

# CAPÍTULO

## DOLOR NEUROPÁTICO

Saúl Martínez García

# 25

### INTRODUCCIÓN

El dolor neuropático puede ser considerado como una subcategoría del dolor crónico como consecuencia de daño o disfunción en el sistema nervioso. Es caracterizado por ser de aparición espontánea, muy sensible al tacto y en los humanos se describe como hormigueo, ardor o toques eléctricos.

Esta condición se presenta a consecuencia de una sensibilización central desproporcionada en relación a la lesión o estímulo, alodinia e hiperalgesia (Tabla 25.1).

La médula espinal y el cordón espinal juegan un papel crucial en la percepción del dolor, involucrando a la sustancia P (receptores de neurokinina 1) y glutamato (receptores de NMDA). Estas alteraciones incluyen la generación ectópica de potenciales, facilitación y desinhibición de la transmisión, pérdida de la conectividad, y formación de nuevos circuitos sinápticos e interacciones neuroinmunes. A pesar de que una lesión neuronal es necesaria, para el desarrollo del dolor persistente se requieren de factores que influyen en esta condición como la edad, sexo y polimorfismo genético.

### SIGNOS CLÍNICOS

El dolor neuropático es caracterizado por una hipersensibilidad anormal a estímulos (hipe-

Tabla 25.1

Síndromes que producen dolor crónico en el gato.

#### Dolor musculoesquelético

- Osteoartritis
- Enfermedad articular degenerativa

#### Dolor visceral crónico

- Cistitis
- Enfermedad intestinal inflamatoria crónica
- Pancreatitis

#### Dolor neuropático periférico crónico

- Mutilación de la cola (postraumático o idiopático)
- Daño nervioso traumático (iatrogénico)
- Polineuropatías dolorosas
- Radiculopatías dolorosas (compresión nerviosa por enfermedad lumbosacra)
- Síndrome de dolor orofacial
- Síndrome de hiperestesia felina

#### Dolor neuropático central crónico

- Daño en médula espinal
- Daño cerebral (lesión o enfermedad en la corteza somatosensorial, regiones o vías del cerebro conectadas)

#### Dolor crónico relacionado con el cáncer

- Osteosarcoma y otros tumores óseos
- Tumores que causan compresión
- Dolor visceral por masas abdominales
- Tumores renales (expansión de la cápsula renal)
- Carcinoma de células escamosas oral
- Carcinoma mamario inflamatorio
- Sarcoma en el sitio de inyección
- Dolor como consecuencia del tratamiento (cirugía, quimioterapia, radioterapia)

#### Dolor postraumático o postquirúrgico

- Dolor oral (fractura de dientes, enfermedad dental)
- Dolor musculoesquelético postraumático crónico
- Dolor postoracotomía
- Amputación de cola o miembro
- Control inadecuado del dolor durante o posterior a cirugía

ralgesia) y dolor a estímulos que normalmente no se producen (alodinia) y pueden ser causadas por lesiones o enfermedades que afectan el procesamiento somatosensorial central o periférico. Estas condiciones son difíciles de definir objetivamente en animales y se asume que están presentes basándose en respuestas conductuales al tacto (incluyendo collares y aseo) y ocasionalmente otros estímulos, incluso los tutores pueden reportar por ejemplo reacciones con el viento o corrientes de aire. En algunos casos como daño al nervio ciático posterior a una cirugía ortopédica, el paciente puede presentar automutilación debido a la pérdida sensitiva (hipoanestesia o hipoalgesia), el cual le permite rascarse o lamerse de forma constante en el punto de la lesión incluso debajo de la dermis, esta condición pudiera no ser considerada por definición como dolor neuropático, sin embargo, se asume que experimenta una sensación anormal que provoca la automutilación.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del dolor neuropático puede ser un reto y es importante considerar diferentes aspectos:

- Demostrar que la distribución del dolor corresponde al área de sensibilidad anormal (p. ej., reducción o incremento de la sensibilidad al tacto)
- Demostrar que la distribución del dolor corresponde a una lesión o enfermedad subyacente del sistema somatosensorial. En algunos casos la historia clínica puede dar información suficiente (p. ej., cirugía previa). En otros se requiere del uso de

diagnóstico de imagen como la resonancia magnética para demostrar la lesión o el uso de neuroelectroestimuladores para detectar neuropatía periférica.

- La respuesta positiva al tratamiento sugiere la existencia de la patología, teniendo en cuenta que algunos fármacos pueden afectar el estado emocional como los gabapentinoides y pudiera enmascarar el diagnóstico.

## TRATAMIENTO

El tratamiento del dolor neuropático depende de la etiología y debe de ser multimodal. Se considera que es efectivo cuando al menos se reduce un 50 % del dolor. De acuerdo a sitio de acción, la terapia para controlar el dolor neuropático es la siguiente:

- Nervio periférico aferente (nociceptores, fibras aferentes y ganglio del asta dorsal):
  - Anticuerpos monoclonales anti FCN: el estímulo doloroso crónico incrementa la presencia del FCN (factor de crecimiento neural), una neurotropina que se une al AKA (Adenosinkinasa A) en el nociceptor. Esta unión es conducida al ganglio del asta dorsal donde induce la transcripción de genes que resultan en, entre otros cambios, sobre expresión de la sustancia P y péptido relacionado con el gen de la calcitonina, seguida de una sensibilización central y periférica e inflamación neurogénica. Los antagonistas del FCN o del AKA son potencialmente utilizados en el manejo del dolor asociado a OA como el frunvetmab, un anticuerpo monoclonal cuyo blanco es el

FCN. En gatos su licencia es para OA, sin embargo (basándose en estudios en humanos) pudiera ayudar a otros tipos de dolor neuropático crónico como el dolor radicular, neuropatía diabética y, de forma anecdótica, síndrome de dolor orofacial.

- Glucocorticoides: bloquean la transcripción de genes inflamatorios, incrementa la formación de genes antiinflamatorios y tiene efectos inhibitorios y excitatorios en una gran parte del sistema neuronal. Esta condición puede verse beneficiosa cuando hay un daño en un nervio periférico al reducir cambios ectópicos. Los esteroides pueden ser aplicados de forma local (p. ej., metilprednisolona epidural en el manejo de dolor radicular debido a herniación de disco lumbosacro) o de forma sistémica.
- AINE: las prostaglandinas como la PGE2 contribuyen al desarrollo del dolor neuropático. A pesar de que los AINE no son suficientes como monoterapia para el dolor de este tipo, su selectiva inhibición al COX-2 o antagonista del receptor del E-prostanoides, pudiera ayudar en combinación con otros agentes (no esteroides).
- Anestésicos locales (lidocaína): es usada de manera tópica para el manejo del dolor neuropático periférico en humanos. En gatos con síndrome de dolor orofacial después de un tratamiento con los bloqueos dentales se puede producir una reducción en la sensibilización central.
- Topiramato: es un fármaco antiepiléptico que puede ayudar en el manejo del dolor neuropático felino y automutilación. Se considera un neuroprotector y

antiinflamatorio en algunas patologías como la neuropatía diabética. Es clasificado como un bloqueador de los canales de sodio voltio-dependiente, provocando una reducción de disparos ectópicos en nervios periféricos y el asta dorsal ganglionar. Además presenta otros mecanismos de acción como el potenciar el GABA, neurotransmisión, inhibidor de la neurotransmisión del glutamato, inhibición de los canales de calcio voltio-activados e inhibición de la anhidrasa carbónica.

- Carbamacepina, oxcarbazepina: estos fármacos son los más utilizados en humanos para tratar la neuralgia del trigémino y han sido usados en modelos felinos con la misma patología y dolor neuropático periférico. El mecanismo de acción es por antagonizar los canales de sodio, que inhibe el disparo neuronal repetitivo de alta frecuencia y liberación de glutamato.
- TENS: se consideran un método no invasivo. Se aplican corrientes eléctricas pulsadas en la superficie de la piel para activar los nervios superficiales. En los TENS convencionales, el objetivo es estimular un mayor diámetro de nervios sensoriales de bajo umbral (fibras A-beta) entre los dermatomas relacionados con el dolor. Esta estimulación ayuda a reducir la actividad de la transmisión neuronal del dolor de segundo orden dentro del SNC, inhibiendo las señales de dolor. Se consideran como de primera línea en la terapia adyuvante en el manejo del dolor periférico en humanos, y a pesar de que no hay estudios clínicos en gatos, algunos experimentos

sugieren su uso. Sin embargo, debido a que la hiperestesia está asociada con dolor neuropático, pudiera no ser un tratamiento práctico en algunos pacientes felinos.

- Acupuntura/electroacupuntura: la electroacupuntura (frecuencia 2-10 Hz) forma parte de la terapia multimodal para el dolor neuropático en humanos. Su mecanismo de acción se basa en involucrar muchos receptores en múltiples áreas del SNC, incluyendo la ruta opioide endógena, neurotransmisores aminoácidos excitatorios, vía de la señalización serotonina/norepinefrina, vía de sistema endocannabinoide, vía de la señalización purinérgica, y vía de la señalización de citocinas y células gliales.
- Neurotransmisores del asta dorsal y receptores:
  - Gabapentina y pregabapentina (gabapentinoides): todos los nociceptores aferentes liberan al neurotransmisor excitatorio glutamato. Los gabapentinoides previenen la liberación del glutamato a través de la interacción con la subunidad  $\alpha 2\delta$  de los canales de calcio dependientes de voltaje. También ejercen su acción en sitios supraespinales, por ejemplo, el *locus coeruleus*, influyendo en el control inhibitorio de la noradrenalina al reducir la liberación de gaba presináptica e inducción de la liberación de glutamato de los astrocitos del *locus coeruleus*. Este puede ser el mecanismo por el cual los gabapentinoides tienen un efecto ansiolítico, aunque también hay activación de la ínsula y amígdala. La pregabalina (y probablemente la gabapentina) inhiben la función dopaminérgica en el

hipotálamo, incrementando el apetito. También reducen la formación de nuevas sinapsis excitatorias del SNC por acción de la trombospondina secretada por los astrocitos. La pregabalina al ser 5 veces más potente que la gabapentina y tiempo de administración promedio de 12 horas, sugiere ser de mejor uso que la gabapentina (administración cada 8 horas). Esta condición hace que sean considerados como fármacos de primera línea en dolor neuropático en gatos. La vía oral es preferible debido a la que absorción transdérmica es impredecible.

- Ketamina, amantadina (antagonistas receptores NMDA): el dolor neuropático es mediado por el receptor NMDA, por lo cual los antagonistas forman parte del protocolo de control. Se considera a la ketamina un antagonista no competitivo de los receptores NMDA e interactúa en múltiples receptores, en el SNC (p. ej., receptores opiodes, receptores sigma, receptores dopaminérgicos D2, receptor muscarínico de acetilcolina, receptor de reparación innata, canales del catión HCN1 y astrocitos). Las dosis subanestésicas pueden tener un papel importante en la analgesia y limitar el desarrollo y avance del dolor neuropático en gatos, ya sea en infusión o en inyección subcutánea única o mensual. La justificación científica se basa en un metaanálisis en pacientes humanos que sugirió un efecto analgésico máximo entre 48 horas y 2 semanas postinfusión. En general, mientras más tiempo tenga la infusión, mejor será la respuesta obtenida. La amantadina además potencializa la neurotransmisión dopami-

nérgica y tiene actividad anticolinérgica. A pesar de usarse muy frecuentemente, solo existe un artículo de amantadina en gatos con OA, reportando los tutores una mejora en la movilidad y calidad de vida de sus pacientes. A pesar de ello, los gatos mostraban una actividad reducida posiblemente debido a los efectos sedantes del fármaco.

- Fenobarbital: se ha visto que revierte la hiperalgesia en ratones, dolor neuropático del trigémino y síndrome de dolor orofacial en gatos de forma experimental. El efecto farmacológico es por su acción en la vía del receptor GABA, además de otros mecanismos como excitación del neurotransmisor glutamato, acción sobre los canales de calcio, canales de sodio y de potasio voltaje dependientes.
- Sistema corticolímbico (dolor central):
  - Existe una discusión con respecto a la interrelación que se presenta en el dolor crónico y el estado emocional. El estrés crónico o la condición de miedo/ansiedad potencializa el dolor por estimulación del sistema límbico y la respuesta central al estrés (axis hipotálamo-pituitaria-adrenal). El tiempo que pasa el tutor con el gato y las interacciones con él es primordial. El uso de un cuestionario es un medio útil para garantizar que se obtenga la información adecuada. Los gatos tienen la necesidad fundamental de poder tener el control y acceder a los recursos vitales de forma libre e inmediata, sin conflicto con otros gatos, humanos o mascotas. En casa el cumplimiento de los 5 pilares de bienestar felino ayuda a que esta condición se

cumpla, o por lo menos, el tutor realice la parte que le corresponde para lograr este fin.

- Control descendente del dolor e interneuronas inhibitorias del asta dorsal:
  - Amitriptilina (tricíclico antidepressivo): presenta muchas acciones sobre el dolor neuropático, incluyendo el bloqueo de la recaptación de neurotransmisores como la serotonina y norepinefrina, antagonista alfa adrenérgico, antagonismo del receptor de glutamato, modulación de los canales iónicos dependientes de voltaje en el asta dorsal y canales nociceptivos del sodio y estabilización de mastocitos por antagonismo en el receptor de la vía H1. En gatos la absorción transdérmica es mala, por lo tanto, no se aconseja esta vía. La presentación oral es la que más se ha usado en pacientes con enfermedad del tracto urinario caudal ya que se ha extrapolado del uso similar en humanos con cistitis intersticial. Se ha propuesto que la degranulación de los mastocitos dentro de la pared de la vejiga sea la que origina la liberación de histamina y constituye un factor que contribuye en el proceso inflamatorio y la amitriptilina puede dar un alivio rápido, debido a muchos mecanismos de acción, incluyendo el bloqueo de los receptores de histamina. La amitriptilina combinada también se ha utilizado en pacientes con síndrome de hiperestesia felina.
  - Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y de la noradrenalina: estos fármacos se usan en humanos para la fibromialgia y el dolor neuropático, principalmente los inhibidores selecti-

vos de la recaptación de la noradrenalina como la venlafaxina y la duloxetina. La fluoxetina es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina que se ha usado en gatos para ayudar en desórdenes de conducta. Sin embargo, es considerada la que menos ayuda en humanos para los síndromes relacionados con dolor neuropático, a pesar de mostrar mejoría en el control del dolor, función y calidad de vida en fibromialgia. De manera anecdótica, se ha utilizado en pacientes con síndrome de hiperestesia felina, principalmente en casos de mutilación de la cola. Sin embargo, es difícil conocer si la respuesta positiva es debido al efecto sobre la sensación anormal o por reducción de la ansiedad.

- Tramadol: es un inhibidor de la recaptación de noradrenalina y actúa como un opioide central, por lo cual es prescrito ocasionalmente para el manejo de dolor crónico en gatos (OA, síndrome de hiperestesia felina). En un estudio en el cual se evaluaron 8 gatos sanos, la aplicación transdérmica del tramadol en gel no generó alteraciones significativas en plasma.
- Neuroinflamación, activación de células gliales (p. ej., microglia y astrocitos), con interacción entre neuronas, células gliales y mastocitos:
  - Cannabinoides: muchos cirujanos veterinarios cuestionan los efectos benéficos debido a la gran cantidad de preparaciones, concentraciones, absorción y biovariabilidad. Sin embargo, los estudios más recientes reflejan su potencial uso en gatos al traspolar los resultados que se han documentado en otras especies, como en los perros.

- Palmitoetanolamida: es un endocannabinoide que se encuentra en muchos alimentos y reduce la neuroinflamación. La parte micronizada y ultramicronizada tiene una mayor biodisponibilidad y puede ser utilizada para el control del dolor crónico, aunque no existen todavía estudios clínicos que se hayan realizado para corroborar esta situación.

Algunos puntos claves a considerar para el dolor neuropático pueden ser los siguientes:

- Antes y después de una cirugía, el uso de analgésicos puede utilizarse con el fin de reducir la excitación del impulso doloroso aferente.
- La inflamación conlleva a cambios fisiopatológicos sobre el sistema nervioso central y periférico y posterior al dolor neuropático e incremento del dolor mediado por prostanoïdes espinales. Aunque no hay estudios determinantes, el uso en humanos ha presentado beneficios con el uso de AINE.
- Los opiodes pueden incluirse dentro del manejo del dolor neuropático pero no como monoterapia, debido a que tienen un efecto reducido caracterizado por alodinia táctil (estímulo Abeta) y los receptores opiáceos de la vía inhibitoria descendente están reducidos o inactivados. Además, en la medida que la lesión esté más cerca del sistema nervioso, menos efecto tienen. Los daños en los nervios periféricos responden mejor a diferencia de las raíces nerviosas. La vida corta del fentanilo es una ventaja en lesiones/dolor agudo del sistema nervioso central o periférico ya que la supresión de la droga para evaluación neurológica se puede programar fácilmente. Los opiáceos

que inducen menor emesis (fentanilo, metadona y butorfanol) deben de usarse con cuidado en pacientes traumatizados para evitar náuseas o vómitos, porque aumentan la presión intracraneana de manera súbita. La buprenorfina puede usarse en casa en gatos.

- Los antagonistas del NMDA como la ketamina puede ser usada para prevención del dolor neuropático en el pre, intra o postoperatorio. Al combinar un opiáceo y un AINE se puede agregar una dosis de ataque de 0.5-4 mg/kg vía endovenosa, seguida de infusión continua 1.2-2 mg/kg/h. La amantadina a dosis de 3-5 mg/kg/24 h

vía oral puede usarse para manejo a largo plazo después de usar la ketamina.

- La gabapentina puede ser utilizada con el fin de reducir el potencial desarrollo o la progresión del dolor, aunque la pregabalina es 5 veces más potente y la vida media de eliminación sugiere su mejor uso debido a que se puede dar cada 12 horas en lugar de 8. Ambos se consideran dentro de la primera línea de medicamentos para el control neuropático en gatos.
- Los fármacos utilizados para esta patología se resumen en la Figura 25.1.

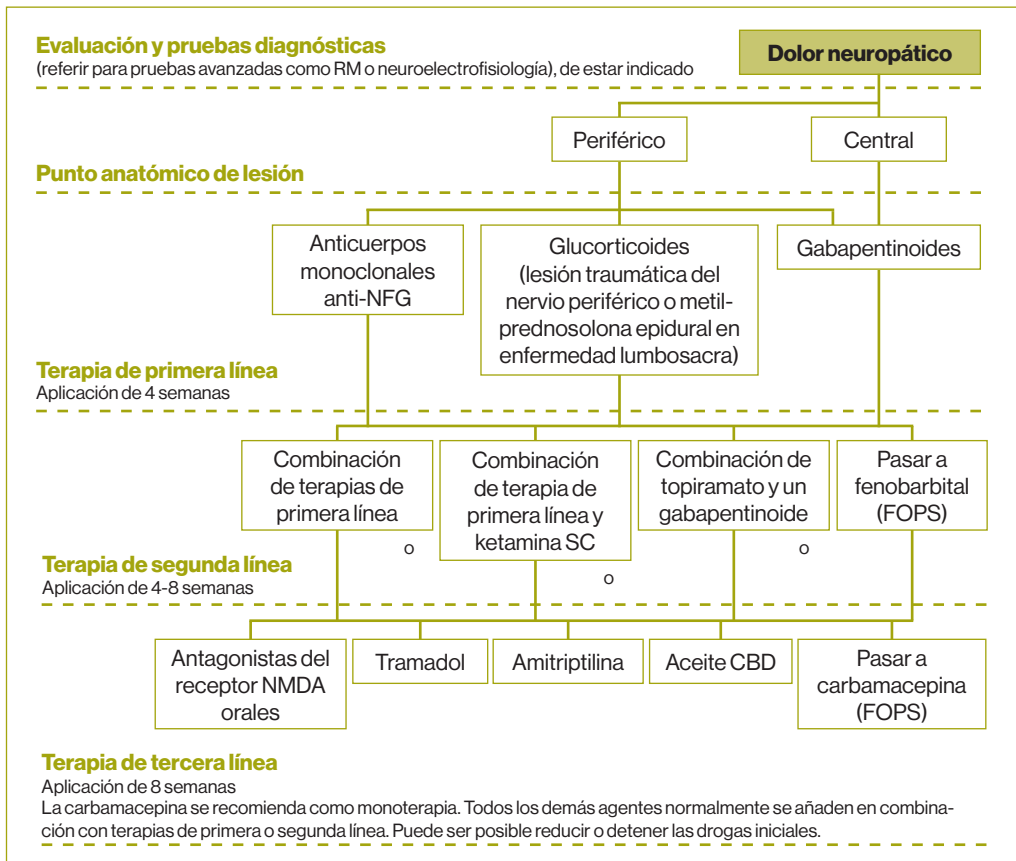


Figura 25.1. Algoritmo para el tratamiento del dolor neuropático en gatos.