

Dolor neuropático

Neuropathic pain

Joao Batista Santos-García, MD; José Alberto Mimenza Alvarado, MD



Joao Batista Santos Garcia, MD

Médico especialista en Anestesiología, Dolor y Cuidados Paliativos. Responsable del Servicio de Dolor y Cuidados Paliativos del Hospital Universitario de UFMA y del Hospital de Cáncer de Maranhão. Editor en jefe de la Revista de Dolor Pesquisa, Clínica y Terapéutica.



José Alberto Mimenza-Alvarado, MD

Médico especialista en Neurología, Neurofisiología y Medicina Interna. Posgrado en Enfermedad Vascul ar Cerebral. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, México Distrito Federal, México. Profesor titular del curso de Alta Especialidad en Neurología Geriátrica, Universidad Nacional Autónoma de México.

RESUMEN

Según la *International Association for the Study of Pain* (IASP) el dolor neuropático es el dolor causado por una lesión o enfermedad del sistema somatosensorial. Algunas de las patologías relacionadas son: neuralgia posherpética, neuralgia del trigémino y neuropatía diabética. Estos trastornos neurológicos se caracterizan por dolor crónico acompañado de disestesias, lo cual afecta de manera importante la función física como emocional del paciente. El tratamiento se basa en antidepresivos, anticonvulsivantes y anestésicos locales.

Palabras clave: neuropatía; dolor neuropático; neuralgia posherpética; neuralgia del trigémino; neuropatía diabética; diagnóstico, tratamiento; evidencia; recomendación

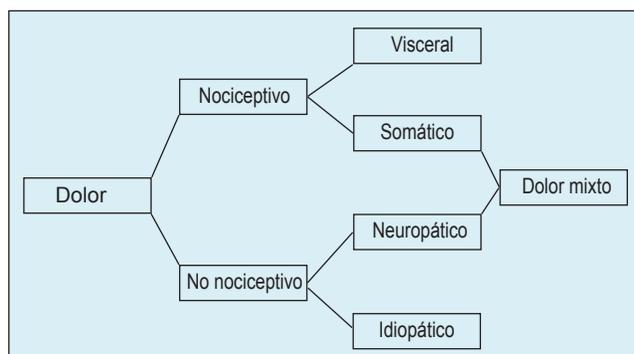
ABSTRACT

According to the *International Association for the Study of Pain* (IASP) pain neuropathic is pain caused by injury or disease of the somatosensory system. Some of the diseases related are post-herpetic neuralgia, trigeminal neuralgia and diabetic neuropathy. These neurological disorders are characterized by chronic pain with dysesthesia, which significantly affects physical and emotional disturbances in the patient. The treatment is based on antidepressants, antiepileptics and local anesthetics.

Key words: neuropathy; neuropathic pain; post-herpetic neuralgia; trigeminal neuralgia; diabetic neuropath; diagnostic; treatment; evidence; recommendation

INTRODUCCIÓN

El dolor neuropático (DN) es causado por una lesión o enfermedad que afecta al sistema somatosensorial. Desde el punto de vista fisiopatológico, el dolor se clasifica en nociceptivo y no nociceptivo.¹



El dolor neuropático es un grupo heterogéneo de situaciones clínicas, por lo que la elección del medicamento depende de la etiología, el potencial del fármaco para causar efectos adversos, la coexistencia de ciertas morbilidades como la depresión y los trastornos del sueño, las interacciones medicamentosas, el riesgo de uso inadecuado y abuso, y el costo del tratamiento.²

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del dolor neuropático se basa en:²

1. Identificación de las comorbilidades del paciente (que podrían ser la causa del dolor neuropático).
2. Tiempo de evolución.
3. Características clínicas (parestias, disestesias, calambres, alodinia, hiperalgnesia, hipoestesia, descarga eléctrica).
4. Identificación de la etiología y posible factor desencadenante.
5. Tratamiento farmacológico del dolor neuropático.
6. Tratamiento no farmacológico (rehabilitación, apoyo psicológico).

TIPOS DE DOLOR NEUROPÁTICO

Entre los más comunes se pueden mencionar los siguientes:

Neuralgia posherpética. Es la complicación crónica más común del herpes zoster y es la presentación más frecuente de DN secundario a una infección. El dolor es consecuencia directa de la lesión del nervio periférico correspondiente al dermatoma comprometido durante el episodio de herpes zoster.^{3,4} A nivel celular, la infección aguda por el herpes zoster produce in-

flamación hemorrágica en la raíz dorsal y ganglio del nervio periférico. En los pacientes con dolor persistente también se evidencia atrofia de las astas posteriores, pérdida celular, axonal y desmielinización en el ganglio sensitivo.⁵ El dolor en la fase aguda se produce por inflamación y lesión del nervio, además de la activación de las neuronas sensitivas aferentes en respuesta al daño, lo que sensibiliza a las neuronas del asta posterior de la médula; este proceso es capaz de mantener el dolor incluso cuando ya no existe daño del tejido. La respuesta de sensibilización central explica el dolor continuo en la neuralgia posherpética.⁶

Neuralgia del trigémino. Desorden unilateral caracterizado por dolor breve como choque eléctrico, abrupto en inicio y terminación, de intensidad variable, limitado a la distribución de una o más divisiones del nervio trigémino. Es una enfermedad relativamente infrecuente con una prevalencia de 4.3 x 100,000 habitantes y con incidencia pico entre la quinta y séptima décadas de la vida. Se reportan 15,000 nuevos casos por año, con una relación de afección mujer:varón de 1,6:1. En el 90% de los casos esta entidad empieza después de los 40 años de edad.⁷

Neuropatía diabética dolorosa. Su patogenia es multifactorial y en ella intervienen tanto factores metabólicos como vasculares y autoinmunitarios. La hiperglucemia es el factor desencadenante de los trastornos metabólicos, lo que facilita la acumulación de radicales libres, y a la apoptosis neuronal y de las células de Schwann. Los síntomas como el dolor, pueden estar relacionados con la hipoxia del nervio asociada con la hiperglucemia.⁸

Los antidepresivos y anticonvulsivantes son los fármacos más ampliamente empleados en el tratamiento del dolor neuropático; sin embargo, los medicamentos como el tramadol, los opioides, los antagonistas de NMDA y los anestésicos locales, entre otros, pueden ser de gran importancia en el control del dolor. Además, algunos pacientes pueden beneficiarse de la terapia de combinación con otro medicamento (multimodal).⁹

La eficacia de las diferentes opciones terapéuticas se puede comparar mediante el NNT (número necesario para tratar), que es el número de pacientes que deben ser tratados para obtener una reducción del 50% en la intensidad del dolor.¹⁰

TRATAMIENTO

1. Fármacos de primera línea

a. Antidepresivos

Los antidepresivos, además de tener un efecto analgésico

sico, actúan sobre los trastornos del sueño, la depresión y la ansiedad, que son comunes en los pacientes con dolor crónico.¹¹ Los ATC y los ISRSN son los fármacos de primera línea (NE 1+ GR A).^{1,9,12-14}

1) Antidepresivos tricíclicos

Los antidepresivos tricíclicos (ATC) incrementan la concentración sináptica de serotonina y norepinefrina en el sistema nervioso central inhibiendo su recaptación presináptica. En el sistema nervioso periférico inhiben las señales nociocaptivas. Son los fármacos más eficaces para varios tipos de DN (NE 1+ GR A).^{1,13-15} La amitriptilina ha sido un tratamiento de primera línea para el dolor neuropático durante muchos años. Sin embargo, en una reciente revisión sistemática se encontró que solo dos de siete estudios demostraron que la amitriptilina es significativamente mejor que el placebo (evidencia de muy baja calidad). No hay buena evidencia de una falta de efecto; más bien, al parecer, se ha sobreestimado el efecto del tratamiento. Los autores de dicha revisión recomiendan que la amitriptilina continúe siendo utilizada como parte del tratamiento del dolor neuropático, aunque solo una minoría conseguirá alivio satisfactorio del dolor.¹⁶

La dosis eficaz de **amitriptilina**, así como de **nor- triptilina** y **desipramina**, es de 25 a 150 mg al día. La dosis inicial es de 10 a 25 mg, con aumento gradual de 10 a 25 mg cada 3 a 7 días hasta llegar a la dosis máxima de 150 mg/día.^{1,9,17} Los efectos anticolinérgicos limitan su tolerancia, incluyen: boca seca, visión borrosa, hipotensión ortostática, estreñimiento, retención urinaria, bloqueo de la conducción cardíaca, somnolencia, sedación, confusión y aumento de peso. Se debe evitar su uso concomitante de tramadol, así como su prescripción en pacientes con glaucoma o con enfermedad cardíaca de base (NE 1+, GR A).^{14,18}

2) Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina (ISRSN)

La duloxetina y la venlafaxina tienen menor efecto anticolinérgico y riesgo cardiovascular que los ATC.

Duloxetina

Hay buena evidencia sobre la eficacia de la duloxetina para la neuropatía diabética y neuralgia posherpética.^{10,14,15} La dosis recomendada es de 20-30 a 120 mg/día (NE 1++, GR A).¹ El efecto adverso más común es la náusea.²⁰

Venlafaxina

Se utiliza en la neuropatía diabética dolorosa, dolor neuropático secundario a la mastectomía y dolor facial atípico (NE 2+, GR C).²¹ No obstante, en una reciente revisión

sistemática se encontró poca evidencia convincente para apoyar el uso de venlafaxina en el dolor neuropático.²² Se recomienda iniciar con una dosis de 37,5 mg una o dos veces al día e ir aumentando cada semana hasta llegar a 225 mg/día.¹ No se recomienda en pacientes con retención urinaria. Debe utilizarse con precaución en pacientes con hipertensión arterial y en quienes estén tomando tramadol.²³ En una minoría de paciente puede producir fatiga, somnolencia, náuseas y mareos.²²

b. Anticonvulsivantes

Los que poseen mayor eficacia son los ligandos de la subunidad alfa-2-delta de los canales de calcio, seguidos en menor eficacia por la carbamazepina, oxcarbazepina y valproato.

1) Ligandos de la subunidad alfa-2-delta de los canales de calcio dependientes del voltaje

Pertencen a este grupo la **gabapentina** y **pregabalina**. Ambos se unen a los canales de calcio dependientes del voltaje, a la subunidad alfa-2-delta, inhiben la liberación de neurotransmisores excitatorios. Como la potencia de la pregabalina es relativamente superior a la de la gabapentina, sufre poca influencia en el mecanismo de transporte activo necesario para su absorción y tiene mejor perfil de biodisponibilidad.^{9,14} Existe clara evidencia del uso de la gabapentina para el dolor neuropático. Ambos fármacos se han utilizado con éxito para la prevención de la aparición del dolor crónico después de eventos agudos, asimismo tienen el potencial para reducir el consumo de opioides durante el período posoperatorio (NE 1+, GR A).²⁴

A pesar de que ocurren pocas interacciones medicamentosas con la gabapentina y pregabalina, ambas pueden causar mareos y sedación, dependiendo de la dosis. La dosis de ambos medicamentos también debe reducirse en pacientes con insuficiencia renal, según la depuración de creatinina.²⁵

La dosis efectiva de gabapentina es 1.800 a 3.600 mg/día con una dosis inicial 300 mg/día cada 7 días hasta llegar a 1.800 mg/día, aunque algunos clínicos las indican hasta 3.600 mg/día (NE 1+, GR A).^{1,9,14,26}

La eficacia y tolerabilidad de la pregabalina parecen ser similares a los de la gabapentina. Sin embargo, la pregabalina tiene una relación lineal entre dosis y efecto, la farmacocinética es más directa (NE 1++, GR A).¹ Está aprobado su uso por la FDA en la neuralgia posherpética. Pero también es eficaz en el tratamiento del dolor neuropático de diversas etiologías. La dosis efectiva es de 150 a 600 mg/día y se recomienda iniciar con 50 a 75 mg/día.²⁷

Sin embargo, en un estudio reciente realizado con 336 pacientes con neuropatía diabética, se demostró

que la asociación de la gabapentina con vitaminas B1 y B12 disminuye la intensidad del dolor neuropático de manera similar a como lo hace la pregabalina.²⁸

La gabapentina es un neuromodulador efectivo como antihiperálgico, que modula el dolor en pacientes con lesión de nervios periféricos, como resultado de la activación de múltiples vías, entre ellas, la del óxido nítrico-GMPc-proteína cinasa C y de la subunidad alfa-2-delta de los canales de calcio, lo que lleva a la hiperpolarización de neuronas sensitivas. Se ha observado un efecto antialodínico dosis-dependiente de sinergismo entre la gabapentina y las vitaminas B1 y B12 en el tratamiento de la neuropatía diabética.²⁹

2) Carbamazepina oxcarbamazepina

Se considera el tratamiento de primera línea para la neuralgia del trigémino (NE 1+, GR A).³⁰⁻³²

Hay más evidencia para la eficacia de la carbamazepina, pero la oxcarbamazepina tiene un mejor perfil de seguridad. Tienen efecto antiepiléptico, antineurálgico, relajante muscular y depresor de actividad neuronal, pues bloquea los canales de sodio dependientes del voltaje, reduce la hiperexcitabilidad neuronal e inhibe el “disparo” repetitivo y espontáneo de las neuronas que sufren descargas epilépticas o disminuye la transmisión sináptica de los impulsos nerviosos.³²

Las dosis necesarias de **carbamazepina** para tratar el dolor en la neuralgia del trigémino son generalmente más bajas que los utilizados para el control de la epilepsia. Pueden ser suficientes 300 mg al día, divididas en dos o tres partes; aunque se puede emplear hasta 1,2 g/día. Las dosis más elevadas son especialmente útiles cuando se la ha venido utilizando de manera crónica, puesto que la inducción metabólica puede reducir la eficacia de la carbamazepina (NE 1+, GR A).³²

La **oxcarbamazepina** es un análogo de la carbamazepina y una buena opción debido a que mantiene el efecto antineurítico y produce poca alteración de las enzimas hepáticas y menos efectos secundarios que aquella.³² En el 2008 la *American Academy Neurology* y *European Federation of Neurological Societies* identificaron en los ensayos clínicos controlados que la oxcarbamazepina es igual de efectiva que la carbamazepina. Las dosis varían de 300 a 600 mg al día. Sus efectos adversos van desde somnolencia y aumento de las enzimas hepáticas hasta la aplasia medular. Se recomienda el monitoreo de las dosis mediante el control de las enzimas hepáticas, hemograma y sodio en plasma. La FDA también recomienda la realización de pruebas genéticas en pacientes con ascendencia asiática por el riesgo de aparición del síndrome de Stevens-Johnson (NE 1+, GR A).^{31,32}

c. Anestésicos locales

Lidocaína y mexiletina

Se ha demostrado que el parche de lidocaína transdérmico al 5% es eficaz y tolerable en pacientes con alodinia debida a neuralgia posherpética u otros diferentes tipos de dolor neuropático periférico (NE 1+, GR A).^{14,18} Los principales efectos adversos reportados se limitan a reacciones locales leves. La ausencia de efectos secundarios sistémicos e interacciones medicamentosas puede favorecer su utilización en pacientes mayores o en quienes presentan dolor neuropático complejo.³³ Sin embargo, recientemente un metaanálisis ubicó a este fármaco como un tratamiento como de segunda línea (NE 1+, GR A).¹

La biodisponibilidad de la lidocaína cuando se la administra por vía oral es extremadamente baja, de modo que la mejor vía para su uso es la intravenosa. Su mecanismo de acción es similar al de su efecto anestésico; el bloqueo de los canales de sodio, lo que evita la despolarización de la membrana. Su uso sistémico está indicado en la neuropatía diabética dolorosa, siendo particularmente útil en los casos en que está presente la alodinia, logrando disminución del dolor espontáneo, disestesia, hiperalgesia mecánica y alodinia mecánica. La dosis recomendada es de 5 mg/Kg para infundirlo durante una hora, con un monitoreo adecuado (NE 3, GR D).³⁴

La **mexiletina** es un antiarrítmico estructuralmente similar a la lidocaína. Sin embargo, a diferencia de esta su metabolismo de primer paso es bajo, con una biodisponibilidad de 90%. Las dosis recomendadas son de 400 a 600 mg, divididos en dos o tres dosis diarias. No se recomienda para su uso crónico (NE 1+, GR A).^{1,34}

2. Fármacos de segunda línea

Analgésicos opioides

El **tramadol** promueve la inhibición de la recaptación de serotonina y norepinefrina en la sinapsis de la médula espinal. Se utiliza para el tratamiento del dolor neuropático por ser eficaz en varios síndromes (NE 1+, GR A).^{1,35} Su uso puede iniciarse con 50 mg, administrados una o dos veces al día y luego ir aumentando gradualmente de 50 a 100 mg/día, según sea necesario, hasta llegar a 400 mg/día.⁹ Se recomienda utilizarlo con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o que estén usando ISRS o IRSN. Existe riesgo de abuso y dependencia, aunque parece ser menor que con los demás opioides.⁹

Los **opioides** están entre los analgésicos más utilizados para el dolor agudo y crónico. Tienen acción central y periférica y se han empleado para el dolor neuropático de diversa etiología.³⁶ Sin embargo, dadas las preocupacio-

nes sobre la seguridad a largo plazo, no se recomiendan para el uso habitual y generalmente deben reservarse para los pacientes que no responden a los medicamentos de primera línea, siempre que no presenten predisposición a riesgo de abuso (NE 2++ GR B).³⁶ En revisiones recientes se concluyó que no existe evidencia convincente y objetiva para su uso en el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa.^{38,39} Los opioides son la tercera línea en el tratamiento en la neuralgia posherpética; oxicodona es más eficaz (NE 2+, NE C).^{4,15,38-41}

Se prefieren formulaciones de liberación sostenida y opioides de larga duración. Los efectos adversos incluyen estreñimiento, somnolencia, náuseas, prurito, xerostomía, mioclonías e hiperhidrosis.^{36,39} La metadona puede prolongar el intervalo QT y su uso en altas dosis debe evitarse en pacientes con trastornos de la conducción cardíaca. Todos los opioides se deben utilizar con precaución en pacientes con alteraciones de la función respiratoria. Deben ser evitados en pacientes con apnea del sueño.²¹ La dosis inicial de la **oxicodona** es de 5 mg cada 4 horas, o según sea necesario, e ir aumentando progresivamente hasta llegar a la dosis máxima de 45 mg/día (NE 2++, GR B).^{4,15,38,40}

3. Fármacos de tercera línea

a. Anticonvulsivantes

Carbamazepina y oxcarbazepina

Aunque se consideran de tercera línea en la mayoría de situaciones clínicas,^{1,13,42} la carbamazepina y oxcarbazepina son de primera línea en el tratamiento de la neuralgia del trigémino (NE 1+, GR A).^{3,31,32} Hay más evidencia para la eficacia de la carbamazepina, pero la oxcarbazepina tiene un mejor perfil de seguridad. Tienen efecto antiepiléptico, antineurálgico, relajante muscular y depresor de actividad neuronal al limitar la entrada de iones de sodio dependientes de voltaje, la reducción de la hiperexcitabilidad neuronal y la inhibición o el “disparo” repetitivo y espontáneo o por la disminución de la transmisión sináptica de los impulsos nerviosos.³⁹

b. Analgésicos opioides

Los opioides son la tercera línea en el tratamiento de la neuralgia posherpética la oxicodona es más eficaz (NE 2+, NE C).^{4,15,38-41}

4. Otros fármacos

Los AINE se utilizan para los pacientes con dolor leve a moderado en el síndrome de dolor regional complejo (GRA). Los corticosteroides y las sustancias anti-FNT se indican en la fase aguda del síndrome de dolor regional complejo (GR A). La clonidina tópica, el dimetilsulfóxido y la N-acetilcisteína se utilizan en el síndrome de

dolor regional complejo (GR A).⁴³⁻⁴⁵ La terapia física y ocupacional son ampliamente recomendadas como tratamiento de primera línea para el síndrome de dolor regional complejo (NE 2++, GR B).^{44,46}

a. Antagonistas de los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato)

Dextrometorfano

Es un isómero de levorfanol, análogo de la codeína utilizado como antitusígeno. Tiene baja afinidad por los receptores NMDA y un amplio perfil de seguridad. Su efecto antitusígeno no se revierte con la naloxona. En los estudios clínicos la dosis máxima alcanzada fue 960 mg/día, que es mucho mayor que la disponible en el mercado, y la dosis media empleada fue aproximadamente 400 mg/día. Cuando se lo estudió en la neuropatía diabética dolorosa, se encontró una disminución de aproximadamente 24% en la intensidad del dolor; los pacientes con neuralgia posherpética no se beneficiaron con el tratamiento. Revisiones posteriores han corroborado esto (NE 2++, GR B).⁴⁷⁻⁴⁹

Ketamina

Es un antagonista de los receptores NMDA. A semejanza del dextrometorfano, generalmente es eficaz en pacientes con dolor neuropático, como la neuropatía diabética dolorosa, pero no en la neuralgia posherpética (NE 2++, GR B).^{48,50} En la actualidad hay una débil evidencia que apoya la eficacia de la ketamina para el síndrome de dolor regional complejo.⁵⁰

Se ha administrado ketamina por vía sistémica mediante diversas vías, desde oral, intranasal e intravenosa, hasta intratecal.⁵¹ Esta última debe ser evitada, pues hay informes polémicos en la literatura sobre su toxicidad en las meninges. La vía subcutánea se ha asociado con la incidencia de complicaciones locales en el sitio de la inyección, tales como eritema doloroso e infecciones.

Las dosis utilizadas en los estudios varían ampliamente y se considera la tolerancia de cada individuo. Puede causar sedación, distrofia y episodios disociativos. En un estudio de investigación de la tolerabilidad del uso sistémico de la ketamina, inicialmente por vía intravenosa, seguido por vía oral durante tres meses, el efecto adverso de mayor frecuencia fue el mareo. Aproximadamente 15% de los pacientes abandonaron el estudio debido a la falta de eficacia, mientras que otro 12% por la mala tolerancia a los efectos adversos.⁵²

b. Agentes tópicos

Capsaicina

Es un agonista de receptor de potencial transitorio V1 (también conocido como TRPV1, *transient receptor potential*

cation cannel, subfamilia vaniloide, miembro 1) en los nervios nociceptivos. La capsaicina, una vez aplicada en la piel, provoca una breve sensibilización inicial seguida de una de una prolongada desensibilización de los nervios nociceptivos locales. Esto ocurre a través de la estimulación de los TRPV1 de las fibras nerviosas del dolor.⁵³ Es eficaz en algunos tipos de dolor neuropático, como la neuralgia posherpética, dolor secundario a la lesión del nervio, neuropatía mixta y neuropatía diabética dolorosa (NE 1+, GR A)^{18,54}

Los parches de capsaicina en alta concentración (8%) se emplean para la neuralgia posherpética y la neuralgia por VIH⁴⁵ (NE 2++, GR B); se la emplea cuando otros tratamientos disponibles han fracasado;^{4,54,55} se recomienda colocar este parche 30 a 90 minutos después de aplicar un anestésico tópico. Proporciona significativamente mayor alivio del dolor que un parche de capsaicina de baja concentración (< 1%) durante un período máximo de 12 semanas.⁴ Su aplicación es segura y bien tolerada y los eventos adversos se limitan a elevaciones transitorias del dolor asociadas con las aplicaciones aditivas y reacciones locales, como eritema.⁵⁵

Según una revisión Cochrane no hubo datos suficientes para establecer conclusiones acerca de la eficacia de la capsaicina tópica (en crema o ungüento) en bajas concentraciones en el tratamiento del dolor neuropático.⁵⁶ Su uso es limitado debido a que debe ser aplicada cuatro veces al día y causa una sensación de ardor a corto plazo o sensación de picadura y eritema cuando se aplica.⁴

c. Relajantes musculares

Baclofeno

Inhibe la transmisión de los reflejos poli y monosinápticos a nivel del cordón medular con lo que se atenúa la espasticidad muscular la espasticidad muscular. Es considerado como un tratamiento de segunda línea para la neuralgia del trigémino (NE 2+, GR C).^{57,58} Existe consenso sobre su uso en pacientes con esclerosis múltiple que desarrollan neuralgia del trigémino.⁵⁹ Hay que tener en consideración que la suspensión abrupta causa convulsiones y alucinaciones. Se recomienda una dosis de inicio de 15 mg/día en tres dosis, con mantenimiento de 50 a 60 mg/día.^{48,60}

d. Anticonvulsivantes

Lamotrigina

Inhibe la liberación de glutamato e inhibe los canales de sodio sensibles al voltaje, lo que estabiliza la membrana neuronal. Hay información insuficiente, aun cuando los clínicos la utilizan en pacientes que no toleran la carbamazepina o la agregan en aquellos en quienes la carbamazepina es menos efectiva. Es considerada como un tratamiento de segunda línea para la

neuralgia del trigémino (NE 2+, GR C).^{57,58} También es útil en pacientes con esclerosis múltiple que desarrollan neuralgia del trigémino.⁶¹ La dosis inicial es de 25 mg/día y después de dos semanas se aumenta a 50 mg/día, aumentando después a 50 mg/día semanales hasta conseguir el efecto. La dosis se ajusta lentamente para evitar erupciones en la piel. La dosis máxima es de 400 mg/día dividida en dos dosis (NE 2+, GR C).^{61,62}

Los autores de revisiones Cochrane concluyeron que, dada la disponibilidad de tratamientos más efectivos, así como antiepilépticos y medicamentos antidepressivos, la lamotrigina no tiene un lugar significativo en la terapia basada en la evidencia disponible. El perfil de efectos adversos de la lamotrigina es también motivo de preocupación.⁶³

e. Relajantes musculares de acción periférica

Toxina botulínica

La toxina botulínica es una potente neurotoxina producida por *Clostridium botulinum* y otras tres bacterias; es capaz de bloquear la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular para producir parálisis muscular con pequeñas dosis. Aunque inicialmente se pensaba que las toxinas botulínicas inhibían la liberación de acetilcolina solamente en la unión neuromuscular, actualmente se conoce que también inhiben la liberación de acetilcolina en las terminales nerviosas colinérgicas autonómicas, así como la liberación periférica de neurotransmisores implicados en la liberación del dolor.⁶⁶

Debido a su efecto sobre la inflamación neurogénica, se ha demostrado que la toxina botulínica es útil en algunas situaciones periféricas de dolor neuropático, incluyendo la neuralgia posherpética (NE 1+, GR A), síndrome de dolor regional complejo (NE 2+, GR C) y neuralgia del trigémino (NE 2++, GR B).^{57,67,68} La toxina botulínica tipo A por vía intradérmica ha sido eficaz en la neuropatía diabética dolorosa (NE 1+, GR A).⁶⁸⁻⁷⁰ En la neuralgia del trigémino, la toxina botulínica puede ser inyectada en una dosis de 2 U en el tejido subcutáneo, en ocho puntos sobre el territorio de las ramas nerviosas V1 y V2.⁷¹

f. Cannabinoides

Los cannabinoides también se han utilizado para el tratamiento del dolor neuropático.^{21,72,73} Se han mostrado útiles en las neuropatías periféricas con alodinia y refractarias al tratamiento convencional. Actúan mediante la unión a receptores CB1 y CB2, aliviando la alodinia y la hiperalgesia en diversos síndromes neuropáticos dolorosos. (NE 2++, GR B).⁷⁴⁻⁷⁷ Estos medicamentos proveen un efecto analgésico sin causar efectos adversos centrales

en el corto plazo; sin embargo, su uso está limitado por las preocupaciones sobre el riesgo de abuso.^{76,78-81}

g. Otros analgésicos

Ziconotida

Es el primer bloqueador neuronal específico que actúa bloqueando los canales de calcio de tipo-N dependientes de voltaje, que se encuentran mayormente localizados sobre los nervios aferentes nociceptivos primarios (A-6 y C) en las capas superficiales (láminas Rexed I y II) de asta dorsal de la médula espinal y también en el cerebro.⁸²

La evidencia experimental sugiere que los mecanismos que son la base de estados de dolor prolongados implican la afluencia de iones de calcio al interior de las neuronas. Los canales del calcio tipo N, que se expresan casi exclusivamente en las neuronas, parecen controlar la liberación sináptica de neurotransmisores. Las neuronas sensoriales nociceptivas, en particular, expresan corriente de calcio de tipo N; a su vez, los antagonistas de los canales de tipo N bloquean la liberación de transmisores neuropéptidos, sustancia P y péptido relacionado con el gen de la calcitonina, que son típicas de las neuronas sensoriales nociceptivas.⁸³

Aunque el mecanismo de acción de ziconotida no se ha establecido en los seres humanos, los resultados en animales sugieren que bloquea los canales de calcio de tipo N, lo que conduce a un bloqueo de la liberación de neurotransmisores excitatorios de las terminales nerviosas aferentes primarias y a la antinocicepción.⁸²

Fue aprobada por la *United States Food and Drug Administration* (FDA) solamente para el tratamiento del dolor crónico severo en aquellos pacientes con dolor por cáncer, por infección por VIH y en el dolor refractario para quienes se autoriza la terapia intratecal y que son intolerantes o refractarios a otros fármacos.⁵⁸ Tratamientos, tales como analgésicos sistémicos, terapias complementarias o morfina intratecal (NE 1+, GR A).⁸⁴ Los canales de calcio de tipo N representan un objetivo prometedor para el tratamiento del dolor neuropático. Ziconotida aminora el dolor crónico severo, pero tiene una ventana terapéutica estrecha y requiere la administración intratecal, con bomba de infusión.^{85,86}

h. Bifosfonatos

El alendronato, clodronato y pamidronato se utilizan para el tratamiento de la osteoporosis pues inhiben la resorción ósea; pero también han demostrado eficacia en el tratamiento del síndrome de dolor regional complejo (NE 1+, GR A).^{43,87-90}

i. Agonistas opioides

Levorfanol

El levorfanol, cuando se usa en dosis altas ha demos-

trado ser beneficioso en situaciones de dolor central y dolor neuropático (NE 2++, GR B).⁹¹⁻⁰²

Asociación de medicamentos

Cuando solo hay alivio parcial del dolor con un fármaco, por lo general se utiliza una combinación (terapia multimodal).⁶⁹ La mayoría de los estudios clínicos se llevan a cabo con un solo fármaco, pero ningún fármaco promueve el alivio de todos los síndromes dolorosos. Además, el fármaco puede causar efectos adversos intolerables en la dosis necesaria para el tratamiento. En pacientes refractarios a un fármaco, una combinación de dos o más agentes con mecanismos de acción sinérgicos provee un mayor alivio del dolor.⁶⁹

El uso de medicamentos de forma aislada, en dosis completas, puede provocar efectos adversos intolerables, por lo que en la práctica clínica frecuentemente se utiliza una combinación de medicamentos o técnicas para obtener el efecto aditivo o la reducción de los efectos adversos, aunque hay pocos estudios que apoyan esta conducta (NE: 2+, GR C).⁹³ Parece que la combinación de antidepresivos, anticonvulsivantes y los opioides es una terapia atractiva para aumentar el efecto analgésico (NE 3 GR D).²³

Hay estudios que demuestran que la gabapentina asociada con nortriptilina o con morfina es mejor que el uso aislado de la gabapentina en situaciones de neuropatía diabética dolorosa así como en neuralgia posherpética. Lo mismo se demostró para la asociación de oxicodona y gabapentina en el manejo de la neuropatía diabética dolorosa. En ambos casos hubo una reducción de la dosis requerida para el control del dolor; también se observó menor puntuación del dolor. Con estas asociaciones no se observó incremento de los efectos adversos⁹⁴. Sin embargo, en un estudio con mayor número de pacientes no se encontró que la combinación de fármacos sea beneficiosa.¹

Fármacos de primera línea para el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa

Fármaco	Recomendación
Gabapentina	Nivel de evidencia 1++ Recomendación A
Pregabalina	Nivel de evidencia 1++, Recomendación A
Amitriptilina*	Nivel de evidencia 1+, Recomendación A
Duloxetina	Nivel de evidencia 1++, Recomendación A
Tramadol	Nivel de evidencia 1+, Recomendación A
Morfina	Nivel de evidencia 2++, Recomendación B

*Otros antidepresivos tricíclicos tienen menos evidencia en ensayos clínicos, aunque han demostrado beneficio.

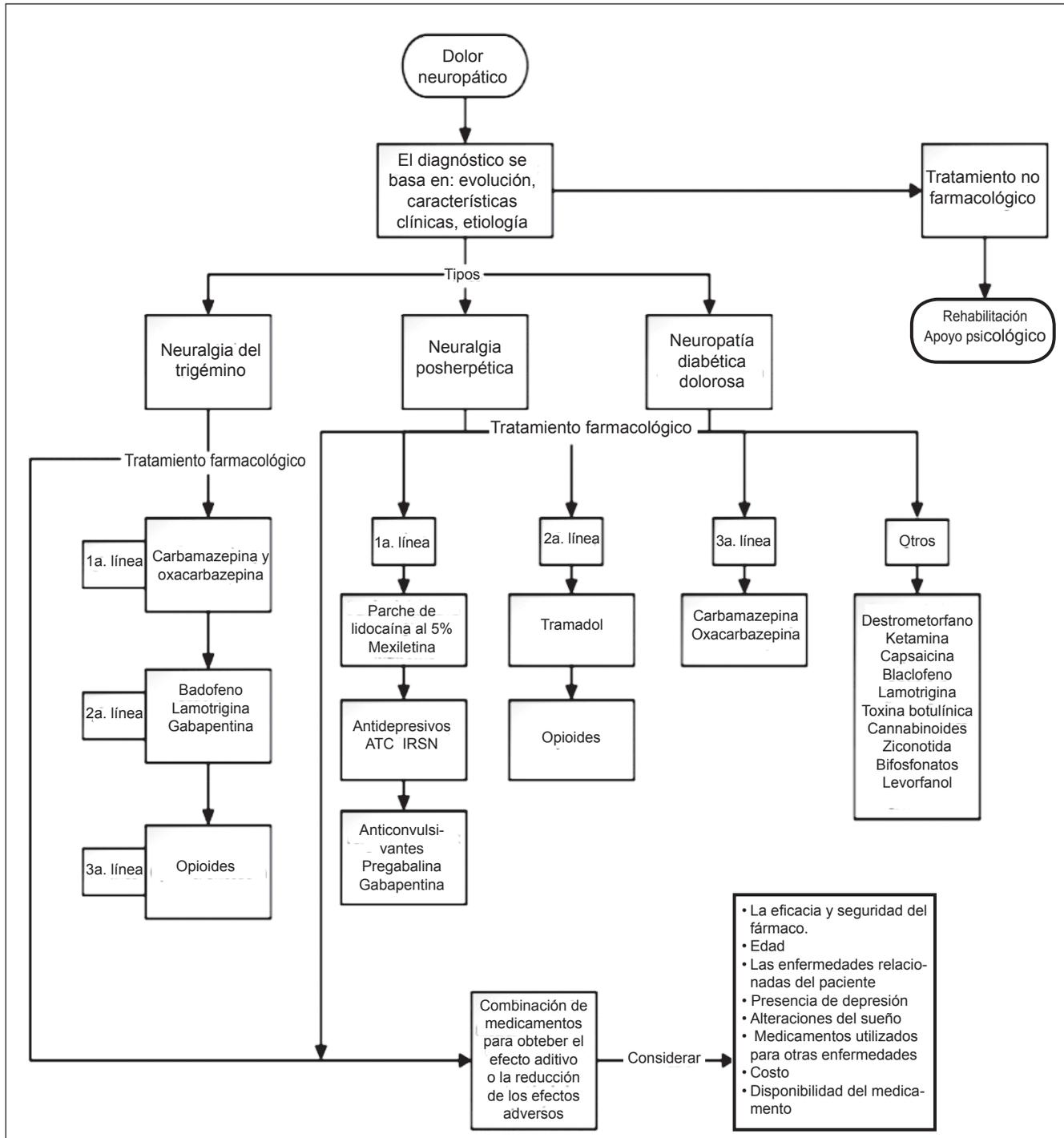
*Otros antidepresivos tricíclicos tienen menos evidencia en ensayos clínicos, aunque han demostrado beneficio.

CONCLUSIONES

El dolor neuropático (NP) es un síndrome doloroso que con frecuencia es difícil de diagnosticar y un gran desafío para el tratamiento. Actualmente contamos con un arsenal terapéutico amplio. La indicación de uno o

más fármacos o técnicas depende de varios factores tales como: la eficacia y seguridad del fármaco, edad, comorbilidades del paciente, presencia de depresión, alteraciones del sueño, fármacos utilizados para las enfermedades concomitantes, costo y la disponibilidad del medicamento.

Anexo 6. Flujoograma del manejo del dolor neuropático



REFERENCIAS

1. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systemic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015;14(2):162-73
2. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology.* 2008;70(18):1630-5.
3. Daniel HC, Narewka J, Serpell M, Hoggart B, Johnson R, Rice AS. Comparison of psychological and physical function in neuropathic pain and nociceptive pain: implications for cognitive behavioral pain management programs. *Eur J Pain.* 2008;12(6):731-41.
4. Johnson RW, Rice AS. Clinical practice. Postherpetic neuralgia. *N Engl J Med.* 2014;371(16):1526-33.
5. Watson CP, Deck JH, Morshead C, Van der Kooy D, Evans RJ. Postherpetic neuralgia: further post-mortem studies of cases with and without pain. *Pain.* 1991;44(2):105-17.
6. Bennett GJ. Hypotheses on the pathogenesis of herpes zoster-associated pain. *Ann Neurol.* 1994;35 Suppl:S38-41.
7. Obermann M, Katsarava Z. Update on trigeminal neuralgia. *Expert Rev Neurother.* 2009;9(3):323-9.
8. Said G, Lacroix C, Lozeron P, Ropert A, Planté V, Adams D. Inflammatory vasculopathy in multifocal diabetic neuropathy. *Brain.* 2003;126(Pt2):376-85.
9. 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.
10. McQuay HJ, Moore RA. Using numerical results from systematic reviews in clinical practice. *Ann Intern Med.* 1997;126(9):712-20.
11. Sullivan MD, Robinson JP. Antidepressant and anticonvulsant medication for chronic pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2006;17(2):381-400, vi-vii.
12. O'Connor AB, Dworkin RH. Treatment of neuropathic pain: an overview of recent guidelines. *Am J Med.* 2009 Oct;122(10 Suppl):S22-32.
13. Attal N, Finnerup NB. Pharmacological management of neuropathic pain. *Clin Updates* 2010;18(9):1-8.
14. Kalso E. Pharmacological management of pain: anticonvulsants, antidepressants, and adjuvant analgesics. In: *International Association for the Study of Pain (IASP). Pain: an updated review: refresher course syllabus.* Seattle, Washington: IASP Press; 2005. p. 19-29.
15. Hempenstall K, Nurmiikko TJ, Johnson RW, A'Hern RP, Rice AS. Analgesic therapy in postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review. *PLoS Med.* 2005;2(7):e164.
16. Moore RA, Derry S, Aldington D, Cole P, Wiffen PJ. Amitriptyline for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jul 6;7:CD008242.
17. Estebe JP, Myers RR. Amitriptyline neurotoxicity: dose-related pathology after topical application to rat sciatic nerve. *Anesthesiology.* 2004;100(6):1519-25.
18. Finnerup NB, Otto M, Jensen TS, Sindrup SH. An evidence-based algorithm for the treatment of neuropathic pain. *MedGenMed.* 2007;9(2):36.
19. King JB, Schauerhamer MB, Bellows BK. A review of the clinical utility of duloxetine in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:1163-75.
20. Bohlega S, Alsaadi T, Amir A, Hosny H, Karawagh AM, Moulin D, et al. Guidelines for the pharmacological treatment of peripheral neuropathic pain: expert panel recommendations for the middle East region. *J Int Med Res.* 2010;38(2):295-317.
21. Tasmuth T, Härtel B, Kalso E. Venlafaxine in neuropathic pain following treatment of breast cancer. *Eur J Pain.* 2002;6(1):17-24.
22. Gallagher HC, Gallagher RM, Butler M, Buggy DJ, Henman MC. Venlafaxine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Aug 23;8:CD011091.
23. Haanpää ML, Gourlay GK, Kent JL, Miaskowski C, Raja SN, Schmader KE, Wells CD. Treatment considerations for patients with neuropathic pain and other medical comorbidities. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(3 Suppl):S15-25.
24. Zhang J, Ho KY, Wang Y. Efficacy of pregabalin in acute postoperative pain: a meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2011 Apr;106(4):454-62.
25. Blommel ML, Blommel AL. Pregabalin: an antiepileptic agent useful for neuropathic pain. *Am J Health Syst Pharm.* 2007;64(14):1475-82.
26. Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, Toelle T, Rice AS. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;4:CD007938.
27. Pregabalin (Lyrica) for neuropathic pain and epilepsy. *Med Lett Drugs Ther.* 2005;47(1217):75-6, 73.
28. Mimenza-Alvarado A, Aguilar-Navarro S. Comparative clinical trial of safety and tolerability of Gabapentin plus Vitamin b1/b12 versus Pregabalin in the treatment of painful peripheral diabetic neuropathy. *J Pain Relief.* 2014;S3:1-6.
29. Medina-Santillán R, Morales-Franco G, Espinoza-Raya J, Granados-Soto V, Reyes-García G. Treatment of diabetic neuropathic pain with gabapentin alone or combined with vitamin B complex. Preliminary results. *Proc West Pharmacol Soc.* 2004;47:109-12.
30. Gronseth G, Cruccu G, Alksne J, Argoff C, Brainin M, Burchiel K, et al. Practice parameter: the diagnostic evaluation and treatment of trigeminal neuralgia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the European Federation of Neurological Societies. *Neurology.* 2008;71(15):1183-90.
31. Oomens MA, Forouzanfar T. Pharmaceutical management of trigeminal neuralgia in the elderly. *Drugs Aging.* 2015;32(9):717-26.
32. Cruccu G, Gronseth G, Alksne J, Argoff C, Brainin M, Burchiel K, et al; American Academy of Neurology Society; European Federation of Neurological Society. AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management. *Eur J Neurol.* 2008;15(10):1013-28.
33. Wasner G, Kleinert A, Binder A, Schattschneider J, Baron R. Postherpetic neuralgia: topical lidocaine is effective in nociceptor-deprived skin. *J Neurol.* 2005;252(6):677-86.
34. Marmura MJ. Intravenous lidocaine and mexiletine in the management of trigeminal autonomic cephalalgias. *Curr Pain Headache Rep.* 2010;14(2):145-50.
35. Hollingshead J, Dühmke RM, Cornblath DD, Hollingshead JR. DR. Tramadol for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(3):CD003726.
36. Furlan AD, Sandoval JA, Mailis-Gagnon A, Tunks E. Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. *CMAJ.* 2006;174(11):1589-94.
37. Trescot AM, Boswell MV, Atluri SL, Hansen HC, Deer TR, Abdi S, et al. Opioid guidelines in the management of chronic non-cancer pain. *Pain Physician.* 2006;9(1):1-39.
38. McNicol ED, Midbari A, Eisenberg E. Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;8:CD006146.
39. Sommer C, Welsch P, Klose P, Schaefer R, Petzke F, Häuser W. [Opioids in chronic neuropathic pain. A systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety in randomized placebo-controlled studies of at least 4 weeks duration]. [Article in German] *Schmerz.* 2015;29(1):35-46.
40. 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.
41. Gaskell H, Moore RA, Derry S, Stannard C. Oxycodone for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;6:CD010692.
42. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Kalso EA. Carbamazepine for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;4:CD005451.
43. Baron R, Naleschinski D, Hulleman P, Mahn F. Complex regional pain syndrome: a neuropathic disorder? In: Mogil JS, editor. *Pain: An updated review: refresher course syllabus.* Seattle, Washington: IASP Press; 2010; 109-17.
44. Birklein F, O'Neill D, Schlereth T. Complex regional pain syndrome: An optimistic perspective. *Neurology.* 2015;84(1):89-96.
45. Grieve S, Jones L, Walsh N, McCabe C. What outcome measures are commonly used for Complex Regional Pain Syndrome clinical trials? A systematic review of the literature. *Eur J Pain.* 2015. doi: 10.1002/ejp.733. [Epub ahead of print]
46. Bussa M, Guttilla D, Lucia M, Mascaro A, Rinaldi S. Complex regional pain syndrome type I: a comprehensive review. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2015;59(6):685-97.
47. Nelson KA, Park KM, Robinovitz E, Tsigos C, Max MB. High-dose oral dextromethorphan versus placebo in painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia. *Neurology.* 1997;48(5):1212-8.
48. Zin CS, Nissen LM, Smith MT, O'Callaghan JP, Moore BJ. An update on the pharmacological management of post-herpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy. *CNS Drugs.* 2008;22(5):417-42.
49. Zhou HY, Chen SR, Pan HL. Targeting N-methyl-D-aspartate receptors for treatment of neuropathic pain. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2011;4(3):379-88.
50. Connolly SB, Prager JP, Harden RN. A systematic review of ketamine for complex regional pain syndrome. *Pain Med.* 2015;16(5):943-69.
51. Hüge V, Lauchart M, Magerl W, Schelling G, Beyer A, Thieme D, et al. Effects of low-dose intranasal (S)-ketamine in patients with neuropathic pain. *Eur J Pain.* 2010;14(4):387-94.
52. Cvrcek P. Side effects of ketamine in the long-term treatment of neuropathic pain. *Pain Med.* 2008;9(2):253-7.
53. Peppin JF, Pappagallo M. Capsaicinoids in the treatment of neuropathic pain: a review. *Ther Adv Neurol Disord.* 2014;7(1):22-32.
54. 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.

55. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CHMP assessment report for Qutenza: capsaicin [Internet]. Londres, UK: EMEA/CHMP; 2009 [citado 11 may 2015]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000909/WC500040450.pdf.
56. Derry S, Moore RA. Topical capsaicin (low concentration) for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;9:CD010111.
57. Al-Quliti KW. Update on neuropathic pain treatment for trigeminal neuralgia. The pharmacological and surgical options. *Neurosciences (Riyadh)*. 2015;20(2):107-14.
58. Gronseth G, Cruccu G, Alksne J, Argooff C, Brainin M, Burchiel K, et al. Practice parameter: the diagnostic evaluation and treatment of trigeminal neuralgia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the European Federation of Neurological Societies. *Neurology*. 2008;71(15):1183-90.
59. Zakrzewska JM, Linskey ME. Trigeminal neuralgia. *BMJ*. 2015;350:h1238.
60. Fromm GH, Terrence CF, Chattha AS. Baclofen in the treatment of trigeminal neuralgia: double-blind study and long-term follow-up. *Ann Neurol*. 1984;15(3):240-4.
61. Leandri M, Lundardi G, Inglese M, Messmer-Uccelli M, Mancardi GL, Gottlieb A, et al. Lamotrigine in trigeminal neuralgia secondary to multiple sclerosis. *J Neurol*. 2000;247(7):556-8.
62. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA. Lamotrigine for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(2):CD006044.
63. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA. Lamotrigine for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;12:CD006044.
64. Cheng CM, Chen JS, Patel RP. Unlabeled uses of botulinum toxins: a review, part 2. *Am J Health Syst Pharm*. 2006;63(3):225-32.
65. Sycha T, Kranz G, Auff E, Schnider P. Botulinum toxin in the treatment of rare head and neck pain syndromes: a systematic review of the literature. *J Neurol*. 2004;251 Suppl 1:119-30.
66. Orsini M, Leite MA, Chung TM, Bocca W, de Souza JA, de Souza OG, et al. Botulinum Neurotoxin Type A in Neurology: Update. *Neurol Int*. 2015;7(2):5886.
67. Mendlik MT, Uritsky TJ. Treatment of Neuropathic Pain. *Curr Treat Options Neurol*. 2015;17(12):50.
68. Oh HM, Chung ME. Botulinum Toxin for Neuropathic Pain: A Review of the Literature. *Toxins (Base)*. 2015;7(8):3127-54.
69. Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS. Recent advances in pharmacological treatment of neuropathic pain. *F1000 Med Rep*. 2010;2:52.
70. Javed S, Petropoulos IN, Alam U, Malik RA. Treatment of painful diabetic neuropathy. *Ther Adv Chronic Dis*. 2015;6(1):15-28.
71. Babcock MS, Foster L, Pasquina P, Jabbari B. Treatment of pain attributed to plantar fasciitis with botulinum toxin a: a short-term, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Am J Phys Med Rehabil*. 2005;84(9):649-54.
72. Nurmikko TJ, Serpell MG, Hoggart B, Toomey PJ, Morlion BJ, Haines D. Sativex successfully treats neuropathic pain characterised by allodynia: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Pain*. 2007;133(1-3):210-20.
73. Lynch ME, Campbeck F. Cannabinoids for systemic review of randomized trials. *Br J Clin Pharmacol* 2011;72(5):735-44.
74. Jensen B, Chen J, Furnish T, Wallace M. Medical marijuana and chronic pain: a review of basic science and clinical evidence. *Curr Pain Headache Rep*. 2015;19(10):50.
75. Rahn EJ, Hohmann AG. Cannabinoids as pharmacotherapies for neuropathic pain: from the bench to the bedside. *Neurotherapeutics*. 2009;6(4):713-37.
76. O'Connor AB, Schwid SR, Herrmann DN, Markman JD, Dworkin RH. Pain associated with multiple sclerosis: systematic review and proposed classification. *Pain*. 2008;137(1):96-111.
77. Markman JD, Dworkin RH. Ion channel targets and treatment efficacy in neuropathic pain. *J Pain*. 2006;7(1 Suppl 1):S38-47.
78. Rowbotham MC, Twilling L, Davies PS, Reisner L, Taylor K, Mohr D. Oral opioid therapy for chronic peripheral and central neuropathic pain. *N Engl J Med*. 2003;348(13):1223-32.
79. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol*. 2010;9(8):807-19.
80. Walco GA, Dworkin RH, Krane EJ, LeBel AA, Treede RD. Neuropathic pain in children: Special considerations. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(3 Suppl):S33-41.
81. Boychuk DG, Goddard G, Mauro G, Orellana MF. The effectiveness of cannabinoids in the management of chronic nonmalignant neuropathic pain. *J Pain*. 2006;7: a systematic review. *J Oral Facial Pain Headache*. 2015;29(1):7-14.
82. Deshpande A, Mailis-Gagnon A, Zoheiry N, Lakha SF. Efficacy and adverse effects of medical marijuana for chronic noncancer pain: Systematic review of randomized controlled trials. *Can Fam Physician*. 2015;61(8):e372-81.
83. Moulin D, Boulanger A, Clark AJ, Clarke H, Dao T, Finley GA, et al; Canadian Pain Society. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag*. 2014;19(6):328-35.
84. Wang T, Collet JP, Shapiro S, Ware MA. Adverse effects of medical cannabinoids: a systematic review. *CMAJ*. 2008;178(13):1669-78.
85. Debruyne D, Le Boisselier R. Emerging drugs of abuse: current perspectives on synthetic cannabinoids. *Subst Abuse Rehabil*. 2015;6:113-29.
86. Deshpande A, Mailis-Gagnon A, Zoheiry N, Lakha SF. Efficacy and adverse effects of medical marijuana for chronic noncancer pain: Systematic review of randomized controlled trials. *Can Fam Physician*. 2015;61(8):e372-81.
87. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, et al. Cannabinoids for medical use: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2015;313(24):2456-73. Erratum in: *JAMA*. 2015;314(8):837; *JAMA*. 2015;314(5):520.
88. US Food and Drug Administration (FDA). Prilact (ziconotide intrathecal infusion) [Internet]. Silver Spring, MD: FDA; 2007 [citado 2 set 2015]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/021060s003lbl.pdf
89. Mathur VS. Ziconotide: a new pharmacological class of drug for the management of pain. *Seminars in Anaesthesia, Perioperative Medicine and Pain* 2000;19(2):67-75.
90. US Food and Drug Administration (FDA). Approval package for Application number 21-060 – Prilact (ziconotide intrathecal infusion) [Internet]. Silver Spring, MD: FDA; 2007 [citado 2 set 2015]. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2004/21-060_Prilact_Approv.PDF
91. Rauck RL, Wallace MS, Burton AW, Kapural L, North JM. Intrathecal ziconotide for neuropathic pain: a review. *Pain Pract*. 2009;9(5):327-37.
92. Pope JE, Deer TR. Ziconotide: a clinical update and pharmacological review. *Expert Opin Pharmacother*. 2013;14(7):957-66.
93. Perez RS, Zollinger PE, Dijkstra PU, Thomassen-Hilgersom IL, Zuromond WW, Rosenbrand KC, et al; CRPS I task force. Evidence based guidelines for complex regional pain syndrome type 1. *BMC Neurol*. 2010;10:20.
94. Cossins L, Okell RW, Cameron H, Simpson B, Poole HM, Goebel A. Treatment of complex regional pain syndrome in adults: a systematic review of randomized controlled trials published from June 2000 to February 2012. *Eur J Pain*. 2013;17(2):158-73.
95. Varenna M, Adami S, Sinigaglia L. Bisphosphonates in Complex Regional Pain syndrome type I: how do they work? *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(4):451-4.
96. Giusti A, Bianchi G. Treatment of complex regional pain syndrome type I with bisphosphonates. *RMD Open*. 2015;1(Suppl 1):S38-47e000056.
97. Rowbotham MC, Twilling L, Davies PS, Reisner L, Taylor K, Mohr D. Oral opioid therapy for chronic peripheral and central neuropathic pain. *N Engl J Med*. 2003;348(13):1223-32.
98. Prommer E. Levorphanol: revisiting an underutilized analgesic. *Palliat Care*. 2014;8:7-10.
99. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol*. 2010;9(8):807-19.
100. Walco GA, Dworkin RH, Krane EJ, LeBel AA, Treede RD. Neuropathic pain in children: Special considerations. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(3 Suppl):S33-41.