

## 6. Fármacos coadyuvantes.

Cuello Azcárate JJ  
Lomo Montero FJ  
Gómez Fernández M

*Licenciado Especialista en Anestesiología y Reanimación. Complejo Asistencial de Zamora. Zamora (España).*

*E-mail: jccuello@gmail.com*

### RESUMEN

Los fármacos coadyuvantes constituyen un grupo heterogéneo de medicamentos que en principio no tienen efecto analgésico por sí mismo; pero potencian el efecto clínico de los analgésicos cuando se administran conjuntamente. En términos generales actúan modulando la excitabilidad neuronal. Se utilizan en cualquiera de los cuatro peldaños de la escalera analgésica de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Los antidepresivos, los anticonvulsivantes y los anestésicos locales son los representantes característicos del grupo y quizá los más utilizados.

Pueden utilizarse en dolores agudos y crónicos. También se usan en dolor nociceptivo y sobre todo en dolores neuropáticos. En este caso forman la base donde se apoya el esquema terapéutico.

### PALABRAS CLAVE

Fármacos coadyuvantes. Antidepresivos. Antiepilépticos. Anestésicos locales.

### ORIGINAL

Los fármacos coadyuvantes incluyen una serie de medicamentos que en principio no tienen efecto sobre el dolor pero que al administrarlos junto con analgésicos potencian su efecto. Los antidepresivos y los anticonvulsivantes se han empleado clásicamente

en el dolor neuropático, pero también han demostrado su eficacia en el dolor nociceptivo y en el dolor mixto. Permiten reducir las dosis de otros analgésicos, pero también tienen efectos analgésicos por sí mismos<sup>1</sup>.

Los fármacos coadyuvantes ejercen su efecto, en líneas generales, por la modulación de la excitabilidad neuronal o porque actúan sobre los centros nerviosos del dolor. Pueden emplearse en cualquiera de los tres peldaños de la escalera analgésica de la OMS<sup>2</sup>.

Se incluyen en este apartado los anticonvulsivantes y antidepresivos, útiles en el tratamiento del dolor neuropático como hemos dicho más arriba, los antieméticos centrales y periféricos, las benzodiacepinas y neurolepticos, los corticoides, los laxantes, los protectores gástricos, relajantes musculares, psicoestimulantes, bifosfonatos, anestésicos locales, antagonistas del receptor N-metil-d-aspartato, radiofármacos, antihistamínicos, proglumida, clonidina, capsaicina, calcitonina y cannabinoides<sup>3</sup>.

### ANTIDEPRESIVOS.

Los antidepresivos se han utilizado como analgésicos desde hace más de 30 años. Muchos pacientes con dolor crónico se pueden beneficiar de ellos, especialmente si hay enfermedades psiquiátricas intercurrentes<sup>2,4,5</sup>.

El efecto farmacológico de los antidepresivos es la inhibición de recaptación de monoaminas en la hendidura sináptica. No obstante cada fármaco presenta una afinidad específica por distinto receptor; unos inhiben preferentemente la

recaptación de noradrenalina, otros la de serotonina y otros la de ambas. Por otra parte también pueden bloquear, sobre todo los de primera generación, los receptores colinérgicos muscarínicos. Asimismo se puede dar el bloqueo de los receptores postsinápticos alfa adrenérgicos y antihistamínicos<sup>2,4,6</sup>.

Es conocido que el dolor crónico en muchas ocasiones se asocia con trastornos depresivos que pueden aumentar la percepción dolorosa<sup>7</sup>, pero también se sabe que el efecto antidepressivo tarda varias semanas en desarrollarse, mientras que el alivio del dolor puede ocurrir en una semana, y en muchas ocasiones con una dosis menor que las antidepressivas<sup>8</sup>.

Una media del 65 % de los pacientes con depresión se queja de dolor, por otro lado los enfermos con dolor crónico tienen un riesgo de dos a cinco veces mayor de padecer depresión que la población en general. Los pacientes con dolor y depresión tienen dolor de mayor intensidad y sufren más dolor crónico que los pacientes sin depresión<sup>4</sup>.

Entre cinco y ocho enfermos con dolor de cada 10 padecen trastornos del sueño. Estudios experimentales muestran que la interrupción del sueño de onda lenta aumenta la sensibilidad al dolor. Existe una relación recíproca entre la alteración del sueño y el dolor<sup>4,9</sup>.

Los antidepressivos no son igual de eficaces en todos los tipos de dolor; hay mejores resultados en los dolores crónicos que en los agudos y son fármacos de elección en los dolores de naturaleza neuropática. La neuralgia postherpética y la neuropatía diabética constituyen las indicaciones clásicas para el tratamiento del dolor con antidepressivos<sup>10</sup>.

Los efectos secundarios de los antidepressivos tricíclicos incluyen efectos antimuscarínicos como boca seca, visión borrosa, retención urinaria, estreñimiento; cardiovasculares como hipotensión ortostática y palpitaciones, disfunción sexual; y neurológicos como temblores, trastornos del sueño y más raramente mioclono nocturno<sup>11</sup>.

Los antidepressivos con efecto sobre la recaptación de noradrenalina son, probablemente, la mejor elección para el tratamiento del dolor crónico<sup>12</sup>.

Se puede iniciar el tratamiento con amitriptilina desde dosis de 10 mg/ día si el paciente es anciano, ó 25 mg/ día en los pacientes jóvenes incrementando

cada 8 ó 15 días la dosis hasta alcanzar 100-150 mg/día<sup>9,13,14</sup>.

Para evitar los efectos adversos de los antidepressivos tricíclicos se pueden emplear los antidepressivos duales con acción frente a serotonina y noradrenalina, como la duloxetina y la venlafaxina. La duloxetina presenta toxicidad hepática y la venlafaxina tiene riesgo cardiovascular al aumentar la presión arterial<sup>13,14</sup>.

La respuesta del dolor a los antidepressivos se ha investigado ampliamente. El 50 % de los pacientes pueden responder favorablemente al tratamiento. Los antidepressivos se han mostrado eficaces en la neuropatía diabética dolorosa y en la neuralgia postherpética; también pudiendo ser útiles en la cefaleas, en el dolor facial, y en el tratamiento del dolor central<sup>5,9,13,14</sup>.

#### ANTICONVULSIVANTES.

Los anticonvulsivantes están pensados para el tratamiento de las crisis epilépticas en sus distintas manifestaciones clínicas. Sus mecanismos de acción son múltiples e incluyen el bloqueo de los canales voltaje-dependientes del sodio y del calcio, influyen directa o indirectamente sobre vías GABAérgicas inhibitorias, e inhiben la transmisión glutamatérgica<sup>15</sup>.

Mejoran el dolor neuropático cuando los comparamos con placebo. Aunque hay que tener en cuenta que la mayoría de los estudios se han realizado sobre neuralgia postherpética, neuropatía diabética, y neuralgia del trigémino<sup>16</sup>.

Aunque algunos estudios reconocían mayor eficacia a los antidepressivos para el tratamiento del dolor neuropático, otros autores no han encontrado diferencias significativas entre unos y otros. Hay publicaciones en las que se recomiendan los antidepressivos si el paciente presenta depresión, ansiedad o trastornos del sueño<sup>17</sup>.

La gabapentina, con mínimos efectos secundarios y que desaparecen con la retirada del fármaco, se considera una excelente opción para iniciar el tratamiento en la mayoría de los casos de dolor neuropático. Una excepción la encontramos en la neuralgia del trigémino donde la elección primera debería ser la carbamacepina<sup>15,17</sup>.

Cuando con dosis plenas de gabapentina no se consigue aliviar el dolor es razonable sustituirla por

otro anticonvulsivante. Se podría pensar en carbamacepina o lamotrigina que actúan a través del bloqueo de los canales del sodio; mientras que la gabapentina inhibe los canales del calcio y mejora la transmisión GABAérgica. También se podría pensar en el ácido valproico o en anticonvulsivantes de segunda generación como oxcarbacepina, topiramato, zonisamida, o levetiracetam. Otra posibilidad más es la pregabalina. La ventaja de la pregabalina sobre la gabapentina es su farmacocinética más lineal que se traduce en un menor tiempo de titulación. Los principales efectos adversos de ambos fármacos y con frecuencia motivos de retirada son el mareo y la somnolencia<sup>15-17</sup>.

Y por fin otra estrategia terapéutica en pacientes en los que los anticonvulsivantes han fracasado sería añadir al tratamiento un antidepresivo, un opioide, o el parche de lidocaína al 5 %<sup>18</sup>.

La monoterapia para el tratamiento del dolor neuropático se ha mostrado eficaz en el 50 % de los pacientes pero con frecuencia solo se consigue una mejoría parcial<sup>19</sup>.

Los anticonvulsivantes se utilizan para el tratamiento del dolor central, el dolor postictus, o el desencadenado por las lesiones medulares, aunque los resultados son menos patentes que en las neuropatías periféricas<sup>20,21</sup>.

Por otra parte el ácido valproico se emplea con éxito en la profilaxis de la migraña<sup>4,16</sup>.

La pregabalina se utiliza con buenos resultados, dosis-dependientes, en el tratamiento de la fibromialgia<sup>22</sup>.

## **CORTICOIDES.**

Los corticoides, debido a su actividad antiinflamatoria están indicados en el tratamiento del dolor crónico en el que la inflamación sea la causa o bien contribuya a mantenerlo. Algunos autores postulan un efecto analgésico de los corticoides *per se*<sup>23</sup>.

En el dolor oncológico se usan por vía sistémica y generalmente asociados con otros analgésicos. Son efectivos para el dolor producido por diseminación metastásica. También tienen indicación para disminuir la presión intracraneal producida por los tumores cerebrales. Los efectos secundarios más frecuentes son los causados por su acción inmunosupresora, también pudiendo aumentar la tensión arterial y la glucemia<sup>24,25</sup>.

Por su parte, en el dolor no oncológico se emplean fundamentalmente mediante aplicación local, solos o asociados a anestésicos locales. Se pueden aplicar por vía intraarticular, alrededor de los nervios o por vía epidural, siempre con estrictas medidas de asepsia<sup>26</sup>.

## **ANESTÉSICOS LOCALES.**

Pueden utilizarse en distintos tipos de dolor neuropático que se extienden desde la neuralgia postherpética o la neuropatía diabética hasta dolor neuropático de origen oncológico.

La vía de administración es sistémica tanto intravenosa como el caso de la lidocaína, u oral como la mexiletina o la flecainida<sup>27</sup>.

El parche de lidocaína tópica al 5 % se ha mostrado efectivo en el tratamiento de la neuralgia postherpética y la alodinia por diversas causas neuropáticas. Su tolerancia es muy buena, y el principal efecto adverso son las reacciones cutáneas locales. Puede ser aplicada en parches y en gel<sup>28</sup>.

## **CLONIDINA.**

Este alfa2-agonista produce analgesia cuando es administrado intratecal, epidural o sistémicamente. Su acción se ejerce por estímulo de vías adrenoceptoras inhibitorias que descienden desde el tronco cerebral hasta el asta posterior de la médula. Su administración fundamentalmente se hace por vía espinal. Puede producir sedación e hipotensión. Generalmente su empleo viene asociado con otros analgésicos<sup>29</sup>.

La guanetidina y la reserpina depleccionan las terminaciones nerviosas de noradrenalina y pueden usarse en el tratamiento del síndrome de dolor regional complejo (SDRC)<sup>30</sup>.

## **BACLOFENO.**

Es un análogo del GABA que produce relajación del músculo estriado al inhibir a nivel espinal los reflejos segmentarios. También deprime la actividad de otros centros nerviosos. Se utiliza como relajante muscular y para el tratamiento de la neuralgia del trigémino junto con carbamacepina. Cuando se necesitan dosis altas para conseguir respuesta puede utilizarse la vía espinal<sup>29,31</sup>.

## CAPSAICINA.

La capsaicina es habitualmente usada para reducir la sensación dolorosa en algunos pacientes, al producir una depleción local de la sustancia P. Es más efectiva como adyuvante de la medicación sistémica<sup>6,29</sup>.

## CANNABINOIDES.

Hay receptores cannabinoides distribuidos de forma importante por la sustancia gris periacueductal y en el asta posterior de la médula. Sobre todo del tipo CB1. Ejercen una función moduladora de las neuronas nociceptivas medulares y talámicas. Retrasan la respuesta a estímulos dolorosos pero no a estímulos no dolorosos<sup>32,33</sup>.

## ZICONOTIDE.

El ziconotide es una sustancia que proviene del veneno de un caracol marino, el *Conus magus*. Representa una familia farmacológica, no opioide, con propiedades analgésicas y que actúa mediante el bloqueo de los canales del calcio de tipo N sensibles al voltaje. Se administra por vía intratecal y ejerce su efecto bloqueando la transmisión nerviosa en las terminaciones primarias del asta posterior de la médula<sup>34,35</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. González-Escalada JR, Rodríguez MJ, Camba MA, Portolés A, López R. Recomendaciones para el tratamiento del dolor neuropático. *Rev Soc Esp Dolor* 2009; 16(8): 445-67.
2. Maizels M, McCarberg B. Antidepressants and antiepileptic drugs for chronic non-cancer pain. *Am Fam Physician*. 2005; 71(3): 483-90.
3. Galluzzi KE. Managing neuropathic pain. *J Am Osteopath Assoc* 2007 Nov; 107 (10 Suppl 6): ES39-48.
4. Sullivan MD, Robinson JP. Antidepressant and anticonvulsant medication for chronic pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2006 May; 17(2): 381-400.
5. Collins SL, Moore RA, McQuay HJ, Wiffen P. Antidepressants and anticonvulsants for diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review. *J Pain Symptom Manage*. 2000; 20(6): 449-58.
6. Abrahams MJ. Neuropathic pain in soft tissue complaints. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007; 21(2): 223-44.
7. Bruehl S. An update on the pathophysiology of complex regional pain syndrome. *Anesthesiology*. 2010; 113(3): 713-25.
8. Khouzam RH. Chronic pain and its management in primary care. *South Med J*. 2000; 93(10): 946-52.
9. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, Baron R, Gourlay GK, Haanpää ML, et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc*. 2010; 85 (3 Suppl): S3-14.
10. Sindrup SH, Jensen TS. Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. *Pain*. 1999; 83(3): 389-400.
11. Manzanares Iribas J, Pita Calandre E. Fármacos antidepressivos. *Rev Asoc Esp Neuropsiq*. 1992; 12 (Supl I): 3-12.
12. Gilron I, Watson CP, Cahill CM, Moulin DE. Neuropathic pain: a practical guide for the clinician. *CMAJ*. 2006; 17 (3): 265-75.
13. Park HJ, Moon DE. Pharmacologic management of chronic pain. *Korean J Pain*. 2010; 23(2): 99-108.
14. Jefferies K. Treatment of neuropathic pain. *Semin Neurol*. 2010; 30(4): 425-32.
15. Bermejo Velasco PE, Velasco Calvo R. Nuevos fármacos antiepilépticos y dolor neuropático. De la medicina molecular a la clínica. *Med Clin (Barc)*. 2007; 129(14): 542-50.
16. Pappagallo M. Newer antiepileptic drugs: possible uses in the treatment of neuropathic pain and migraine. *Clin Ther*. 2003; 25(10): 2506-38.
17. Burton A. Anti-epileptic drugs for pain management. *Internet J Neurol [internet]*. 2000 [acceso el 19 de diciembre de 2013]; 1 (1). Disponible en: <http://ispub.com/IJN/1/1/8684>
18. Mao J, Gold MS, Backonja MM. Combination drug therapy for chronic pain: a call for more clinical studies. *J Pain*. 2011; 1 (2): 157-66.
19. Watson CP, Gilron I, Sawynok J. A qualitative systematic review of head-to-head randomized controlled trials of oral analgesics in neuropathic pain. *Pain Res Manag*. 2010; 15(3): 147-57.
20. Moulin DE, Clark AJ, Gilron I, Ware MA, Watson CP, Sessle BJ, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain - consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag*. 2007; 12(1): 13-21.

21. Lindsay TJ, Rodgers BC, Savath V, Hettinger K. Treating diabetic peripheral neuropathic pain. *Am Fam Physician*. 2010; 82(2): 151-8.
22. Goldenberg DL. Pharmacological treatment of fibromyalgia and other chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007; 21 (3): 499-511.
23. Bruera E, Roca E, Cedaro L, Carraro S, Chacon R. Action of oral methylprednisolone in terminal cancer patients: a prospective randomized double-blind study. *Cancer Treat Rep*. 1985; 69(7-8): 751-4.
24. Vyvey M. Steroids as pain relief adjuvants. *Can Fam Physician*. 2010; 56 (12): 1295-7.
25. Fernando Rodríguez R, Daza P, Fernando Rodríguez M. Tratamiento farmacológico del dolor en pacientes con cáncer. *Colomb Med [internet]*. 2006 [acceso 19 de diciembre de 2013]; 37(3): 242-6. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/283/28337311.pdf>
26. Cohen SP, Bicket MC, Jamison D, Wilkinson I, Rathmell JP. Epidural steroids: a comprehensive, evidence-based review. *Reg Anesth Pain Med*. 2013; 38(3): 175-200.
27. Tremont-Lukats IW, Challapalli V, McNicol ED, Lau J, Carr DB. Systemic administration of local anesthetics to relieve neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg*. 2005; 101(6): 1738-49.
28. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, et al. European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol*. 2010; 17(9): 1113-e88.
29. Lynch ME, Watson CP. The pharmacotherapy of chronic pain: a review. *Pain Res Manag*. 2006; 11(1): 11-38.
30. Sharma A, Williams K, Raja SN. Advances in treatment of complex regional pain syndrome: recent insights on a perplexing disease. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2006; 19(5): 566-72.
31. Saulino M, Burton AW, Danyo DA, Frost S, Glanzer J, Solanki DR. Intrathecal ziconotide and baclofen provide pain relief in seven patients with neuropathic pain and spasticity: case reports. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2009; 45(1): 61-7.
32. Bushlin I, Rozenfeld R, Devi LA. Cannabinoid-opioid interactions during neuropathic pain and analgesia. *Curr Opin Pharmacol*. 2010; 10(1): 80-6.
33. Leung L. Cannabis and its derivatives: review of medical use. *J Am Board Fam Med*. 2011; 24(4): 452-62.
34. Wallace MS, Rauck R, Fisher R, Charapata SG, Ellis D, Dissanayake S, et. al. Intrathecal ziconotide for severe chronic pain: safety and tolerability results of an open-label, long-term trial. *Anesth Analg*. 200; 106(2): 628-37.
35. Thompson JC, Dunbar E, Laye RR. Treatment challenges and complications with ziconotide monotherapy in established pump patients. *Pain Physician*. 2006; 9(2): 147-52.