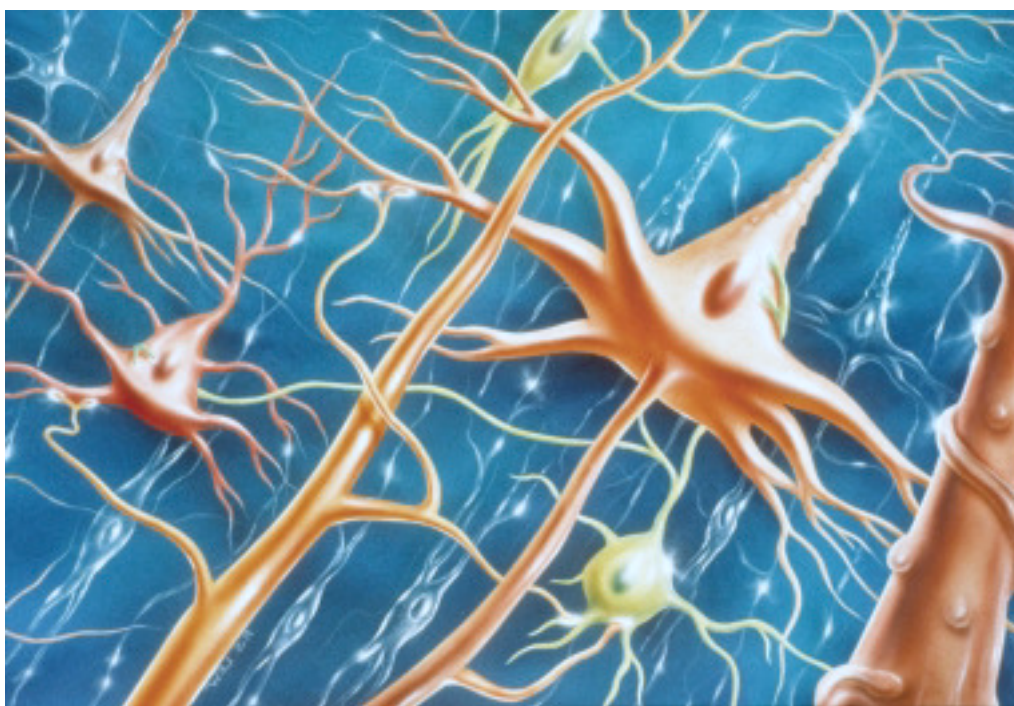


# Tratamiento del dolor

## *El papel de los antiepilépticos*

El dolor neurógeno está bien delimitado y definido, es intenso, de breve duración y generalmente brusco. Los antiepilépticos (AEP) están indicados en el tratamiento de los dolores que tienen un origen neurógeno o neuropático, lo que supone el 1% de los cuadros de dolor. En el presente trabajo se aborda el papel de los AEP, sus tipos y características farmacológicas.



**E**l dolor neurógeno está bien delimitado y definido, es intenso, de breve duración y generalmente brusco. Los antiepilépticos (AEP) están indicados en el tratamiento de los dolores que tienen un origen neurógeno o neuropático, lo que supone el 1% de los cuadros de dolor. En el presente trabajo se aborda el papel de los AEP, sus tipos y características farmacológicas.

El dolor es una experiencia perceptiva sensitivo-emocional subjetiva displacentera que se asocia a una lesión tisular real o potencial, o que es vivida como tal daño, y cuya función biológica es alertar a la conciencia de esta alteración. Es el motivo más frecuente de consulta y es, además, el que mayor coste directo e indirecto ocasiona.

En toda percepción dolorosa debemos distinguir un componente tridimensional: sensorial (discriminativo; proporciona la información nociceptiva), afectivo (emocional) y finalmente, el cognoscitivo (evaluativo; interpreta, analiza y valora el dolor en función de las experiencias previas y la voluntad del sujeto). El tratamiento debe ser holístico, pero podríamos individualizarlo en función del componente que predomine y del mecanismo responsable del dolor.

Los AEP están indicados en los dolores de origen neurógeno o neuropático, es decir, el 1% de los cuadros de dolor. Este tipo de dolor se produce por anomalías funcionales (desafereenciación, irritación o por un defecto de inhibición del sistema nervioso), estructurales del mecanismo de información-transmi-

M.L. VÁZQUEZ ANDRÉ<sup>a</sup>, J.M. PÉREZ TRULLÉN<sup>b</sup> y J.C. TOMÁS CASAMAYOR<sup>c</sup>

<sup>a</sup>ODONTOESTOMATOLOGÍA. CENTRO DE SALUD LA JOTA. ZARAGOZA.

<sup>b</sup>NEUROLOGÍA. HOSPITAL ROYO VILLANOVA. ZARAGOZA.

<sup>c</sup>FARMACIA. CENTRO DE SALUD LA JOTA. ZARAGOZA.



sión, o de codificación del dolor en el sistema nervioso periférico (SNP) o sistema nervioso central (SNC), que ocasiona descargas espontáneas y paroxísticas que son interpretadas como dolor. Es un dolor bien delimitado y definido, intenso, de breve duración e inicio generalmente brusco (en ocasiones paroxístico) que se distribuye en el trayecto del nervio.

La patología dolorosa susceptible de tratamiento con AEP es la disestesia dolorosa, la neuralgia y la hiperestesia dolorosa. Los AEP pueden actuar en varios ámbitos de la transmisión del dolor, desde una acción en las estructuras centrales (núcleos laterales del tálamo y córtex somatosensorial) como en las vías de transmisión del dolor (periféricas o centrales). Toda sustancia que disminuya los neurotransmisores (NT) excitatorios (glutamato, aspartato y sustancia P), bloquee sus receptores, o bien aumente los NT inhibidores (serotonina o ácido gammaaminobutírico [GABA]), o estimule sus receptores será inhibidora del dolor. El mecanismo fundamental de acción de los AEP, en los síndromes neurógenos, es su acción sobre el sistema de propagación de la descarga neuronal, ya que al bloquear los canales de Na dependientes del voltaje estabilizan la membrana neuronal y suprimen la hiperexcitabilidad neuronal anómala.

### Tipos de AEP

Actualmente tenemos un arsenal más amplio de AEP eficaces en el control del dolor como son la gabapentina, lamotrigina, topiramato y oxcarbamazepina. Los AEP más usados en el tratamiento del dolor se muestran en las tablas 1 y 2.

### Hidantoínas

La más importante es la fenitoína, aunque casi no se usa en la actualidad por sus múltiples efectos secundarios. Existe un profármaco que es la fosfenitoína destinado a uso parenteral. La dosis de inicio, por vía oral, es de 100 mg; la dosis media de 300 mg en 2-3 tomas al día.

Los efectos secundarios son: hiperplasia gingival (disminuye con masaje de encías y toma de vitamina C), hipertricosis, osteomalacia, insomnio, pseudoLES (lupus eritematoso sistémico), hepatotoxicidad, anemia megaloblástica, osteomalacia resistente a vitamina D, temblor, vértigo, ataxia, coreoatetosis de cara y EE, nistagmus, linfadenopatía, depresión de médula ósea, dermatitis exfoliativa grave, encefalopatía aguda o subaguda (especialmente en niños con agresividad, sedación, deterioro memoria, depresión), atrofia cerebelosa, polineuropatía, alteración del tejido conectivo, disartria. Reduce la eficacia de anticoagulantes, corticoides, ciclosporina, anticonceptivos, teofilina y l-dopa. Presentan múltiples interacciones con otros AEP.



El mecanismo fundamental de acción de los AEP, en los síndromes neurógenos, es su acción sobre el sistema de propagación de la descarga neuronal, ya que al bloquear los canales de Na dependientes del voltaje estabilizan la membrana neuronal y suprimen la hiperexcitabilidad neuronal anómala

### Carboxamidas

La más importante es la carbamazepina, que tiene parentesco con la amitriptilina (por ello, estos antidepresivos mejoran las alteraciones de la conducta de los epilépticos) y es, probablemente, el fármaco con el que se tiene más experiencia en el tratamiento del dolor. La dosis es de 800 a 1.600 mg/día en 3 tomas, iniciando con 200-400 mg/día. Tiene un metabolito intermedio activo, 10-11 epóxido de carbamazepina, al que se deben la mayor parte de sus efectos secundarios. Para evitar estos efectos se desarrolló la oxcarbazepina, ya que al no presentar ese metabolito se reducen significativamente los efectos secundarios y supone claramente una mejor alternativa a la carbamazepina.

Los efectos secundarios de este grupo son: fenómenos anticolinérgicos, náuseas, vómitos, diarrea, somnolencia, astenia, nistagmus, alteración hematológica (trombocitopenia, leucocitosis, leucopenia, anemia aplásica), diplopía (la toma en la mitad de la comida retrasa su absorción y la aparición de diplopía), alteración hepática, a altas dosis inhibe la hormona antidiurética (ADH) ocasionando retención de agua e hiponatremia (30%), alteración del movimiento (temblor, distonía, mioclonías, discinesias orofaciales).

### Ácidos grasos

Destaca especialmente el ácido valproico. Actúa en el dolor mediante la inhibición de los canales de Na dependientes del voltaje, el bloqueo de los canales de Ca tipo T (a dosis altas) y por estímulo de la glutamyl D-carboxilasa que aumenta la producción de GABA. Los efectos secundarios son: alteración de lípidos, adelgazamiento o pérdida del cabello, inflamación del tobillo, encefalopatía, hepatotoxicidad, molestias gástricas, náu-

<b>Tabla 1. Contraindicaciones, precauciones e interacciones de los antiepilépticos</b>	
<b>Benzodiazepinas</b>	<p>Clonazepam:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Contraindicaciones:</b> alergia a las benzodiazepinas, miastenia <i>gravis</i>, coma, síncope, intoxicación etílica aguda</li> <li>• <b>Precauciones:</b> glaucoma de ángulo cerrado, drogodependencia, insuficiencia hepática o renal, insuficiencia respiratoria grave, enfermedad pulmonar obstructiva crónica</li> <li>• <b>Interacciones:</b> alcohol etílico, amiodarona, clozapina, disulfiramo, fenitoina, fenobarbital, levodopa, sales de litio, ácido valproico. La carbamazepina disminuye el efecto de clonazepam</li> </ul>
<b>Otros</b>	<p>Gabapentina:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Contraindicaciones:</b> alergia a la gabapentina</li> <li>• <b>Precauciones:</b> insuficiencia renal, actividades especiales (mareos, somnolencia, confusión)</li> <li>• <b>Interacciones:</b> antiácidos (algedrato, hidróxido de magnesio), felbamato, fenitoina</li> </ul> <p>Lamotrigina:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Contraindicaciones:</b> alergia a la lamotrigina</li> <li>• <b>Precauciones:</b> insuficiencia hepática o renal, actividades especiales</li> <li>• <b>Interacciones:</b> aumenta la toxicidad de la carbamazepina. El paracetamol disminuye y puede inhibir el efecto de la lamotrigina. El ácido valproico aumenta la acción y la toxicidad de la lamotrigina</li> </ul> <p>Topiramato:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Contraindicaciones:</b> hipersensibilidad al topiramato</li> <li>• <b>Precauciones:</b> pacientes con antecedentes de urolitiasis e hipercalciuria, insuficiencia renal, depresión, alteraciones del comportamiento o cognitivas, actividades especiales</li> <li>• <b>Interacciones:</b> pueden inhibir el efecto del topiramato la carbamazepina, la fenitoina y el ácido valproico. Por su parte, el topiramato puede producir la pérdida de efectividad de los estrógenos (como anticonceptivos) y disminuir la concentración plasmática de digoxina</li> </ul>
<b>Ácidos grasos</b>	<p>Ácido valproico:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Contraindicaciones:</b> alergia a valproico o valpromida, insuficiencia hepática</li> <li>• <b>Precauciones:</b> insuficiencia renal, lupus eritematoso sistémico, porfiria, dolor abdominal, actividades especiales</li> <li>• <b>Interacciones:</b> aumenta la acción y toxicidad de nimodipino, amitriptilina, clomipramina, nortriptilina, carbamazepina, fenobarbital, lamotrigina, primidona y zidovudina</li> <li>• <b>Otras interacciones:</b> con aciclovir, warfarina, cisplatino, doxorubicina, metotrexato, clobazam, clonazepam, diazepam, lorazepam, clorpromazina, clozapina, eritromicina, etosuximida, felbamato, fenitoina, colestiramina, ácido acetilsalicílico (AAS), topiramato</li> </ul>
<b>Hidantoínas</b>	<p>Fenitoina:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Contraindicaciones:</b> alergias a hidantoínas (fenitoina), porfiria, arritmia cardíaca, embarazo, lactancia</li> <li>• <b>Precauciones:</b> insuficiencia cardíaca o coronaria, hepática, diabetes, reacciones de fotosensibilidad, actividades especiales por pérdida de reflejos, lupus eritematoso sistémico</li> <li>• <b>Interacciones:</b> fenitoina inhibe o disminuye la acción de felodipino, nimodipino, verapamilo, etinilestradiol, norgestrel, tolbutamida, atracurio, pancuronio, rocuronio, suxamatonio, tubocurarinas, vecuronio, busulfan, cafeína, corticoides, ciclosporina A, clozapina, desipramina, digoxina, doxiciclina, etosuximida, fentanilo, flunarizina, furosemida, haloperidol, indinavir, itraconazol, ketoconazol, levodopa, mebendazol, metadona, mianserina, paracetamol, paroxetina, quinidina, tiagabina, topiramato y vitamina D</li> <li>• <b>Disminuyen el efecto de fenitoina:</b> alcohol etílico, mexiletina, teofilina, nitrofurantoina, piridoxina, rifampizina y virus gripales inactivos</li> <li>• <b>Otras interacciones:</b> con aciclovir, acenocumarol, warfarina, antineoplásicos, acetazolamida, colbazam, clonazepam, diazepam, oxacepam, clordiazepóxido, nitrazepam, cloxacilina, diazepam, diazepam, dopamina, ácido fólico, halotano, tiroxina, ibuprofeno, insulina, lidocaina, litio, loxapina, meperidina, metronidazol, fenilbutazona, primidona, risperidona, carbonato y sulfato cálcico, sulfadiazina, sulfametoxazol, trazodona, ácido valproico, vigabatrina y zidovudina</li> <li>• <b>Aumentan el efecto y la toxicidad de fenitoina:</b> AAS, alopurinol, amiodarona, diltiazem, nifedipino, carbamazepina, cimetidina, ciprofloxacino, claritromicina, cloranfenicol, dextropropoxifeno, disulfiramo, felbamato, fenobarbital, clorpromazina, tioridazina, fluconazol, fluoxetina, gabapentina, imipramina, isoniazida, miconazol, omeprazol, sulfonpirazona, tacrolimo, tamoxifeno, trimetoprim y viloxazina</li> </ul>



**Tabla 1. Contraindicaciones, precauciones e interacciones de los antiepilépticos (continuación)**

Carboxaminas	Carbamazepina:
	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Contraindicaciones:</b> alergia a carbamazepina o a otros antidepresivos tricíclicos, historial de insuficiencia medular o Porfirio y arritmia cardíaca</li><li>• <b>Precauciones:</b> glaucoma de ángulo abierto, insuficiencia cardíaca, renal o hepática, historial de anemia aplásica o agranulocitosis, y actividades especiales</li><li>• <b>Interacciones:</b> con acetazolamida, antineoplásicos, bloqueadores neuromusculares, gemfibrozilo, risperidona, sales de litio y terbinafina</li><li>• <b>Carbamazepina disminuye el efecto de:</b> tramadol, nimodipino, tenipósido, acenocumarol, warfarina, estrógenos, amitriptilina, doxepina, imipramina, mianserina, mirtazapina, nortriptilina, trazodona, etosuximida, fenitoína, tiagabina, topiramato, ácido valproico, itraconazol, mebendazol, clozapina, haloperidol, alprazolam, clobazam, clonazepam, midazolam, ciclosporina, dexametasona, metilprednisolona, prednisolona, paracetamol, doxiciclina y teofilina (recíproca)</li><li>• <b>Disminuyen el efecto de carbamazepina:</b> felbamato, fenobarbital y primidona</li><li>• <b>Aumentan el efecto y la toxicidad de carbamazepina:</b> dextropropoxifeno, diltiazem, verapamilo, claritromizina, josamizina, eritromizina, fluoxetina, fluvoxamina, nefazodona, sertralina, viloxacina, lamotrigina, valpromida cimetidina, omeprazol, danazol, isoniazida, ketokonazol, metronidazol, amoxapina, clorpromazina, loxapina, ticlopidina y zumo de pomelo</li></ul>
	Oxcarbazepina:
	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Contraindicaciones:</b> hipersensibilidad a la oxcarbazepina</li><li>• <b>Precauciones:</b> hipersensibilidad a la carbamazepina, hiponatremia, insuficiencia renal, cardíaca, fallo cardíaco, arritmias cardíacas, efectos sobre la capacidad de conducción</li><li>• <b>Interacciones:</b> inhibe el citocromo CYP2C19; induce los citocromos CYP3A4 y CYP3A5 responsables del metabolismo de los antagonistas del calcio (tipo dihidropiridina) y de los anticonceptivos orales. Oxcarbazepina no está recomendada en combinación con IMAO; aumenta la toxicidad de las sales de litio</li></ul>

seas y vómitos, hiperamoniemia (20%) con valores bajos de carnitina (no se modifica al darla oral), alteración de la secreción de testosterona (hiperandrogenismo), ovarios poliquísticos, inhibe la agregación plaquetaria (petequias), temblor, sedación (infrecuente), trombocitopenia, tendencia a engordar (aumenta el apetito), pancreatitis, hepatopatía (puede ser fulminante en relación con un defecto en la conjugación del glutatión), ataxia y se ha descrito algún caso de parkinson-demenia. Se debe realizar una valoración de carnitina y de amonio.

### Benzodiazepinas

Son poco usadas en el tratamiento del dolor. La más útil es el clonazepam. Se inicia con 0,25 mg/día, se aumenta 0,25 mg/semana, hasta un máximo de 5-20 mg/día. El tratamiento no debe considerarse ineficaz hasta que pasen 4 semanas.

Sus efectos secundarios son: dependencia, sequedad de boca, disminución de la memoria, tolerancia, pérdida de eficacia, cansancio, somnolencia, incoordinación. Está contraindicado en la miastenia *gravis*.

### Otros

- **Lamotrigina.** Se debe empezar con 25 mg/día la primera y segunda semanas (si toma ácido valproico [AVP], empezar con 25 mg/día a días alternos), luego

pasar la tercera y cuarta semanas a 50 mg/día (si toma AVP 25 mg/12 horas) y posteriormente ir aumentándola 50 mg/semana hasta 200-400 mg/día. Su mecanismo de acción en el dolor tiene lugar mediante el bloqueo de los canales de Na dependientes del voltaje y la disminución de la liberación de glutamato. Sus efectos secundarios son: diplopía, exantema cutáneo (es el efecto secundario más frecuente, aparece entre los 7-10 días, especialmente en niños), inestabilidad/agresividad, alteración hepática, cefalea, nistagmus, anemia aplásica, náuseas, vómitos, astenia, borrosidad visual, vértigo y somnolencia. Se puede usar en ancianos.

- **Gabapentina.** Es uno de los AEP más usados en la actualidad para el tratamiento del dolor por sus escasos efectos secundarios e interacciones que facilitan su utilización incluso en ancianos con pluripatología. En el dolor actúa a través de los siguientes mecanismos: aumenta la concentración y síntesis de GABA. Al potenciar la actividad de la descarboxilasa del ácido glutámico, potencia la acción de la enzima succinil-se-mialdehído-deshidrogenasa que cataboliza el glutamato, se une al receptor de los canales de Ca tipo L (al bloquear la entrada de Ca inhibiría los receptores NMDA) y finalmente, aumenta las concentraciones de serotonina. Se empieza por 300 o 400 mg/día preferentemente por la noche (por la sedación que puede producir al principio) y se asciende 300-400 mg/día cada 3-5 días hasta alcanzar 900-2.400 mg/día



**Tabla 2. Farmacocinética y mecanismo de acción de los antiepilépticos**

	Dosis	Inicio (mg/día)	Metabolismo (mg)	Eliminación	Cinética	T <sub>máx</sub> (h)	T <sub>1/2</sub> (h)	NT (g/ml)	UPP	TN ctes.	Mecanismo
Clonazepam	1-10	0,25	Hepático	Renal		3-12	20-40	0,05-0,07	86%	4-6 (d)	Agonista gabaérgico
Gabapentina	900-1.800	300-400	No tiene	Renal		2-3	5-7	> 2	No se une	1 d	Agonista gabaérgico
Lamotrigina	200-400	25	Hepático	Renal	Lineal	2-3	30	1-10	55%	2-3 d	• Canal del Na • Evita la liberación del neurotransmisor
Topiramato	300-400	25	Hepático 20-30%	Renal	Lineal	2-4	21	-	13-17%	3 d	Canal del Na
Ácido valproico	800-3.000	300	Hepático	Renal	Lineal dependiente de la dosis y nivel creciente	1-4	5-20	50-150	80-95%	12-15 (d)	• Canal de Na y Ca • Aumenta el GABA
Carbamazepina	600-1.600	200-300	Hepático	Renal	No lineal	4-24	12-17	5-12	70-80%	3-6 d	Canal del Na
Oxcarbazepina	900-1.800	600	Hepático	Renal	Lineal	4-5	7-11	-	40%	2-3 d	Canal del Na
Fenitoína	200-300	100-150	Hepático	Renal	Lineal dependiente de la dosis y de nivel creciente (orden 0)	4-12	6-12 a DB 12-60 a DA	5-20	86-93%	7-8 (d)	Canal del Na

T<sub>máx</sub>: tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima.  
T<sub>1/2</sub>: vida media biológica de eliminación.  
NT: niveles terapéuticos.  
TN: tiempo para alcanzar concentraciones plasmáticas ctes.  
UPP: unión a proteínas plasmáticas  
h: horas  
DB: dosis bajas.  
DA: dosis altas  
GABA: ácido gammaaminobutírico

repartidos en 3 dosis. Si toma antiácidos, hay que tomarlos separados unas 2 horas, dado que disminuyen la absorción de gabapentina. Sus efectos secundarios son: diplopia, vértigo, inestabilidad, disartria, estreñimiento, somnolencia, nistagmo, ataxia, temblor, vómitos, leucopenia, borrosidad visual, sequedad de boca, astenia, edema, hipertensión, impotencia.

- **Topiramato.** Se inicia con 25-50 mg/día (por la noche) durante 1 semana y luego aumentos de 25 mg cada 7-15 días (en dos tomas) hasta 300-400 mg/día. Es un fármaco de gran potencia, dado que su mecanismo múltiple de acción en el dolor bloquea los canales de Na dependientes del voltaje y los canales del Ca tipo L; es un agonista de los receptores GABA; es un antagonista del receptor cálcico del glutamato, e inhibe los tipos II y IV de la anhidrasa carbónica. Sus efectos secundarios son: cálculos renales (hacer controles de orina), encefalopatía o enlentecimiento psicomotriz, hipercinesia, dolor abdominal, astenia, nistagmus, vértigo, cefalea, somnolencia, inestabilidad, parestesias, anorexia y disminución de peso. Está contraindicado en casos de glaucoma de ángulo cerrado, miopatía aguda e insuficiencia hepato-renal. ■

### Bibliografía general

- Alberca R, Serra J. Dolor neuropático. *Continua Neurológica* 2000;3:1-57.
- Backonja M, Glanzman F. Gabapentin dosing for neuropathic pain: evidence from randomized placebo-controlled clinical trials. *Clin Ther* 2003;25:81-104.
- Beydoun A. Uso clínico de anticonvulsivos tricíclicos en neuropatías dolorosas y trastornos bipolares. *Epilepsy and Behaviour* 2002;3:S18-S22.
- Brodie M, y Dichter M. Antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 1996;334:168-75.
- Caviedes BE, Herranz JL. Avances en la fisiopatología y en el tratamiento del dolor neuropático. *Rev Neurol* 2002;35:1037-48.
- Consejo General de COF. Base de datos de medicamentos y parafarmacia 2003 (en formato CD-ROM).
- Hansen H. Treatment of chronic pain with antiepileptic drugs: a new era. *Southern Medical Journal* 1999;92:642-9.
- Nicholson B. Uso de gabapentina en síndromes de dolor neuropático. *Dolor* 1999;14:243-50.
- Ruiz López R. Tratamiento del dolor. Aspectos generales. *Rol Enf* 1993;178:77-82.
- Solis JM, González Escalada JR. Mecanismos de acción del topiramato y su importancia en el tratamiento del dolor. *Rev Soc Esp Dolor* 2003;10:40-9.
- Woolf C, Mannion R. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *The Lancet* 1999;353:1959-64.