a placebo

En una revisión Cochrane sobre pregabalina de 2009²⁸ se han encontrado 5 estudios que evaluaban la eficacia de pregabalina frente a placebo en NPH: A0081120 2008¹⁰⁸ (no publicado), y Dworkin 2003¹⁰⁹, Sabatowski 2004¹¹⁰, Stacey 2008¹¹¹ y van Seventer 2006¹¹². Una actualización de 2015 no aporta ningún artículo nuevo en NPH⁴⁹. Tres de ellos eran de calidad 1+ (Dworkin 2003, Sabatowski 2004, Stacey 2008) y el resto de calidad 1-. Se estudiaron dosis de entre 150 y 600 mg al día. En todos ellos se encontró que la pregabalina era superior al placebo en pacientes con NPH, aunque algunos estudios excluyeron a pacientes sin respuesta previa a pregabalina o gabapentina.

La revisión Cochrane²⁸ concluye que pregabalina a dosis de entre 300 y 600 mg al día es eficaz en el tratamiento de la NPH. A la dosis de 600 mg, el NNT para conseguir una reducción del dolor del 50% fue de 3,9. A la dosis de 600 mg, la somnolencia apareció en el 25% de los pacientes y el mareo en el 35%. La tasa de abandono por efectos secundarios fue del 19%. Teniendo en cuenta todos los estudios, no solo los de NPH, la proporción de pacientes con efectos adversos graves fue del 3,7%, lo que representaba una tasa no significativamente superior al placebo (3,2%).

Esta superioridad del pregabalina sobre placebo también se observó en un estudio más recientes de calidad 1-, que comparó pregabalina con placebo en 240 pacientes de origen chino, en su mayoría con neuralgia postherpética (Moon 2010)¹¹³.

Las guías NICE¹² consideran que hay evidencias consistentes de que pregabalina es superior al placebo en el tratamiento del dolor neuropático periférico (no distingue tipos de dolor). Lo incluyen en la primera línea de tratamiento, aunque en sus modelos fármaco-económicos está por detrás de amitriptilina y gabapentina.

Las guías NeuPSIG¹³ recomiendan el uso de pregabalina como fármaco de primera línea en el tratamiento del dolor neuropático (no distinguen tipos de dolor). Refieren que la calidad de la evidencia es alta y dan un grado de recomendación fuerte.

Resumen de la evidencia

La pregabalina a dosis de 300-600 mg al día es superior al placebo en el tratamiento de la neuralgia postherpética, aunque una proporción apreciable de enfermos no consigue un alivio adecuado del dolor^{12,13, 28, 109, 110,111}.

GPC,
MA 1+,
ECA 1+

RECOMENDACIÓN

En pacientes con neuralgia postherpética se recomienda como tratamiento de primera línea la pregabalina.

A

Tratamientos tópicos: parche de capsaicina al 8%, lidocaína tópica

Parche de capsaicina al 8% frente a placebo

La utilidad del parche de capsaicina al 8% en el tratamiento de la NPH fue revisado en una revisión Cochrane de 2013⁹⁸. En esta revisión se analizan 4 estudios de calidad 1+: Backonja 2008, Irving 2011^{114,115} y dos estudios de Webster de 2010^{116,117}. En los 4 estudios se compara la aplicación de un parche de capsaicina al 8% con un parche de capsaicina al 0,04%.

- En el estudio Backonja 2008¹¹⁴ se estudió la eficacia de la aplicación única de un parche de capsaicina al 8% durante 60 minutos. La evaluación entre la semana 2 y 8 mostró una reducción del dolor de al menos el 30% en el 42% de los pacientes frente al 32% del grupo control, siendo las diferencias estadísticamente significativas. Los efectos secundarios fueron más frecuentes con el parche al 8% y consistieron principalmente en molestias locales de breve duración.
- En un estudio similar (Irving 2011)¹¹⁵, el porcentaje de pacientes con una reducción del dolor de al menos el 30% fue del 46% con el parche de capsaicina al 8% y del 34% con el control. Igualmente, se encontró una reducción del dolor de al menos el 50% en el 29% de los pacientes con capsaicina al 8% y del 20% con el control, siempre siendo las diferencias estadísticamente significativas y las reacciones locales mayores con el parche al 8%.
- Sin embargo, en un estudio de Webster de 2010¹¹⁶ en 155 pacientes con NPH, no se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de enfermos con una respuesta ni del 30% (49% con capsaicina al 8% aplicado 60 minutos y 45% con control) ni del 50% (36% tanto con tratamiento como con el control).
- Finalmente, en un segundo estudio de Webster de 2010¹¹⁷ se exploró la eficacia del parche de capsaicina al 8% pero aplicado 30, 60 o 90 minutos en 299 con NPH. La aplicación de 30 minutos no mostró superioridad frente al grupo control. Sin embargo, sí que

se encontró una respuesta significativamente superior con la aplicación de 60 o 90 minutos frente al placebo, con una proporción de pacientes con una respuesta de al menos el 50% de 23-27% con el parche al 8% frente al 10% con el control.

La revisión⁹⁸ concluye que la aplicación del parche de capsaicina al 8% en los pacientes con NPH se traduce en un mayor número de enfermos con alivio del dolor que el uso de parches de capsaicina a una concentración mucho menor. El NNT para conseguir una reducción del dolor del 30% y 50% entre las semanas 2 y 8 y entre las semanas 2 y 12 de tratamiento frente al control estuvieron entre 10 y 12. Las reacciones locales son frecuentes pero las reacciones graves no son más frecuentes que con el control (4,1 vs. 3,2%).

Las guías NICE¹² consideran que es pobre la evidencia que demuestra la eficacia del parche de capsaicina al 8% en el tratamiento de la neuropatía dolorosa (no diferencia tipos de dolor) y que es necesario el entrenamiento en centros especializados para su aplicación, aunque este extremo no está basado en la evidencia.

Las guías NeuPSIG¹³ recomiendan el uso del parche de capsaicina al 8% como fármaco de segunda línea en el tratamiento del dolor neuropático periférico (no distinguen tipos de dolor). Refieren que la calidad de la evidencia es alta, aunque el grado de recomendación es débil.

Resumen de la evidencia

El parche de capsaicina al 8% es superior a un control activo (parche de capsaicina al 0,04%) en el tratamiento de la neuralgia postherpética ^{13, 98, 114,115, 116,117} .	GPC, MA 1+ ECA 1+
---	-------------------------

RECOMENDACIÓN

El empleo de parches de capsaicina al 8% está recomendado para el control del dolor en pacientes con neuralgia postherpética.	A
---	---

Lidocaína tópica frente a placebo

El tratamiento de la NPH con lidocaína tópica fue evaluado en una revisión Cochrane publicada en 2014⁹⁷. Incluía 6 estudios en NPH. En 4 de ellos se comparaba el parche de lidocaína al 5% con placebo (Galer 1999¹¹⁸, Binder 2009¹¹⁹, Galer 2002¹²⁰ y Rowbotham 1996¹²¹) y en los otros dos se evaluó un spray de lidocaína al 8% (Kanai 2009¹²²) o un gel de lidocaína (Rowbotham 1995¹²³). En esta revisión Cochrane se incluyeron además otros 2 estudios en pacientes con neuropatías de distinto origen, que incluían algunos pacientes con NPH, y en los que se usó crema de lidocaína (Ho 2008¹²⁴) o parche de lidocaína al 5% (Meier 2003¹²⁵). Analizamos a continuación los estudios en los que se usó el parche de lidocaína al 5%.

Galer 1999¹¹⁸ (calidad 1+) estudió pacientes que habían respondido al parche de lidocaína al 5% en una fase previa a la inclusión en el estudio. Treinta y dos pacientes fueron aleatorizados a seguir con el parche de lidocaína o a seguir con un parche con placebo en un estudio cruzado. La variable principal analizada fue el tiempo de salida del estudio (*time to exit*) por falta de eficacia, es decir, en el momento en el que se producía una reducción del alivio del dolor, de al menos dos o más categorías, en una escala categórica de seis durante dos días consecutivos. El tiempo de salida fue de 3,8 días con placebo y mayor de 14 días con el parche de lidocaína ($p < 0,001$). Sin embargo, en un estudio con la misma variable principal realizado en 71 pacientes con NPH (Binder 2009¹¹⁹, calidad 1+) el tiempo de salida del estudio por falta de eficacia fue mayor con lidocaína al 5% que con placebo, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Sin embargo, el parche de lidocaína al 5% fue significativamente superior al placebo en la mayoría de las variables secundarias, asociándose a un mayor alivio del dolor y de la alodinia, a una mejora de la calidad de vida, y también a una mejora de la calidad del sueño.

En otro estudio de calidad 1-, Galer 2002¹²⁰ estudió 96 pacientes durante 3 semanas en un estudio paralelo analizando la eficacia del parche de lidocaína al 5% frente al placebo. El parche de lidocaína al 5% fue significativamente superior al placebo en la variable principal analizada, que fue una escala compuesta de varias escalas derivadas de la *Neuropathic Pain Scale*.

En otro pequeño estudio de calidad 1-, Rowbotham 1996¹²¹ comparó el parche de lidocaína al 5% frente al placebo y a la ausencia de tratamiento en 35 pacientes en un estudio cruzado. El estudio constaba solo de 4 sesiones de tratamiento de 12 horas. Todos los pacientes tenían alodinia. La lidocaína fue superior al placebo y a la falta de tratamiento en las escalas de alivio del dolor. A las 4 y a las 6 horas del tratamiento, 7 de 35 participantes tuvieron un alivio moderado o grande del dolor con lidocaína, y 3 de 35 tuvieron un alivio grande o completo en una escala de 6 categorías.

Meier 2003¹²⁵ (calidad 1+) estudió 58 pacientes con diversas neuropatías periféricas en un estudio cruzado con periodos de dos semanas de tratamiento comparando el parche de lidocaína al 5% con placebo. Treinta y dos de los 58 pacientes que iniciaron el estudio y 22 de los 40 que lo completaron tenían NPH. La intensidad del dolor se redujo al menos un 50% en 12 de los 40 pacientes con lidocaína y en 3 de 40 con placebo. Los efectos secundarios fueron en su mayoría leves y su frecuencia no fue significativamente diferente entre lidocaína y placebo.

La revisión Cochrane concluye que no ha encontrado evidencia de buena calidad como para apoyar el uso de lidocaína tópica para el tratamiento del dolor neuropático, aunque algunos estudios individuales indican que es eficaz para el alivio del dolor. También señala que la experiencia clínica apoya su eficacia en algunos pacientes⁹⁷.

En las guías NICE¹² no hay evidencias de la efectividad del tratamiento tópico de lidocaína en NPH.

Las guías NeuPSIG¹³ recomiendan el uso del parche de lidocaína como fármaco de segunda línea en el tratamiento del dolor neuropático periférico (no distinguen tipos de dolor). Refieren que la calidad de la evidencia es baja. El grado de recomendación que dan es débil.

Resumen de la evidencia

Las evidencias que sugieren la superioridad de la lidocaína tópica sobre el placebo en el tratamiento del dolor neuropático son limitadas^{13,97,118,119,125}.

MA 1+
ECA 1+

RECOMENDACIÓN

Debido a su buen perfil de seguridad, se recomienda el empleo del parche de lidocaína al 5% en primera línea de tratamiento de la neuralgia porstherpética, especialmente en pacientes vulnerables (ancianos, polimedicados, que no toleran tratamientos por vía oral...), a pesar de la limitada evidencia de su efectividad.



Opioides: tramadol, oxicodona y morfina

Tramadol frente a placebo

- Boureau 2003¹²⁶ estudió el efecto de tramadol a dosis de entre 100 y 400 mg al día frente al placebo en 127 pacientes con NPH, en un estudio de calidad 1+. El descenso del dolor fue significativamente mayor con tramadol que con placebo (-38,9 vs. -29,8). No hubo diferencias en el porcentaje de pacientes que presentó al menos un efecto secundario (29,7% con tramadol y 31,8% con placebo).

Teniendo en cuenta todos los estudios evaluados en la revisión Cochrane de tramadol³², no solo en pacientes con NPH, este metaanálisis concluye que el tramadol es un tratamiento eficaz del dolor neuropático y que su eficacia, a falta de estudios comparativos directos, es similar a la eficacia encontrada en los antidepresivos y anticonvulsivantes. El NNT de tramadol comparado con placebo para conseguir un alivio del dolor de al menos el 50% fue de 3,8.

Las guías NICE¹² consideran que hay evidencias consistentes de que tramadol es superior al placebo en el tratamiento del dolor neuropático periférico (no distingue tipos de dolor). Incluso refiere que tiene un balance positivo en su análisis fármaco-económico. Sin embargo, muestra su preocupación por los posibles efectos a largo plazo y el riesgo de dependencia. Por ello recomienda el uso de tramadol solo si se necesita una terapia de rescate mientras el enfermo espera una cita especializada.

Las guías NeuPSIG¹³ recomiendan el uso de tramadol como fármaco de

segunda línea en el tratamiento del dolor neuropático (no distinguen tipos de dolor). Refieren que la calidad de la evidencia es moderada y dan un grado de recomendación débil.

Resumen de la evidencia

El tramadol es superior al placebo en el tratamiento de la neuralgia postherpética, aunque una proporción apreciable de enfermos no consigue un alivio adecuado del dolor ^{12, 13, 32,126} .	GPC, ECA 1+
---	----------------

RECOMENDACIÓN

Debido a sus efectos adversos y riesgo de dependencia (que puede ser más bajo que en otros opioides), se recomienda el empleo de tramadol como tratamiento de segunda línea para el control del dolor en pacientes con neuralgia postherpética.	A
---	---

Oxicodona frente a placebo

Watson 1998⁸² estudió los efectos de oxicodona de liberación prolongada en 50 pacientes con NPH en un estudio cruzado de calidad 1+. Las dosis de oxicodona fueron de entre 10 y 30 mg cada 12 horas. La respuesta fue significativamente mejor con oxicodona que con placebo. La intensidad media de dolor diario al final del tratamiento, en una escala de 100, fue de 35 con oxicodona y de 54 con placebo.

Las guías NICE¹² consideran que la evidencia de la superioridad de oxicodona frente a placebo en el tratamiento del dolor neuropático periférico (no distingue tipos) no es concluyente.

Las guías NeuPSIG¹³ consideran en conjunto todos los opioides mayores y los posicionan en tercera línea de tratamiento del dolor neuropático (no distingue tipos de dolor). Consideran que la evidencia es moderada y dan un grado de recomendación débil sobre su uso.

Resumen de la evidencia

La oxycodona es superior al placebo en el tratamiento de la neuralgia postherpética, aunque una proporción apreciable de enfermos no consigue un alivio adecuado del dolor^{12,13,82}.

GPC,
ECA 1+

RECOMENDACIÓN

En pacientes con neuralgia postherpética se recomienda como tratamiento de segunda línea la oxycodona para el control del dolor, debido a su riesgo de dependencia y la ausencia de estudios de seguridad a largo plazo.

A

Morfina frente a placebo

- Morfina se comparó a nortriptilina y placebo en el estudio Raja 2002¹⁰¹, en un estudio cruzado de calidad 1+ en 76 pacientes con NPH. En este estudio a los pacientes que no toleraban nortriptilina se les cambiaba el tratamiento por desipramina, y si no toleraban morfina se les cambiaba a metadona. La reducción del dolor de al menos el 33% ocurrió en el 52% de los pacientes con morfina (20 de 38) y el 16% de los pacientes con placebo (7 de 43), siendo las diferencias estadísticamente significativas. Hubo significativamente más efectos secundarios con opioides que con placebo.

Las guías NICE¹² consideran que hay evidencias de que la morfina reduce el dolor neuropático pero que se asocia con una tasa significativa de efectos adversos y una alta tasa de abandonos del tratamiento por ello. También considera que existe un riesgo potencial de desarrollar dependencia. Por ello, no recomiendan su uso en el entorno de Atención Primaria.

Las guías NeuPSIG¹³ consideran en conjunto todos los opioides mayores y los posicionan en tercera línea de tratamiento del dolor neuropático (no distingue tipos de dolor). Consideran que la evidencia es moderada y dan un grado de recomendación débil sobre su uso.

Resumen de la evidencia

La morfina es superior al placebo en el tratamiento de la neuralgia postherpética, aunque una proporción apreciable de enfermos no consigue un alivio adecuado del dolor ^{12,13,101} .	GPC, ECA 1+
---	----------------

RECOMENDACIÓN

En pacientes con neuralgia postherpética se recomienda como tratamiento de segunda línea la morfina para el control del dolor debido a su perfil de efectos adversos y riesgo de dependencia.	A
---	---

Estudios comparativos

Amitriptilina frente a nortriptilina

Respecto a la comparación de amitriptilina con otros tratamientos, solo hay un estudio con suficiente calidad para ser incluido en la revisión Cochrane de amitriptilina (Watson 1998, estudio de calidad 1-)¹²⁷. Este autor comparó amitriptilina con nortriptilina en un estudio cruzado con 33 pacientes con NPH. No hubo diferencias en el alivio del dolor entre los dos tratamientos. La satisfacción con el alivio del dolor y la tolerabilidad fue del 51,5% con amitriptilina (17 de 33 pacientes) y del 45,4% con nortriptilina (15 de 33 pacientes). Tampoco hubo diferencias en otros parámetros como los efectos sobre el humor, el sueño o la discapacidad. La mayoría de los pacientes tuvieron algún efecto secundario (94% en los dos grupos de tratamiento), aunque el porcentaje de pacientes con efectos adversos intolerables fue significativamente mayor con amitriptilina (30%, 10 de 33 pacientes) que con nortriptilina (15%, 5 de 33 pacientes).

Nortriptilina frente a gabapentina

- Chandra 2006 comparó nortriptilina con gabapentina en 76 pacientes con NPH (estudio de calidad 1-)¹²⁸. Las dosis máximas de

nortriptilina fueron de 150 mg y las de gabapentina de 2700 mg diarios. Se obtuvo un descenso del 50% de dolor sobre la basal en una proporción similar de pacientes: 37% con nortriptilina y 34% con gabapentina. Tampoco hubo diferencias en el número de pacientes que abandonó el estudio por efectos secundarios (1 de 38 con nortriptilina y ninguno de 38 pacientes con gabapentina).

Nortriptilina frente a morfina o placebo

Raja 2002¹⁰¹ comparó nortriptilina frente a morfina o placebo en un estudio cruzado de calidad 1+ en 76 pacientes con NPH. En este estudio a los pacientes que no toleraban nortriptilina se les cambiaba el tratamiento por desipramina, y si no toleraban morfina se les cambiaba a metadona. La reducción del dolor de al menos el 33% ocurrió en el 52% de los pacientes con morfina (20 de 38), el 33% de los pacientes con nortriptilina (9 de 27) y el 16% de los pacientes con placebo (7 de 43), siendo morfina y nortriptilina superiores al placebo. Hubo una tendencia a una mayor eficacia de morfina frente a nortriptilina en el límite de la significación estadística. Hubo significativamente más efectos secundarios con opioides que con antidepresivos.

Nortriptilina vs. morfina vs. nortriptilina + morfina

En un estudio de calidad 1+ (Gilron 2015)⁹³ —ya analizado en el Bloque I—, se evaluó la eficacia de nortriptilina vs. morfina vs. la combinación de nortriptilina + morfina en pacientes con dolor neuropático. Se aleatorizaron 52 pacientes que presentaban neuropatía diabética (16 pacientes), polineuropatía idiopática (15 pacientes), neuralgia postherpética (12 pacientes) u otras neuropatías periféricas. Los autores concluyen que la eficacia del tratamiento combinado de nortriptilina + morfina podría ser superior al tratamiento en monoterapia con nortriptilina o morfina.

Entre las combinaciones de tratamiento, las guías AAN¹⁴ le dan un grado A de recomendación a la terapia combinada de gabapentina + opioides y a la de gabapentina + antidepresivos tricíclicos basándose en estudios que incluyen pacientes con NPH y NDD (Gilron 2005, Gilron 2009). Recomienda usar la terapia combinada cuando existe una respuesta parcial al tratamiento en monoterapia.

Las guías NICE¹² recomiendan como primera línea de tratamiento en el dolor neuropático periférico (sin especificar etiología) la amitriptilina, la nortriptilina y la gabapentina por su mejor perfil fármaco-económico. Si los tres tratamientos están contraindicados recomiendan considerar duloxetina (no indicado en pacientes con NPH) o pregabalina. También recomiendan considerar el tramadol solo si se necesita una terapia aguda de rescate mientras la persona espera una cita especializada. Consideran aún pobre la evidencia para recomendar el parche de capsaicina al 8%.

Sobre la terapia combinada no se dan recomendaciones, aunque se comenta que la evidencia de la eficacia de gabapentina + nortriptilina y de gabapentina + oxicodona no es concluyente.

Las guías NeuPSIG¹³ consideran que no hay datos suficientes como para dar una recomendación ni a favor ni en contra del uso de tratamientos combinados en el tratamiento del dolor neuropático.

En la Tabla 4 se dan recomendaciones para un uso racional de las combinaciones de tratamientos en el dolor neuropático, con el fin de evitar interacciones farmacológicas entre los distintos fármacos⁹⁶. Aunque la eficacia de la combinación de tratamientos posiblemente sea superior a la monoterapia, no hay evidencias de cuándo es el mejor momento para pasar de la monoterapia al tratamiento combinado.

Resumen de la evidencia

<p>Amitriptilina, nortriptilina, gabapentina, pregabalina y el parche de capsaicina al 8% han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la NPH, aunque no hay datos de estudios que demuestren la superioridad de un tratamiento sobre los otros^{12,13, 14}.</p>	<p>GPC</p>
<p>Gabapentina + nortriptilina⁹² y gabapentina + opioides⁴⁸ son las combinaciones de tratamiento que han demostrado eficacia en el tratamiento de la NPH con un mayor nivel de evidencia.</p>	<p>ECA 1+</p>

RECOMENDACIONES

En caso de respuesta parcial frente a la monoterapia se recomienda terapia combinada con ADT + gabapentina o con gabapentina + opioides en pacientes con neuralgia postherpética.

A

BLOQUE III

Otras neuropatías periféricas: VIH, postamputación, postraumática, postquirúrgica, por atrapamiento y otras

Preguntas clínicas

¿Cuál es el tratamiento de elección del dolor en la neuropatía periférica por VIH, postamputación, postraumática, postquirúrgica, por atrapamiento u otras?

Neuropatía distal por el virus de la inmunodeficiencia humana

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se asocia a una polineuropatía distal y simétrica cuya patogénesis se atribuye al propio virus y al tratamiento antirretroviral, aunque principalmente se asocia a tratamientos, como la estavudina o la didanosina, que actualmente están en desuso en nuestro medio¹²⁹.

Se han encontrado dos estudios que analizaron la eficacia de amitriptilina en la neuropatía del VIH (Shlay 1998 y Kiebertz 1998)^{130,131}, el primero de calidad 1+ y el segundo de calidad 1-. En ambos estudios la eficacia de la amitriptilina no fue superior a la del placebo.

En un estudio de calidad 1+ (Hahn 2004)¹³² se comparó gabapentina con placebo en 24 pacientes con neuropatía relacionada con el VIH. Se objetivó un descenso del dolor medio en la escala visual analógica del 44,1% a las 4 semanas con gabapentina frente al 29,8% con placebo, siendo las diferencias significativas. En cuanto a pregabalina, en un estudio de calidad 1+ (Simpson 2010)¹³³ no hubo diferencias significativas entre pregabalina y placebo en el control del dolor. Tampoco se encontraron diferencias entre pregabalina y placebo en los *endpoints* primarios ni secundarios en un estudio similar de calidad 1+ más reciente (Simpson 2014)¹³⁴.

En una revisión Cochrane de capsaicina al 8%⁹⁸ se analizan conjun-

tamente dos estudios de calidad 1+ en pacientes VIH, con un total de 801 participantes (Simpson 2008 y Clifford 2012)^{135,136}. En estos dos estudios se comparaba el parche de capsaicina al 8% con un control basado en un parche de capsaicina al 0,04%. Se hizo un metaanálisis conjunto de los dos estudios sin separar las dosis de 30 o 60 minutos. La proporción de pacientes con una reducción del 30% del dolor a las 2-12 semanas con la administración única del parche de capsaicina al 8% durante 30-60 minutos fue del 39%, frente al 30% con un parche control de capsaicina al 0,04%, siendo las diferencias estadísticamente significativas. La revisión concluye que el parche de capsaicina al 8% es más eficaz que un parche con una dosis mucho menor en el tratamiento de la neuropatía del VIH.

En estudios previos, ni la lidocaína tópica (Estanislao 2004)¹³⁷ ni la crema de capsaicina tópica al 0,075% (Paice 2000)¹³⁸ fueron superiores al placebo en el tratamiento de la neuropatía asociada al VIH (estudios de calidad 1-).

En resumen, entre los tratamientos aprobados para el uso en neuropatía periférica solo el parche de capsaicina al 8% y gabapentina han demostrado una mayor eficacia que el placebo o que un comparador activo en el tratamiento de la neuropatía asociada al VIH. La evidencia de la superioridad de gabapentina sobre placebo en este contexto es escasa¹³². No es esperable que existan interacciones relevantes entre ninguno de estos dos fármacos y el tratamiento antirretroviral actual¹²⁹. Sin embargo, hay efectos secundarios de algunos antirretrovirales de uso común, como los efectos sobre el sistema nervioso central del efavirenz, que podrían superponerse a los efectos secundarios de la gabapentina, como el mareo o la somnolencia¹³⁹.

Resumen de la evidencia

El parche de capsaicina al 8% ha demostrado mayor eficacia que un comparador activo (parche de capsaicina al 0,04%) en el tratamiento de la neuropatía asociada al VIH ^{98,135,136} .	MA 1+, ECA 1+
La gabapentina ha demostrado mayor eficacia que el placebo en el tratamiento de la neuropatía asociada al VIH ¹³² , aunque la evidencia es escasa.	ECA 1+
La amitriptilina ^{130,131} , la pregabalina ^{133,134} , la lidocaína tópica ¹³⁷ y la crema de capsaicina al 0,075% ¹³⁸ no han demostrado ser superiores al placebo en el tratamiento de la neuropatía asociada al VIH.	ECA 1-, ECA 1+

RECOMENDACIONES

El parche de capsaicina al 8% se recomienda en el tratamiento de la neuropatía por VIH como fármaco de primera línea.	A
La gabapentina se recomienda en el tratamiento de la neuropatía por VIH como fármaco de primera línea.	B

Dolor neuropático periférico postamputación

Una revisión Cochrane de 2011 revisó el tratamiento farmacológico del dolor asociado al miembro fantasma y muñones dolorosos¹⁴⁰. Incluyó 13 estudios, pero solo 4 usaban medicación oral con medicamentos aprobados en España para el tratamiento de la neuropatía (Bone 2002, Huse 2001, Robinson 2004 y Smith 2005)¹⁴¹⁻¹⁴⁴.

En un estudio de calidad 1- (Robinson 2004)¹⁴³ no se encontraron diferencias significativas entre amitriptilina y un control activo (bentropina) en pacientes con dolor postamputación.

La gabapentina fue analizada en dos estudios (Bone 2002¹⁴¹ y Smith 2005¹⁴⁴) también de calidad 1+ en pacientes con dolor postamputación. En el primer estudio la disminución en la intensidad del dolor fue significativamente mayor con gabapentina que con placebo a las seis semanas de tratamiento (-3,2 vs. -1,6). Sin embargo, en el segundo estudio, no hubo diferencias significativas en ninguno de los parámetros medidos entre gabapentina y placebo tras seis semanas de tratamiento.

En el estudio Huse 2001¹⁴² (calidad 1-) se exploró la eficacia del sulfato de morfina de liberación retardada frente al placebo en pacientes con dolor asociado a miembro fantasma. El porcentaje de pacientes con una reducción del dolor de al menos el 50% fue del 42% con morfina y del 8% con placebo ($p < 0,05$).

La revisión Cochrane sobre miembro fantasma¹⁴⁰ concluye que la morfina oral es eficaz en el tratamiento del dolor asociado al miembro fantasma en el corto plazo. Sobre la gabapentina considera que los resultados no son concluyentes, aunque hay una tendencia a que puede ser beneficiosa. Finalmente, considera que la amitriptilina es ineficaz en este contexto.

Una revisión Cochrane sobre opioides en dolor neuropático³³ incluye un estudio cruzado de calidad 1+ en 60 pacientes con dolor asociado a miembro fantasma y muñones dolorosos. En este estudio hay una rama con morfina de liberación retardada y otra con placebo. La dosis media de morfina utilizada fue de 112 mg. La proporción de pacientes con un alivio del dolor de al menos el 50% fue del 46% con morfina y del 30% con placebo ($p < 0,05$), aunque con morfina la tasa de efectos adversos fue mucho mayor.

Resumen de la evidencia

La morfina de liberación retardada es superior al placebo en el tratamiento del dolor neuropático postamputación ^{33,140} .	MA 1+, ECA 1+
Existen datos contradictorios de la eficacia de gabapentina en el tratamiento del dolor neuropático postamputación, aunque probablemente puede ser eficaz ¹²⁶ .	ECA 1+
La amitriptilina no ha demostrado ser superior al placebo en el tratamiento del dolor neuropático postamputación ¹²⁶ .	ECA 1-

RECOMENDACIONES

A pesar de que la morfina es eficaz en el tratamiento en dolor neuropático postamputación, debido a la falta de estudios de seguridad a largo plazo y riesgo de dependencia, se recomienda en segunda línea.	B
Gabapentina se recomienda como tratamiento en dolor neuropático postamputación como primera línea.	C

Dolor neuropático periférico postraumático y postquirúrgico

Se han encontrado tres ECA doble ciego en el tratamiento del dolor neuropático postraumático: Gordh 2008 con gabapentina y Van Se-
vener 2010 y Jenkins 2012 con pregabalina¹⁴⁵⁻¹⁴⁷.

Gordh en 2008¹⁴⁵ realizó un estudio cruzado de calidad 1+ en el que se compara gabapentina con placebo en pacientes con dolor neuropático tras un traumatismo. No hubo diferencias significativas en la variable principal, que fue la proporción de pacientes con una disminución de

la intensidad del dolor media semanal del 50%. Sin embargo, sí hubo diferencias significativas en variables secundarias, como la proporción de pacientes con una disminución del 30% en la intensidad del dolor media semanal o en la proporción de pacientes con un alivio al menos moderado, que fue del 31,6% con gabapentina.

En el estudio de Van Seventer¹⁴⁶ (calidad 1+) se comparó pregabalina (a dosis de entre 150 y 600 mg al día) con placebo en un estudio cruzado de 8 semanas. Al final del tratamiento hubo una diferencia significativa del dolor de -0,62 puntos a favor de pregabalina en una escala de 0 a 10. La proporción de pacientes con un alivio del 30% fue del 39,7% con pregabalina frente al 25,4% con placebo ($p < 0,05$). El estudio de Jenkins¹⁴⁷ (calidad 1-) es un pequeño estudio cruzado en 25 pacientes. La disminución del dolor fue significativamente mayor con pregabalina que con placebo, siendo las diferencias de -0,81 puntos en una escala de 0 a 10.

No se han encontrado ECA doble ciego que evalúen el tratamiento farmacológico, fuera del periodo perioperatorio, del dolor neuropático periférico postquirúrgico.

Resumen de la evidencia

La gabapentina es superior al placebo en el tratamiento del dolor neuropático postraumático, aunque su efecto es pequeño ¹⁴⁵ .	ECA 1+
La pregabalina es superior al placebo en el tratamiento del dolor neuropático postraumático, aunque su efecto es pequeño ¹⁴⁶ .	ECA 1+

RECOMENDACIONES

Pregabalina se recomienda como tratamiento de primera línea en dolor neuropático postraumático.	B
Gabapentina se recomienda como tratamiento de primera línea en dolor neuropático postraumático.	B

Dolor neuropático periférico por atrapamiento

Solo hemos encontrado un ECA doble ciego que explorara el tratamiento del dolor neuropático periférico por atrapamiento usando los fármacos con indicación para el tratamiento del dolor neuropático. Se trata de un estudio de calidad 1- en pacientes con síndrome del túnel del carpo (Hui 2011)¹⁴⁸, en el que se comparó gabapentina con placebo. A las 8 semanas de tratamiento no hubo diferencias significativas en la severidad de los síntomas entre el uso de placebo y gabapentina. Se consideró que no hay suficiente evidencia como para hacer ninguna recomendación.

Resumen de la evidencia

La gabapentina no ha demostrado ser superior al placebo en el tratamiento del dolor neuropático periférico por atrapamiento secundario al síndrome del túnel del carpo¹⁴⁸.

ECA 1-

Otras neuropatías

Neuropatía alcohólica

No se han encontrado ECA doble ciego que exploraran el tratamiento de la neuropatía alcohólica con los fármacos con indicación para el tratamiento del dolor neuropático. Sí que hay estudios que han demostrado cierta eficacia del tratamiento con complejo vitamínico B, como se muestra en una revisión Cochrane sobre el uso de vitamina B en neuropatía periférica¹⁴⁹ basado en dos estudios de calidad 1-, o como se muestra en un estudio más reciente de calidad 1+ (Peters 2010)¹⁵⁰.

Resumen de la evidencia

El complejo vitamínico B es más eficaz que el placebo en el tratamiento de la neuropatía alcohólica^{149,150}.

MA 1+
ECA 1+

RECOMENDACIÓN

Se recomienda valorar el tratamiento con complejo vitamínico B en pacientes con neuropatía alcohólica.

B

Dolor neuropático periférico por fármacos

No se han encontrado ECA doble ciego que exploraran el tratamiento del dolor neuropático periférico inducido por fármacos (sin tener en cuenta la neuropatía secundaria a quimioterapia). Tampoco hemos encontrado ECA en revisiones recientes del tema¹⁵¹.

BLOQUE IV

Poblaciones especiales: niños y adolescentes, ancianos, embarazadas, pacientes polimedcados y pacientes con comorbilidades

Preguntas clínicas

¿Cuál es el tratamiento de elección del dolor neuropático periférico en niños y adolescentes, ancianos, mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, pacientes polimedcados y pacientes con comorbilidades?

Niños y adolescentes

No se han encontrado ECA que evalúen el tratamiento del dolor neuropático periférico en niños o adolescentes. Solo se han encontrado algunas revisiones que señalan estudios con casos clínicos aislados o series de casos¹⁵²⁻¹⁵⁴. Esto podría ser debido en parte a que muchas de las neuropatías observadas en el adulto, como la neuropatía diabética o la neuralgia postherpética, son raras en el niño. Los niños se ven afectados por otros síndromes dolorosos neuropáticos periféricos, como el dolor del miembro fantasma, o el dolor neuropático postraumático o postoperatorio¹⁵⁴.

- Antidepresivos tricíclicos:
 - Amitriptilina.
- Tratamientos tópicos:
 - Crema de capsaicina al 0,075%: indicada para alivio del dolor moderado a severo en la neuropatía diabética dolorosa que interfiera en las actividades diarias y que no haya respondido a otro tratamiento.
 - Parche de lidocaína al 5%: indicado para el alivio sintomático del dolor neuropático asociado a infección previa por herpes zóster (neuralgia postherpética).

Sin embargo, fuera de la ficha técnica también se usan con frecuencia anticonvulsivantes como gabapentina y pregabalina¹⁵².

Unas directrices de 2012 de la Organización Mundial de la Salud sobre el tratamiento farmacológico del dolor persistente en niños¹⁵⁴ considera que actualmente no es posible hacer recomendaciones a favor ni en contra del uso de antidepresivos tricíclicos ni de anticonvulsivantes como adyuvantes en el tratamiento del dolor neuropático en niños. Sin embargo, dada la experiencia de uso que existe con los antidepresivos tricíclicos en dolor neuropático, su amplia disponibilidad y su perfil conocido de efectos adversos parece que se inclina a su uso en niños frente a otras opciones.

Para niños pequeños que no puedan tragar existe la posibilidad de la administración de amitriptilina en solución oral o la opción del tratamiento tópico.

Resumen de la evidencia

No hay evidencia sólida disponible sobre el tratamiento del dolor neuropático periférico en niños.

RECOMENDACIÓN

A pesar de la falta de evidencia y de indicación en ficha técnica, en niños y adolescentes se recomiendan amitriptilina y tratamientos tópicos como primera línea de tratamiento.



Ancianos

No se han encontrado ECA que evalúen el tratamiento del dolor neuropático periférico, con tratamientos aprobados en España para el dolor neuropático, y realizados específicamente en pacientes ancianos. Se han considerado dos GPC para la elaboración de recomendaciones: las directrices de la *British Geriatrics Society* sobre el manejo del dolor en el paciente anciano, y las directrices de la *American Geriatrics Society* sobre el manejo farmacológico del dolor persistente en ancianos^{155,156}.

En ambas directrices se pone de manifiesto que existen cambios fisiológicos en pacientes ancianos que los hacen más propensos al desarrollo de efectos secundarios con cualquier tratamiento y a la aparición de interacciones.

En estas guías se indica que la administración del tratamiento por la vía tópica podría ser de elección en la población anciana por su mejor perfil de seguridad y menor capacidad de interacciones. Por ello se recomienda considerar el uso de parches de lidocaína, crema de capsaicina o parches de capsaicina al 8% teniendo en cuenta la posibilidad de reacciones locales.

El perfil de efectos secundarios de los antidepresivos tricíclicos, como retención urinaria, hipotensión postural y sedación (con riesgo de caídas), glaucoma o arritmias cardiacas, hace que no sea un grupo terapéutico recomendable en ancianos.

Los anticonvulsivantes como gabapentina o pregabalina se podrían tolerar mejor que los antidepresivos tricíclicos si se administran con precaución, iniciando a la menor dosis posible eficaz e incrementando la dosis según la tolerancia. Se recomienda ajustar la dosis de estos fármacos según la función renal y evaluar especialmente el riesgo de ataxia, sedación y edema.

También se puede considerar el uso de duloxetina, aunque las guías americanas recuerdan que tiene mucho riesgo de interacciones. Con el uso de duloxetina se recomienda monitorizar la tensión arterial y evaluar la posibilidad de mareo, problemas cognitivos o de memoria.

Sobre el uso de opioides en la población anciana, se recuerda que el tratamiento debe individualizarse y monitorizarse con cuidado para evaluar su eficacia y tolerancia. Se puede considerar el uso de tratamientos preventivos para evitar la aparición de los efectos adversos más habituales, por ejemplo considerando el uso de laxantes para evitar el estreñimiento.

Resumen de la evidencia

No hay evidencia sólida disponible sobre el tratamiento del dolor neuropático periférico en ancianos.	
---	--

RECOMENDACIONES

Los pacientes mayores son más susceptibles a los efectos adversos de los ADT y tienen más dificultad para tolerar las dosis terapéuticas, por lo que no se recomienda su uso. En caso de tener que utilizarlos, requieren dosis iniciales más bajas (la mitad o menos de la normal) y titulación más lenta.	✓
Se recomiendan gabapentina y pregabalina iniciando a dosis bajas en DN periférico en ancianos.	✓
Se recomienda tratamiento tópico para el tratamiento del DN periférico en el anciano como primera línea de tratamiento por su perfil de seguridad.	✓
En caso de usar duloxetina en ancianos recomendamos monitorizar la tensión arterial.	✓

Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia

Por motivos éticos no se realizan ECA en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia. Por ello, la información relativa a la seguridad de los fármacos en el embarazo o en el periodo de lactancia se obtienen principalmente de registros de casos y estudios de casos y controles, por lo que puede ser una información con un menor nivel de evidencia¹⁵⁷. La experiencia del uso de tratamientos para el dolor neuropático periférico en el embarazo y el periodo de lactancia proviene de pacientes con epilepsia o depresión. No se puede asegurar que ningún fármaco sea totalmente seguro. En caso de necesidad se recomienda usar el menor tiempo posible y a la menor dosis posible¹⁵⁷.

Para el desarrollo de recomendaciones en este apartado nos hemos apoyado en la ficha técnica de los medicamentos¹¹ y en algunas revisiones^{157,158}. No se ha incluido la nortriptilina al no tener esta indicación en la ficha técnica ni encontrar recomendaciones específicas en su uso en esta población.

Amitriptilina

- **Embarazo:** datos sobre su seguridad en el embarazo son controvertidos. Algunos datos sugieren una posible relación con defectos craneofaciales y de extremidades, pero otros estudios no han confirmado estos hallazgos. Si se administran durante el tercer trimestre se puede producir síndrome de abstinencia neonatal u otros efectos anticolinérgicos propios de estos fármacos. Por tanto, durante el embarazo utilizar solo si existe una clara relación beneficio/riesgo favorable, con un control ecográfico si se administra en el primer trimestre y especial atención del neonato, si se administra en el tercero. Clasificación según la Food and Drug Administration (FDA): primer trimestre C, tercer trimestre D.
- **Lactancia:** la amitriptilina se detecta en la leche materna. Debido a la posibilidad de que la amitriptilina cause reacciones adversas graves en los lactantes, la decisión de continuar o no con la lactancia o el tratamiento deberá hacerse teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la amitriptilina para la madre.

Gabapentina

- **Gestación:** no existen datos suficientes sobre la utilización de gabapentina para el dolor neuropático, en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad. Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. No debería utilizarse durante el embarazo. FDA: C.
- **Lactancia:** se excreta por la leche materna. Se desconoce el efecto sobre el lactante. Sopesar riesgo/beneficio.

Pregabalina

- **Gestación:** no existen datos suficientes sobre la utilización de pregabalina para el dolor neuropático, en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad. Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. No debería utilizarse durante el embarazo. FDA: C.
- **Lactancia:** se excreta por la leche. Evitar.

Duloxetina

- **Gestación:** no hay experiencia. Toxicidad embrionaria en animales. Su uso en el embarazo, especialmente en el tercer trimestre, puede producir hipertensión pulmonar persistente en el neonato. Su toma cerca del parto puede provocar la aparición de síndrome de retirada en el neonato. Evitar. FDA: C.
- **Lactancia:** se excreta por la leche. Evitar.

Tramadol

- **Embarazo:** no se dispone de pruebas suficientes acerca de la seguridad de tramadol en el embarazo humano. Por tanto, no debe usarse tramadol durante el embarazo. Administrado antes o durante el parto, tramadol no afecta la contractibilidad uterina. En el

neonato puede inducir alteraciones de la frecuencia respiratoria, que en general no tienen relevancia clínica. El uso crónico durante el embarazo puede dar lugar a síntomas de abstinencia neonatal. FDA: C.

- **Lactancia:** aproximadamente un 0,1% de la dosis materna se secreta a la leche. Se recomienda no administrar durante el período de lactancia. Tras la administración de una dosis única de tramadol, normalmente no es necesario interrumpir la lactancia.

Morfina

- **Embarazo:** la morfina debe evitarse en lo posible durante el embarazo. No es teratogénica, pero los hijos nacidos de madres con tratamiento crónico, pueden presentar síntomas de abstinencia. Durante el parto, no se recomienda su uso, ya que actúa sobre las contracciones uterinas, retrasándolo. Los recién nacidos, cuyas madres reciben opioides durante el parto, presentan signos de depresión respiratoria. FDA: C.
- **Lactancia:** se excreta por la leche. Evitar en lo posible.

Oxicodona

- **Embarazo:** no hay experiencia (evitar o sopesar riesgo/beneficio). No recomendado por el fabricante. La administración a largo plazo de oxicodona durante el embarazo puede causar síntomas de abstinencia en el recién nacido. Si se administra durante el parto, la oxicodona puede provocar depresión respiratoria en el recién nacido. Clasificado como FDA: B.
- **Lactancia:** se excreta por la leche. Evitar.

Crema de capsaicina 0,075%

- **Gestación:** No hay datos suficientes. Valorar riesgo/beneficio. Puede administrarse durante el embarazo según criterio médico. FDA: B.

- **Lactancia:** la cantidad teórica de capsaicina que puede recibir el lactante por la leche materna no es significativa y, teniendo en cuenta su baja toxicidad, puede considerarse improbable que la capsaicina pueda causar efectos adversos al mismo. Puede administrarse durante la lactancia según criterio médico.

Parche de capsaicina 8%

- **Embarazo:** no hay datos o estos son limitados, relativos al uso de capsaicina en mujeres embarazadas. Según la farmacocinética observada en seres humanos, que demuestra que la exposición sistémica a la capsaicina es baja y transitoria, la probabilidad de que el parche de capsaicina aumente el riesgo de anomalías del desarrollo cuando se administra a mujeres embarazadas es escasa. No obstante, se debe tener cuidado cuando se prescriba este medicamento a mujeres embarazadas. FDA: B.
- **Lactancia:** se desconoce si la capsaicina o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que capsaicina/metabolitos se excretan en la leche. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con el parche de capsaicina al 8%.

Parche lidocaína 5%

- **Gestación:** no hay datos suficientes. Valorar riesgo/beneficio. FDA: B.
- **Lactancia:** se excreta en leche materna en pequeñas cantidades. Precaución.

Resumen de la evidencia

No hay evidencia sólida disponible sobre el tratamiento del dolor neuropático periférico en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

RECOMENDACIÓN

Los tratamientos tópicos pueden ser una opción para el tratamiento del DN periférico en embarazadas (FDA categoría B).	✓
No se debe usar el parche de capsaicina 8% durante la lactancia.	✓

Pacientes polimedificados

Existe riesgo de interacciones con muchos de los tratamientos disponibles para el dolor neuropático^{157,159}. Sin embargo, no se han encontrado ECA que evalúen el tratamiento del dolor neuropático específicamente en pacientes polimedificados.

Las interacciones farmacocinéticas vienen determinadas principalmente por la vía de metabolización de los fármacos, aunque también hay factores genéticos que pueden influir en algunos medicamentos. Algunos medicamentos se metabolizan por el citocromo P450 (principalmente por las isoenzimas CYP3 A4 y CYP2D6), lo que hace que tengan mayor riesgo de interacciones. Hay otros que se metabolizan por la vía de la glucuronidación en los que el riesgo de interacciones es menor. Además hay medicamentos que pueden inhibir o inducir al citocromo P450 y por lo tanto alterar la farmacocinética de otros medicamentos que se metabolizan por esa vía.

Las interacciones mediadas por la isoenzima CYP3 A4 del citocromo P450 son predecibles en su mayoría por lo que se pueden evitar ajustando la dosis de fármacos. Sin embargo, las interacciones mediadas por la isoenzima CYP2D6 dependen de los medicamentos concurrentes y ciertos factores genéticos y no son tan predecibles. Hasta el 10% de la población tiene una predisposición a un metabolismo lento por la CYP2D6 y hasta el 7% tiene factores genéticos que los hace metabolizadores rápidos a través de esa enzima¹⁵⁹.

Además existe el riesgo de interacciones farmacodinámicas que básicamente vienen dadas por la posibilidad de efectos aditivos o sinérgicos, o en ocasiones antagonicos, entre medicamentos.

La amitriptilina y la nortriptilina se metabolizan por el CYP2D6, por lo que el riesgo de interacciones es alto con fármacos que se metabolizan por la misma vía y no es fácilmente predecible. Así, existe riesgo de interacciones relevantes con fármacos que se usan habitualmente en atención primaria como los antagonistas del calcio, estatinas, anticoagulantes orales, antidepresivos del grupo de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), como la fluoxetina, hipnóticos como el zolpidem, haloperidol, tratamientos anticonceptivos y tratamientos antirretrovirales para el VIH. Además sus efectos secundarios anticolinérgicos (sequedad de boca, estreñimiento, retención urinaria, visión borrosa, trastorno de acomodación) se pueden potenciar con el uso de otros fármacos con efectos anticolinérgicos, como el bromuro de ipratropio. El uso simultáneo de amitriptilina o nortriptilina, alcohol y otros depresores del sistema nervioso central, puede dar lugar a una grave potenciación de los efectos depresores.

Conviene destacar las posibles interacciones de los antidepresivos tricíclicos con otros fármacos usados en el tratamiento de las neuropatías. La combinación de amitriptilina con fármacos potenciadores de la serotonina, como la duloxetina y venlafaxina, los ISRS, o el tramadol y otros opioides¹⁶⁰, puede dar lugar a un síndrome serotoninérgico caracterizado por alteraciones del conocimiento, del comportamiento, de las funciones del sistema nervioso autónomo y de la actividad neuromuscular, y acatisia. El uso de amitriptilina y gabapentina, pregabalina u opioides puede potenciar efectos secundarios como el mareo, la somnolencia o la dificultad para concentrarse.

Gabapentina y pregabalina se eliminan sin metabolizar por orina, por ello el riesgo de interacciones farmacocinéticas es mínimo. La morfina tampoco sufre apenas metabolización por el citocromo P450, por lo que también el riesgo de interacciones es bajo, salvo la posibilidad de potenciar los efectos sobre el sistema nervioso central de otros fármacos. Sin embargo, oxicodona y tramadol sí que se metabolizan por el citocromo, por lo que sí que existe un riesgo mayor de interacciones. En el caso de tramadol, destaca su interacción con anticoagulantes

orales anti-vitamina K que se puede asociar a un riesgo incrementado de hemorragia.

Duloxetina y venlafaxina son inhibidores de recaptación de noradrenalina y serotonina y por ello hay que tener en cuenta la posible interacción con otros fármacos que actúan inhibiendo la recaptación de serotonina, como la amitriptilina, los ISRS, o los opioides, por el riesgo ya mencionado de desencadenar un síndrome serotoninérgico¹⁶⁰. Duloxetina también puede aumentar los niveles de fármacos metabolizados predominantemente por el CYP2D6. Especial precaución merecen aquellos que tengan un estrecho índice terapéutico como flecainida, propafenona o metoprolol. También puede aumentar el INR en uso conjunto con warfarina. Venlafaxina también interfiere con anticoagulantes anti-vitamina K y con antiinflamatorios no esteroideos. En ambos casos puede aumentar el riesgo de hemorragia.

Desvenlafaxina, a diferencia de venlafaxina y duloxetina, no es sustrato ni inhibidor relevante del CYP2D6¹⁶¹, lo que limita el riesgo de interacciones farmacocinéticas y los potenciales problemas de tolerabilidad asociados cuando se administra con fármacos que sean inhibidores moderados o potentes del CYP2D6 o con otros sustratos de esta isoenzima.

Respecto a los tratamientos tópicos, el parche de lidocaína al 5% no se asocia con niveles significativos de lidocaína sistémica y por lo tanto el riesgo de interacciones es bajo. Sin embargo, hay que tener precaución en pacientes que estén recibiendo lidocaína por otras vías o fármacos antiarrítmicos, especialmente pacientes con insuficiencia hepática por la dificultad de metabolizar la lidocaína. No hay interacciones clínicas significativas conocidas con el uso de capsaicina tópica, ni con la crema al 0,075% ni con el parche al 8%.

Resumen de la evidencia

No hay evidencia sólida disponible sobre el tratamiento del dolor neuropático periférico en pacientes polimedcados.

RECOMENDACIÓN

<p>El tratamiento tópico puede ser considerado en pacientes polimedcados por su bajo nivel de posibles interacciones.</p>	√
<p>En pacientes polimedcados se recomienda evitar el empleo de antidepresivos tricíclicos y duloxetina por el alto riesgo de interacciones farmacológicas.</p>	√
<p>En pacientes polimedcados se recomienda el empleo de gabapentina, pregabalina y opioides.</p>	√
<p>En pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales anti-vitamina K se recomienda una estrecha monitorización de signos y síntomas de sangrado cuando se empleen antidepresivos tricíclicos, venlafaxina y duloxetina.</p>	√
<p>En pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales anti-vitamina K se recomienda evitar la administración de tramadol.</p>	√
<p>En pacientes que reciben tratamiento con ISRS se recomienda evitar la administración de antidepresivos tricíclicos, venlafaxina, duloxetina y opioides por el riesgo de síndrome serotoninérgico.</p>	√

Pacientes con comorbilidades

Como con el resto de apartados de este bloque, no hay ECA en pacientes con comorbilidades como insuficiencia renal o hepática, pues son pacientes expresamente excluidos de los ensayos clínicos. Las recomendaciones se basan en las fichas técnicas de los medicamentos y en opinión de expertos. En el caso de la recomendación de evitar antidepresivos en caso de ideación suicida se ha usado una revisión específica¹⁶².

Pacientes con insuficiencia renal

La amitriptilina y la nortriptilina se metabolizan por la vía hepática, pero sus metabolitos lo hacen por la vía renal, por lo que algunos autores recomiendan comenzar a dosis bajas en casos de insuficiencia renal e ir aumentando la dosis con precaución¹⁵⁷.

La gabapentina y la pregabalina se eliminan sin metabolizar por el riñón. Por ello requieren ajustes de dosis en pacientes con deterioro de la función renal.

La mayoría de los opioides (incluyendo la morfina, la oxycodona y el tramadol) también se eliminan por la vía renal y requieren ajustes de dosis.

La duloxetina no precisa ajustes de dosis con aclaramientos de creatinina mayores de 30 ml/min. Con aclaramientos de creatinina < 30 ml/min se recomienda evitar.

Los tratamientos tópicos (crema de capsaicina al 0,075%, parche de capsaicina al 8%, o parche de lidocaína) no requieren ajuste de dosis en casos de insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia hepática

El deterioro de la función hepática afecta principalmente a los opioides. El aclaramiento de la morfina puede reducirse un 25% o más en casos de insuficiencia hepática, y además puede precipitar la encefalopatía hepática. Por ello se recomienda disminuir la dosis habituales.

Para la oxidona se recomienda iniciar con un 33-50% de la dosis habitual e ir subiendo la dosis cuidadosamente. También podría ser preciso alargar el intervalo de administración. Igualmente, en el caso del tramadol se recomienda disminuir la dosis a 50 mg/12 h con el uso de la formulación de liberación normal. Se recomienda evitar las fórmulas de liberación retardada de tramadol, especialmente si el paciente tiene un Child-Pugh C.

El uso de amitriptilina y nortriptilina no requiere precauciones especiales en caso de insuficiencia hepática, aunque la ficha técnica recomienda utilizar con precaución.

La gabapentina y la pregabalina se eliminan sin modificar por el riñón, por lo que no requieren ajustes de dosis en casos de insuficiencia hepática.

Desvenlafaxina sería de más fácil manejo y probablemente conllevaría menor riesgo en pacientes con alteraciones de la función hepática, pacientes con alcoholismo o aquellos que reciben fármacos hepatotóxicos. En este sentido, la ficha técnica de desvenlafaxina¹⁴⁸ establece que no es necesario el ajuste de la dosis de desvenlafaxina en pacientes con insuficiencia hepática. Por el contrario, la ficha técnica de venlafaxina recomienda una reducción del 50% de la dosis del fármaco en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, dado el aumento de exposición al fármaco en estos pacientes, y utilizarla con precaución, considerando una reducción de la dosis incluso superior al 50% en pacientes con insuficiencia hepática grave. La utilización de duloxetina está contraindicada en pacientes con enfermedades hepáticas que produzcan insuficiencia hepática, y se recomienda utilizarla con precaución en pacientes que reciban otros medicamentos que puedan causar daño hepático.

También se debe evitar el uso del parche de lidocaína en pacientes con insuficiencia hepática importante, pues teóricamente podría existir un aumento de la concentración plasmática. Por el contrario, la capsaicina en crema o en parches no requiere ajustes en estos pacientes.

Pacientes con cardiopatías y enfermedades respiratorias

Los antidepresivos tricíclicos se han asociado con un incremento del riesgo de eventos cardiovasculares¹⁵⁹. También pueden provocar arritmias, taquicardia sinusal y prolongación del tiempo de conducción, especialmente cuando se administran a dosis altas. Están contraindicados en casos de infarto agudo de miocardio reciente. Deberán evitarse o vigilarse cuidadosamente en los pacientes con trastornos cardiovasculares, así como en los pacientes hipertiroideos.

Gabapentina y pregabalina pueden causar edema periférico y ganancia de peso, lo que puede dificultar la evaluación de pacientes con insuficiencia cardíaca o enfermedades vasculares periféricas.

Los opioides se pueden asociar a depresión respiratoria, especialmente en pacientes ancianos, por lo que se deben usar con precaución en pacientes con cardiopatías o enfermedades respiratorias. En este sentido, tramadol podría ser la opción más segura entre los opioides por su menor potencial de depresión respiratoria.

La lidocaína tópica no debería producir niveles en sangre suficientes como para tener toxicidad cardiovascular, aunque en su ficha técnica se recomienda usar con precaución en insuficiencia cardíaca grave¹⁴⁹. La capsaicina tópica también es segura, aunque la aplicación del parche al 8% podría asociarse a un aumento transitorio de la tensión arterial por las molestias locales que se pueden asociar a su aplicación.

Pacientes con trastornos cerebrales o cerebrovasculares

Los antidepresivos tricíclicos se pueden asociar a trastornos de memoria o déficits cognitivos y, además, pueden disminuir el umbral para el desarrollo de crisis comiciales en población vulnerable. Gabapentina, pregabalina y duloxetina también pueden producir somnolencia y mareo. Se han descrito casos de crisis convulsivas tras una retirada brusca del tratamiento con gabapentina o pregabalina. También los opioides se asocian con frecuencia a síntomas a nivel del sistema nervioso central.

Por el contrario, la presencia de trastornos cerebrales o cerebrovascu-

lares no afecta la eficacia ni la tolerabilidad de los tratamientos tópicos como los parches de lidocaína, la capsaicina en crema o los parches de capsaicina al 8%.

En la Tabla 7 se resumen las recomendaciones de tratamiento en caso de comorbilidades y los tratamientos a evitar en estos pacientes⁹⁶.

Pacientes con otras comorbilidades

Los tratamientos de elección y los tratamientos no recomendados en otras comorbilidades se resumen en la Tabla 7.

Resumen de la evidencia

No hay evidencia sólida disponible sobre el tratamiento del dolor neuropático periférico en pacientes con comorbilidades.	
---	--

RECOMENDACIONES EN PACIENTES CON DOLOR NEUROPÁTICO PERIFÉRICO Y COMORBILIDADES

En pacientes con insuficiencia renal se recomiendan los tratamientos tópicos por no precisar ajuste de dosis.	✓
En pacientes con insuficiencia hepática se recomienda el uso de gabapentina y pregabalina para el tratamiento del DN periférico.	
En pacientes con insuficiencia hepática se recomienda el uso de gabapentina y pregabalina para el tratamiento del DN periférico.	
En pacientes con insuficiencia hepática se recomienda disminuir la dosis de todos los opioides para el tratamiento del DN periférico.	

<p>En pacientes con insuficiencia hepática se recomienda el uso de crema de capsaicina al 0,075% o de parche de capsaicina al 8% para el tratamiento del DN periférico.</p>	
<p>En pacientes con insuficiencia hepática se recomienda evitar la administración de duloxetina.</p>	
<p>En pacientes con enfermedades cardiacas no se recomienda el uso de ADT.</p>	
<p>En pacientes con hipertensión arterial se recomienda evitar el empleo de antidepresivos tricíclicos.</p>	
<p>En pacientes con hipotensión ortostática se recomienda evitar la utilización de antidepresivos tricíclicos.</p>	
<p>En pacientes con inestabilidad de la marcha se recomienda evitar asociaciones que puedan potenciar sus efectos secundarios a nivel del sistema nervioso central.</p>	
<p>En pacientes con riesgo de depresión respiratoria se recomienda evitar el empleo de opioides y se recomienda el uso de tratamientos tópicos.</p>	
<p>En pacientes con enfermedades respiratorias, en caso de necesitar un opioide, se recomienda el uso de tramadol.</p>	
<p>En pacientes con trastornos del ritmo cardiaco se recomiendan tratamientos tópicos con crema de capsaicina al 0,075% o parche de capsaicina al 8%.</p>	

En pacientes con glaucoma se recomienda evitar el empleo de antidepresivos tricíclicos.	
En pacientes con disfunción eréctil se recomienda usar tratamientos tópicos si es posible.	
En pacientes con hiperplasia benigna de próstata se recomienda evitar el empleo de antidepresivos tricíclicos.	
En pacientes obesos se puede valorar el uso de duloxetina como tratamiento de primera línea porque no produce ganancia ponderal.	
En pacientes con ideación suicida se recomienda evitar la utilización de antidepresivos tricíclicos.	
En pacientes con ansiedad se recomienda evitar la utilización de opioides.	
Se recuerda que los fármacos con acción central pueden tener una influencia importante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, lo que hay que tener en cuenta a la hora de su prescripción.	

BLOQUE V

Criterios derivados desde Atención Primaria a las Unidades del Dolor

Preguntas clínicas

- ¿Qué criterios derivados generales pueden aplicarse desde Atención Primaria para remitir pacientes a las Unidades del Dolor?
- ¿Cuál es la interrelación entre los profesionales de Atención Primaria y las Unidades del Dolor?
- ¿Qué actitudes deben tomar los profesionales de Atención Primaria y las Unidades del Dolor para una adecuada coordinación?
- ¿Hay algoritmos de tratamiento del dolor neuropático periférico? ¿Hay un algoritmo derivativo desde AP a las Unidades del Dolor?

La elaboración de estos apartados se basa en la opinión de expertos.

Criterios de derivación desde Atención Primaria a las Unidades del Dolor

Los criterios de derivación deben adaptarse a las especificidades organizativas de cada área de salud y de cada UTD¹⁶³. Cualquier paciente con DOLOR CRÓNICO DIAGNOSTICADO DE DOLOR NEUROPÁTICO PERIFÉRICO NO CONTROLADO, que el médico de Atención Primaria estime oportuno, puede ser remitido o consultado telefónicamente. La remisión debe cumplir una normativa imprescindible:

- 1 . Diagnóstico adecuado de dolor neuropático periférico.
- 2 . Agotamiento o falta de respuesta a fármacos de primera y segunda línea en DN, considerando el uso de opioides mayores o la asociación de estos con un gabapentinoide, siendo individualizado en cada paciente y en cada patología, por lo que se recomienda que el paciente sea valorado en la UTD.

3. Prioridad para casos de dolor rebelde, sin respuesta analgésica tras un periodo adecuado de tratamiento, citado entre 3-6 meses.
4. Si, al cabo de 3 meses de tratamiento y seguimiento adecuado con un plan integral de tratamiento, la intensidad del dolor y/o funcionalidad no se han alcanzado los objetivos, debe considerarse como un cuadro de dolor crónico de difícil control, tributario de interconsulta (telefónica/presencial) a la UTD¹⁶⁴. En el caso de uso de dosis superiores a 90 mg/día de morfina o dosis equianalgésicas de otros opioides mayores con dolor de difícil control, se recomienda una cita en la UTD en un plazo inferior a 1 mes. En caso de ser necesaria la rotación/cambio de opioides por aparición de efectos adversos del sistema nervioso central se recomienda una cita en la UTD en un plazo inferior a 48 horas.

Algunas recomendaciones a la hora de derivar son las siguientes:

1. Hay que dar prioridad en la citación a pacientes complicados:
 - Con alergias a gran cantidad de fármacos, incluidos los analgésicos.
 - Pacientes con gran ingesta de analgésicos.
 - Pacientes donde no esté aconsejado el empleo de analgésicos por las enfermedades concomitantes del mismo, con el objetivo de valorar otras alternativas antiálgicas (aplicación de técnicas invasivas).
 - Antecedentes de toxicomanía con dolor intenso.
2. Las Unidades del Dolor no son servicios de urgencias, salvo excepciones, trabajando habitualmente con cita previa. Deberá evitarse la remisión urgente del paciente y familiar. Esto evitará conflictos entre profesionales, así como frustraciones y traslados innecesarios de pacientes.
3. Se recomienda dar información desde Atención Primaria al pa-

ciente, presentando la UTD como una forma integral de abordaje, evitando que el paciente suponga expectativas excesivas o desesperanza (última posibilidad de mejora). Se debe explorar cualquier prejuicio o preocupación que el paciente pudiera tener con relación a la derivación a la UTD, de la forma más abierta y directa posible¹⁶³.

- 4 . Se acompañará del informe preceptivo, donde se haga constar la causa primaria del dolor y los tratamientos empleados previamente. La derivación debe constar de:
 - Los datos clínicos relevantes con relación al dolor.
 - Tiempo de evolución del plan terapéutico: intervenciones realizadas y plan individualizado de enfermería.
 - Valoración de la intensidad del dolor y funcionalidad con los resultados de las herramientas utilizadas.
- 5 . Con la primera visita acudirá personalmente el paciente aquejado del dolor (salvo casos excepcionales), no bastando la presencia exclusivamente del familiar o allegado, si bien en las revisiones sucesivas, podría no ser necesaria la remisión del mismo. Esto sucederá sin menoscabo de la interrelación necesaria entre Atención Primaria-UTD, colaborando en los planes terapéuticos, lo que evitará visitas a urgencias y revisiones innecesarias en la UTD.
- 6 . El paciente debe ser atendido en la UTD en estrecha coordinación con su médico / personal de enfermería de Atención Primaria. El «plan de acción compartida» entre Atención Primaria y la UTD, instrumento desarrollado en la unidad de pacientes pluripatológicos, se activará por acuerdo entre los responsables del paciente en atención primaria y en la UTD cuando el paciente necesite la intervención conjunta de ambos para el control clínico del dolor¹⁶³.

Interrelación entre los profesionales de Atención Primaria y las Unidades del Dolor

El especialista de la Unidad del Dolor colaborará con el apoyo y asesoramiento a los profesionales de Atención Primaria en el tratamiento analgésico (sobre todo si son opioides potentes).

La podemos fijar en tres niveles:

1º) Promover la actuación por procesos asistenciales integrados, donde el núcleo es el paciente, y se delimitan las competencias de los profesionales en cada situación clínica:

- Criterios de derivación de Atención Primaria a las UTD.
- Algoritmo de decisiones en cuadros álgidos importantes (clínica, pruebas diagnósticas...)
- Manejo conjunto de opioides en pacientes con dolor difícil.

2º) Creación de vías clínicas de comunicación efectivas y eficaces, entre ambos profesionales (teléfono, correo electrónico, etc...):

- En ocasiones puede bastar una consulta telefónica, sin necesidad de remitir el paciente, sobre todo cuando ya se haya implantado el tratamiento analgésico previamente en la Unidad del Dolor y el paciente o familiares tengan dificultad para asistir a la consulta del especialista.
- Otras veces, el médico de Atención Primaria solamente querrá remitir al paciente con la finalidad de consultar y asegurar la exactitud de un tratamiento analgésico pautado por él mismo, con el objetivo de seguirlo a domicilio.

Actitudes que deben tomar los profesionales de Atención Primaria y las Unidades del Dolor para una adecuada coordinación

Para una correcta relación entre los dos niveles asistenciales las actitudes del médico de Atención Primaria son las siguientes:

- El médico de Atención Primaria debe supervisar el tratamiento prescrito por la UTD, identificando la posible aparición de efectos secundarios y la presentación de tolerancia con los opioides.
- Modificar el tratamiento ante la aparición de efectos adversos u otros problemas que surjan al paciente con el tratamiento, de forma colaborativa y coordinada con la UTD.
- Valorar periódicamente el dolor del paciente.
- Explicar al paciente y familiares las dudas que hayan surgido con la terapia analgésica prescrita por las UTD.
- Informar a las UTD de los cambios surgidos en la enfermedad y el tratamiento del paciente.
- Adiestrar y aleccionar a los familiares de forma coordinada con la UTD en la implicación y administración de los tratamientos en el domicilio, principalmente en los dolores crónicos.
- Considerar a las UTD como una herramienta de apoyo y orientación en el manejo de los cuadros álgidos más rebeldes.

Por su parte, las actitudes del profesional de la Unidad del Dolor son las siguientes:

- Debe informar al correspondiente profesional de Atención Primaria del proceso patológico, junto a un diagnóstico y las pruebas más relevantes utilizadas para ello (si las hay).
- A petición del profesional de medicina de Atención Primaria, informará del pronóstico aproximado y las posibles alternativas contra el dolor.

- Facilitar por escrito el tratamiento analgésico a realizar por el paciente.
- Dicho tratamiento será evaluado por el profesional de Atención Primaria, ya que este tiene una visión más globalizada de la problemática del paciente.
- Adecuar la terapia analgésica al medio de Atención Primaria (extra-hospitalario y domiciliario).
- Realizar protocolos en dolor conjuntamente y a demanda del profesional médico de Atención Primaria.
- Establecer los medios de comunicación y colaboración eficaces para dar respuesta a las demandas de los profesionales en tiempo adecuado, según la situación del área sanitaria.

En la Tabla 8 se resume el algoritmo analgésico en dolor neuropático periférico en Atención Primaria, y en la Tabla 9 el flujo de pacientes desde Atención Primaria a las Unidades del Dolor.

Bibliografía

1. Treede R-D, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008;70(18):1630-5.
2. Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain*. 2008;136(3):380-7.
3. Schmader KE. Epidemiology and impact on quality of life of postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy. *Clin J Pain*. 2002;18(6):350-4.
4. Doth AH, Hansson PT, Jensen MP, Taylor RS. The burden of neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis of health utilities. *Pain*. 2010;149(2):338-44.
5. Wilson KG, Eriksson MY, D'Eon JL, Mikail SF, Emery PC. Major depression and insomnia in chronic pain. *Clin J Pain*. 2002;18(2):77-83.
6. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, Baron R, Gourlay GK, Haanpää ML, et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(3 Suppl):S3-14.
7. Pérez C, Saldaña MT, Navarro A, Vilardaga I, Rejas J. Prevalence and characterization of neuropathic pain in a primary-care setting in Spain: a cross-sectional, multicentre, observational study. *Clin Drug Investig*. 2009;29(7):441-50.
8. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol*. 2010;9(8):807-19.
9. IASP Subcommittee on Taxonomy 1986. Classification of chronic pain. [citado 8 de abril de 2015]. Recuperado a partir de: <http://www.iasp-pain.org/files/Content/ContentFolders/Publications2/FreeBooks/Classification-of-Chronic-Pain.pdf>

10. Dworkin RH. An overview of neuropathic pain: syndromes, symptoms, signs, and several mechanisms. *Clin J Pain*. 2002;18(6):343-9.
11. AEMPS - Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA) - Buscador principal [Internet]. [citado 20 de noviembre de 2014]. Recuperado a partir de: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
12. National Institute for Health and Care Excellence. Neuropathic pain - pharmacological management: The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. [citado 2 de agosto de 2015]. Recuperado a partir de: <http://guidance.nice.org.uk/CG/Wave0/629>
13. Manual Metodológico de elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. [citado 23 de octubre de 2014]. Recuperado a partir de: <http://portal.guiasalud.es/emanuales/elaboracion/index-02.html>
14. Osteba. Protocolos de búsqueda bibliográfica. [citado 23 de octubre de 2014]. Recuperado a partir de: http://www.osakidetza.euskadi.net/contenidos/informacion/osteba_formacion/es_osteba/adjuntos/bibliografia.pdf
15. Etxeberria, A; Rotaeché, R; Lekue, I; Callén, B.; Merino, M.; Villar, M et al: Descripción de la metodología de elaboración-adaptación-actualización empleada en la Guía de Práctica Clínica sobre asma de la CAPV. Proyecto de Investigación Comisionada. Vitoria-Gasteiz. Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco, 2005. Informe nº: Osteba D-05-03.
16. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;14(2):162-73.
17. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Stannard C, Aldington D, Cole P, et al. Buprenorphine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;9:CD011603.

18. Simpson DM, Messina J, Xie F, Hale M. Fentanyl buccal tablet for the relief of breakthrough pain in opioid-tolerant adult patients with chronic neuropathic pain: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther.* 2007;29(4):588-601.
19. Moore RA, Chi C-C, Wiffen PJ, Derry S, Rice ASC. Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;10:CD010902.
20. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 50: A guideline developer's handbook. [citado 24 de octubre de 2014]. Recuperado a partir de: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/index.html>
21. Consorcio AGREE. Instrumento AGREE II instrumento para la evaluación de guías de práctica clínica. [citado 23 de octubre de 2014]. Recuperado a partir de: http://www.osakidetza.euskadi.net/contenidos/informacion/osteba_publicaciones/es_osteba_adjuntos/Spanish-AGREE-II.pdf
22. Critical Appraisal Skills Programme Español (CASPe) Parrillas para la lectura crítica. [citado 12 de noviembre de 2014]. Recuperado a partir de: <http://www.redcaspe.org/herramientas>
23. Bril V, England J, Franklin GM, Backonja M, Cohen J, Del Toro D, et al. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *PM R.* 2011;3(4):345-52, 352-21.
24. Moore RA, Derry S, Aldington D, Cole P, Wiffen PJ. Amitriptyline for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;7:CD008242.
25. Derry S, Wiffen PJ, Aldington D, Moore RA. Nortriptyline for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;1:CD011209.

26. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain: a Cochrane review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(12):1372-3.
27. Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, Toelle T, Rice ASC. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;4:CD007938.
28. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(3):CD007076.
29. Lunn MPT, Hughes RAC, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;1:CD007115.
30. Gallagher HC, Gallagher RM, Butler M, Buggy DJ, Henman MC. Venlafaxine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;8:CD011091.
31. Derry S, Moore RA. Topical capsaicin (low concentration) for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;9:CD010111.
32. Hollingshead J, Dühmke RM, Cornblath DR. Tramadol for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(3):CD003726.
33. McNicol ED, Midbari A, Eisenberg E. Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;8:CD006146.
34. Gaskell H, Moore RA, Derry S, Stannard C. Oxycodone for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;6:CD010692.
35. Chaparro LE, Wiffen PJ, Moore RA, Gilron I. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;7:CD008943.
- 36.

37. Max MB, Lynch SA, Muir J, Shoaf SE, Smoller B, Dubner R. Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med*. 1992;326(19):1250-6.
38. Max MB, Culnane M, Schafer SC, Gracely RH, Walther DJ, Smoller B, et al. Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. *Neurology*. 1987;37(4):589-96.
39. Turkington RW. Depression masquerading as diabetic neuropathy. *JAMA J Am Med Assoc*. 1980;243(11):1147-50.
40. Vrethem M, Boivie J, Arnqvist H, Holmgren H, Lindström T, Thorell LH. A comparison a amitriptyline and maprotiline in the treatment of painful polyneuropathy in diabetics and nondiabetics. *Clin J Pain*. 1997;13(4):313-23.
41. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, Schwartz SL, Fonseca V, Hes M, et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1998;280(21):1831-6.
42. Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(3):CD007938.
43. Gorson KC, Schott C, Herman R, Ropper AH, Rand WM. Gabapentin in the treatment of painful diabetic neuropathy: a placebo controlled, double blind, crossover trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;66(2):251-2.
44. Pérez HE, Sánchez GF. Gabapentin therapy for diabetic neuropathic pain. *Am J Med*. 2000;108(8):689.
45. Sandercock D, Cramer M, Wu J, Chiang Y-K, Biton V, Heritier M. Gabapentin extended release for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: efficacy and tolerability in a double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Diabetes Care*. 2009;32(2):e20.
46. Simpson DA. Gabapentin and venlafaxine for the treatment of painful diabetic neuropathy. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2001;3(2):53-62.

47. Rauck R, Makumi CW, Schwartz S, Graff O, Meno-Tetang G, Bell CF, et al. A randomized, controlled trial of gabapentin enacarbil in subjects with neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy. *Pain Pract.* 2013;13(6):485-96.
48. Sandercock D, Cramer M, Biton V, Cowles VE. A gastroretentive gabapentin formulation for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: efficacy and tolerability in a double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012;97(3):438-45.
49. Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Weaver DF, Houlden RL. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med.* 2005;352(13):1324-34.
50. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. En: The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2009 [citado 25 de febrero de 2016]. Recuperado a partir de: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007076.pub2>
51. Arezzo JC, Rosenstock J, Lamoreaux L, Pauer L. Efficacy and safety of pregabalin 600 mg/d for treating painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind placebo-controlled trial. *BMC Neurol.* 2008;8:33.
52. Freynhagen R, Strojek K, Griesing T, Whalen E, Balkenohl M. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. *Pain.* 2005;115(3):254-63.
53. Lesser H, Sharma U, LaMoreaux L, Poole RM. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology.* 2004;63(11):2104-10.

54. Richter RW, Portenoy R, Sharma U, Lamoreaux L, Bockbrader H, Knapp LE. Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo-controlled trial. *J Pain*. 2005;6(4):253-60.
55. Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux L, Sharma U. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pain*. 2004;110(3):628-38.
56. Tölle T, Freynhagen R, Versavel M, Trostmann U, Young JP Jr. Pregabalin for relief of neuropathic pain associated with diabetic neuropathy: a randomized, double-blind study. *Eur J Pain*. 2008;12(2):203-13.
57. Satoh J, Yagihashi S, Baba M, Suzuki M, Arakawa A, Yoshiyama T, et al. Efficacy and safety of pregabalin for treating neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy: a 14 week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabet Med*. 2011;28(1):109-16.
58. Guan Y, Ding X, Cheng Y, Fan D, Tan L, Wang Y, et al. Efficacy of pregabalin for peripheral neuropathic pain: results of an 8-week, flexible-dose, double-blind, placebo-controlled study conducted in China. *Clin Ther*. 2011;33(2):159-66.
59. Raskin J, Pritchett YL, Wang F, D'Souza DN, Waninger AL, Iyengar S, et al. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med*. 2005;6(5):346-56.
60. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain*. 2005;116(1-2):109-18.
61. Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN, Waninger A, Tran P, Iyengar S, et al. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology*. 2006;67(8):1411-20.

62. Yasuda H, Hotta N, Nakao K, Kasuga M, Kashiwagi A, Kawamori R. Superiority of duloxetine to placebo in improving diabetic neuropathic pain: Results of a randomized controlled trial in Japan: Duloxetine vs. placebo in Japanese DNP. *J Diabetes Investig.* 2011;2(2):132-9.
63. Gao Y, Ning G, Jia W-P, Zhou Z-G, Xu Z-R, Liu Z-M, et al. Duloxetine versus placebo in the treatment of patients with diabetic neuropathic pain in China. *Chin Med J (Engl).* 2010;123(22):3184-92.
64. Rowbotham MC, Arslanian A, Nothaft W, Duan WR, Best AE, Pritchett Y, et al. Efficacy and safety of the $\alpha 4\beta 2$ neuronal nicotinic receptor agonist ABT-894 in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain.* 2012;153(4):862-8.
65. Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR, Lei D. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Pain.* 2004;110(3):697-706.
66. Sindrup SH, Bach FW, Madsen C, Gram LF, Jensen TS. Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology.* 2003;60(8):1284-9.
67. Yucel A, Ozyalcin S, Koknel Talu G, Kiziltan E, Yucel B, Andersen OK, et al. The effect of venlafaxine on ongoing and experimentally induced pain in neuropathic pain patients: a double blind, placebo controlled study. *Eur J Pain Lond Engl.* 2005;9(4):407-16.
68. Simpson DA. Gabapentin and venlafaxine for the treatment of painful diabetic neuropathy. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2001;3(2):53-62.
69. Allen R, Sharma U, Barlas S. Clinical experience with desvenlafaxine in treatment of pain associated with diabetic peripheral neuropathy. *J Pain Res.* 2014;7:339-51.

70. A Study to Evaluate Efficacy and Safety of a Single Application of Capsaicin 8% Transdermal Delivery System Compared to Placebo in Reducing Pain Intensity in Subjects With Painful Diabetic Peripheral Neuropathy (PDPN) - Study Results - ClinicalTrials.gov [Internet]. [citado 7 de febrero de 2016]. Recuperado a partir de: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01533428?term=NCT01533428&rank=1>
71. European Medicines Agency - Find medicine - Qutenza. [citado 9 de febrero de 2016]. Recuperado a partir de: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000909/human_med_001008.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
72. Effect of treatment with capsaicin on daily activities of patients with painful diabetic neuropathy. Capsaicin Study Group. *Diabetes Care*. 1992;15(2):159-65.
73. Low PA, Opfer-Gehrking TL, Dyck PJ, Litchy WJ, O'Brien PC. Double-blind, placebo-controlled study of the application of capsaicin cream in chronic distal painful polyneuropathy. *Pain*. 1995;62(2):163-8.
74. Basha KM, Whitehouse FW. Capsaicin: a therapeutic option for painful diabetic neuropathy. *Henry Ford Hosp Med J*. 1991;39(2):138-40.
75. Treatment of painful diabetic neuropathy with topical capsaicin. A multicenter, double-blind, vehicle-controlled study. The Capsaicin Study Group. *Arch Intern Med*. 1991;151(11):2225-9.
76. Scheffler NM, Sheitel PL, Lipton MN. Treatment of painful diabetic neuropathy with capsaicin 0.075%. *J Am Podiatr Med Assoc*. 1991;81(6):288-93.
77. Tandan R, Lewis GA, Krusinski PB, Badger GB, Fries TJ. Topical capsaicin in painful diabetic neuropathy. Controlled study with long-term follow-up. *Diabetes Care*. 1992;15(1):8-14.

78. Harati Y, Gooch C, Swenson M, Edelman S, Greene D, Raskin P, et al. Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology*. 1998;50(6):1842-6.
79. Sindrup SH, Madsen C, Brøsen K, Jensen TS. The effect of tramadol in painful polyneuropathy in relation to serum drug and metabolite levels. *Clin Pharmacol Ther*. 1999;66(6):636-41.
80. Freeman R, Raskin P, Hewitt DJ, Vorsanger GJ, Jordan DM, Xiang J, et al. Randomized study of tramadol/acetaminophen versus placebo in painful diabetic peripheral neuropathy. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(1):147-61.
81. Gimbel JS, Richards P, Portenoy RK. Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2003;60(6):927-34.
82. Watson CPN, Moulin D, Watt-Watson J, Gordon A, Eisenhoffer J. Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain*. 2003;105(1-2):71-8.
83. Watson CP, Babul N. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: a randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology*. 1998;50(6):1837-41.
84. Schwartz S, Etropolski M, Shapiro DY, Okamoto A, Lange R, Haussler J, et al. Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(1):151-62.
85. Vinik AI, Shapiro DY, Rauschkolb C, Lange B, Karcher K, Pennett D, et al. A randomized withdrawal, placebo-controlled study evaluating the efficacy and tolerability of tapentadol extended release in patients with chronic painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care*. 2014;37(8):2302-9.

86. Biesbroeck R, Bril V, Hollander P, Kabadi U, Schwartz S, Singh SP, et al. A double-blind comparison of topical capsaicin and oral amitriptyline in painful diabetic neuropathy. *Adv Ther.* 1995;12(2):111-20.
87. Morello CM, Leckband SG, Stoner CP, Moorhouse DF, Sahagian GA. Randomized double-blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain. *Arch Intern Med.* 1999;159(16):1931-7.
88. Moore RA, Derry S, Aldington D, Cole P, Wiffen PJ. Amitriptyline for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:CD008242.
89. Bansal D, Bhansali A, Hota D, Chakrabarti A, Dutta P. Amitriptyline vs. pregabalin in painful diabetic neuropathy: a randomized double blind clinical trial. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* 2009;26(10):1019-26.
90. Kaur H, Hota D, Bhansali A, Dutta P, Bansal D, Chakrabarti A. A comparative evaluation of amitriptyline and duloxetine in painful diabetic neuropathy: a randomized, double-blind, cross-over clinical trial. *Diabetes Care.* 2011;34(4):818-22.
91. Boyle J, Eriksson MEV, Gribble L, Gouni R, Johnsen S, Coppini DV, et al. Randomized, placebo-controlled comparison of amitriptyline, duloxetine, and pregabalin in patients with chronic diabetic peripheral neuropathic pain: impact on pain, polysomnographic sleep, daytime functioning, and quality of life. *Diabetes Care.* 2012;35(12):2451-8.
92. Tesfaye S, Wilhelm S, Lledo A, Schacht A, Tölle T, Bouhassira D, et al. Duloxetine and pregabalin: high-dose monotherapy or their combination? The «COMBO-DN study» - a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain.* 2013;154(12):2616-25.

93. Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Jackson AC, Houlden RL. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomised controlled crossover trial. *Lancet*. 2009;374(9697):1252-61.
94. Gilron I, Tu D, Holden RR, Jackson AC, DuMerton-Shore D. Combination of morphine with nortriptyline for neuropathic pain. *Pain*. 2015;156(8):1440-8.
95. Hanna M, O'Brien C, Wilson MC. Prolonged-release oxycodone enhances the effects of existing gabapentin therapy in painful diabetic neuropathy patients. *Eur J Pain*. 2008;12(6):804-13.
96. Zin CS, Nissen LM, O'Callaghan JP, Duffull SB, Smith MT, Moore BJ. A randomized, controlled trial of oxycodone versus placebo in patients with postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy treated with pregabalin. *J Pain Off J Am Pain Soc*. mayo de 2010;11(5):462-71.
97. Argoff CE, Backonja M-M, Belgrade MJ, Bennett GJ, Clark MR, Cole BE, et al. Consensus guidelines: treatment planning and options. Diabetic peripheral neuropathic pain. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(4 Suppl):S12-25.
98. Derry S, Wiffen PJ, Moore RA, Quinlan J. Topical lidocaine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;7:CD010958.
99. Derry S, Sven-Rice A, Cole P, Tan T, Moore RA. Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2:CD007393.
100. Graff-Radford SB, Shaw LR, Naliboff BN. Amitriptyline and fluphenazine in the treatment of postherpetic neuralgia. *Clin J Pain*. 2000;16(3):188-92.
101. Max MB, Schafer SC, Culnane M, Smoller B, Dubner R, Gracely RH. Amitriptyline, but not lorazepam, relieves postherpetic neuralgia. *Neurology*. 1988;38(9):1427-32.

102. Raja SN, Haythornthwaite JA, Pappagallo M, Clark MR, Trivison TG, Sabeen S, et al. Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology*. 2002;59(7):1015-21.
103. Rowbotham M, Harden N, Stacey B, Bernstein P, Magnus-Miller L. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1998;280(21):1837-42.
104. Rice AS, Maton S, Postherpetic Neuralgia Study Group. Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Pain*. 2001;94(2):215-24.
105. Sang CN, Sathyanarayana R, Sweeney M, DM-1796 Study Investigators. Gastroretentive gabapentin (G-GR) formulation reduces intensity of pain associated with postherpetic neuralgia (PHN). *Clin J Pain*. 2013;29(4):281-8.
106. Zhang L, Rainka M, Freeman R, Harden RN, Bell CF, Chen C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess the efficacy and safety of gabapentin enacarbil in subjects with neuropathic pain associated with postherpetic neuralgia (PXN110748). *J Pain*. 2013;14(6):590-603.
107. Irving G, Jensen M, Cramer M, Wu J, Chiang Y-K, Tark M, et al. Efficacy and tolerability of gastric-retentive gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Clin J Pain*. 2009;25(3):185-92.
108. Wallace MS, Irving G, Cowles VE. Gabapentin extended-release tablets for the treatment of patients with postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Clin Drug Investig*. 2010;30(11):765-76.

109. A 13-Week, Randomized, Double-Blind, Multicenter, Placebo-Controlled Study Of Pregabalin For Postherpetic Neuralgia - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [citado 21 de marzo de 2014]. Recuperado a partir de: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00394901?term=Neuralgia+AND+%28Amitriptyline+OR+Nortriptyline+OR+Gabapentin+OR+Pregabalin+OR+Duloxetine+OR+Lidocaine+OR+Capsaicin+OR+Tramadol+OR+Oxycodone+OR+Morphine+OR+Antidepressive+Agents+OR+Anticonvulsants+OR+Analgesics+OR+Opioid%29&no_unk=Y&rslt=With&type=Intr&rank=9.
110. Dworkin RH, Corbin AE, Young JP Jr, Sharma U, LaMoreaux L, Bockbrader H, et al. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology*. 2003;60(8):1274-83.
111. Sabatowski R, Gálvez R, Cherry DA, Jacquot F, Vincent E, Maisonobe P, et al. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Pain*. 2004;109(1-2):26-35.
112. Stacey BR, Barrett JA, Whalen E, Phillips KF, Rowbotham MC. Pregabalin for postherpetic neuralgia: placebo-controlled trial of fixed and flexible dosing regimens on allodynia and time to onset of pain relief. *J Pain*. 2008;9(11):1006-17.
113. Van Seventer R, Feister HA, Young JP Jr, Stoker M, Versavel M, Rigaudy L. Efficacy and tolerability of twice-daily pregabalin for treating pain and related sleep interference in postherpetic neuralgia: a 13-week, randomized trial. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(2):375-84.
114. Moon DE, Lee DI, Lee SC, Song SO, Yoon DM, Yoon MH, et al. Efficacy and tolerability of pregabalin using a flexible, optimized dose schedule in Korean patients with peripheral neuropathic pain: a 10-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Clin Ther*. 2010;32(14):2370-85.

115. Backonja M, Wallace MS, Blonsky ER, Cutler BJ, Malan P Jr, Rauck R, et al. NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind study. *Lancet Neurol.* 2008;7(12):1106-12.
116. Irving GA, Backonja MM, Duntzman E, Blonsky ER, Vanhove GF, Lu S-P, et al. A multicenter, randomized, double-blind, controlled study of NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia. *Pain Med.* 2011;12(1):99-109.
117. Webster LR, Malan TP, Tuchman MM, Mollen MD, Tobias JK, Vanhove GF. A multicenter, randomized, double-blind, controlled dose finding study of NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia. *J Pain.* 2010;11(10):972-82.
118. Webster LR, Tark M, Rauck R, Tobias JK, Vanhove GF. Effect of duration of postherpetic neuralgia on efficacy analyses in a multicenter, randomized, controlled study of NGX-4010, an 8% capsaicin patch evaluated for the treatment of postherpetic neuralgia. *BMC Neurol.* 2010;10:92.
119. Galer BS, Rowbotham MC, Perander J, Friedman E. Topical lidocaine patch relieves postherpetic neuralgia more effectively than a vehicle topical patch: results of an enriched enrollment study. *Pain.* 1999;80(3):533-8.
120. Binder A, Bruxelle J, Rogers P, Hans G, Bösl I, Baron R. Topical 5% lidocaine (lignocaine) medicated plaster treatment for post-herpetic neuralgia: results of a double-blind, placebo-controlled, multinational efficacy and safety trial. *Clin Drug Investig.* 2009;29(6):393-408.
121. Galer BS, Jensen MP, Ma T, Davies PS, Rowbotham MC. The lidocaine patch 5% effectively treats all neuropathic pain qualities: results of a randomized, double-blind, vehicle-controlled, 3-week efficacy study with use of the neuropathic pain scale. *Clin J Pain.* 2002;18(5):297-301.

122. Rowbotham MC, Davies PS, Verkempinck C, Galer BS. Lidocaine patch: double-blind controlled study of a new treatment method for post-herpetic neuralgia. *Pain*. 1996;65(1):39-44.
123. Kanai A, Kumaki C, Niki Y, Suzuki A, Tazawa T, Okamoto H. Efficacy of a metered-dose 8% lidocaine pump spray for patients with post-herpetic neuralgia. *Pain Med*. 2009;10(5):902-9.
124. Rowbotham MC, Davies PS, Fields HL. Topical lidocaine gel relieves postherpetic neuralgia. *Ann Neurol*. 1995;37(2):246-53.
125. Ho K-Y, Huh BK, White WD, Yeh C-C, Miller EJ. Topical amitriptyline versus lidocaine in the treatment of neuropathic pain. *Clin J Pain*. 2008;24(1):51-5.
126. Meier T, Wasner G, Faust M, Kuntzer T, Ochsner F, Hueppe M, et al. Efficacy of lidocaine patch 5% in the treatment of focal peripheral neuropathic pain syndromes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pain*. 2003;106(1-2):151-8.
127. Boureau F, Legallicier P, Kabir-Ahmadi M. Tramadol in post-herpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain*. 2003;104(1-2):323-31.
128. Watson CP, Vernich L, Chipman M, Reed K. Nortriptyline versus amitriptyline in postherpetic neuralgia: a randomized trial. *Neurology*. 1998;51(4):1166-71.
129. Chandra K, Shafiq N, Pandhi P, Gupta S, Malhotra S. Gabapentin versus nortriptyline in post-herpetic neuralgia patients: a randomized, double-blind clinical trial--the GONIP Trial. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2006;44(8):358-63.
130. Schütz SG, Robinson-Papp J. HIV-related neuropathy: current perspectives. *HIVAIDS Auckl NZ*. 2013;5:243-51.

131. Shlay JC, Chaloner K, Max MB, Flaws B, Reichelderfer P, Wentworth D, et al. Acupuncture and amitriptyline for pain due to HIV-related peripheral neuropathy: a randomized controlled trial. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. JAMA. 1998;280(18):1590-5.
132. Kieburtz K, Simpson D, Yiannoutsos C, Max MB, Hall CD, Ellis RJ, et al. A randomized trial of amitriptyline and mexiletine for painful neuropathy in HIV infection. AIDS Clinical Trial Group 242 Protocol Team. Neurology. 1998;51(6):1682-8.
133. Hahn K, Arendt G, Braun JS, von Giesen H-J, Husstedt IW, Maschke M, et al. A placebo-controlled trial of gabapentin for painful HIV-associated sensory neuropathies. J Neurol. 2004;251(10):1260-6.
134. Simpson DM, Schifitto G, Clifford DB, Murphy TK, Durso-De Cruz E, Glue P, et al. Pregabalin for painful HIV neuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Neurology. 2010;74(5):413-20.
135. Simpson DM, Rice ASC, Emir B, Landen J, Semel D, Chew ML, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial and open-label extension study to evaluate the efficacy and safety of pregabalin in the treatment of neuropathic pain associated with human immunodeficiency virus neuropathy. Pain. 2014;155(10):1943-54.
136. Simpson DM, Brown S, Tobias J, NGX-4010 C107 Study Group. Controlled trial of high-concentration capsaicin patch for treatment of painful HIV neuropathy. Neurology. 2008;70(24):2305-13.
137. Clifford DB, Simpson DM, Brown S, Moyle G, Brew BJ, Conway B, et al. A randomized, double-blind, controlled study of NGX-4010, a capsaicin 8% dermal patch, for the treatment of painful HIV-associated distal sensory polyneuropathy. J Acquir Immune Defic Syndr. 2012;59(2):126-33.

138. Estanislao L, Carter K, McArthur J, Olney R, Simpson D, Lidoderm-HIV Neuropathy Group. A randomized controlled trial of 5% lidocaine gel for HIV-associated distal symmetric polyneuropathy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 15 de diciembre de 2004;37(5):1584-6.
139. Paice JA, Ferrans CE, Lashley FR, Shott S, Vizgirda V, Pitrak D. Topical capsaicin in the management of HIV-associated peripheral neuropathy. *J Pain Symptom Manage*. 2000;19(1):45-52.
140. Siddiqi O, Birbeck GL. Safe Treatment of Seizures in the Setting of HIV/AIDS. *Curr Treat Options Neurol*. 2013;15(4):529-43.
141. Alviar MJM, Hale T, Dungca M. Pharmacologic interventions for treating phantom limb pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(12):CD006380.
142. Bone M, Critchley P, Buggy DJ. Gabapentin in postamputation phantom limb pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Reg Anesth Pain Med*. 2002;27(5):481-6.
143. Huse E, Larbig W, Flor H, Birbaumer N. The effect of opioids on phantom limb pain and cortical reorganization. *Pain*. 2001;90(1-2):47-55.
144. Robinson LR, Czerniecki JM, Ehde DM, Edwards WT, Judish DA, Goldberg ML, et al. Trial of amitriptyline for relief of pain in amputees: results of a randomized controlled study. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004;85(1):1-6.
145. Smith DG, Ehde DM, Hanley MA, Campbell KM, Jensen MP, Hoffman AJ, et al. Efficacy of gabapentin in treating chronic phantom limb and residual limb pain. *J Rehabil Res Dev*. 2005;42(5):645-54.
146. Gordh TE, Stubhaug A, Jensen TS, Arnèr S, Biber B, Boivie J, et al. Gabapentin in traumatic nerve injury pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over, multi-center study. *Pain*. 2008;138(2):255-66.

147. Van Seventer R, Bach FW, Toth CC, Serpell M, Temple J, Murphy TK, et al. Pregabalin in the treatment of post-traumatic peripheral neuropathic pain: a randomized double-blind trial. *Eur J Neurol*. 2010;17(8):1082-9.
148. Jenkins TM, Smart TS, Hackman F, Cooke C, Tan KK. Efficient assessment of efficacy in post-traumatic peripheral neuropathic pain patients: pregabalin in a randomized, placebo-controlled, crossover study. *J Pain Res*. 2012;5:243-50.
149. Hui ACF, Wong SM, Leung HW, Man BL, Yu E, Wong LKS. Gabapentin for the treatment of carpal tunnel syndrome: a randomized controlled trial. *Eur J Neurol*. 2011;18(5):726-30.
150. Ang CD, Alviar MJM, Dans AL, Bautista-Velez GGP, Villaruz-Sulit MVC, Tan JJ, et al. Vitamin B for treating peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(3):CD004573.
151. Peters TJ, Kotowicz J, Nyka W, Kozubski W, Kuznetsov V, Vanderbist F, et al. Treatment of alcoholic polyneuropathy with vitamin B complex: a randomised controlled trial. *Alcohol Alcohol Oxf Oxf*. 2006;41(6):636-42.
152. Diezi M, Buclin T, Kuntzer T. Toxic and drug-induced peripheral neuropathies: updates on causes, mechanisms and management. *Curr Opin Neurol*. 2013;26(5):481-8.
153. Walco GA, Dworkin RH, Krane EJ, LeBel AA, Treede R-D. Neuropathic pain in children: Special considerations. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(3 Suppl):S33-41.
154. Howard RF, Wiener S, Walker SM. Neuropathic pain in children. *Arch Dis Child*. 2014;99(1):84-9.
155. Organización Mundial de la Salud. Directrices de la OMS sobre el tratamiento farmacológico del dolor persistente en niños con enfermedades médicas. [citado 20 de noviembre de 2013]. Recuperado a partir de: http://www.who.int/entity/medicines/areas/quality_safety/3PedPainGLs_coverspanish.pdf.

156. American Geriatrics Society Panel on Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. Pharmacological management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57(8):1331-46.
157. Abdulla A, Adams N, Bone M, Elliott AM, Gaffin J, Jones D, et al. Guidance on the management of pain in older people. *Age Ageing.* 2013;42 Suppl 1:i1-57.
158. Haanpää ML, Gourlay GK, Kent JL, Miaskowski C, Raja SN, Schmader KE, et al. Treatment considerations for patients with neuropathic pain and other medical comorbidities. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(3 Suppl):S15-25.
159. López A, Agustí A. [Safety of antidepressive agents in pregnancy]. *Med Clínica.* 2000;114(9):354-5.
160. Bruckenthal P, Barkin RL. Options for treating postherpetic neuralgia in the medically complicated patient. *Ther Clin Risk Manag.* 2013;9:329-40.
161. Rastogi R, Swarm RA, Patel TA. Case scenario: opioid association with serotonin syndrome: implications to the practitioners. *Anesthesiology.* 2011;115(6):1291-8.
162. Preskorn SH, Nichols AI, Paul J, Patroneva AL, Helzner EC, Guico-Pabia CJ. Effect of desvenlafaxine on the cytochrome P450 2D6 enzyme system. *J Psychiatr Pract.* 2008;14(6):368-78.
163. Pereira A, Conwell Y, Gitlin MJ, Dworkin RH. Suicidal ideation and behavior associated with antidepressant medications: Implications for the treatment of chronic pain. *Pain.* 2014;155(12):2471-5.
164. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Unidad de Tratamiento del Dolor. Estándares y recomendaciones de calidad y seguridad. Informes, estudios e investigación 2011. [citado 26 de febrero de 2015]. Recuperado a partir de: http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/EERR/Unidad_de_tratamiento_del_dolor.pdf.

165. Junta de Andalucía. Consejería de Igualdad, Salud y Políticas Sociales. Dolor crónico no oncológico. Proceso Asistencial Integrado. [citado 26 de febrero de 2015]. Recuperado a partir de: http://www.juntadeandalucia.es/salud/sites/csalud/contenidos/Informacion_General/p_3_p_3_procesos_asistenciales_integrados/pai/dolor_cronico_v3?perfil=org.

Listado de siglas

AAN	<i>American Academy of Neurology</i>
ADT	Antidepresivos tricíclicos
AGREE	<i>Appraisal of Guidelines Research and Evaluation</i>
AP	Atención Primaria
BPI	<i>Brief Pain Inventory</i>
CASPe	<i>Critical Appraisal Skills Programme</i> Español
CAPV	Comunidad Autónoma del País Vasco
CCr	Aclaramiento de creatinina
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
DARE	<i>The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness</i>
DN	Dolor neuropático
ER	<i>Extended release</i>
ECA	Ensayos clínicos aleatorizados
EFNS	<i>European Federation of Neurological Societies</i>
FAES	Fármacos antiepilépticos
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GPC	Guía de Práctica Clínica
HTA	<i>Health Technology Assessment Database</i>
ISRS	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
INR	International Normalized Ratio

MA	Metaanálisis
NDD	Neuropatía diabética dolorosa
NeuPSIG	<i>Special Interest Group on Neuropathic Pain (NeuPSIG) de la International Association for the Study of Pain</i>
NHS EED	NHS Economic Evaluation Database
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NNH	<i>Number needed to harm</i>
NNT	<i>Number needed to treat</i>
NPH	Neuralgia postherpética
OSTEBA	Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco
PICO	Paciente, Intervención, Comparación y Resultado (Outcome)
SED	Sociedad Española del Dolor
SEMERGEN	Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria
SemFYC	Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria
SEMG	Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SNS	Sistema Nacional de Salud
UTD	Unidad de Tratamiento del Dolor
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana

TABLAS

Tabla 1. *Etiología del dolor neuropático periférico.*

Tabla 2. *Niveles de evidencia y grados de recomendación (método SIGN).*

Tabla 3. *Mecanismo de acción, dosis, principales efectos adversos y precauciones de uso de los tratamientos del dolor neuropático periférico.*

Tabla 4. *Uso racional de las combinaciones de tratamientos del dolor neuropático.*

Tabla 5. *Tratamiento de primera línea del dolor neuropático periférico en las guías nacionales e internacionales.*

Tabla 6. *Tratamiento de segunda línea del dolor neuropático periférico en las guías nacionales e internacionales.*

Tabla 7. *Tratamiento del dolor neuropático periférico en el paciente con comorbilidades.*

Tabla 8. *Algoritmo analgésico en dolor neuropático periférico en Atención Primaria.*

Tabla 9. *Flujo de pacientes desde Atención Primaria a las Unidades del Dolor.*

TABLAS

Tabla 1. Etiología del dolor neuropático periférico.

CAUSAS	ENFERMEDADES ^{9,10}
DEGENERATIVAS	Hernia discal, siringomielia, fibrosis pulmonar, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple
POR FÁRMACOS O TÓXICOS	Contrastes yodados, sulfamidas, cloranfenicol, vincristina, taxoles, arsénico, plomo, mercurio, etc.
INFECCIOSAS	Herpes zóster, SIDA, lepra, poliomielitis
METABÓLICAS	Diabetes Mellitus, amiloidosis, porfiria, hipotiroidismo, lupus, insuficiencia renal crónica, alcoholismo, déficit de vitamina B, etc.
QUIRÚRGICAS	Dolor cicatricial postquirúrgico
GENÉTICAS	Neuropatías hereditarias
TÉRMICAS	Quemaduras
TRAUMÁTICAS (nervios o plexos)	Síndrome de Dolor Regional Complejo tipo II, lesión por trauma osteoarticular, fracturas, dolor postamputación
TUMORALES	Metástasis plexo braquial y lumbosacro
ISQUÉMICAS	Trombosis venosa o arterial, tromboangeítis obliterante

Tabla 3. Mecanismo de acción, dosis, principales efectos adversos y precauciones de uso de los tratamientos del dolor neuropático periférico.

FÁRMACO ANALGÉSICO	MECANISMO DE ACCIÓN	DOSIS SEGÚN FICHA TÉCNICA	PRINCIPALES EFECTOS SECUNDARIOS ¹⁵⁷	PRECAUCIONES ¹⁵⁷
Antidepresivos tricíclicos				
AMITRIPTILINA	Inhibición no selectiva de la recaptación de noradrenalina y serotonina	Adultos: dosis inicial de 25-50 mg administrada en una sola toma al acostarse. La dosis puede aumentarse progresivamente a medida que los posibles efectos secundarios son tolerados y/o hasta que la sintomatología remita. Pueden ser necesarias entre 2-4 semanas para alcanzar la respuesta clínica adecuada. La dosis máxima es de 150 mg. Algunos autores ¹⁵⁷ recomiendan 10-25 mg al acostarse e ir subiendo 10-25 mg cada 3-7 días.	Bloqueo de la conducción cardíaca, sedación, confusión, síntomas anticolinérgicos (boca seca, estreñimiento, retención urinaria, visión borrosa), hipotensión ortostática, ganancia de peso.	Contraindicado en infarto de miocardio reciente y trastornos de la conducción cardíaca. Realizar electrocardiograma previo en >40 años. Monitorizar ritmo cardíaco, tensión arterial y peso.
NORTRIPTILINA	Inhibición selectiva de la recaptación de noradrenalina y serotonina	No indicado en ficha técnica para dolor neuropático. Algunos autores ¹⁵⁷ recomiendan 10-25 mg al acostarse e ir subiendo 10-25mg cada 3-7 días. La dosis máxima es de 150 mg.	Similares a amitriptilina.	Similares a amitriptilina.
Otros antidepresivos				
DULOJETINA	Inhibición selectiva de la recaptación de noradrenalina y serotonina	La dosis inicial y la dosis de mantenimiento recomendada es de 60 mg una vez al día, con o sin comidas. La dosis máxima recomendada es de 120 mg al día en dos dosis. Algunos autores ¹⁵⁷ recomiendan una dosis de inicio de 30 mg al día y a los 7 días incrementar la dosis a 60 mg al día si es necesario.	Náuseas, pérdida de apetito, estreñimiento, sedación, boca seca, hiperhidrosis, ansiedad.	Monitorizar tensión arterial especialmente en pacientes hipertensos o con patologías cardíacas y principalmente durante el primer mes de tratamiento. En los fumadores los niveles plasmáticos pueden disminuir hasta casi el 50% respecto a los no fumadores.
VENLAFAXINA	Inhibición selectiva de la recaptación de noradrenalina y serotonina	No indicado en ficha técnica para dolor neuropático. Algunos autores ¹⁵⁷ recomiendan 37,5 mg una vez o dos veces al día e incrementar 75 mg cada semana. La dosis máxima es de 225 mg al día.	Náuseas, pérdida de apetito, hipertensión arterial, sedación, insomnio, ansiedad, boca seca, hiperhidrosis, estreñimiento. Ocasionalmente alteraciones en el electrocardiograma.	Se recomienda monitorizar la tensión arterial. Considerar riesgo-beneficio en pacientes con riesgo elevado de arritmia cardíaca grave o prolongación del QTc.
DESVENLAFAXINA	Inhibición selectiva de la recaptación de noradrenalina y serotonina	No indicado en ficha técnica para dolor neuropático. Según el ECA publicado en NDD ⁶⁸ las dosis eficaces son a partir de 200 mg/día.	Náuseas, mareos, insomnio, pérdida de apetito, estreñimiento, fatiga, ansiedad, boca seca.	Se recomienda monitorizar la presión arterial y precaución en pacientes con trastornos cardiovasculares.
Anticonvulsivantes				
GABAPENTINA	Modulación de la subunidad alfa-2-delta de los canales de calcio	En >12 años se recomienda esta pauta: Día 1: 300 mg una vez al día. Día 2: 300 mg dos veces al día. Día 3: 300 mg tres veces al día. La dosis puede ir incrementándose en 300 mg/día cada 2-3 días hasta una dosis máxima de 3.600 mg/día en tres dosis. En ciertos pacientes puede resultar adecuado realizar una titulación más lenta.	Sedación, mareo, ganancia de peso, edema, visión borrosa.	Monitorizar peso, especialmente en diabéticos.

Tabla 3.

FÁRMACO ANALGÉSICO	MECANISMO DE ACCIÓN	DOSIS SEGÚN FICHA TÉCNICA	PRINCIPALES EFECTOS SECUNDARIOS ¹⁵⁷	PRECAUCIONES ¹⁵⁷
PREGABALINA	Modulación de la subunidad alfa-2-delta de los canales de calcio	Comenzar con 150 mg al día en dos o tres tomas. La dosis se puede incrementar hasta 300 mg al día después de un intervalo de 3 a 7 días, y si fuese necesario, hasta una dosis máxima de 600 mg al día después de un intervalo adicional de 7 días.	Sedación, mareo, ganancia de peso, edema, visión borrosa.	Monitorizar peso, especialmente en diabéticos.
Tratamientos tópicos				
Crema de CAPSAICINA al 0,075%	Activación de los canales TRVP1*/** <i>*Canales de potencial transitorio de receptor</i> <i>**Conocido en un primer momento como receptor vainilloide</i>	1 aplicación cada 6-8 horas.	Sensación de quemazón o escozor cutáneo en la zona de aplicación. Eritema irritativo.	No aplicarlo sobre piel irritada o heridas. El producto es altamente irritante. Evitar el contacto con los ojos y mucosas.
Parche de CAPSAICINA al 8%		Aplicar en las zonas cutáneas más dolorosas (utilizando un máximo de 4 parches) sobre la piel intacta, no irritada y seca; se dejará colocado 30 minutos en los pies (p. ej., para la neuropatía asociada a la infección por VIH) y 60 minutos en otras localizaciones (p. ej., neuralgia postherpética). El tratamiento puede repetirse cada 90 días en caso necesario si el dolor persiste o reaparece.	Quemazón, dolor, eritema y prurito locales y transitorios en la zona de aplicación.	Se puede administrar un anestésico tópico en la zona de tratamiento o un analgésico oral antes de su aplicación para reducir las posibles molestias propias de la aplicación. Utilizar guantes de nitrilo para su manipulación, no de látex. Considerar además el uso de mascarilla y gafas de protección.
Parche de LIDOCAÍNA al 5%	Bloqueante de los canales de sodio (disociación rápida)	Cubrir el área dolorosa con el apósito una vez al día hasta 12 horas dentro de un periodo de 24 horas. El intervalo posterior sin apósito debe ser de al menos 12 horas.	Eritema local.	Absorción sistémica <5%. Evitar si hay historia de alergia a anestésicos locales del tipo amida.
Opioides				
MORFINA, OXICODONA, FENTANILO	Agonistas puros de los receptores mu-opioides* <i>*pueden con diferente afinidad unirse a otros tipos de receptores opioides</i>	Las dosis dependen del preparado. Algunos autores ¹⁵⁷ recomiendan 10-15 mg de morfina cada 4 horas o dosis equivalentes de otros opioides. Incrementar 50-100 mg al día (dividiendo la dosis) cada 3-7 días.	Somnolencia, náuseas, estreñimiento, picor, hiperhidrosis, boca seca, mioclonias, depresión respiratoria.	Riesgo de dependencia y abuso. Riesgo de abstinencia si se retira de manera brusca. Se recomienda evaluación por un especialista en caso de usar dosis altas.
TRAMADOL	Agonista puro de los receptores opioides e inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina y serotonina	Normalmente, la dosis inicial es de 50-100 mg dos veces al día, por la mañana y por la noche. Si el alivio del dolor no es suficiente, deberá valorarse incrementar la dosis a 150 mg o 200 mg dos veces al día. Dosis máxima 400 mg al día.	Náuseas, mareo, sedación, cefalea, estreñimiento, boca seca, hiperhidrosis, convulsiones, hipotensión ortostática.	Riesgo de dependencia y abuso. Riesgo de abstinencia si se retira de manera brusca.
TAPENTADOL	Agonista puro de los receptores opioides e inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina	El tratamiento debe iniciarse con dosis únicas de 50 mg de tapentadol comprimidos de liberación prolongada administradas dos veces al día. Ajustar según necesidad por medio de incrementos de 50 mg de comprimidos de liberación prolongada dos veces al día cada 3 días. Dosis máxima 500 mg al día.	Náuseas, estreñimiento, mareos, somnolencia, cefalea, depresión respiratoria.	Riesgo de dependencia y abuso. Riesgo de abstinencia si se retira de manera brusca. Se recomienda evaluación por un especialista en caso de usar dosis altas.

Tabla 4. Uso racional de las combinaciones de tratamientos del dolor neuropático.

PRIMERA LÍNEA	TERAPIA A AÑADIR	EVITAR
Duloxetina	Gabapentina, pregabalina, opioides, tratamientos tópicos	ADT, tramadol
Gabapentina, pregabalina	Duloxetina, ADT, opioides, tramadol, tratamientos tópicos	La combinación de pregabalina y gabapentina
ADT	Gabapentina, pregabalina, opioides, tratamientos tópicos	Duloxetina, tramadol
Opioides	Duloxetina, gabapentina, pregabalina, ADT, Tratamientos tópicos	Otros opioides
Tramadol	Gabapentina, pregabalina opioides, tratamientos tópicos	Duloxetina, ADT
Tratamientos tópicos	Duloxetina, gabapentina, pregabalina, ADT, opioides, tramadol, tratamientos tópicos	Ninguno

Tabla 5. Tratamiento de primera línea del dolor neuropático periférico en las guías nacionales e internacionales.

GUÍAS	NeuPSIG 2015	NICE 2013	American Academy of Neurology 2011	Sociedad Española del Dolor 2009	
Tipo de dolor neuropático	Todas los dolores neuropáticos (excluyendo neuralgia del trigémino)	Dolores neuropáticos en adultos fuera del entorno especializado(excluyendo neuralgia del trigémino)	Neuropatía diabética	Polineuropatías dolorosas (incluyendo neuropatía diabética pero excluyendo neuropatía por VIH y la inducida por quimioterapia)	Neuralgia postherpética
Tratamiento de primera línea	<ul style="list-style-type: none"> Duloxetina Venlafaxina Antidepressivos tricíclicos Pregabalina Gabapentina Gabapentina de liberación prolongada o enacarbil 	<ul style="list-style-type: none"> Ofrecer a elegir entre amitriptilina, duloxetina, gabapentina o pregabalina. Considerar CREMA de capsaicina para los pacientes con dolor neuropático localizado que desean evitar o no toleran los tratamientos orales 	<ul style="list-style-type: none"> Pregabalina 	<ul style="list-style-type: none"> Amitriptilina Gabapentina Pregabalina Duloxetina (ancianos pacientes con riesgo cardiovascular) Venlafaxina (ancianos o pacientes con riesgo cardiovascular) 	<ul style="list-style-type: none"> Amitriptilina Gabapentina Pregabalina

Tabla 6. Tratamiento de segunda línea del dolor neuropático periférico en las guías nacionales e internacionales.

GUÍAS	NeuPSIG 2015	NICE 2013	American Academy of Neurology 2011	Sociedad Española del Dolor 2009	
Tipo de dolor neuropático	Todas los dolores neuropáticos (excluyendo neuralgia del trigémino)	Dolores neuropáticos en adultos fuera del entorno del especialista NO NEURALGIA DEL TRIGÉMINO	Neuropatía diabética	Polineuropatías dolorosas (incluyendo neuropatía diabética pero excluyendo neuropatía por VIH y la inducida por quimioterapia)	Neuralgia postherpética
Tratamiento de segunda línea	<ul style="list-style-type: none"> Tramadol Parche de capsaicina al 8% (sólo dolor neuropático periférico) Parche de lidocaína (sólo dolor neuropático periférico) <p>Los opioides mayores se consideran un tratamiento de tercera línea</p>	<ul style="list-style-type: none"> Si el tratamiento inicial (amitriptilina, duloxetina, gabapentina o pregabalina) no es efectivo o no se tolera ofrecer alguno de los otros tres en su lugar. Y considerar cambiar de nuevo si el segundo tratamiento tampoco se tolera o no es eficaz. Considerar tramadol sólo si se necesita una terapia aguda de rescate mientras la persona espera una cita con el especialista. Considere la posibilidad de Lidocaína tópica en parche para el tratamiento del dolor localizado, para las personas que no pueden tomar o no esté indicada medicación por vía oral. 	<ul style="list-style-type: none"> Gabapentina, Valprotato sódico, Venlafaxina, duloxetina, amitriptilina, dextrometorfano, morfina, tramadol, oxicodona, crema de capsaicina 0,075%, dinitrato de isosorbide (spray) 	<ul style="list-style-type: none"> Oxicodona Tramadol Oxcarbacepina Lamotrigina 	<ul style="list-style-type: none"> Opioides mayores Crema de capsaicina Tramadol

Tabla 7. Tratamiento del dolor neuropático periférico en el paciente con comorbilidades.

COMORBILIDAD	EVITAR	RECOMENDADO
Insuficiencia renal	Duloxetina con CCr<30 ml/min	Tratamientos tópicos, tratamientos orales con ajuste de dosis
Insuficiencia hepática	Duloxetina	Gabapentina, pregabalina, crema de capsaicina al 0,075%, parche de capsaicina al 8%
Alteración cardíaca	ADT	Crema de capsaicina al 0,075%, parche de capsaicina al 8%
Hipertensión arterial	ADT	Cualquier otro
Hipotensión ortostática	ADT	Cualquier otro
Inestabilidad de la marcha	ADT, pregabalina	Cualquier otro
Insuficiencia respiratoria	Opioides	Tratamientos tópicos
Trastornos cerebrales o cerebrovasculares		Tratamientos tópicos
Glaucoma	ADT	Cualquier otro
Disfunción eréctil	ADT, pregabalina, gabapentina y duloxetina	Tratamientos tópicos, venlafaxina
Hiperplasia benigna de próstata	ADT	Cualquier otro
Peso	ADT, pregabalina, gabapentina	Duloxetina, opioides
Ideas suicidas	ADT, opioides, pregabalina, gabapentina	Duloxetina
Ansiedad	Opioides	Cualquier otro

Tabla 8. Algoritmo analgésico en dolor neuropático periférico en Atención Primaria

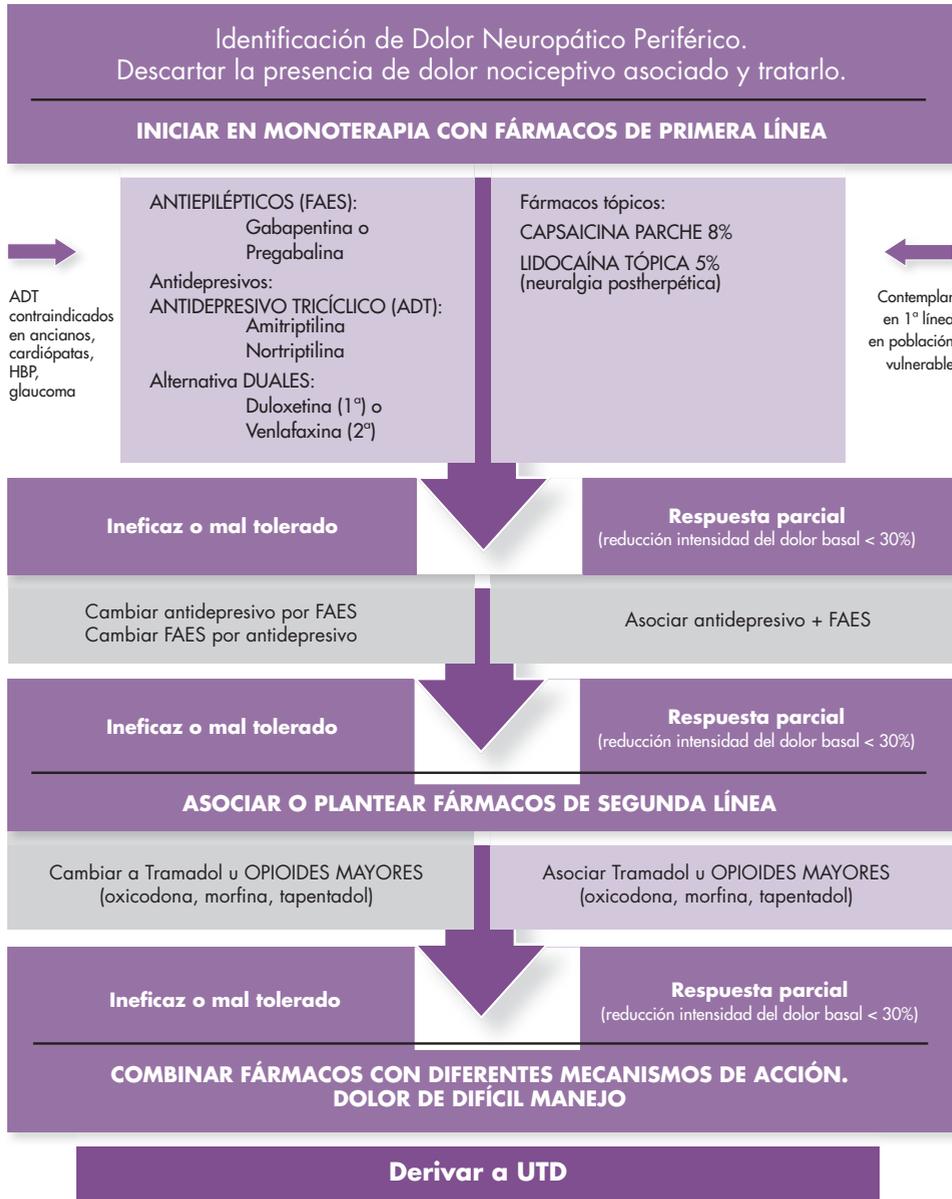
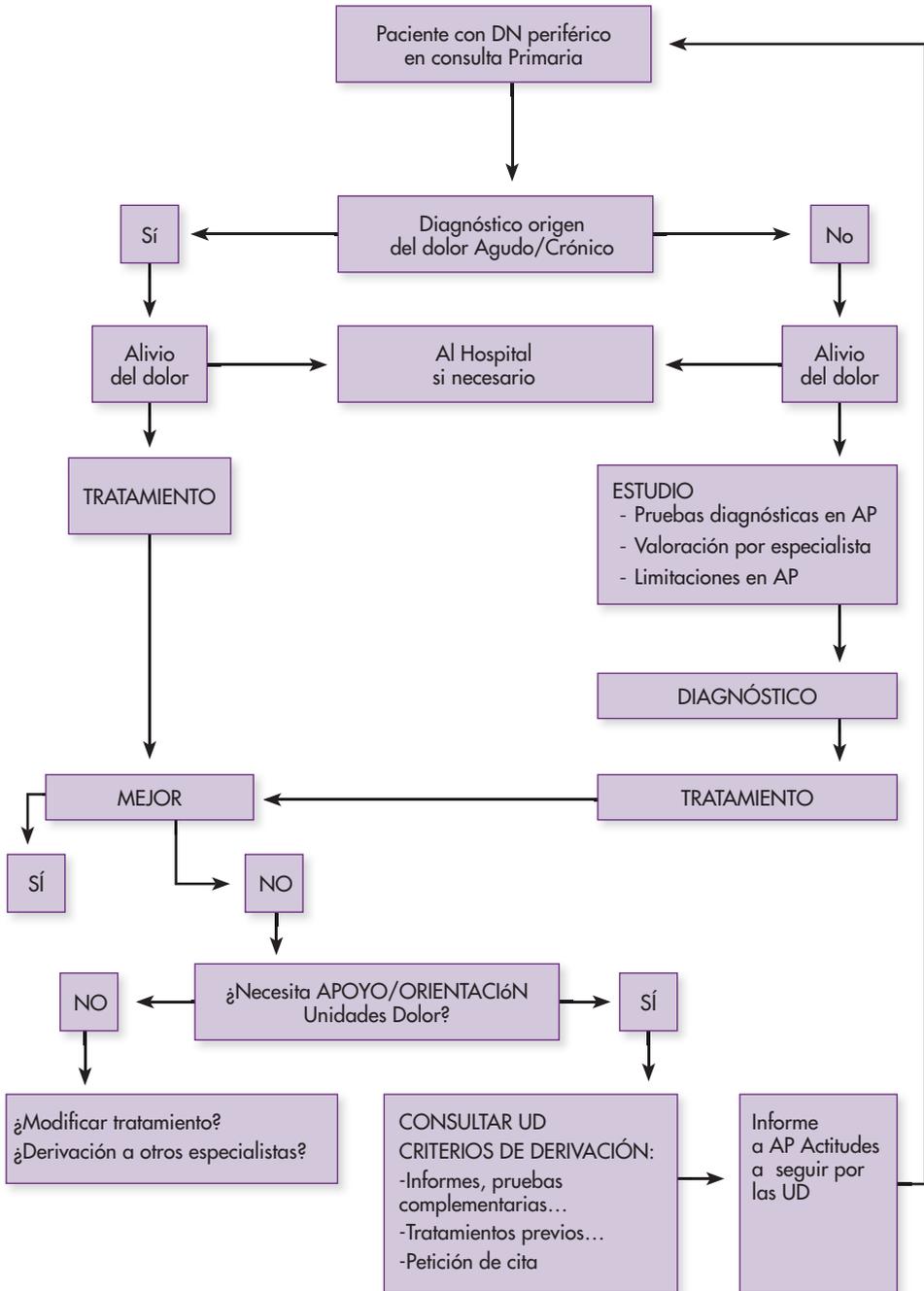


Tabla 9. Flujo de pacientes desde Atención Primaria a las Unidades del Dolor





MASTER
LINE

División Editorial