

Comprendiendo los mecanismos y el tratamiento del dolor neuropatico

Dr. Luis Ernesto González Sánchez
Neurólogo-Neurofisiólogo

Luisgonzalez_pp@hotmail.com

medicosdeelsalvador.com/doctor/gonzalezsanchezle

Definición IASP (International Association for the Study of Pain)

• Dolor neuropático es el que se origina como consecuencia directa de una lesión o enfermedad en el sistema neurosensorial.

• Treede R et. Neuropathic pain. Redefinition and grading system of clinical and research purposes. Neurology 2007;(69):11

Elementos del dolor neuropatico

- 1) Distribucion neurogena
- 2) Historia de lesi3n
- 3) Confirmacion de la distribucion
- 4) Confirmacion de la lesion

Cortesia de Jordi Serra

Neurology® 2008;(70):1630–1635

Criterios de dolor neuropatico

- Dolor neuropatico definido: todos los numerales 1 al 4
- Dolor neuropatico probable: 1 y 2 mas 3 o 4
- Dolor neuropatico posible: 1 y 2 sin 3 ni 4.

Dolor agudo vrs cronico

Caracteristicas	Dolor agudo	Dolor cronico
Causas	Generalmente conocido	Frecuente desconocido
Duracion	Corto, bien caracterizado	Persiste despues de la cura tisular, >3 meses
Abordaje Tx	Enf. subyacente	Enf. Subyacente y dolor

Cortesia: Luis Garcia-Larrea.
(« Central intégration of
pain »)Lyon & St Etienne,
France

Pain

« nociceptive »
(intact nervous system)

« neuropathic »
(damaged nervous system)

Neuropathic pain

spontaneous

provoked

Continuous

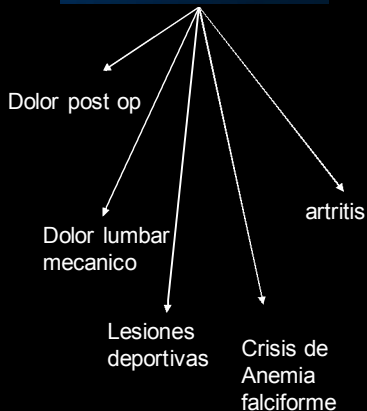
paroxysmal

"hyperalgesia"

"allodynia"

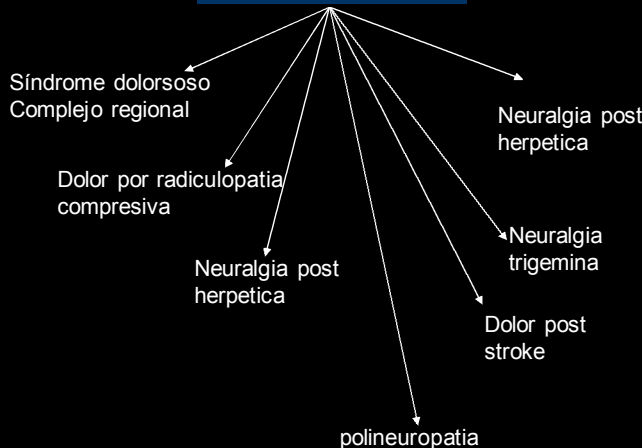
Dolor nociceptivo vrs dolor neuropatico

Dolor nociceptivo



Dolor mixto

Dolor neuropatico



Clinica

Sintomas “como”

Quemadura

Urente

Parestesias

Lancinante

Electrico

Disparo

Profundo, sordo,

Oseo

Signos

Espontaneo

Continuo

Paroxistico

Provocado

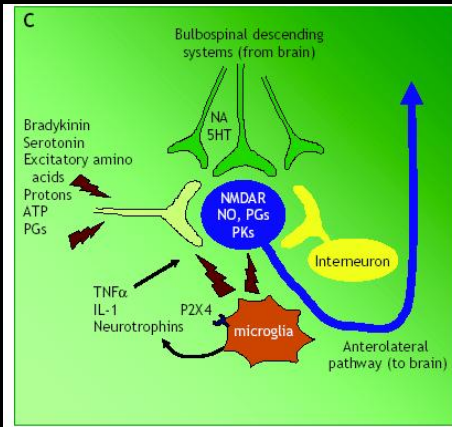
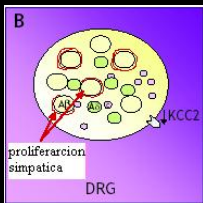
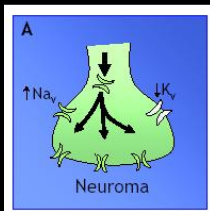
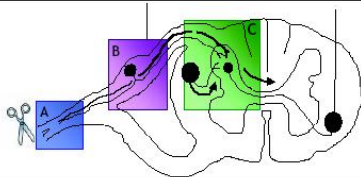
Allodinia

termico

mecanico

Hiperalgnesia

La injuria neuronal induce cambios a nivel periférico, GRD y cordón espinal y contribuye la dolor neuropático



Pathophysiology: Peripheral and Central Sensitization

GLUTAMATE

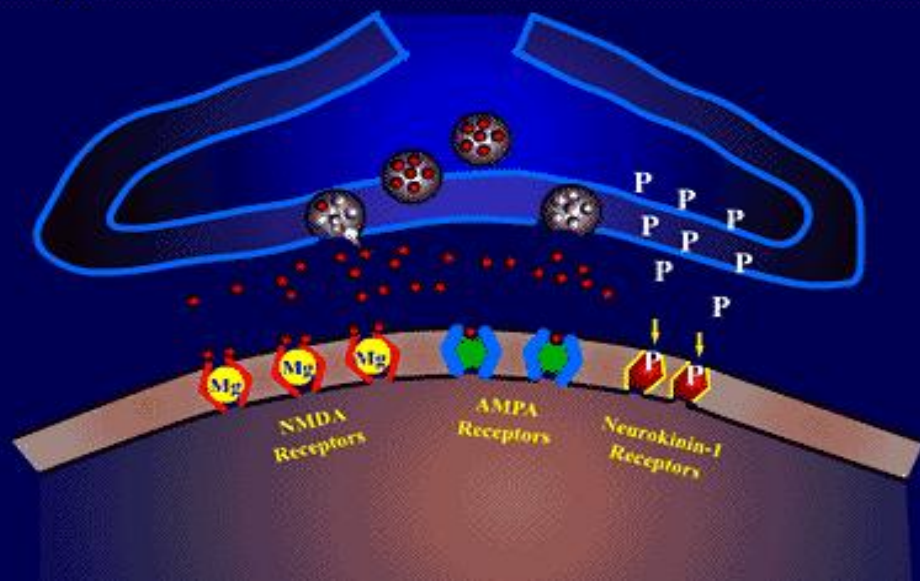
Excitatory

GABA

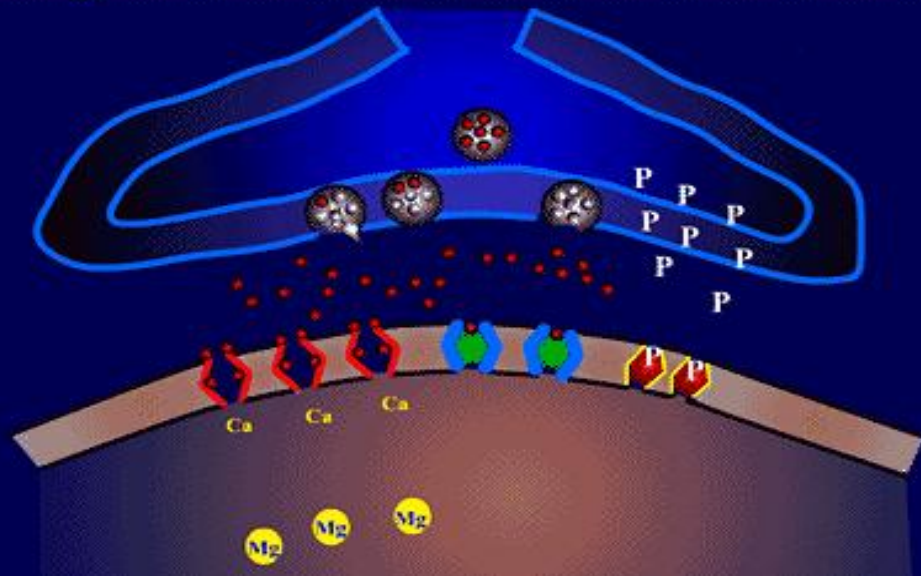
Inhibitory



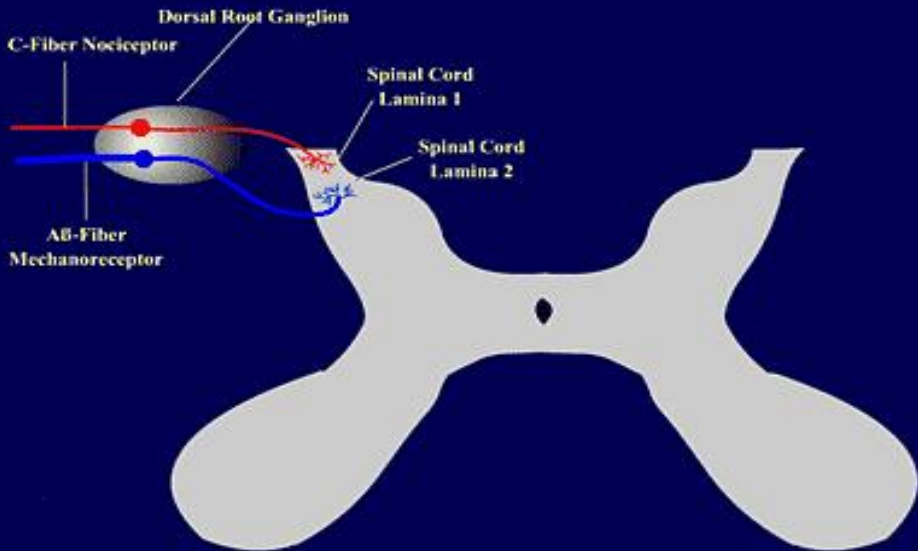
Pathophysiology: Peripheral and Central Sensitization



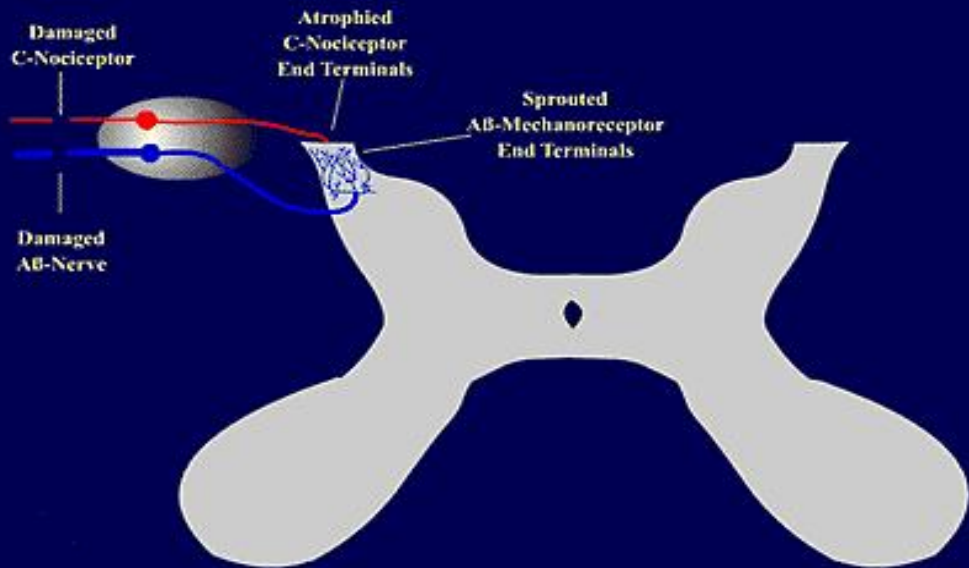
Pathophysiology: Peripheral and Central Sensitization



Pathophysiology: Peripheral and Central Sensitization

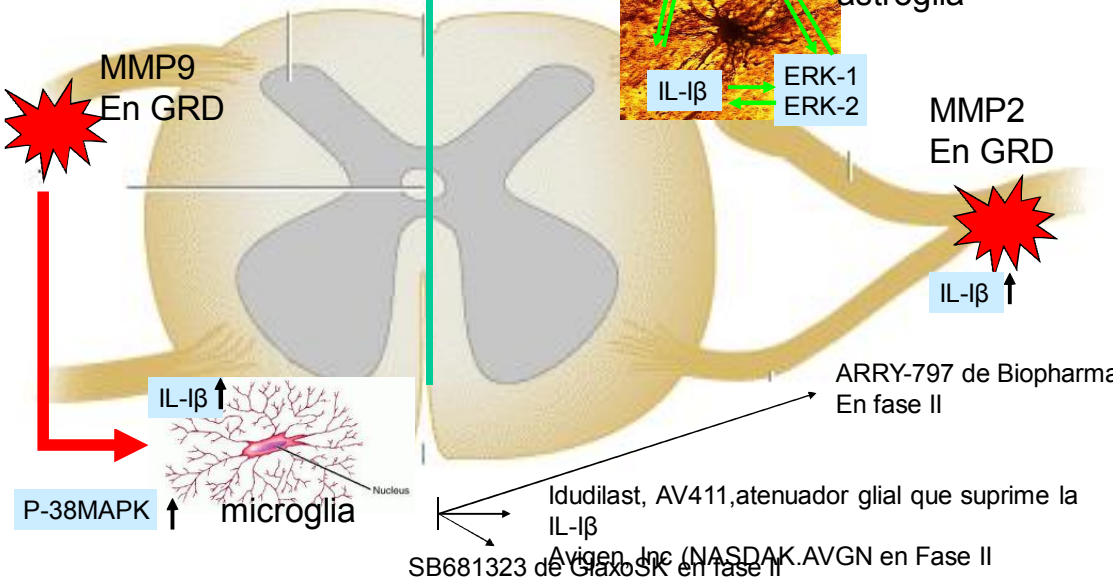


Pathophysiology: Peripheral and Central Sensitization



Fase temprana
1-3 dias

Fase tardia
7-21 dias



MMP9
En GRD

MMP2 ↑
en astrocito

astroglia

IL-1 β

ERK-1
ERK-2

MMP2
En GRD

IL-1 β ↑

IL-1 β ↑

microglia

Nucleus

ARRY-797 de Biopharmaz
En fase II

Idudilast, AV411, atenuador glial que suprime la
IL-1 β

SB681323 de GlaxoSK en fase II

Avigen, Inc (NASDAQ.AVGN en Fase II)

P-38MAPK ↑

Queja principal

Dolor

Historia

La distribución neurogena?

NO

No es dolor neuropatico

Examen

SI

Posible dolor neuropatico

Pruebas de confirmacion
a) Territorio

ningun

Ambas pruebas positivas
Dolor neuropatico definido

Solo una prueba es positiva
Dolor neuropatico probable

Valoraciones clinicas
Historia neurologica

Factorires etiologicos

Dm no Dx

Alcohol

Deficiencia de vitaminas: B12, Tiamina

Hereditaria

Neurotoxicidad: (mediambiental, iatrogenica

Trauma o lesiones estrucutales (Hernia del nucleo pulposo

Pain Assessment Scales

Verbal Pain Intensity Scale



Visual Analog Scale



0-10 Numeric Pain Intensity Scale



"Faces" Scale



1. Portenoy RK, Kanner RM, eds. *Pain Management: Theory and Practice*. 1996:8-10.
2. Wong DL. *Waley and Wong's Essentials of Pediatric Nursing 5th ed.* 1997:1215-1216.
3. McCaffery M, Pasero C. *Pain: Clinical Manual*. Mosby, Inc. 1999:16.

Estudios diagnosticos

Exámenes sanguíneos

Rx, CT, RMI

EMG

VCN

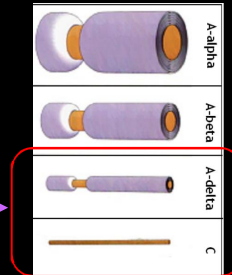
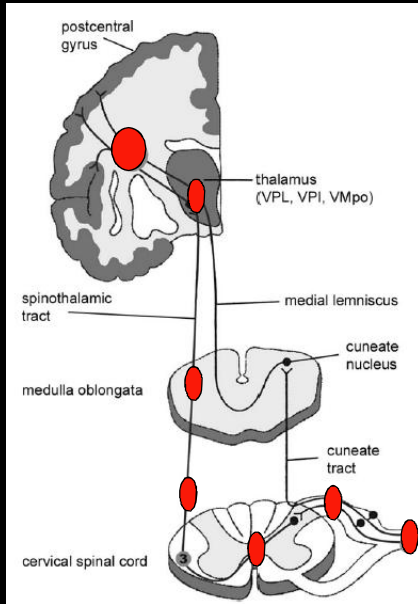
QST

LEP

CHEP

Biopsia de piel

Las lesiones mas comunes estan asociadas con dolor neuropatico



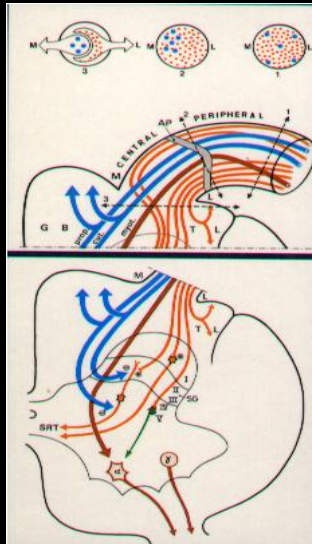
Modified from Treede et al, Neurophysiol Clin 2003, 6: 303-14

La respuesta neurofisiologica no refleja la activacion de la vias de dolor pero puede ser util en brindar informacion sobre la presencia o ausencia de la integridad de la via del dolor (Criterio de lesion y distribucion)

Es decir no se le puede decir: "...Sr. el estudio muestra que usted no siente dolor.."

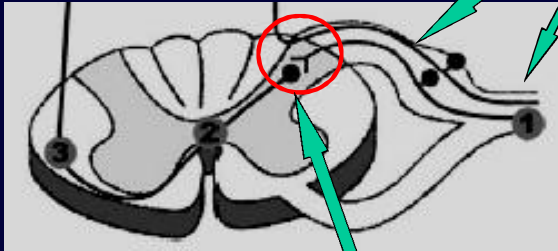
Drezotomie microchirurgicale

(M. Sindou, 1974)



Courtesy of Marc Sindou, Lyon

Las fibras grandes y pequeñas están mezcladas en los nervios periféricos, plexos y raíces. Las lesiones usualmente muestran afección simultánea de todas ellas



Ambos sistemas divergen en la vía central una vez abandonan el GRD

Paciente de 30 años con Ca testicular → Orquictomia mas quimioterapia
6 meses despues :

Dolor irradiado hacia abajo de la pierna izquierda con parestesias fluctuantes en la cara externa de la pierna izquierda y region dorso lateral del pie e hiperestesia global del pie izquierdo

Urologo : Es una metastasis linfatica en el espacio retroperitoneal mas invasion a plexo lumbo sacro? RMI no demuestra metastasis solo una hernia de disco en L5 izquierda

Neurofisiologo : VCN del nervio peroneal superficial (rama sensitiva pura que inerva el dorso dle pie normal y simetrico, EMG con denervacion aguda, no progresiva, estable miotomo L5.



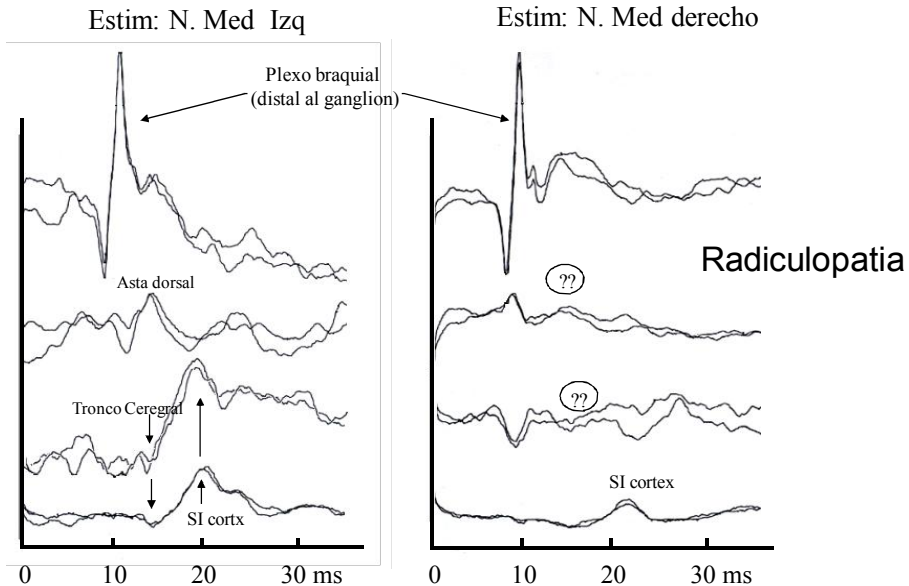
Conclusion : La lesion es proximal al ganglio de la raiz dorsal no es plexular

Metastasis plexular → quimioterapia inmediata

Compresion radicular → Reposo, tratamiento local analgesicos, am, rehabilitacion progresiva, los sintomas mejoran

→ *La electrofisiologia es de valor al manejo terapeutico*

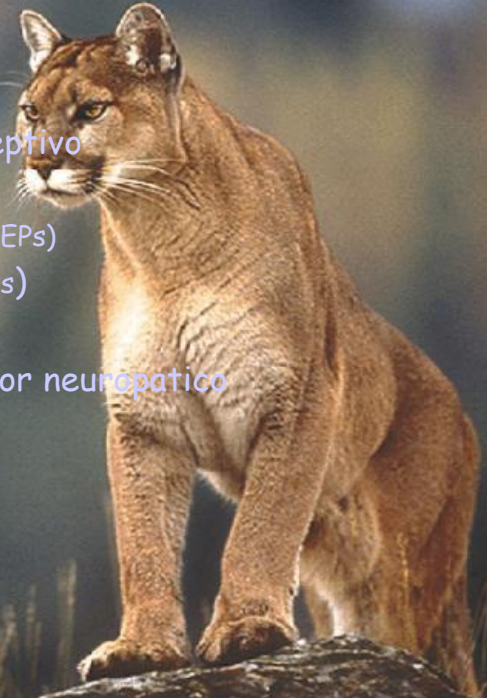
Dolor del miembro superior derecho luego de accidente de tránsito
PESSE DE MEDIANO

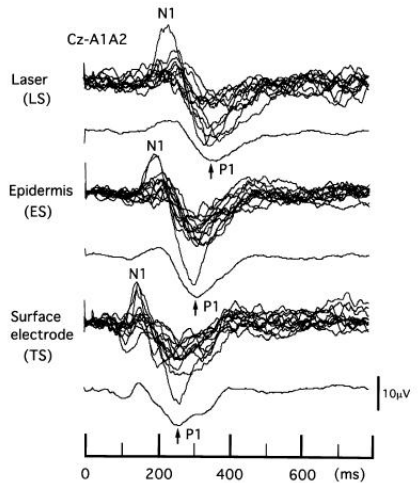
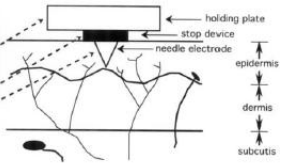
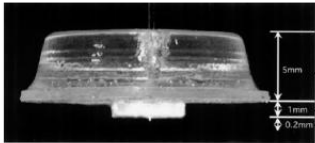


A) Estimulación por estímulo nociceptivo

- *Responses to electrical stimuli (SEPs)
- *Responses to contact painful heat (CHEPs)
- *Responses to radiant (laser) heat (LEPs)

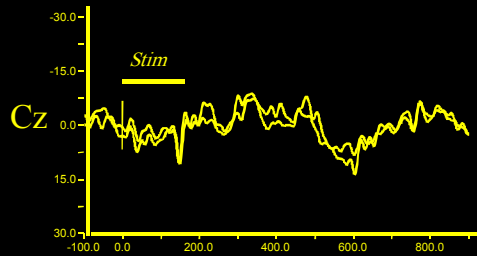
B) Utilidades clínica de LEPs en dolor neuropático

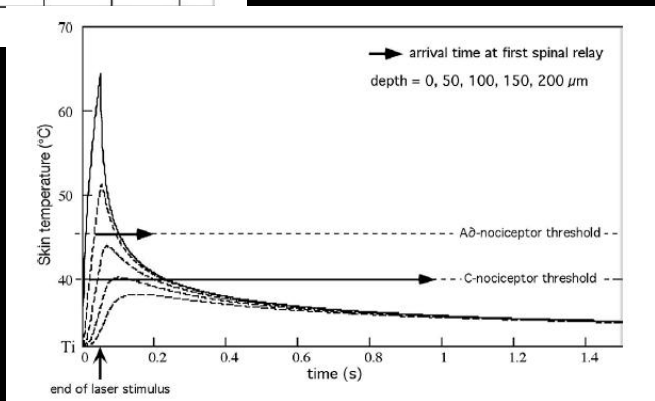
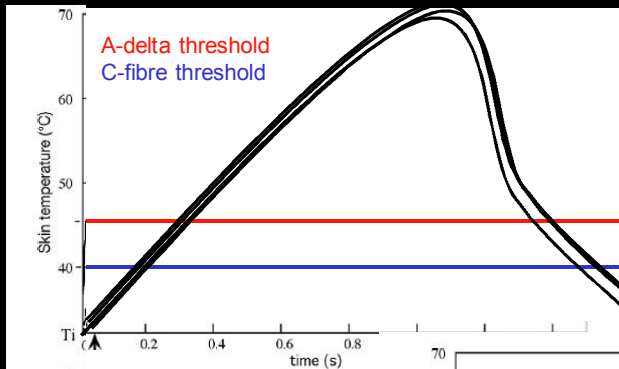




Inui et al, 2001, 2002

Contact heat evoked potentials (CHEPs)





Estimulo de laser infrarojo

Ventajas :

- No existe contacto con la piel (el mecanoreceptor no es activado)
- La energia termina esta confinada en las capas superficiales de la piel
(Termoreceptor termico de 20 - 100 μm desde la superficie del cuero cabelludo)
- Estimulo con densidad de gran energia -> Muy rapido cambio de calor en la piel
- Estimulo breve (1 - 50 ms) -> Activación sincronizada de terminales libres
- Selective activacion de fibras A-delta y C
(Microneurografia con CO2 laser : Bromm & Treede, *Human Neurobiol.* 3, 1984)

Limitaciones:

- Solo existe estudios de respuesta cortical

LEPs: Potenciales evocados por laser

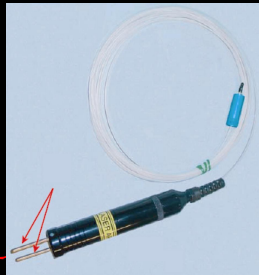
→ Lasser de estimulación termica

Diferentes tipos :

- > Estado de gas : Argon / CO2
- > Crista (Laser de estado solido):
 - YAG (Yttrium-Aluminium-Grenat)
 - YAP (Yttrium-Aluminium-Perovskite)



Skin stimulation

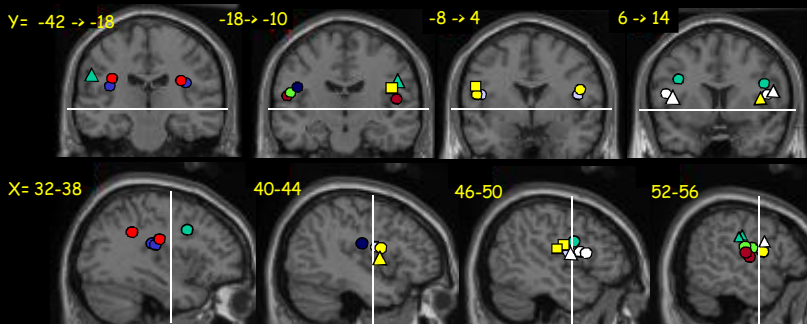


Stimulator probe

Optic fibre

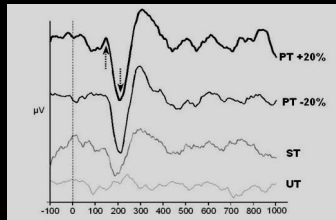
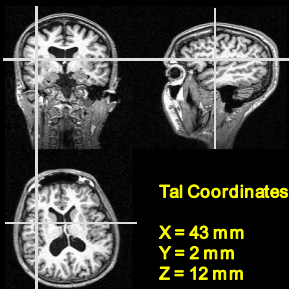


Localización de la fuente supratentorial de LEPs en 12 estudios (1993-2003)



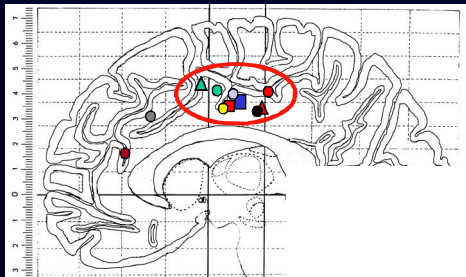
150-180 ms

Garcia-Larrea, Frot & Valeriani, Neurophysiol Clin 2003, 6: 279-283

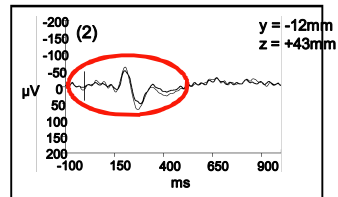
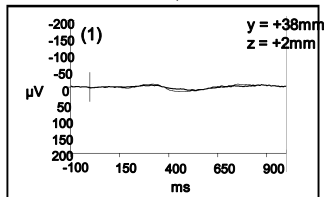
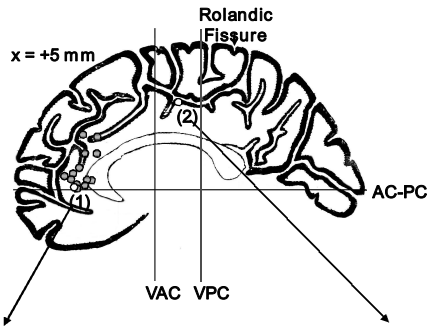


↑
Intensity

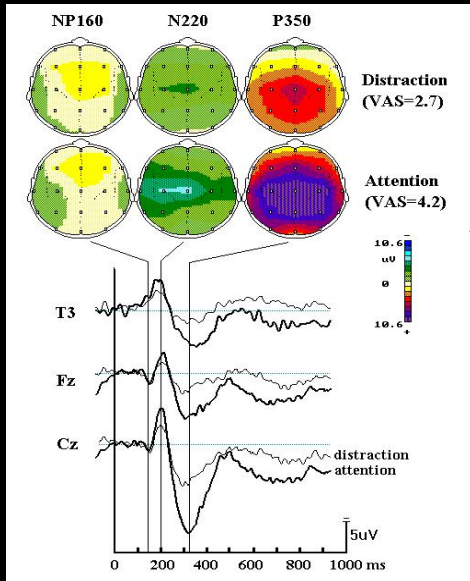
Frot M et al, 2004



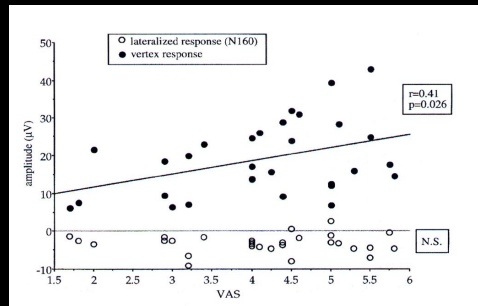
LEPs : 200-350 ms



Effects of selective attention on early (lateralised) and late (vertex) LEPs



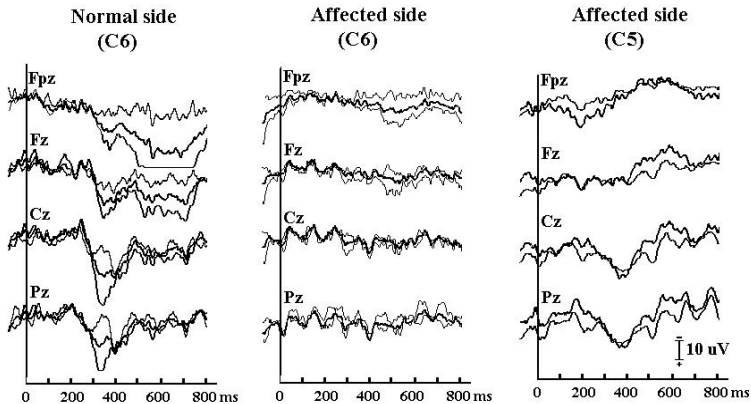
La amplitud del “complejo del vertex” correlaciona con el nivel de la atención del dolor



Garcia-Larrea, Peyron, Laurent & Mzugière
 NeuroReport 1997, 8: 3785-3789

Laser evoked potentials son sensibles a las lesiones de las vias de dolor y temperatura

Laser Eps in lesiones periféricas o radiculares



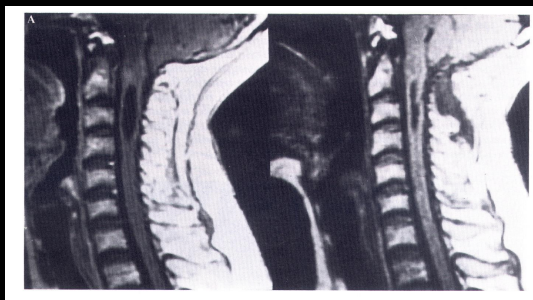
File: SodL3P

LEFT BRACHIAL PLEXUS AVULSION

SPONTANEOUS PAIN, LEFT C6-C7 TERRITORY

Estimulo laser activa la via espinotalamica

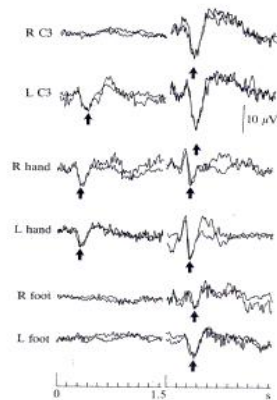
Selectivas anormalidades de Co2 laser en LEPs en lesiones del tracto espinotalamico



Preop.

Postop.

Preop. Postop.

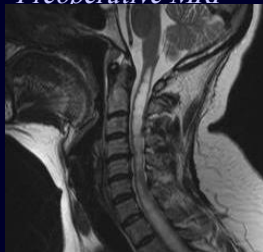


Kakigi et al., Brain 1991, 114: 1871-1889
(see also *Treede et al., Brain 1991, 114*)

LEPs en lesiones espinales:iringomelia.

Mujer de 55 años, dolor del brazo izquierdo, Sirinx C2-T5

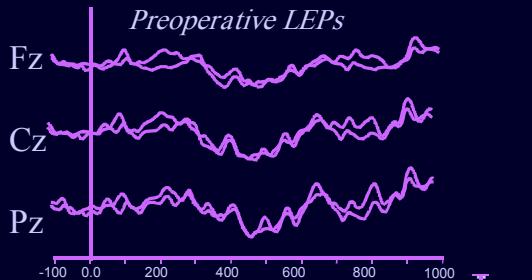
Preoperative MRI



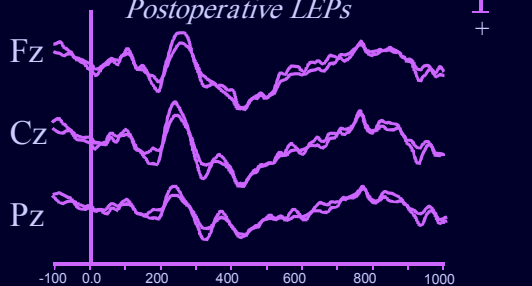
Postoperative MRI



Preoperative LEPs



Postoperative LEPs



ALGUNAS CONCLUSIONES

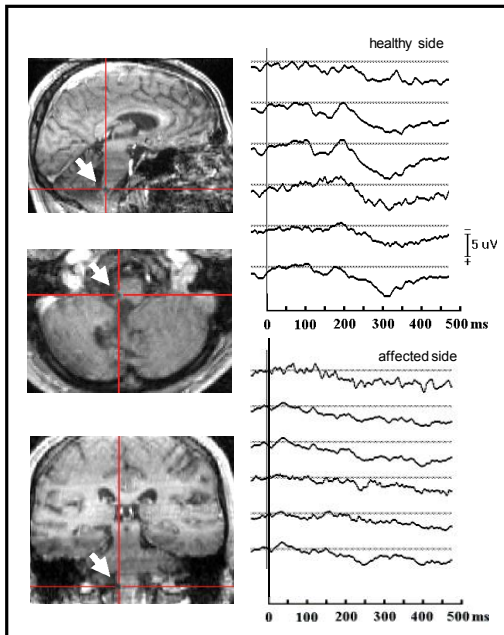
1. LEPs anormales brinda soporte neurogeno al dolor

ALGUNAS CONCLUSIONES

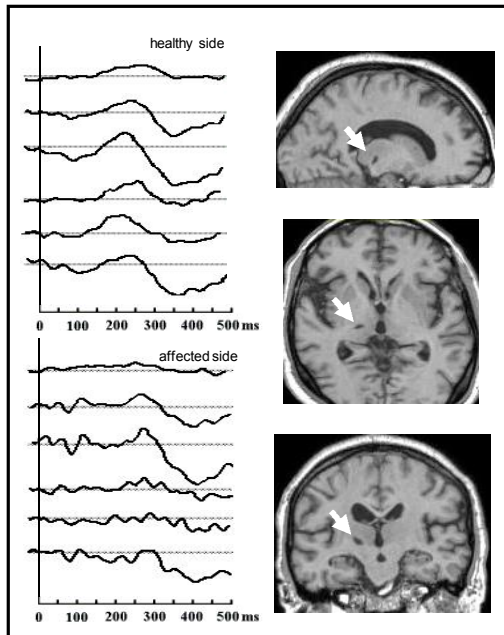
Some conclusions

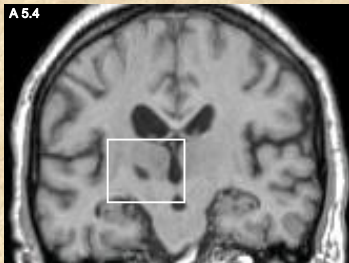
1. Los LEPs en el territorio doloroso evidencia el sustrato anatómico neurogénico del dolor
2. El tipo de anomalía de LEP depende de:
 - (a) Sitio de lesión en la vía espinotalámica
 - (b) fisiopatología del dolor (?)

Lateral medullary lesion
(*Wallenberg's syndrome*)
average of 8 subjects

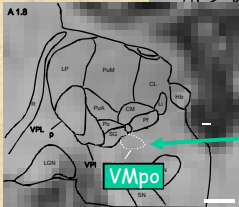
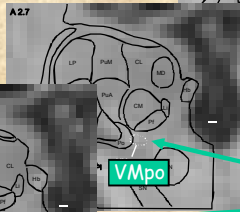
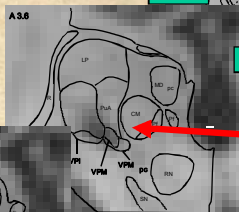
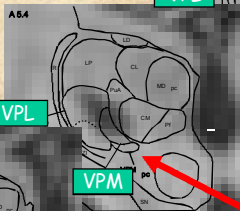
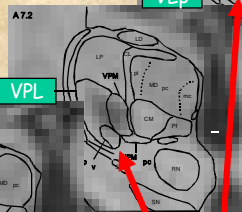
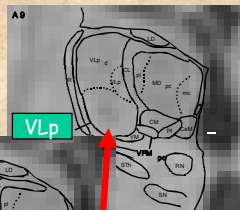


Lateral thalamic lesion
(*Dejerine's syndrome*)





anterior →

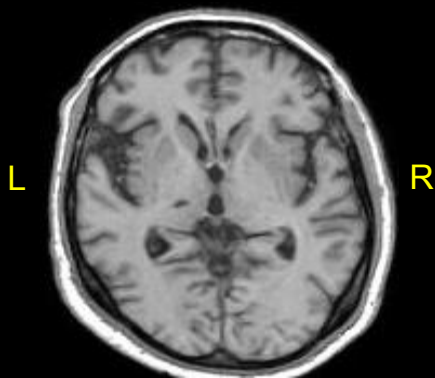
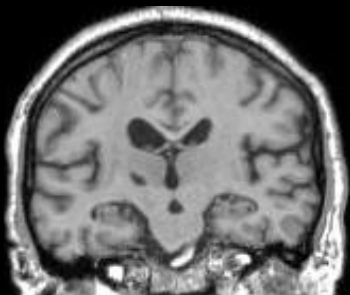
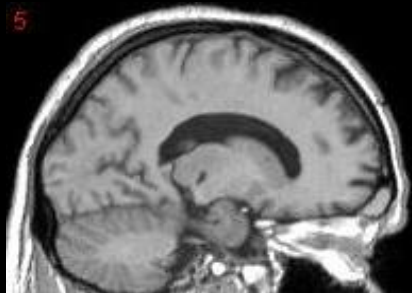


↓ posterior

VPL-VPM
Afectado por el infarto

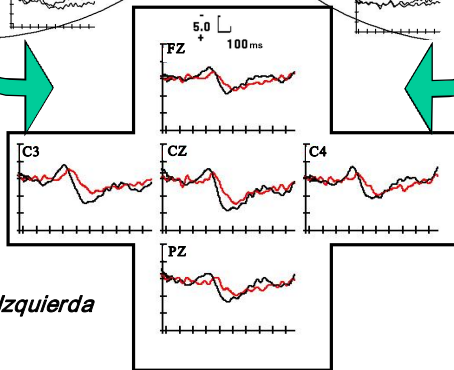
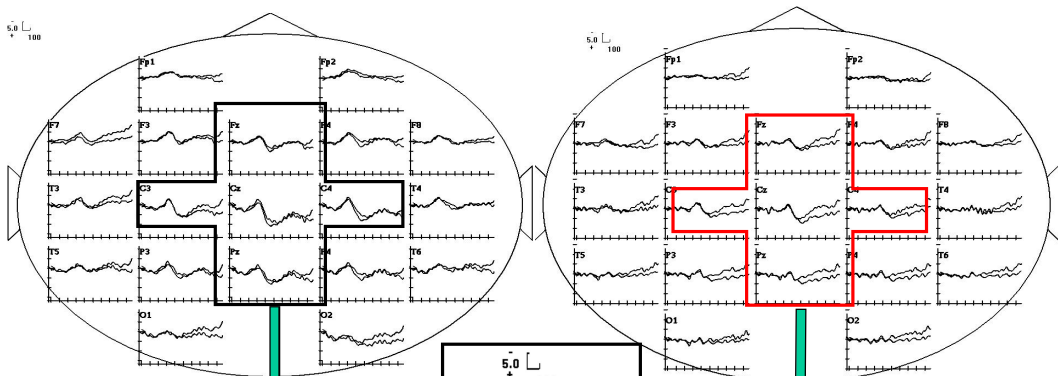
VMpo no afectado

5

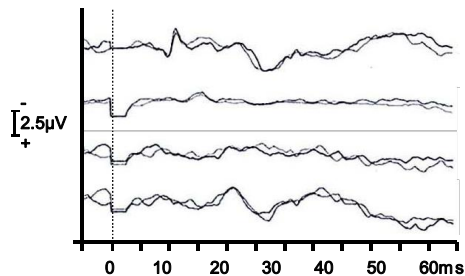


Infarto talámico izquierdo 2001
Lesion del VPL/VPM con
dolor neuropático en 2002
Disociación LEP / SEP

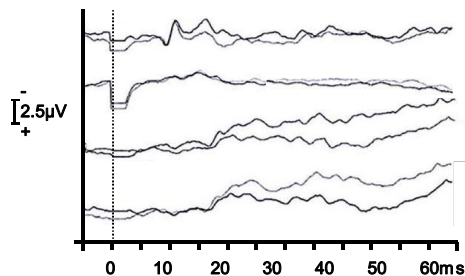
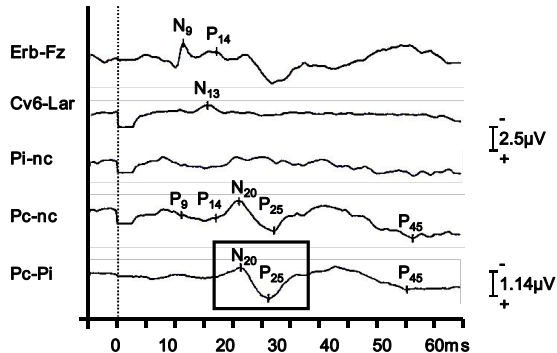
A. LEPS de la mano izquierda (lado normal) **B. LEPs de la mano izquierda (lado afectado)**



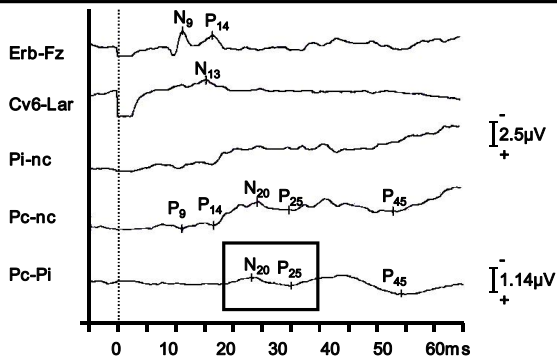
C. LEPs Derecha vsr Izquierda



A. Left Median SEPs (normal side)

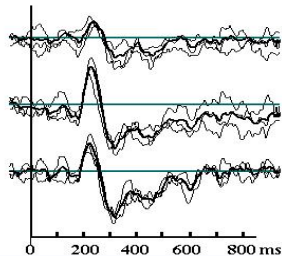


B. Right Median SEPs (affected side)



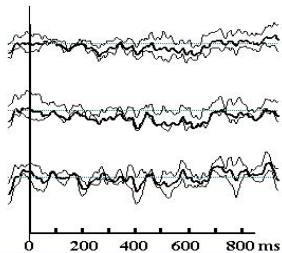
ALGUNAS CONCLUSIONES

1. Los LEPs en el territorio doloroso evidencia el sustrato anatomico neurogeno del dolor
2. El tipo de anormalidad de LEP depende del:
 - a) Sitio de lesion en la via espinotalamica
 - b) Fisiopatologia del dolor
3. En casos neuropaticos la perservacion parcial de LEPs puede incrementar la posibilidad de dolor neuropatico provocado (allodinia/hiperalgesia)



Lado normal

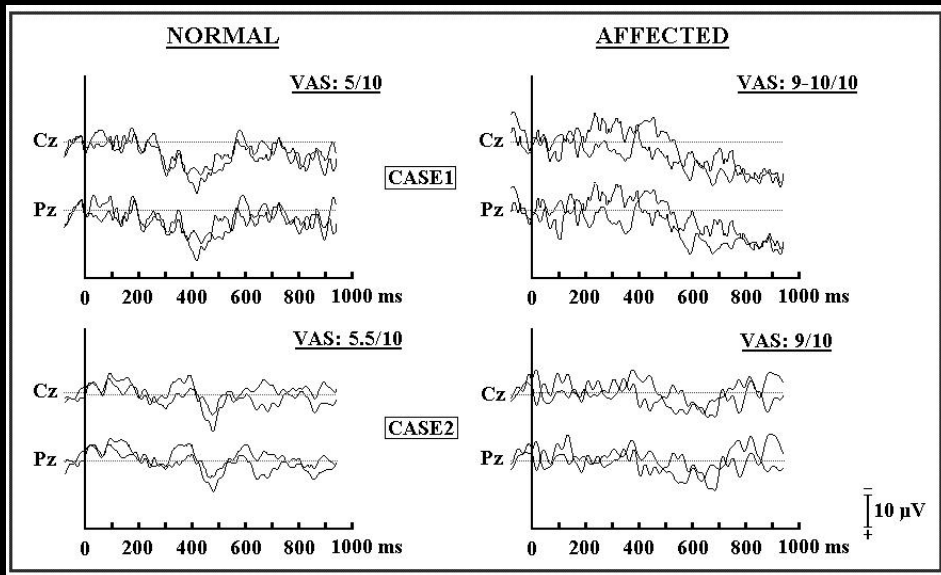
Angioma espinal
 Dolor central izq
 (L2)
 Hipoestesia
 (Torax)
 Dolor po
 provocado

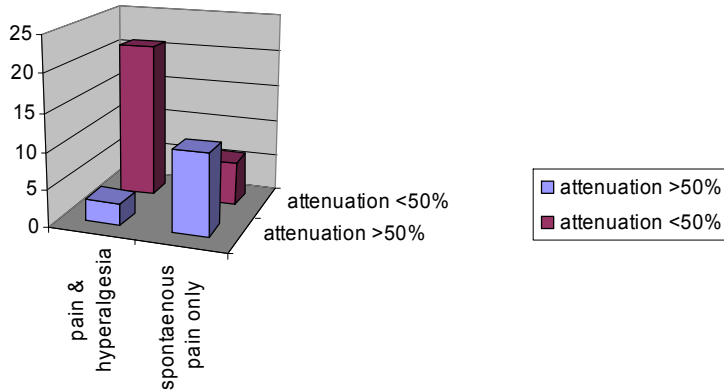


Sitio doloroso

Dolor exclusivamente cenral expontaneo

LEPs in pacientes con dolor neurogeno e hperalgesia al laser





El dolor neuropatico con exclusivo dolor espontaneo tuvieron un mayor grado de atenuacion de LEPs que aquellos con dolor superimpuesto con alodinia e hiperalgesia

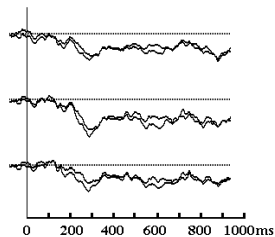
La completa deaferentizacion protege contra el dolor provocado (?)

ALGUNAS CONCLUSIONES

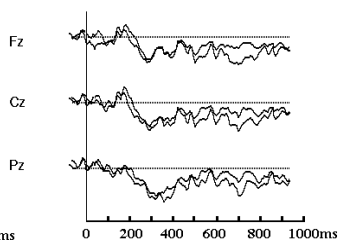
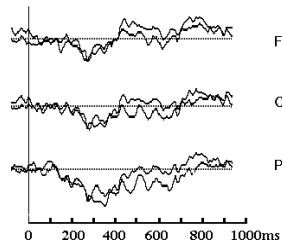
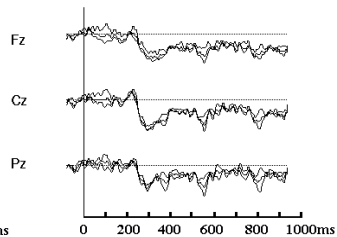
1. Los LEPs en el territorio doloroso evidencia el sustrato anatomico neurogeno del dolor
 2. El tipo de anomalía de LEP depende del:
 - a) Sitio de lesión en la vía espinotalámica
 - b) Fisiopatología del dolor
 3. En casos neuropáticos la preservación parcial de LEPs puede incrementar la posibilidad de dolor neuropático provocado (alodinia/hiperalgesia)
 4. LEPs normales o aumentados en el sitio doloroso no soporta el Dx de dolor neuropático
-

Dolor no organico

Lado Normal



Lado doloroso



Abordaje del dolor
neuropático

diagnostico

Tratar la causa subyacente/tratamiento sintomático

Reducir el dolor

Prevención
(si es aplicable)

Mejorar la función física

Mejorar la calidad de vida glob

Reducir el stress psicológico

Plan de tratamiento continuo

Menos invasivo

Mas invasivo

Continuo no significa eficacia

Abordaje fisico y psicológico

Tratamiento local

Medicacion oral

Via parenteral

Tecnicas intervencionistas

Entendiendo el tratamiento medico

Muchos medicamentos en la lista:

- Aforismo de Sir William Osler: "si muchas drogas son utilizada para una misma enfermedad indica que todos son insuficientes"

Clasificación de la evidencia

- Clase I: Evidencia de al menos 1 ensayo adecuado randomizado, controlado (RCT)
- Clase II: Ensayo con menos calificación de randomización controlada o bien diseñados pero sin randomización (por ejemplo estudios no-randomizados de cohorte, casos – controles, etc)
- Clase III: evidencia defectuosa de ensayos randomizados controlados o de series de casos, o estudios comparativos usando controles historicos, casos reportados u opiniones de

Recomendaciones para el tratamiento del dolor neuropatico

- Nivel A: Recomendación que proviene de la evidencia clase I o II.
 - Farmacologicos:
 - Sintomaticos:
 - Antidepresivos (especialmente triciclicos y tambien SNRIs (Duloxetina, Velafaxina)
 - Anticonvulsivantes: (Gabapentina, Pregabalina)
 - Topicos: Lidocaina, Opioides
 - Tramadol
 - Opioides

Nivel A

- **Tratamientos que impactan el curso de la neuropatía.**
 - **Tratamiento estricto glucémico (múltiples dosis de insulina, bomba de insulina)**

Nivel B

Tratamientos promisorios pero de soporte científico limitado o inconsistente

- Acetil – l- carnitina
- Dextrometorfano
- spray de dinitrato de isosorbide
- Mexiletina
- Proinsulina c peptido (subcutaneo)
- Trandolapril (IECA)

Nivel C

- Farmacologicas

- Acetaminofen
- Inhibidores de la reductasa (ej: ponalrestat, sorbinil, tolrestar)
- Acido alfa lipoico (endovenoso)
- Amantadina (intravenosa)
- Aspirina
- Clinidina (transdermica)
- Lidocaina (intravenosa)
- AINES
- Prostaglandina E1 (incorporada en microesferas lipidicas)
- Piridoxina
- Tiamina
- Vitamina E

Nivel C

- Otros :
 - Terapia magnetica de campo
 - Estimulacion electrica percutanea
 - Estimulacion electrica espinal

Nivel D/E provienen clase II o en el mejor de los casos en clase I en contra del uso

- Cyclandelato
- Antagonista de la glycina
- Pentoxifilina
- Factor recombinante de crecimiento neurogeno
- Sabeluzole (derivado benzotiazolico)

Pasos farmacologicos para el Dolor Neuropatico (DN)

Paso: 2

Iniciar tratamiento preferentemente en monoterapia

- ATC (Nortriptilina, desipramina) SSNRI: (Duloxetina, Velafaxina)
- Un Calcio agonista ligando $\alpha 2-\delta$: Gabapentina o Pregabalina
- DN localizado: Lidocaina topica sola o en combinacion
- EFD o TPE: Analgesicos opioides solos o en combinacion.
- Evaluar tratamiento no farmacologico

Paso: 3

- Revalorar el dolor y salud-calidad de vida
- Si existe alivio sustancial reduccion (Promedio $>3/10$) y tolerancia de SE continuar
- Si el alivio es parcial (average residual $>4/10$) agregar otro md 1^a
- Si el control es inadecuado ($<30\%$ de reduccion)cambiar a otro md 1^a

Paso: 4

- Si lo anterior falla considerar 2^a linea de Md o referir.

Tratamientos de 1ª línea

Md	Index Tx	SD	Precauciones	Otros beneficios	\$
ATC	+	Sedacion, Boca secas, Vision borrosa Ganacia de Peso, Retencion urinaria	Arritmias, Glaucoma Suicidio, Convulsiones Cuidado con :Tramal	Tx Depresion e Insomnio	\$
SSNRI Duloxetina	++	Nausea	Disf Hep IRC, Abuso de R-OH Ass tramadol Enf Cardiacas Sx de deprivacion	Tx Depresion	\$\$
Venlafaxina +		Nauseas	Concom tramadol, Enf card Deprivacion,	Tx Depresion	\$/\$\$

Tratamientos de 1ª línea

Md	Index Tx	SD	Precauciones	Otros beneficios	\$
Ligandos Ca Canales $\alpha 2-\delta$					
Gabapentina	++	Sedacion, mareos, Edema Mi	IRC, ancianos caidas	En insomnio No interacciones	/\$/\$
Pregabalina	++	Sedacion, mareos, Edema Mi	IRC, ancianos caidas	En insomnio No interacciones	\$\$
Lidocaina topica	++	Locales, rash	Ninguna	No efectos sistemicos	\$\$ (parche) \$ (gel)
Agonistas opioides					
Morfina, Oxydonona, Metadona, Levorphanol	+	Nauseas/vomitos Constipacion Somnolencia Mareos Convulsiones (a)	Hx de abuso Suicidio Conducir al inicio del tratamiento (b)	Rapido inicio de Efecto terapeutico (c)	/\$/\$
tramadol	+	(a)	(b), conv, preca:SSRI, ATC, SSNRI	(c)	/\$/\$

Tratamientos de 1ª línea

Md	Dosis inicial	Titulacion	Maximo	Duracion
ATC Amina2a	24 mg/Cn	Incrmenar 25mg Cada 3 a 7 días Hasta tolerancia	150 mg/día NS:100/mg/ml	6-8 sem (2 sem) Dosis max
SSNRI Duloxetina	30 mg/dia	Inc: 60 mg/7dias Aumentar 75 mg En 7 días	60 mg 2V/d	4 semanas
Venlafaxina	37.5 mg c/d o 2v/d	Inc: a 75 mg cada semana	225 mg/d	4 a 6 semanas

Tratamientos de 1ª línea

Md	Inicio	Titulacion	Dosis maxima	Duracion
Ligandos Ca Canales $\alpha 2-\delta$				
Gabapentina	100 – 300 c/noche O 100 a 300 mg 3/vdia	Increr 100-300 mg 3 v/d 1 a 7 tolerab	3600 mg/día 1200 mg 3v/d	3 a 8 sem Red titulada
Pregabalina	50 mg 3/d o 75 mg 2v/d	Incr: 300 mg/d Por 3 a 7 días, 150mg/d Por 3 a 7 dias	600 mg/d 200mg 3v/d o 300mg dv/d	4 semanas
Lidocaina topica	3 parches c/12 h	Ninguna	Max 3 parches Cada 12 a 18 h	3 semanas
Agonistas opioides				
Morfina (M), Oxydonona, Metadona, Levorphanol	10 a 15 mg M Cada 4 horas PRN (Dosis quianalgesic	Despues de 1 a 2 sem Convertir dosis total a Larga accion y pasar A corta accion AAP	No hay max dosis Titulacion cuidado 120 a 180 mg (reff)	4 seman
tramadol	50 mg 1/d o 2v/d	Inc 50 a 100 mg/d en Dosis div. c/3 a 7 d	400 mg/d O 100 mg 4vd 75 A 300mg/d en PMay	4 sem

Fin de presentacion,...