

# Actualización en el tratamiento Farmacológico en Dolor Orofacial

Dr LA Moreno  
Unidad de Dolor  
Hospital Clínic

**TRATAMIENTO  
FARMACOLOGICO  
PARA LAS ALGIAS  
CRANEOFACIALES**

# Cefalea en racimos

Oxigeno 100% Sumatriptan SC Lidocaina local	Abortiva
Verapamilo Topiramato Litio Metisergida	Preventiva
CARBAMAZEPINA PROPRANOLOL	NO EFICACES

# Hemicraneia paroxistica

Preventiva

Indometacina

Gabapentina

# Sindrome sunct

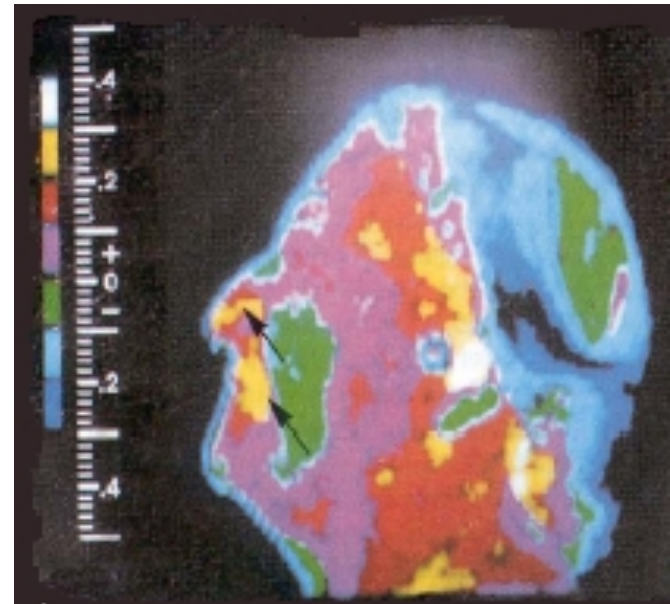
## Preventiva

Lamotrigina  
Topiramato

!

# NEURALGIA ESENCIAL DEL TRIGEMINO

CARBAMAZEPINA  
OXCARBAMAZEPINA  
GABAPENTINA  
BACLOFENO  
LAMOTRIGINA



# Tratamiento Dolor Neuropático

- Pocas personas presentan mejoría con tratamiento único
  - Enfoque multidisciplinar y multimodal

**ES IMPORTANTE IDENTIFICAR LA CAUSA DEL DOLOR PORQUE EL TRATAMIENTO ÓPTIMO CONSISTE EN LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE BASE**

# Clasificación de evidencia del tratamiento farmacológico en Dolor Neuropático

	Nivel A	Nivel B	Nivel C	Recomendaciones 1ª línea
Neuralgia postherpética	Capsaicina 8% Gabapentina Lidocaína 5% Opioides (morfina, oxicodona, metadona) Pregabalina ATC	Capsaicina crema Valproato		Gabapentina Pregabalina ADT Lidocaína 5% Capsaicina Opioides
Neuralgia del Trigémino / Glossofaríngeo	Carbamazepina	Oxcarbamazepina	Baclofen Lamotrigina Pimozide Tizanidina	Carbamazepina Oxcarbamazepina Intervencionismo

*EFNS guidelines. Eur J Neurol 2010*

*IASP PAIN and Clinical Updates. Vol. XVIII, Issue 9 November 2010*

Las Recomendaciones actuales para el manejo del **dolor neuropático** tienen como fármacos de primera línea los **Antiepilépticos (Gabapentina o Pregabalina)**, **Antidepresivos Tricíclicos**, **Antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina**, ó la **Lidocaína Tópica**



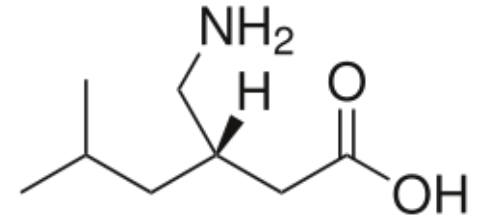
IASP. Pain Clinical Updates. Vol. XVIII, Issue 9, November 2010  
European Journal of Neurology 2010, 17: 1113–1123

# Antiepiléticos

- Han sido utilizados desde los años 60
- Múltiples investigaciones involucran a los **canales de Na<sup>+</sup> y Ca<sup>2+</sup>** como fuentes de producción del DN
- Otros mecanismos involucrados en el DN
  - ✓ Aumento Actividad Receptores Glutamato
  - ✓ Cambios en la inhibición mediada por receptores GABA
  - ✓ Cambios en el influjo del Ca<sup>2+</sup>



# Pregabalina



Unión a la **subunidad  $\alpha 2\delta$**  canales de  $\text{Ca}^{2+}$  dep. de voltaje

- ✓ Farmacocinética lineal. Bajo potencial de interacciones
- ✓ Inicio de acción rápida. Titulación rápida
- ✓ Posología 2 v/día. Dosis 150mg-600 mg /día.

**Fármaco mas estudiado. Primera línea tratamiento DN**

Efectos adversos comunes:

somnolencia, mareos, edema, boca seca, aumento de peso, impotencia

# Pregabalina:

Medicina basada en la evidencia:



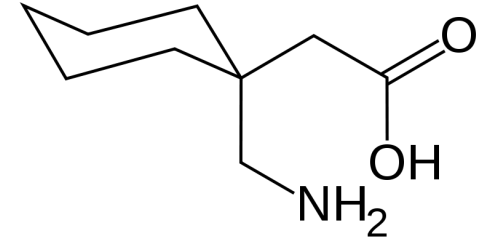
19 estudios,  
7003 pac.

Neuralgia postherpética	5 estudios, 1417 pac
Neuropatía Diabética	7 estudios, 2086 pac
Dolor neuropático central	2 estudios , 177 pac
Fibromialgia	5 estudios, 3233 pac

- ✓ La mayoría de estudios **corto periodo de titulación (1 sem)**
- ✓ **Dosis 300-600mg → beneficio** para el tto de estas entidades
- ✓ **Dosis 150mg** generalmente **inefectivo**, excepto para NPH
- ✓ **Mientras mas dosis mas efectos secundarios (5 % pac)**



# Gabapentina



- ✓ Se une a la **subunidad  $\alpha 2\delta$**  de los canales de calcio dependientes de voltaje
- ✓ No farmacocinética lineal, 3 v/ día, lento inicio de acción. Pocas interacciones. Relativamente seguro.
- ✓ Dosis: 900-3600 mg/día
- ✓ Primera línea tratamiento dolor neuropático
- ✓ Efectos Adversos Comunes:  
Somnolencia, edema, mareos

# Gabapentina:

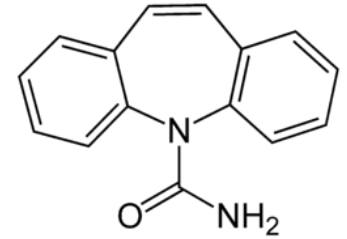
Medicina basada en la evidencia:



- 37 estudios, 5633 pacientes
- Dosis mayores 1200 mg día
- 84% estudios PND, NPH (donde fue efectivo)
- También fue efectiva en otras etiologías pero con resultados más inconsistentes
- NNT: 6-8



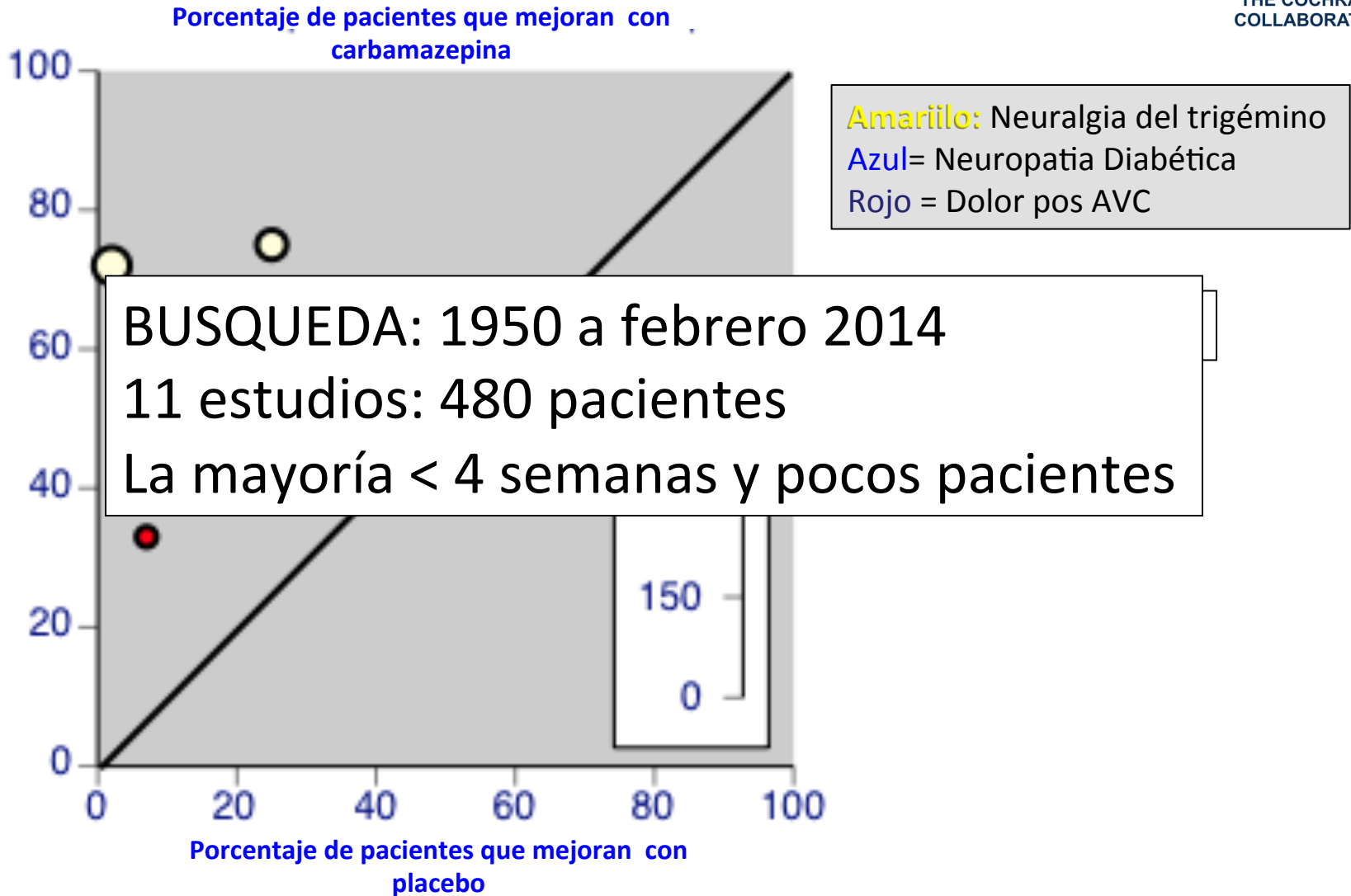
# Carbamazepina



- Estructura química similar a los ADTC
- Bloquea canales de Na dep de voltaje
- Dosis: inicial 100mg BID; Terapéutica 300-1000mg/día
- **Principales usos:** N. Trigémino (1era línea de tratamiento EFNS), NPD, Dolor PostAVC, NPH
- Efectos secundarios:
  - Comunes: Mareos, sedación, Aumento de peso,
  - Raros: anemia aplásica, agranulocitosis, ataxia, Rash (rel. Sx Steven Jhonson), Alteración hepática, HipoNa<sup>+</sup>

# Carbamazepina:

## Medicina basada en la evidencia:



# Carbamazepina:

Medicina basada en la evidencia:

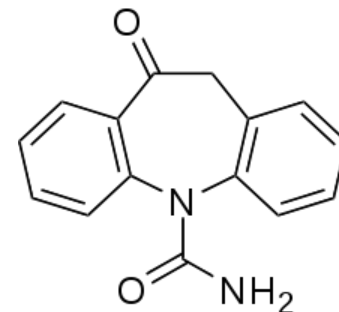


- Estudios antiguos la mayoría publicados en los años 60, solo un estudio en los últimos 10 años
- La mayoría de los estudios de poca duración, objetivos inconsistentes y dosis variables
- Gran % de pac. presentaron efectos adversos

**Insuficiente evidencia que soporte el uso de la carbamazepina como fármaco de 1era línea para la neuralgia del trigémino**



# OxCarbamazepina



- ✓ Además, bloquea los canales de Calcio
- ✓ Menos probabilidad de causar síntomas a nivel SNC y agranulocitosis
- ✓ Dosis: 600-1200 mg/día (hasta 2400mg/d)
- ✓ Puede causar Hiponatremia.
  
- ✓ Efectos secundarios comunes:
  - Mareos, somnolencia

# Oxcarbamazepina

Medicina basada en la evidencia

**4 estudios: 779 pacientes**

3 PND : 634 pacientes

1 Dolor lumbar radicular: 145 pacientes

- **Efectiva en el tratamiento de la PND**

- >50%. 16 semanas tratamiento

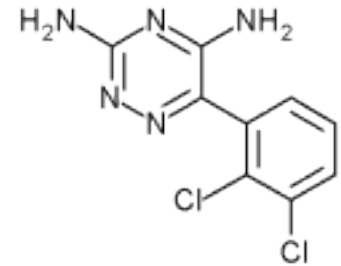
- NNT 6

- NNH 17,4

- **No hay evidencia en dolor radicular**



# Lamotrigina



50-100-200

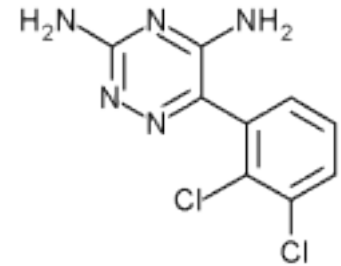
- Actúa bloqueando los canales de  $\text{Na}^+$ , Inhibe la lib. de glutamato
- Usos: N. Trigémino, **Dolor inducido por el frio**, N. diabética, **Polineuropatía asociada a HIV**

## **Dolor por lesion medular, dolor post ACV**

- Se ha postulado su uso en la Neuralgia del trigémino resistente a carbamazepina
- Efectos Secundarios: náuseas, vómitos, sedación, mareo, cefalea, ataxia, **Rash**



# Lamotrigina



50-100-200

**ESTRATEGIA DE ADMINISTRACION:**

**ESCALONADA 50MG LA PRIMERA SEMANA**

**INCREMENTAR 50MG CADA SEMANA HASTA**

**300MG DARLO DURANTE UNA SEMANA SI NO  
HAY MEJORIA SUSPENDERLO**

**PUEDE DARSE CADA 24 HORAS VIDA MEDIA  
DE 30 HORAS**

# Lamotrigina

Medicina basada en la evidencia



**12 estudios. 1511 pac. MEDLINE: 1966 a nov 2013**

Dolor Neuropatico post AVC	1 estudio, cross-over 20 pac	Menos dolor que en placebo (12 Vs 3)
Neuropatia Diabética:	4 estudios, 758 pac	no beneficios mayores
Dolor postquimioterapia	1 estudio. 125 pac	no beneficio
<b>Neuropatia rel. con HIV</b>	<b>2 estudios, 269 pac</b>	<b>parece haber beneficio en los pacientes que reciben antirretrovirales</b>
Dolor neuropático difícil control	2 estudios , 295 pac	1 estudio: menos dolor solo de 1/100mm y el otro no beneficio a las 14 sem.
Dolor post-lesión medular	1 estudio, 30 pac	no beneficio
<b>Neuralgia del trigémino resistente al tratamiento</b>	<b>1 estudio (cross-over), 14 pac.</b>	<b>leve mejoría ( 10/13 Vs 8/14 )</b>

# Lamotrigina

Medicina basada en la evidencia

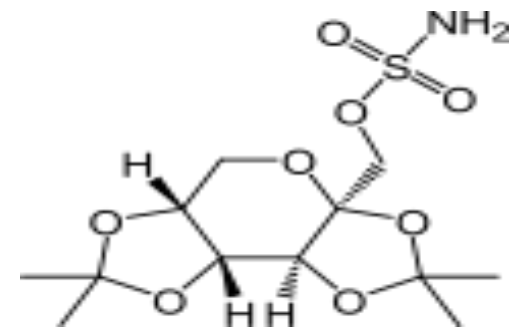
- **No hay evidencia** de la efectividad de la lamotrigina para el tratamiento del dolor neuropático
- Es posible que pueda ayudar algunos pac.:

***Dolor neuropático rel. con HIV en tto antirretroviral***

(1 solo estudio, pocos pac.)

- **Rash** como efecto adverso 10% de los pacientes
- Su uso rutinario probablemente no reporte ningún beneficio . Pero puede tener un rol experimental en los pacientes que han fallado ha otros tratamientos

# Topiramato



✓ Bloquea canales de Na<sup>+</sup>, es un GABA agonista y un antag recept AMPA (aum. glutamato)

✓ Uso **controvertido**. Estudios poca calidad de evidencia.

No → recomiendan en N. Diabética,

Si → para N. Trigémino y dolor radicular.migraña

Dosis inicial 50mg noche. Dosis efectiva 100mg BID.

Efectos Adversos :

sedación, puede producir litiasis renal y glaucoma



# Topiramato

Medicina basada en la evidencia

**4 estudios: 1648 pacientes**

**3 PND**

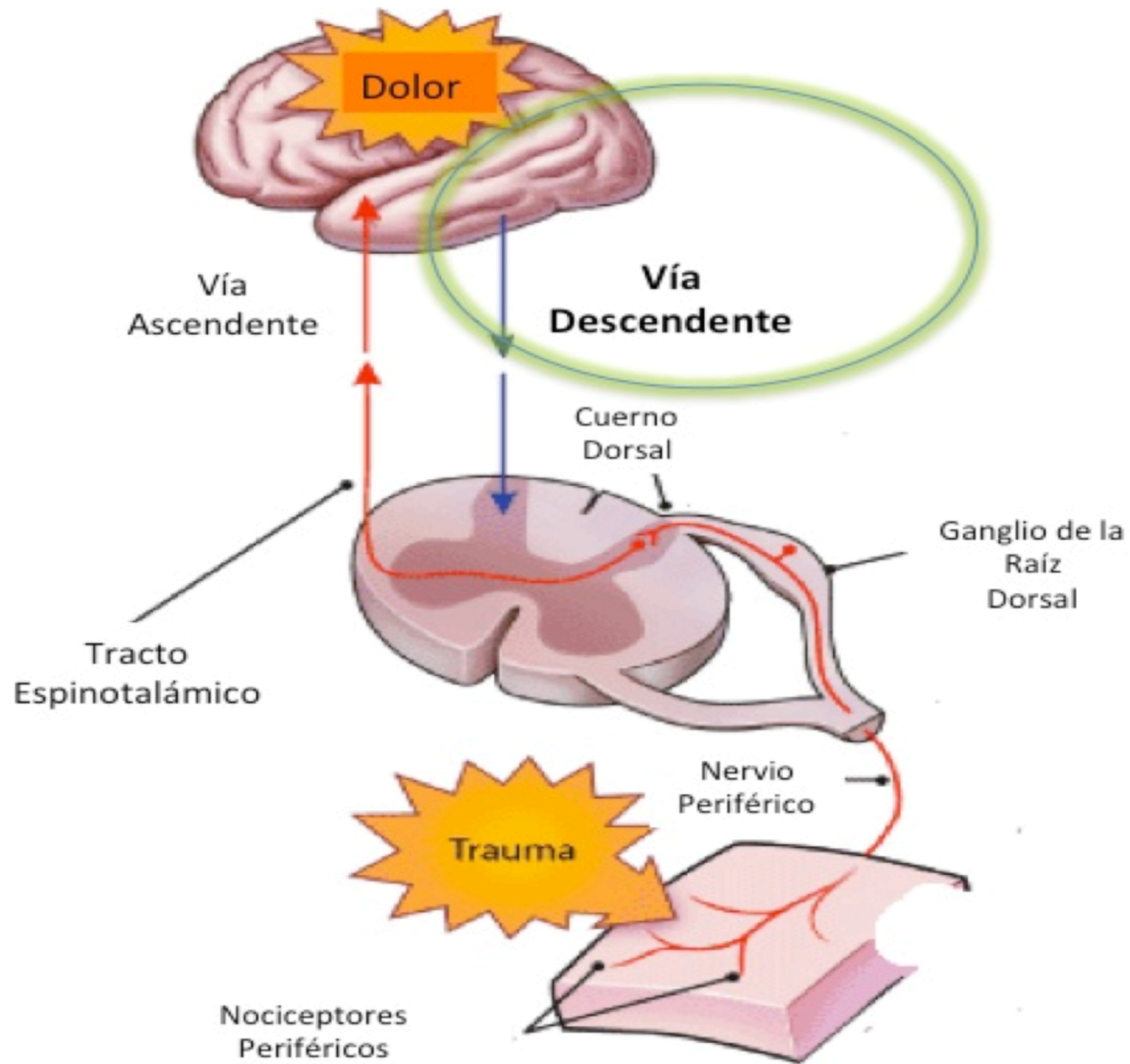
**1 Dolor lumbar radicular**

- **No hay evidencia** de la efectividad del topiramato a dosis 200-400 mg en el tratamiento del dolor neuropático
- No eventos adversos serios aunque 30 % paciente abandonó el tratamiento
- Efecto secundario común → Pérdida de peso

# Antidepresivos

- Un gran porcentaje de pacientes con dolor crónico sufre de depresión y viceversa

**Hay evidencia de que gran parte de estos medicamentos tienen propiedades analgésicas per se**



# Antidepresivos

## Mecanismo de Acción:

- ✓ El aumento de la serotonina y NA en la hendidura sináptica fortalece los mecanismos de supresión del dolor
- ✓ Los efectos analgésicos de los ADs es mediado por la inhibición de la recaptación de NA
- ✓ La NA también actúa en los receptores  $\alpha_2$  presinápticos donde tienen un rol fundamental en la antinocicepción.

# Antidepresivos Tricíclicos (ATC)

- Son los antidepresivos mas antiguos
- 1era línea del tratamiento del DN
- Metabolización citocromo p450.  
Múltiples interacciones medicamentosas
- Todos son igualmente efectivos para el tratamiento del dolor

# Antidepresivos Tricíclicos

Los efectos antihistamínicos o anticolinérgicos son los determinantes de los efectos adversos

**Comunes:** sedación, HTA ortostática, aum.peso, boca seca, visión borrosa, retención urinaria, alteraciones esfera sexual, sudoración, confusión, delirio

**Efectos CardioVasculares:**  
Aum. Intervalo QT, potencialmente proarrítmicos, muerte súbita, IAM

Pueden causar **sind. de abstinencia**, sobredosis es mortal, riesgo de suicidio

**Previo al inicio de tto :**

Analítica: electrolitos, BUN, Cr, enz. hepáticas;  
ECG > 40 a; medir TA

# Antidepressivos

## Tríciclicos

### Medicina Basada en La evidencia:



- Son los ADs mas eficaces: **NNT: 3.6 (IC 96% 3-4,5)**

- ✓ Amitriptilina 10 estudios, 588 pac., NNT: 3.1 (95% IC: 2,5-4,2)
- ✓ Desipramine 2 estudios, 100 pac., NNT: 2,6 (95% IC: 1,9-4.5)
- ✓ Imipramine 3 estudios, 114 pac, NNT 2,2 (95 % IC: 1,7-2.2)

- No diferencias importantes entre ellos

- **No se ha podido demostrar efectividad en:**

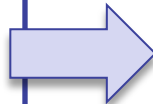
DN Rel. con HIV, Miembro fantasma, DN radicular, DN asociado a cáncer, Sind. Boca dolorosa

- 20 % abandona el tratamiento por presentar efectos adversos

# Antidepresivos Tricíclicos

Inicio dosis adultos 25mg, ancianos 10 mg

**Amitriptilina**  
(tryptizol<sup>®</sup>, deprelío<sup>®</sup>)  
**Imipramina**



Mas  
sedantes



**Desipramina:**

¼ EA comparado con amitriptilina

**Nortriptilina** (martimil<sup>®</sup>, norfenazin<sup>®</sup>):  
mas selectivo de todos



Menos efectos  
Anticolinérgicos

# ISRSN

Buena absorción oral y gran biodisponibilidad

Metabolizados por el citocromo P450

Eficacia demostrada

NNT > que ADTC

Mayoría estudios pac. con N. Diabética

	$t_{1/2\beta}$ (h) (met. activo)	Dosis en Dolor Crónico (mg)
<b>Venlafaxina</b>	5 (11)	75-150
<b>Duloxetina</b>	12	60-120
<b>Milnacipran</b>	8	100-200

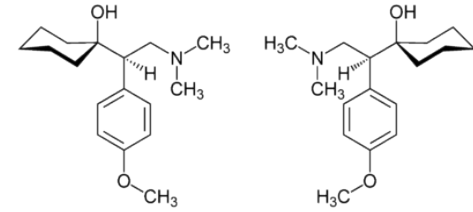
# Duloxetina.

## Medicina Basada en la evidencia:

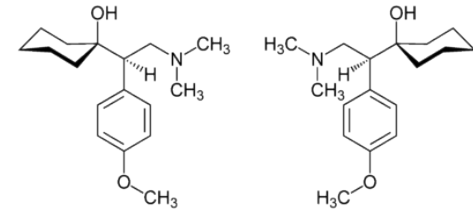


- 8 estudios PND: 2728 pacientes  
Mejoría dolor  $\geq 50\%$ . 12 semanas
- 1 estudio: dolor neuropático central: no mejoría
- NNT: 5
- Dosis de 60mg = efectiva que dosis 120 mg  
Dosis menores no son efectivas
- 12,6 % abandona el tratamiento por efectos adversos
- Reacciones adversas graves infrecuentes (se ha descrito hepatotoxicidad)

# ISRSN: Venlafaxina



- Evidencia robusta que es efectiva
- **NNT: 4.6** (IC 2.9-10,6)
- Dosis: inicio 37.5 mg, típico de 75mg BID
- Se ha descrito HTA y anomalías de conducción cardíaca asociada a dosis altas

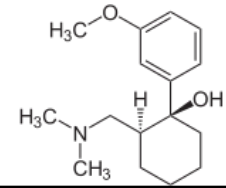


- Evidencia robusta que es efectiva
- **NNT: 4.6** (IC 2.9-10,6)
- Dosis: inicio 37.5 mg, típico de 75mg BID
- Se ha descrito HTA y anomalías de conducción cardíaca asociada a dosis altas

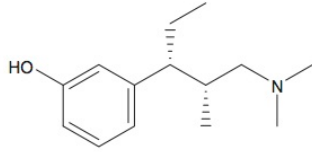
# ISRSN. Efectos Adversos

- **Frecuentes:** Nauseas, Vómitos, Disfunción Sexual, boca seca, sudoración y estreñimiento
- **Menos efectos C-V.** se ha descrito HTA ortostática
- Hiponatremia asociada a **SIADH**
- Síndrome de Abstinencia, Tolerancia, Dependencia,
- Síndrome serotoninérgico

# TRAMADOL



- ✓ Agonista  $\mu$  e ISRSN
- ✓ Tiene techo analgésico, dosis siempre < 400 mg
- ✓ Disponible liberación inmediata, retardada, y combinado con otros analgésicos
- ✓ Eficaz en dolor neuropático (2da línea Tto)
- ✓ Puede provocar dependencia psíquica y sínd. abstinencia
- ✓ Se ha asociado con convulsiones y ha el síndrome serotoninérgico



# Tapentadol

## Mecanismo de acción dual:

✓ Agonista receptores  $\mu$ -opioides e inhibidor recaptación noradrenalina (IRNA)

Afinidad 50 veces < morfina por receptores  $\mu$ -opioides

Acción como IRNA es similar que la venlafaxina

✓ Potencia analgésica solo 2-3 veces < morfina  
efecto sinérgico de sus componentes

✓ Útil para el tratamiento del Dolor Neuropático

# Opioides Mayores

Aunque alivian el dolor, respuesta menor comparado con el alivio del dolor nociceptivo

- Su uso en el dolor crónico no oncológico sigue siendo tema de debate
  - ✓ Uso indebido o mal uso
  - ✓ Alteraciones inmunológicas
  - ✓ Alteraciones endocrinas
  - ✓ Hiperalgnesia
  - ✓ Eficacia a larga data ?

**2do o 3er escalón del tratamiento del DN**

# OTROS FARMACOS

ALFA 2 AGONISTAS

ANTAGONISTAS ALFA

ANTAGONISTAS TNF

ANTAGONISTAS DEL NMDA

L CARNITINA

BACLOFENO

# Alfa dos agonistas clonidina

Nombre comercial catapresan

Antihipertensivo produce bloqueo central del sistema nervioso central

Presentación comercial catapresan comp de 150microgramos

Ampollas de 150 ug

Empleo

Migraña

Dolor facial

Síndrome regional complejo

Neuralgia post hermética

Dolor neuropático

# Alfa dos agonistas

# Tizanadine

Nombre comercial sirdalud

Presentación comercial sirdalud comp de 2mg y 4mg

Relajante muscular

Útil en

Cefalea tensional

Cefalea en racimos

Cefalea crónica diaria

Dolor miofascial

# Baclofeno

Mecanismo de acción agonista Gaba B

Nombre comercial lioresal

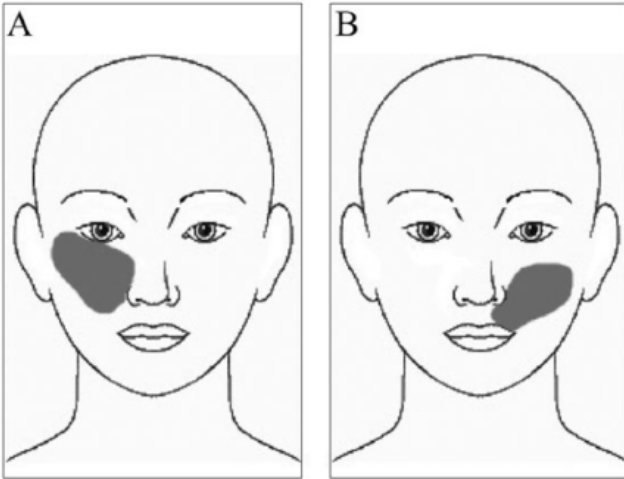
Acción relajante muscular

Indicado en espasmo muscular y neuralgia del trigémino

# L-Carnitina

- Se ha demostrado que reduce el Dolor neuropático
- En pacientes con SIDA y dolor neuropático
- Dosis recomendada 500mg 2 veces al día dos semanas si no mejoría suspender

# Tratamientos tópicos en Neuralgia Facial



**Lidocaina**

**Capsaicina**

1. Reducen área de dolor
2. Actúan como protectores extensión área de alodinia
3. Posible efecto positivo en la reducción de la sensibilización central
4. Menor número de efectos secundarios, mejor adherencia a tratamiento, mejoran la calidad de vida.

*EFNS Guidelines. Eur J Neurol 2010*

*IASP PAIN and Clinical Updates. 18;9. 2010*

*Topical lidocaine for neuropathic pain in adults. The Cochrane Collaboration. Published JohnWiley & Sons, Ltd.2014*

# Lídocaina Tópica. Parche 5%

- ✓ Eficaz en la NPH y la NPD
- ✓ Barrera contra la estimulación mecánica (alodinia)
- ✓ Modo de aplicación: cada 24h por 12 h.
- ✓ Conc. Plasm. Mínimas → mínimo riesgo de absorción sistémica.
- ✓ Efecto adverso más frec. eritema en el área

# Lídocaina Tópica. Parche 5%

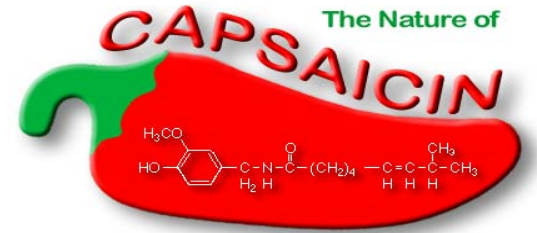
## **Medicina Basada en la evidencia:**

Efecto terapéutico modesto cuando se compara con placebo <sup>1</sup>

*Sin embargo, por su excelente tolerabilidad las distintas guías de tratamiento lo recomiendan como fármaco de primera línea*

1) Khaliq W, Alam S, Puri N. Topical lidocaine for the treatment of postherpetic neuralgia. Cochrane Database Syst Rev 2007;18:CD004846.

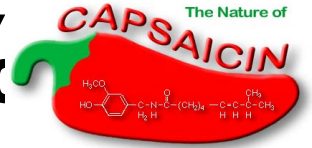
# Capsaicina



**Agonista selectivo potente del receptor potencial transitorio vaniloide 1 (TRPV1)**

**EFFECTO FINAL:** daño de la nocicepción local por disfunción de los TRPV1 ó por degeneración de las terminales nerviosa.

# Capsaicina parche 8%



- Dismuye 80% fibras nerviosas epidermales
- No absorción sistémica
- Efectivo en NPH y múltiples reportes en otros síndromes dolorosos

## Ventajas :

Ausencia de variabilidad en la aplicación

Aplicación cada 3 meses (no necesita adherencia del paciente)

No contamina entorno del paciente