

estaba clínicamente afectada o era portadora asintomática de la mutación. Si la madre no era portadora de la mutación, debería haberse determinado si la mutación del paciente era esporádica o no.

También es inusual en el presente caso clínico que la carnitina sérica estuviera elevada¹. En la mayoría de los pacientes con enfermedades mitocondriales primarias hay un déficit secundario de carnitina sérica [4e]. Es por ello que algunos de estos pacientes se beneficiarían de suplementos de L-carnitina⁴.

Los pacientes con MELAS no solo presentan manifestaciones musculares y cerebrales, sino que también tienen alteraciones endocrinas, cardíacas y compromiso de órganos abdominales. Por ello, el artículo debería informar si el paciente tenía baja estatura, hipotroidismo, hipoparatiroidismo, diabetes, hipoaldosteronismo, hipocorticismo o hipogonadismo. Es necesario también investigar de forma prospectiva en los pacientes con MELAS la posibilidad de enfermedades cardíacas, como arritmias o cardiomiopatía. Esto tiene implicaciones diagnósticas y terapéuticas, ya que se han descrito pacientes con MELAS con muerte súbita de origen cardíaco⁵, y el fallo cardíaco intratable requiere trasplante cardíaco⁶. Hay también evidencia de que los pacientes con EMI tienen un riesgo elevado de hipertrofia del ventrículo izquierdo⁷, que puede complicarse con fallo cardíaco, arritmias ventriculares y compromiso cardiopulmonar.

En resumen, el estudio podría haber sido más elocuente si hubiera aportado más información sobre el status genético del caso clínico y de sus familiares en primer grado y si se hubiera investigado de forma prospectiva en busca de manifestaciones leves o subclínicas de enfermedad multisistémica. La afectación multisistémica es un hecho característico de los pacientes con enfermedades mitocondriales, estando ya presente desde el inicio o apareciendo más tarde, a lo largo del curso de la enfermedad.

¿Existe evidencia científica para el empleo de venlafaxina en dolor neuropático?

Is there scientific evidence for the use of venlafaxine to treat neuropathic pain?

Sr. Editor:

La venlafaxina fue el primer antidepresivo inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina (RSN) autorizado en España (año 1995). Está indicada en el tratamiento de episodios depresivos mayores, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad social, trastorno de pánico (con o sin agorafobia) y prevención de recurrencias de episodios depresivos mayores¹. Aunque no tiene indicación en la ficha técnica en el tratamiento del dolor neuropático, en las últimas guías clínicas publicadas la venlafaxina aparece

Bibliografía

- Pérez Torre P, Acebrón-Herrera F, García Barragán N, Corral Corral I. Global cerebral involvement and L-arginine use in a patient with MELAS syndrome. *Neurología*. 2018. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neu.2018.03.022>, pii: S0213-4853(18)30151-8.
- Choi BO, Hwang JH, Cho EM, Jeong EH, Hyun YS, Jeon HJ, et al. Mutational analysis of whole mitochondrial DNA in patients with MELAS and MERRF diseases. *Exp Mol Med*. 2010;42:446–55.
- Finsterer J. Toxicity of antiepileptic drugs to mitochondria. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;240:473–88.
- Vallée L, Fontaine M, Nuyts JP, Ricart G, Krivosic J, Divry P, et al. Stroke, hemiparesis and deficient mitochondrial beta-oxidation. *Eur J Pediatr*. 1994;153:598–603.
- Setun S, Massobrio L, Rubegni A, Nesti C, Castiglione Morelli M, Boccalini S, et al. MELAS syndrome with cardiac involvement: A multimodality imaging approach. *Case Rep Cardiol*. 2016;2016:1490181.
- Bhati RS, Sheridan BC, Mill MR, Selzman CH. Heart transplantation for progressive cardiomyopathy as a manifestation of MELAS syndrome. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24:2286–9.
- Limongelli G, Torne-Esteban M, Dejthveaporn C, Rahman S, Hanna MG, Elliott PM. Prevalence and natural history of heart disease in adults with primary mitochondrial respiratory chain disease. *Eur J Heart Fail*. 2010;12:114–21.

J. Finsterer^{a,*}
y C. Maestu^b

^aKrankenanstalt Rudolfstiftung, Messerli Institute,

Veterinary University of Vienna, Vienna, Austria

^bDivision of Clinical Neurophysiology, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ffigs1@yahoo.de (J. Finsterer).

<https://doi.org/10.1016/j.j.nrl.2018.07.007>

0213-4853/

© 2018 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier

España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

en primera línea de tratamiento^{2,3}. Posteriormente fueron autorizados en España otros antidepresivos del mismo grupo farmacológico, como la duloxetine, solo indicada para el tratamiento del dolor neuropático periférico diabético en adultos, y la desvenlafaxina, sin indicación en el dolor neuropático.

El mecanismo de acción antidepresiva de la venlafaxina se asocia con la potenciación de la actividad de los neurotransmisores en el sistema nervioso central⁴. Tanto la venlafaxina como su metabolito activo, la O-desmetilvenlafaxina (ODV), son potentes inhibidores de la recaptación neuronal de serotonina (5-HT) y noradrenalina (NE), y débiles de la recaptación de dopamina (DA). La venlafaxina y la ODV no tienen, *in vitro*, una afinidad significativa por los receptores muscarínicos, histamínicos o alfa 1-adrenérgicos. Su actividad farmacológica en estos receptores, según hipótesis, está asociada con los diversos efectos anticolinérgicos, sedativos y cardiovasculares observados con otros psicotrópicos.

La venlafaxina y la ODV no poseen actividad inhibitoria de la monoaminooxidasa⁵.

En este contexto decidimos realizar una revisión con el objetivo principal de proporcionar información actualizada sobre la evidencia del empleo de la venlafaxina en el tratamiento del dolor neuropático.

Desarrollo

Realizamos una búsqueda bibliográfica en octubre de 2017 en PubMed, Medline y Google Scholar con los siguientes términos: "venlafaxine and pain", "venlafaxine and neuropathic pain", "venlafaxine and neuropathy", "SNRI and neuropathic pain", "SNRI and neuropathy", "serotonin norepinephrine reuptake inhibitor and neuropathic pain", "serotonin norepinephrine reuptake inhibitor and neuropathy".

Se tuvieron en cuenta solo artículos científicos que cumplieran los siguientes criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años, la evaluación del dolor neuropático era el principal indicador del tratamiento con venlafaxina, monoterapia solo con venlafaxina, estudios y ensayos clínicos (ensayos controlados aleatorizados, ciegos o no ciegos, prospectivos, retrospectivos y transversales) escritos en inglés que informaran del resultado de la analgesia utilizando una escala para así analizar de forma objetiva la respuesta clínica provocada por la venlafaxina. Los criterios de exclusión fueron: omitir revisiones, informes de series de casos o casos clínicos, estudios no humanos (modelos animales), estudios no escritos en inglés, publicaciones que utilizaran venlafaxina como terapia complementaria, para el tratamiento del dolor no neuropático o para un trastorno médico no relacionado con el dolor.

En total se incluyeron y analizaron 13 estudios⁶⁻¹⁸. Once de estos estudios fueron ensayos clínicos aleatorizados (ECA)^{6-13,15-17}, uno fue un estudio de casos-controles¹⁸ y otro fue un estudio abierto¹⁴. Los principales resultados de estos estudios se resumen en la [tabla 1](#).

Discusión

Los antidepresivos se usan con frecuencia en el tratamiento de los trastornos del dolor neuropático¹⁹. La justificación de su uso viene dada por diferentes circunstancias: el efecto analgésico se obtiene antes que el antidepresivo; han resultado efectivos en ensayos clínicos de pacientes con dolor y sin depresión asociada, así como en ensayos clínicos de animales con diferentes modelos de dolor; ciertos antidepresivos son especialmente efectivos en dolor neuropático (5-HT y NE están involucradas en la modulación de las vías descendentes del dolor) y el dolor crónico y la depresión comparten ciertos mecanismos bioquímicos y anatómicos²⁰.

Los antidepresivos IRSN han demostrado beneficios en el dolor neuropático; se cree que el efecto analgésico se debe principalmente a la inhibición de la recaptación de NE¹⁹. Los IRSN se unen al transportador de 5-HT (SERT) y al transportador de NE (NET) para inhibir la recaptación presináptica de ambos neurotransmisores, aumentando así sus concentraciones en la hendidura sináptica y en la subsecuente neurotransmisión postsináptica. Esta inhi-

bición de la recaptación ocurre de una manera secuencial relacionada con la dosis empleada, inhibiendo primero la recaptación de 5-HT, seguido de la inhibición de la recaptación de NE²¹. La dosis necesaria para afectar estos neurotransmisores, *in vitro*, depende de la afinidad de la unión relativa del fármaco y de la selectividad para el transportador²².

La afinidad se define como la capacidad que posee un fármaco o ligando para unirse con el receptor. Cuanto menores sean las constantes de afinidad de unión a transportadores humanos (K_i) para un receptor dado, más fuerte será la afinidad de unión del fármaco al receptor y, por tanto, sugieren una mayor actividad de ese neurotransmisor. La eficacia de un ligando para inhibir una diana molecular se mide por la concentración inhibitoria media (IC₅₀), que es la concentración requerida para obtener el 50% de respuesta. Para los IRSN el objetivo molecular sería la inhibición del SERT y del NET. La selectividad de un antidepresivo es la relación entre los valores de potencia relativos para cada objetivo, que en este caso son el SERT y el NET²³. Las afinidades comparativas de los IRSN para el SERT y el NET se describen en la [tabla 2](#). Venlafaxina tiene aproximadamente 30 veces mayor selectividad para la inhibición de la recaptación de 5-HT en comparación con la inhibición de la recaptación de NE. Se requieren dosis de 150 mg/día o superiores para una inhibición adecuada de la recaptación de NE. Además, se ha demostrado que dosis superiores a 300 mg/día pueden inhibir la recaptación de DA²³.

Los estudios analizados en esta revisión sugieren que la venlafaxina es un fármaco eficaz para el tratamiento del dolor neuropático, ya sea agudo o crónico. Richards et al. discutieron por qué la venlafaxina no es tan eficaz para el tratamiento del dolor neuropático asociado a una lesión de la médula espinal, en comparación con otras entidades clínicas que también cursan con este tipo de dolor. Afirmaron que en las personas con lesión de la médula espinal hay una actividad neuronal espontánea anormal en las neuronas del asta dorsal por encima y por debajo del nivel de lesión, lo cual justificaría en la literatura que este tipo de dolor responda mejor a los agentes que interactúan sobre la subunidad alfa-2-delta de los canales de calcio, como gabapentina o pregabalina. Por lo tanto, las diferencias en la fisiopatología del dolor subyacente serían una razón para la probable ineficacia de la venlafaxina. Sin embargo, es evidente que la mayoría de la bibliografía sobre la venlafaxina y dolor neuropático está centrada en síndromes de dolor neuropático periférico, como la neuropatía diabética¹⁷. En el otro estudio que no mostró reducción del dolor con la venlafaxina, Forssell et al. sugirieron algunas posibles explicaciones para la falta de eficacia en el dolor facial atípico. Una sugerencia fue que la dosis no era lo suficientemente alta (solo 75 mg/día), y tal vez se necesitarían dosis más altas (150-225 mg/día). Los autores también plantearon que la heterogeneidad del diagnóstico de dolor facial atípico podría haber confundido los hallazgos, ya que no existen unos criterios diagnósticos unificados y definidos de dolor facial atípico⁹.

No obstante, cabe señalar también que, en comparación con otros fármacos, la venlafaxina no funcionó mejor, al margen del trabajo de Jia et al., donde se obtuvo una respuesta más sólida con la venlafaxina en comparación con la carbamazepina¹². Razazian et al. demostraron que la venlafaxina era inferior a la pregabalina en la reducción del

Tabla 1 Síntesis de los estudios de la venlafaxina en el tratamiento del dolor neuropático incluidos en esta revisión

Estudio	Diseño del estudio	Año	N.º de pacientes que recibieron VLX y otros brazos de tratamiento (n.º de pacientes que completaron el estudio)	Comparador	Diagnóstico	Dosificación de VLX y duración del tratamiento	Principales resultados	EA en el grupo de VLX
Simpson ⁶ (Parte 2) (I)	ECA doble ciego con gabapentina más VLX o gabapentina más placebo	2001	VLX = 6 Placebo = 5	Placebo	Neuropatía diabética	37,5 mg/día en la semana 1; 37,5 mg BID en la semana 2; 75 mg BID en las semanas 3 a 8 durante 8 semanas	Escala NRS: disminución de 2 puntos en el grupo de VLX vs. 0,5 puntos en el grupo de placebo después de 8 semanas (diferencia en la puntuación media del dolor, 2/10 para gabapentina más VLX y 0,5/10 para gabapentina más placebo)	EA similares en los 2 grupos Eventos adversos reportados: mareos, somnolencia, cefalea, diarrea, confusión y náuseas
Simpson ⁶ (Parte 3) (I)	Estudio prospectivo abierto no controlado	2001	VLX = 42	Ninguno	Neuropatía diabética	37,5 mg/día en la semana 1; 37,5 mg BID en la semana 2; 75 mg BID en las semanas 3 a 8 durante 8 semanas	Escala NRS: disminución de 2,1/10 después de 8 semanas	EA reportados: mareos, somnolencia, cefalea, diarrea, confusión y náuseas
Tasmuth et al. ⁷	ECA cruzado doble ciego	2002	VLX/placebo = 15 (13)	Placebo	Dolor neuropático posquimioterapia por cáncer de mama	18,75 mg/día en la semana 1; 18,75 mg BID en la semana 2; 18,75 mg por la mañana y 37,5 mg por la noche en la semana 3; 37,5 mg BID en la semana 4 durante 4 semanas para cada tratamiento	Escala EVA: no diferencias significativas entre VLX y placebo (EVA al inicio del estudio 49/100, EVA después de la semana 4 tras tratamiento con VLX 0/100, y después de placebo 0,6/100)	No hubo diferencias en el número o intensidad de EA entre ambos grupos de tratamiento

Tabla 1 (continuación)

Estudio	Diseño del estudio	Año	N.º de pacientes que recibieron VLX y otros brazos de tratamiento (n.º de pacientes que completaron el estudio)	Comparador	Diagnóstico	Dosificación de VLX y duración del tratamiento	Principales resultados	EA en el grupo de VLX
Sindrup et al. ⁸	ECA cruzado doble ciego	2003	VLX/imipramina = 40 (32)	Imipramina 25 mg BID en la semana 1; 50 mg BID en la semana 2; 75 mg BID en semanas 3 y 4 Placebo	Polineuropatía dolorosa (cerca de la mitad con polineuropatía diabética)	37,5 mg BID en la semana 1; 75 mg BID en la semana 2; 112,5 mg BID en las semanas 3 y 4 durante 4 semanas para cada tratamiento	Escala NRS: disminución significativamente mayor para VLX e imipramina que para el placebo (puntuación media al inicio del estudio de 7/10), puntuación media después de la semana 4 de 6,3/10 después de placebo, 5,3/10 después de VLX y 5/10 después de imipramina (p = 0,0042 VLX vs. placebo, p = 0,0004 imipramina vs. placebo)	Mayor incidencia de cansancio en el grupo de VLX
Forssell et al. ⁹	ECA cruzado doble ciego	2004	VLX/placebo = 30 (18)	Placebo	Dolor facial atípico	37,5 mg/día en las semanas 1 y 2; 37,5 mg BID en las semanas 3 y 4 para cada tratamiento	Escala EVA: no hubo diferencias significativas en la disminución de la intensidad del dolor entre VLX y placebo (EVA al inicio del tratamiento de 42/100 antes de VLX y 45/100 antes de placebo, EVA después de la semana 4, 34/100 con VLX y 47/100 con placebo) (p = 0,64)	EA: similares para placebo y VLX, sudoración y boca seca más intensas en el grupo de VLX
Rowbotham et al. ¹⁰	ECA doble ciego	2004	VLX 75 mg = 82 (69) VLX 150/225 mg = 82 (64) Placebo = 81 (69)	Placebo	Neuropatía diabética	75 mg/día y 150-225 mg/día durante 6 semanas	Escala EVA: VLX (150-225 mg) produjo significativamente una mayor disminución en la intensidad del dolor que el placebo, mientras que la dosis más baja de VLX (75 mg) no fue superior al placebo (la reducción en la intensidad media del dolor fue de 18,7/100 para placebo, 22,4/100 para VLX 75 mg, y 33,8/100 para VLX 150-225 mg (p < 0,001 para VLX 150-225 mg vs. placebo)	EA graves: 9-12% en todos los grupos. EA reportados: náuseas, dispepsia, sudoración, somnolencia, insomnio

Tabla 1 (continuación)

Estudio	Diseño del estudio	Año	N.º de pacientes que recibieron VLX y otros brazos de tratamiento (n.º de pacientes que completaron el estudio)	Comparador	Diagnóstico	Dosificación de VLX y duración del tratamiento	Principales resultados	EA en el grupo de VLX
Yucel et al. ¹¹	ECA doble ciego	2005	VLX 75 mg = 20 (19) VLX 150 mg = 20 (17) Placebo = 20 (19)	Placebo	Dolor neuropático (no especificado)	75 y 150 mg/día durante 8 semanas	Escala EVA: significativa reducción del dolor en todos los grupos de tratamiento. No hubo diferencia significativa entre los grupos (EVA media al inicio del estudio de 8/10 para placebo, 7/10 para VLX 75 mg y 8 /10 para VLX 150 mg; EVA media en la semana 8 de 7/10 para placebo, 4/10 para VLX 75 mg y VLX 150 mg)	Sin EA graves EA reportados: náuseas/vómitos, mareos, somnolencia Mayor frecuencia de EA en el grupo VLX (no significativo)
Jia et al. ¹²	ECA doble ciego	2006	VLX = 66 (60) Carbamazepina = 66 (59)	Carbamazepina 0,1 g BID	Neuropatía diabética	25 mg BID durante 2 semanas	Escala NRS: disminución significativa en ambos grupos pero más grande para el grupo de VLX (puntuación de dolor al inicio del estudio de 6,7/10 para VLX y 6,7/10 para carbamazepina; puntuación del dolor en el día 14 de 2,2/10 para VLX y 3,6/10 para carbamazepina) (p < 0,05 VLX vs. carbamazepina)	EA reportados: malestar gastrointestinal, mareos y somnolencia Mayor frecuencia de eventos adversos en el grupo de VLX
Kadiroglu et al. ¹³	ECA no ciego	2008	VLX = 30 (30) Vitaminas = 30 (30)	Comprimidos de vitamina B1 250 mg y comprimidos de vitamina B6 250 mg	Neuropatía diabética	75 mg/día incrementado en la semana 2 a 150 mg/día (si no es efectivo) o 37,5 mg /día (si hay náuseas) durante 8 semanas	Escala NRS: disminución significativamente mayor para VLX que para el comparador (puntuación de dolor al inicio del estudio de 7,2/10 para VLX y 7,4/10 para el control; puntuación de dolor en la semana 8 de 3,1/10 para VLX y 5,5/10 para el grupo de control) (p = 0,001)	No EA graves. EA reportados: náuseas

Tabla 1 (continuación)

Estudio	Diseño del estudio	Año	N.º de pacientes que recibieron VLX y otros brazos de tratamiento (n.º de pacientes que completaron el estudio)	Comparador	Diagnóstico	Dosificación de VLX y duración del tratamiento	Principales resultados	EA en el grupo de VLX
Eardley et al. ¹⁴	Estudio prospectivo abierto no aleatorizado	2010	VLX en monoterapia = 43 (33) VLX añadida = 45 (36) Gabapentina en monoterapia = 52 (33) Gabapentina añadida = 64 (46) Control = 29 (29)	Gabapentina de 1.200 a 2.400 mg/día o nada	Polineuropatía	De 75 a 300 mg/día durante 6 meses	Escala EVA: disminución significativa tanto en el grupo de VLX como en el de gabapentina en monoterapia a los 3 y 6 meses (EVA basal de 46/100 para VLX y 50,2/100 para gabapentina; EVA a los 3 meses de 36,5/100 para VLX y 41,5/100 para gabapentina; EVA a los 6 meses de 27,7/100 para VLX y 33,8/100 para gabapentina)	No EA graves EA reportados: sedación, mareo/aturdimiento y fatiga
Durand et al. ¹⁵	ECA doble ciego	2012	VLX = 24 (20) Placebo = 24 (22)	Placebo	Neurotoxicidad aguda inducida por oxaliplatino	50 mg en el día 1 antes de oxaliplatino, 37,5 mg BID durante los días 2 a 11, sin VLX en los días 12 a 13 durante 3 meses	Proporción de pacientes con un alivio del 100% en la neuropatía: proporción significativamente más alta en el brazo de VLX (31,3% vs. 5,3%, $p=0,03$)	No EA graves. EA reportados: náuseas/vómitos, astenia/somnolencia

Tabla 1 (continuación)

Estudio	Diseño del estudio	Año	N.º de pacientes que recibieron VLX y otros brazos de tratamiento (n.º de pacientes que completaron el estudio)	Comparador	Diagnóstico	Dosificación de VLX y duración del tratamiento	Principales resultados	EA en el grupo de VLX
Razazian et al. ¹⁶	ECA doble ciego	2014	VLX = 86 (69) Pregabalina = 86 (77) Carbamazepina = 85(78)	Pregabalina 150 mg/día Carbamazepina 400 mg/día	Neuropatía diabética	75 mg/día en la semana 1 y luego 150 mg/día durante 4 semanas	Escala EVA: reducción significativa en los 3 brazos de tratamiento. La reducción de la EVA fue significativamente mayor para pregabalina que para VLX y carbamazepina (EVA basal de 74,5/100 para VLX y carbamazepina, 82,3/100 para pregabalina; EVA en el día 35 fue de 46,6/100 para VLX, 39,6/100 para carbamazepina, y 33,4/100 para pregabalina, p=0,0001)	EA leves-moderados: somnolencia, náuseas, mareos La interrupción del tratamiento fue significativamente más frecuente en el grupo de VLX
Richards et al. ¹⁷	ECA doble ciego	2015	VLX = 64 Placebo = 59	Placebo	Lesión de la médula espinal	Comenzando con 37,5 mg/día, luego 75 mg/día en la semana 1; 150 mg/día en la semana 3; 225 mg/día en la semana 6 durante 12 semanas	Escala NRS: no hubo diferencia en la intensidad del dolor entre los grupos desde el inicio hasta las 12 semanas (los valores medios basales en la escala NRS fueron de 6,6/10 para VLX y 6,5/10 para placebo, en la semana 12 los valores medios en la escala NRS fueron 5,1/10 para ambos grupos)	EA graves: infección del tracto urinario, úlcera por presión, palpitaciones, intento de suicidio en el grupo de VLX
Kus et al. ¹⁸	Retrospectivo, casos- controles	2016	Casos = VLX = 91 (84) Controles = 115 (no especificado)	Ninguno	Neuropatía aguda inducida por oxaliplatino y taxano	75 mg/día durante 9 semanas	Tasa de alivio sintomático del 75% de neuropatía aguda: la proporción de pacientes con un alivio del 75% para la sensación de alfileres y agujas fue significativamente mayor en el grupo de VLX (45,2% vs. 0%, p > 0,001)	No EA graves EA reportados: náuseas/vómitos, astenia/somnolencia, mareos e insomnio

BID: 2 veces al día; EA: eventos adversos; ECA: ensayo clínico aleatorizado; EVA: escala analógica visual; NRS: *Numeric Rating Scale*; VLX: venlafaxina.

Tabla 2 Afinidades de unión de los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina^a

		Venlafaxina	Duloxetina	Desvenlafaxina
Afinidad (K _i , nmol/l)	SERT	7,8 ± 0,28	0,07 ± 0,01	40,2 ± 1,6
	NET	1920 ± 158	1,17 ± 0,11	558,4 ± 121,6
Inhibición de la recaptación (IC ₅₀)	SERT	145 ± 18	3,7 ± 1,1	47,3 ± 19,4
	NET	1420 ± 240	20 ± 6	531,3 ± 113,0
Proporción aproximada de selectividad 5-HT/NE ^b		30:1	10:1	14:1

NET: transportador de noradrenalina; SERT: transportador de serotonina.

^aLos valores se basan en estudios *in vitro* de transportadores de monoaminas en humanos.

^bRelación de selectividad 5-HT/NE: basada en la relación de valores de IC₅₀.

Adaptada de Raouf et al.²³.

dolor neuropático en pacientes con neuropatía diabética, no solo en términos de eficacia, sino que la venlafaxina tuvo significativamente más efectos adversos comparados con carbamazepina y pregabalina, siendo el número de pacientes que abandonaron el estudio significativamente mayor ($p = 0,01$)¹⁶.

Sindrup et al. estudiaron la venlafaxina en comparación con la imipramina en pacientes con neuropatía diabética, y no encontraron ninguna diferencia estadística en eficacia entre ambos fármacos. Mientras que el número necesario para tratar para la imipramina fue de 2,7 (en comparación con 5,2 para la venlafaxina), los autores señalaron que el intervalo de confianza de la imipramina fue bastante amplio⁸.

En general, los estudios que compararon la venlafaxina con el placebo en esta revisión demuestran las propiedades analgésicas neuropáticas de la venlafaxina, y sugieren que los profesionales sanitarios involucrados en el manejo del dolor neuropático deberíamos considerar este agente. Sin embargo, los estudios que compararon la venlafaxina con otros agentes farmacológicos demostraron que no había ninguna ventaja para el uso de este medicamento.

Una revisión Cochrane publicada en 2010 sobre el uso de antidepresivos en dolor neuropático concluyó que la venlafaxina era eficaz en el tratamiento del dolor neuropático con un número necesario para tratar de 3,1 para alcanzar un alivio al menos moderado. El número necesario de pacientes que hay que tratar para que un paciente sufra un evento adverso para efectos adversos mayores (que hacían retirar a un paciente de un estudio) fue de 16,2²⁴.

Otra revisión Cochrane más reciente y específica sobre el empleo de la venlafaxina en dolor neuropático en adultos, la cual evaluó solo 6 ECA doble ciego, concluye que la evidencia de la venlafaxina en el tratamiento del dolor neuropático es pequeña, y que algunos estudios tienen un riesgo de sesgo considerable²⁵. Nuestra revisión incluyó 5 ensayos más debido al hecho de que 2 de los ECA fueron publicados después de esta revisión Cochrane (Razazian et al. y Richards et al.). Otro ECA no fue ciego (Kadiroglu et al.), por eso tampoco fue incluido en la revisión Cochrane de Gallagher et al., ya que en la misma solo se incluían estudios ciegos²⁵.

Los estudios revisados tienen varias limitaciones. En primer lugar, los tamaños de las muestras en algunos de los estudios son relativamente pequeños. En segundo lugar,

hay variabilidad en la selección de pacientes; a pesar de que todos tienen dolor neuropático es evidente que existen variaciones en el tipo de dolor neuropático que, por lo tanto, podrían afectar a los resultados. También hay variabilidad en la metodología de la investigación utilizada, así como los métodos de evaluación (diferentes escalas de valoración del dolor). En tercer lugar, existen incoherencias entre los estudios respecto a las dosis utilizadas, lo que podría influir en los resultados, ya que es difícil informar de hallazgos concluyentes con la variación de las dosis de medicación empleadas. En cuarto lugar, hay variación en el tiempo en que se administró la venlafaxina, así como en el período de seguimiento que varía de un estudio a otro, siendo otra inconsistencia al informar los resultados de los estudios. Por último, cabe señalar que la bibliografía en esta área específica es bastante limitada, con solo 13 estudios disponibles para el análisis y pocos datos empíricos.

En conclusión, la venlafaxina, aunque no tiene indicación, es un fármaco seguro y bien tolerado para el tratamiento sintomático del dolor neuropático y, aunque la evidencia actual sugiere su eficacia (sobre todo en dosis de al menos 150 mg/día), es necesario seguir investigando para ampliar estos hallazgos, particularmente cuando se compara con otros agentes farmacológicos.

Bibliografía

1. Venlafaxina MedP EU-FT [Internet] [consultado 10 Feb 2018].
2. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015;14:162–73.
3. Mu A, Weinberg E, Moulin DE, Clarke H. Pharmacologic management of chronic neuropathic pain: Review of the Canadian Pain Society consensus statement. *Can Fam Physician.* 2017;63:844–52.
4. Montgomery SA. Tolerability of serotonin norepinephrine reuptake inhibitor antidepressants. *CNS Spectrums.* 2008;13(7 Suppl 11):27–33.
5. Sumpton JE, Moulin DE. Treatment of neuropathic pain with venlafaxine. *Ann Pharmacother.* 2001;35:557–9.
6. Simpson DA. Gabapentin and venlafaxine for the treatment of painful diabetic neuropathy. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2001;3:53–62.

7. Tasmuth T, Härtel B, Kalso E. Venlafaxine in neuropathic pain following treatment of breast cancer. *Eur J Pain*. 2002;6:17–24.
8. Sindrup SH, Bach FW, Madsen C, Gram LF, Jensen TS. Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy: A randomized controlled trial. *Neurology*. 2003;60:1284–9.
9. Forssell H, Tasmuth T, Tenovuo O, Hampf G, Kalso E. Venlafaxine in the treatment of atypical facial pain: a randomized controlled trial. *J Orofac Pain*. 2004;18:131–7.
10. Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR, Lei D. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double blind, placebo controlled study. *Pain*. 2004;110:697–706.
11. Yucel A, Ozyalcin S, Koknel Talu G, Kiziltan E, Yucel B, Andersen OK, et al. The effect of venlafaxine on ongoing and experimentally induced pain in neuropathic pain patients: A double blind, placebo controlled study. *Eur J Pain*. 2005;9:407–16.
12. Jia HY, Li QF, Dian-Ping S, An ZM, Yu-Ping L, Ran XW, et al. Effects of venlafaxine and carbamazepine for painful peripheral diabetic neuropathy: A randomized, double-blind and double-dummy, controlled multi-center trial. *Chinese J Evid Based Med*. 2006;6:321–7.
13. Kadiroglu AK, Sit D, Kayabasi H, Tuzcu AK, Tasdemir N, Yilmaz ME. The effect of venlafaxine HCl on painful peripheral diabetic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2008;22:241–5.
14. Eardley W, Toth C. An open-label, non-randomized comparison of venlafaxine and gabapentin as monotherapy or adjuvant therapy in the management of neuropathic pain in patients with peripheral neuropathy. *J Pain Res*. 2010;3:33–49.
15. Durand JP, Deplanque G, Montheil V, Gornet JM, Scotte F, Mir O, et al. Efficacy of venlafaxine for the prevention and relief of oxaliplatin-induced acute neurotoxicity: Efficacy of venlafaxine for the prevention and relief of oxaliplatin-induced acute neurotoxicity: Results of EFOF, a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Ann Oncol*. 2012;23:200–5.
16. Razavian N, Baziyar M, Moradian N, Afshari D, Bostani A, Mahmoodi M. Evaluation of the efficacy and safety of pregabalin, venlafaxine, and carbamazepine in patients with painful diabetic peripheral neuropathy. A randomized, double-blind trial. *Neurosciences (Riyadh)*. 2014;19:192–8.
17. Richards JS, Bombardier CH, Wilson CS, Chiodo AE, Brooks L, Tate DG, et al. Efficacy of venlafaxine XR for the treatment of pain in patients with spinal cord injury and major depression: A randomized, controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015;96:680–9.
18. Kus T, Aktas G, Alpak G, Kalender ME, Sevinc A, Kul S, et al. Efficacy of venlafaxine for the relief of taxane and oxaliplatin-induced acute neurotoxicity: A single-center retrospective case-control study. *Support Care Cancer*. 2016;24:2085–91.
19. Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB, Jensen TS. Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2005;96:399–409.
20. Holmes A, Christelis N, Arnold C. Depression and chronic pain. *Med J Aust*. 2013;199:S17–20.
21. Sansone RA, Sansone LA. Serotonin norepinephrine reuptake inhibitors: A pharmacological comparison. *Innov Clin Neurosci*. 2014;11:37–42.
22. Bymaster FP, Dreshfield-Ahmad LJ, Threlkeld PG, Shaw JL, Thompson L, Nelson DL, et al. Comparative affinity of duloxetine and venlafaxine for serotonin and norepinephrine transporters in vitro and in vivo, human serotonin receptor subtypes, and other neuronal receptors. *Neuropsychopharmacol*. 2001;25:871–80.
23. Raouf M, Glogowski AJ, Bettinger JJ, Fudin J. Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors and the influence of binding affinity (K_i) on analgesia. *J Clin Pharm Ther*. 2017;42:513–7.
24. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain: A Cochrane review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81:1372–3.
25. Gallagher HC, Gallagher RM, Butler M, Buggy DJ, Henman MC. Venlafaxine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015:CD011091.

A. Alcántara Montero*
y A. González Curado

Unidad del Dolor, Hospital Don Benito-Villanueva de la Serena, Don Benito, Badajoz, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: a.alcantara.montero@hotmail.com
(A. Alcántara Montero).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2018.07.006>
0213-4853/

© 2018 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Encefalitis/encefalopatía leve con lesión reversible del esplenio del cuerpo calloso asociada a pielonefritis aguda; a propósito de un caso clínico



Mild encephalopathy/encephalitis with a reversible splenic lesion associated with acute pyelonephritis: A case report

Sr. Editor:

MERS (*mild encephalopathy/encephalitis with a reversible splenic lesion*) es un síndrome clínico-radiológico reversible que asocia señales y síntomas neurológicos con una imagen en resonancia magnética (RM) con restricción de difusión

en el esplenio del cuerpo calloso. Su fisiopatología todavía no se conoce completamente, pero mayoritariamente está asociada a infecciones.

Se presenta el caso clínico de una adolescente de 16 años, de sexo femenino, previamente sana, valorada por postración y parestesias en el tercio inferior del miembro inferior derecho, de 2 h de evolución.

El día anterior había sido atendida por fiebre y dolor miccional, de 24 h de evolución, siendo tratada con antibioterapia: cefuroxima oral. A la exploración se observaba una paciente orientada, pero postrada y con enlentecimiento psicomotor —escala de coma de Glasgow (ECG) de 14—, pares craneales normales, sin déficits motores o sensitivos en los miembros superiores, pero con monoparesia (grado 4+) e hipoestesia álgica/táctil a nivel distal en la extremidad inferior derecha. Los reflejos osteotendinosos estaban presentes y simétricos con reflejo cutáneo-plantar en flexión. Las pruebas cerebelosas eran normales y los signos