



Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del dolor crónico no oncológico de origen neuropático

Noviembre de 2021

Posicionamiento terapéutico No 1 de 2021
Resumen



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud®

Evidencia que promueve Confianza



La salud
es de todos

Minsalud

1 Generalidades de la condición de salud

1.1 Definición y epidemiología de dolor neuropático

El dolor neuropático se define por la Asociación Internacional para el estudio del dolor como “aquel dolor causado por enfermedad o lesión en las vías somatosensoriales del sistema nervioso”(1). No existe un patrón específico asociado con el dolor neuropático, pero sus presentaciones más comunes son sensación quemante, sensación de electricidad o presencia de alodinia (inducción de dolor por estímulo no doloroso) (2). Este dolor suele ser crónico y manifestarse de manera recurrente con episodios de dolor, presentándose a nivel central o periférico (3). Usualmente se acompaña de pérdida de la función normal en la misma o distribución similar a la afectada por el dolor, y presencia de hiperalgesia. Otros síntomas secundarios pueden incluir ansiedad, depresión, insomnio y afectación en la calidad de vida (4).

La prevalencia del dolor neuropático, principalmente periférico, se ha reportado entre un 3,3%, y un 17,9% (15,8% a 20,2%). En cuanto a la incidencia se ubica alrededor 8.2/1000 personas-año (5).

La neuropatía diabética dolorosa la causa más frecuente de dolor neuropático, afecta al 46.5% (38,0 a 55,0%) de las personas con diabetes mellitus en Latinoamérica (6). En las neuralgias, post-herpética y del trigémino, se ha estimado la prevalencia en 0,7 por 1000 habitantes para cada una, haciéndolas una causa menos frecuente, aunque importante de dolor por neuropatía periférica (5).

El presente posicionamiento se centrará en el dolor neuropático periférico que es el más frecuente y el que comúnmente se enfrenta el personal de atención en salud en los diferentes niveles de atención (7).

1.2 Diagnóstico y tratamiento de dolor neuropático

La anamnesis es fundamental en la valoración del paciente con dolor neuropático, con mayor atención sobre las características intrínsecas y topográficas del dolor, permitiendo identificar una adecuada clasificación en dolor neuropático, orientando hacia los factores etiológicos, factores desencadenantes o precipitantes. La anamnesis debe ser complementada con un examen físico completo y dirigido, además de la exploración neurológica correspondiente (8).

La terapia farmacológica es la base del tratamiento, sin embargo, otras modalidades de manejo multidisciplinario son requeridas en muchos de los casos, tal como abordaje psicológico y social, tratamiento rehabilitador, técnicas invasivas y el tratamiento quirúrgico (8–10).

Se consideran los siguientes 4 grupos farmacológicos en el tratamiento de dolor neuropático, teniendo en cuenta el sitio de acción (10):

- Moduladores de la inhibición central descendente
 - o Inhibidores de la recaptación de aminas

- Antidepresivos tricíclicos y selectivos «duales»: amitriptilina, duloxetina
- Agonistas de receptores opioides: opioides, tramadol
- Moduladores espinales del dolor
 - Bloqueantes de la subunidad alfa 2 delta de los canales de calcio voltaje dependiente: gabapentina, pregabalina
- Fibras periféricas
 - Bloqueantes de canales del sodio: carbamazepina, oxcarbacepina
- Receptores periféricos
 - Fármacos de uso tópico: lidocaína, capsaicina

2 Pregunta de investigación final

La pregunta de investigación, según el resultado de una búsqueda preliminar de la literatura en guías de práctica clínica, protocolos de manejo y revisiones de la literatura, complementada por medio de la consulta a expertos y profesionales y refinada en el panel de expertos, se presenta a continuación. La pregunta de investigación¹ fue dividida de acuerdo con la población (polineuropatía, neuralgia, neuropatía focal) y el tipo de tratamientos (neuromoduladores, analgésicos), de esta manera:

1. ¿Cuál es la efectividad y seguridad del tratamiento farmacológico con neuromoduladores para el manejo de pacientes adultos con polineuropatía quienes presentan dolor crónico no oncológico de origen neuropático periférico?
2. ¿Cuál es la efectividad y seguridad del tratamiento farmacológico con analgésicos para el manejo de pacientes adultos con diagnóstico de polineuropatía quienes presentan dolor crónico no oncológico de origen neuropático periférico?
3. ¿Cuál es la efectividad y seguridad del tratamiento farmacológico con neuromoduladores para el manejo de pacientes adultos con diagnóstico de neuralgia quienes presentan dolor crónico no oncológico de origen neuropático periférico?
4. ¿Cuál es la efectividad y seguridad del tratamiento farmacológico con analgésicos para el manejo de pacientes adultos con diagnóstico de neuralgia quienes presentan dolor crónico no oncológico de origen neuropático periférico?
5. ¿Cuál es la efectividad y seguridad del tratamiento farmacológico con neuromoduladores para el manejo de pacientes adultos con diagnóstico de neuropatía focal quienes presentan dolor crónico no oncológico de origen neuropático periférico?
6. ¿Cuál es la efectividad y seguridad del tratamiento farmacológico con analgésicos para el manejo de pacientes adultos con diagnóstico de neuropatía

¹ Las preguntas en estructura PICO (P: Población; I: Intervención; C: Comparadores; O: Desenlaces, del inglés *Outcome*) pueden consultarse en la versión completa del informe.

focal quienes presentan dolor crónico no oncológico de origen neuropático periférico?

2.1.1 Población no incluida y grupos terapéuticos no incluidos

Este posicionamiento terapéutico no abarca:

- Pacientes con dolor por lesión del sistema nervioso central.
- Población pediátrica.
- Fármacos antiinflamatorios no esteroideos incluidos en los grupos ATC M01A- Productos antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos, M03A- Agentes relajantes musculares y A03D-Antiespasmódicos en combinación con analgésicos.

3 Descripción de las tecnologías del grupo terapéutico

3.1 Descripción de las tecnologías del grupo terapéutico

Los grupos de fármacos con evidencia más clara en el manejo del dolor neuropático incluyen los antidepresivos tricíclicos y duales, los neuromoduladores o gabapentinoides, anestésicos locales, opioides y anticonvulsivantes (9).

Actualmente, los medicamentos utilizados en el tratamiento del dolor neuropático se estratifican de acuerdo con su clase terapéutica original. La mayoría de estos medicamentos no fueron desarrollados inicialmente como antineurálgicos y si como antidepresivos, antiepilépticos o antiarrítmicos, según su indicación; siendo posteriormente documentada su eficacia en el manejo del dolor neuropático (11).

3.2 Mecanismo de acción

3.2.1 Analgésicos opioides

Su mecanismo de acción se basa en la unión a receptores acoplados a la proteína G específicos, que se localizan en el cerebro y la médula espinal, regiones involucradas en la transmisión y regulación de estímulos dolorosos. Se han identificado tres clases principales de receptores opioides (μ , δ y κ) en diversos sitios del sistema nervioso central y otros tejidos (12).

3.2.2 Paracetamol (Acetaminofén)

Es considerado un medicamento no AINE, para diferenciarlo del resto de medicamentos de este grupo, ya que en realidad puede considerarse una excepción al mecanismo de acción tradicional de los AINE, al poseer solo una ligera actividad sobre la COX-1 y la COX-2, pero es capaz de conseguir una reducción de la síntesis de prostaglandinas en condiciones en las que haya escasa concentración de peróxidos, como ocurre en el cerebro, aliviando el dolor y la fiebre (13).

3.2.3 Antidepresivos

Este grupo de fármacos exhibe sus propiedades analgésicas probablemente por potenciar mecanismos descendentes moduladores del dolor, al inhibir la recaptación de noradrenalina y serotonina. Además, estos agentes tienen la capacidad de bloquear los canales de sodio, hecho que puede contribuir a su efecto analgésico (14).

3.2.4 Antiepilépticos

Los antiepilépticos con utilidad en dolor neuropático pueden ejercer su efecto farmacológico a través de diferentes mecanismos:

- Carbamazepina/Oxcarbazepina: actúan tanto en el centro, con la disminución de la excitabilidad de los núcleos reticular y caudal del trigémino; como en la periferia, antagonizando los potenciales de acción producidos en los canales de Na^+ y K^+ voltaje dependientes (15).
- Gabapentina: aumenta la concentración y la síntesis de GABA al potenciar la actividad de la descarboxilasa del ácido glutámico; potencia la acción de la enzima succinil-semialdehído-deshidrogenasa que cataboliza el glutamato, y reduce su concentración en un 20%; inhibe los potenciales generados por flujo de Na^+ en los canales de Na^+ voltaje dependientes, pero no inhibe su propagación cuando ya se han producido (15).
- Pregabalina: es un potente ligando de la subunidad $\alpha 2\delta$ de los canales de Ca^{2+} dependientes del voltaje, por lo que disminuye la entrada de calcio y en consecuencia la liberación de neurotransmisores, como el glutamato, noradrenalina y la sustancia P (14).

3.2.5 Ácido tióctico

Coenzima de la deshidrogenasa de oxoglutarato que reduce o retrasa la oxidación de los tejidos; reduce ciertos parámetros de estrés oxidativo, como los hidroperóxidos lipídicos plasmáticos, y la actividad de NF kappa B, y también favorece el uso periférico de glucosa, la tolerancia a esta molécula y la sensibilidad a la insulina (16).

3.2.6 Tiamina

Disminuye de manera significativa la hiperexcitabilidad neuronal, suprime la hiperalgesia térmica, y revierte parcialmente las alteraciones en las corrientes de sodio inducidas por lesión (17).

3.2.7 Sustancias tópicas

- Capsaicina: provoca estimulación selectiva de las neuronas de las fibras amielínicas C, conllevando a la liberación de sustancia P y posiblemente otros neurotransmisores; y finalmente una depleción de sustancia P, con lo que se produciría una alteración de la

transmisión del dolor a los sistemas centrales produciéndose un fenómeno de desensibilización (18).

- Lidocaína: produce un efecto analgésico local debido a una estabilización de las membranas neuronales, que se piensa causa disminución del funcionamiento de los canales de sodio, conduciendo a una reducción del dolor (19).

3.3 Esquemas de dosificación

En la Tabla 1 se presenta la dosificación de los medicamentos empleados en el manejo del dolor crónico no oncológico de origen neuropático.

Tabla 1. Esquemas de dosificación

Principio activo	ATC	Dosificación
Carbamazepina	N03AF01	Dosis usual en dolor: 200 a 600 mg (dosis promedio 400 mg, la cual se administra usualmente como 200 mg c/12h, aunque también puede usarse la presentación retard de 400 mg-menos frecuente). Se inicia con 200 mg (100 c/12 h) por 3 días, luego 300 mg (150 c/12 h) por otros 3 días y finalmente 400 (máximo 600 mg) durante el resto del tratamiento.
Oxcarbazepina	N03AF02	Igualmente, el tratamiento se da de forma escalonada iniciando con 300 mg por 3 días, luego 450 mg por 3 días, y posteriormente 600 mg por el resto del tratamiento
Gabapentina	N03AX12	Se administra de forma escalonada 300mg día 1, 600mg día 2, 900mg día 3; y una dosis de mantenimiento de 900-1200 mg (siendo el más usual 900 mg)
Pregabalina	N03AX16	Sólidos orales convencionales: dosis promedio 150-300 mg (como 75 mg c/12h - 150 mg c/12 h). Se puede manejar incrementos de 25 mg por 3 días, 50 mg 3 días, 75 mg por 3 días, 150 mg que puede ser la dosis de mantenimiento o bien aumentarse a 300 mg a los 3 días, siendo más común esta última como dosis de mantenimiento
		Sólidos orales de liberación modificada: dosis habitual entre 150 mg - 300 mg día (más frecuente 300 mg)
Duloxetina	N06AX21	Inducción de un mes con 30 mg y el resto del tratamiento 60 mg
Imipramina	N06AA02	Dosis inicial: 12,5 mg (1/2 tableta de 25 mg) por 2 semanas, 25 mg (1-3 meses), 50 resto
Clomipramina	N06AA04	Dosis inicial: 12,5 mg (1/2 tableta de 25 mg) por 2 semanas, 25 mg (1-3 meses), 50 resto
Ácido tióctico	A16AX01	600 mg cada 12 horas
Tiamina	A11DA01	Oral (monofármaco): 300 mg c/24 h. Generalmente queda indefinido
Codeína/Aceta minofén	N02AJ06	Dosis habitual 15 mg de codeína cada 8 horas

Principio activo	ATC	Dosificación
Tramadol/Acetaminofén	N02AJ13	37,5 de tramadol cada 8 horas (325 mg acetaminofén cada 8 horas)
Hidrocodona/Acetaminofén	N02BE51	Dosis habitual empleada en base a hidrocodona: 5 mg cada 8 horas
Tramadol	N02AX02	Sólidos/líquidos orales de liberación convencional: 50 mg c/8 h
		Sólidos orales de liberación modificada: 150 mg - 200 mg c/24 h
Paracetamol (Acetaminofén)	N02BE01	500 mg c/6 horas sería adecuado o 1 g c/8h
Capsaicina	M02AB01	Crema: Indefinido (7 tubos al mes)
		Parche transdérmico: 1 apósito al día - Indefinido
Lidocaína	N01BB02	2 apósitos cada 24 horas (12 horas sin el parche).

Fuente: elaboración propia a partir de bases de datos de Lexicomp (20), AEMPS (19), medicamentos a un clic (21); y validación con expertos clínicos del grupo desarrollador.

4 Evaluación de la efectividad y seguridad de la tecnología

Se realizó una revisión sistemática de la literatura (RSL) en la que las búsquedas en las bases de datos electrónicas arrojaron 1490 registros, tras remover duplicados se tamizaron 1324 referencias; al revisar por título y abstract se incluyeron 146 estudios. Se priorizaron las RSL con metaanálisis en red publicadas desde el 2015 en adelante para su revisión en texto completo, que correspondieron a 12 estudios, para finalmente incluir 4 en la síntesis cualitativa. Debido a la falta de RSL con metaanálisis en red que dieran respuesta a la efectividad y seguridad de los analgésicos en cualquiera de las condiciones de salud predefinidas, se procedió a identificar y seleccionar RSL, encontrando 1 estudio que se incluyó dentro de la síntesis.

Los estudios incluidos corresponden a 4 RSL con metaanálisis en red y 1 RSL con metaanálisis (22–26) a los que se les evaluaron el riesgo de sesgos y la certeza en la evidencia.

4.1 Síntesis de la evidencia

4.1.1 Evaluación de la efectividad

Para la primera pregunta, que identifica el tratamiento farmacológico con neuromoduladores en el manejo de pacientes adultos con diagnóstico de polineuropatía diabética quienes presentan dolor crónico no oncológico de origen

neuropático periférico, se seleccionó el estudio de Asrar *et al.* de 2021 (22), el cual requirió una nueva extracción de datos para volver a realizar el metaanálisis en red ya que en la revisión del artículo se detectaron fallas en la interpretación de la información por parte de los autores. Por esta razón, en este apartado se exponen los resultados del metaanálisis realizado por el grupo de posicionamiento terapéutico para dolor neuropático.

El mejor desenlace fue para el control del dolor al 50% con un período de seguimiento entre 4 a 29 semanas. El mejor resultado fue para la gabapentina versus placebo con los resultados de tres ensayos clínicos, el OR de la red de 2.67 (IC95% 1.62 a 4.39); la certeza de la evidencia es baja por inconsistencia e incoherencia. En segundo lugar, se analizaron cinco ensayos clínicos controlados y aleatorizados para duloxetina versus placebo, con un OR de 2.3 (IC95% 1.49 a 2.76); la certeza de la evidencia es moderada por inconsistencia. Finalmente, se encuentra pregabalina versus placebo con resultados de once ensayos clínico con un OR de 1.83 (IC95% 1.45 a 2.31) y una certeza de la evidencia moderada por incoherencia. El ranking dado por los valores p-score posicionan en los primeros lugares a la gabapentina (p 0.9317), duloxetina (p 0.8035) y oxcarbazepina (p 0.67); en tanto que en el penúltimo lugar se encuentra la carbamazepina (p 0.1058) y en el último la nortriptilina (p 0.0639).

Para la pregunta dos, cuatro y seis, en las cuales se identificó el uso de analgésicos en el manejo de pacientes adultos con diagnóstico de polineuropatías específicamente polineuropatía diabética, neuralgia del trigémino y post-herpética y, finalmente, neuropatías focales por trauma y/o compresión; se reportaron los resultados de la revisión sistemática de la literatura con metaanálisis de Sommer *et al.* en 2020 (23), para el tratamiento de tramadol versus placebo. Para la intervención de interés, el mejor resultado fue en la reducción del dolor \geq al 30 %, donde se analizaron cuatro ensayos clínicos controlados y aleatorizados con la participación de 275 pacientes. Se obtuvo una Diferencia de Riesgos (DR) de 0.29 (IC95% 0.16 a 0.43). La certeza de la evidencia fue muy baja por riesgos de sesgos e imprecisión. Es importante resaltar que, para la pregunta seis, se calificó como muy seria la evidencia indirecta, ya que este autor no incluyó dentro del metaanálisis pacientes con neuropatía focal.

Para la pregunta tres, que identifica el tratamiento farmacológico con neuromoduladores en el manejo de pacientes adultos con diagnóstico de neuralgia quienes presentan dolor crónico no oncológico de origen neuropático periférico, se seleccionaron dos metaanálisis en red.

El primero de ellos es el estudio de Liu *et al.* (24), publicado en el año 2020, que incluyó 12 ensayos clínicos, con 1563 pacientes y comparaciones para siete intervenciones: baja concentración de capsaicina versus placebo, alta concentración de capsaicina versus baja concentración de capsaicina, lidocaína versus placebo, indometacina versus placebo, diclofenaco vs placebo, ADE versus diclofenaco, ADE versus indometacina, diclofenaco versus indometacina y ADE versus placebo. La evidencia directa, representó el mejor resultado frente a la reducción del dolor para alta concentración de capsaicina versus baja concentración

de capsaicina e incluyó cinco ensayos clínicos controlados aleatorizados con la participación de 1310 pacientes, la DME fue -9.64 (IC95% -18.50 a -3.08). La certeza de la evidencia fue baja por el riesgo de sesgos e imprecisión.

En segundo lugar, se encontró lidocaína versus placebo, con tres ensayos clínicos y 66 pacientes, la DME fue de -53.98 (IC95% -67.22 a -38.32); la certeza de la evidencia fue muy baja por imprecisión. Finalmente, en tercer lugar, se ubicó ADE versus placebo con la inclusión de dos ensayos clínicos y 29 pacientes, la DME fue de -33.49 (IC95% -55.19 a -12.87); la certeza de la evidencia fue muy baja por imprecisión y riesgo de sesgo.

Los resultados del ranking final sobre la eficacia basada en el enfoque bayesiano ubican en primer lugar la lidocaína (0.93), en segundo lugar, ADE (0.06), y en tercer lugar, la alta concentración de capsaicina (0.01), lo que significa que estos medicamentos alivian el dolor; mientras que el diclofenaco, la indometacina y la baja concentración de capsaicina no se posicionaron ya que su valor fue igual a 0. Frente a los resultados de seguridad, el ranking de los medicamentos con mayor conteo de eventos adversos lo encabeza alta concentración de capsaicina (0) por menor tolerabilidad, en segundo lugar, se encuentra baja concentración de capsaicina (0.06) y, en tercer lugar, la lidocaína (0.17).

El segundo metaanálisis en red fue realizado por Yang tomó como desenlace la tasa de respuesta el metaanálisis en red de Yang *et al.* del año 2018 (25), encontró que la lidocaína con OR 17.0 (IC95% 2.4-130.0), la toxina botulínica tipo A con OR 14,0 (IC95% 3.9-56.0) y la carbamazepina con OR 13.0 (IC95% 4,2-49,0), mostraron mejor rendimiento que el placebo en el tratamiento de neuralgia del trigémino con una muy baja certeza en la evidencia. Contrario a esto, la pimozida con un OR 0.47 (IC95% 0.01-7.5) y la proparacaína con un OR 0.56 (IC95% 0.08-3.6) fueron inferiores a la respuesta con placebo, la certeza en la evidencia de estos medicamentos fue muy baja y baja respectivamente.

Finalmente, para responder la pregunta número cinco, relacionada con el tratamiento farmacológico con neuromoduladores en el manejo de pacientes adultos con diagnóstico de neuropatía focal quienes presentan dolor crónico no oncológico de origen neuropático periférico, se tomó la información suministrada en el estudio de Liu *et al.* (24) en el año 2020, para las intervenciones: baja concentración de capsaicina versus placebo, alta concentración de capsaicina versus baja concentración de capsaicina y lidocaína versus placebo. La información se describe dentro de la pregunta tres. La certeza de la evidencia es muy baja, con dos niveles menos por evidencia indirecta, ya que los autores no incluyen pacientes con neuropatía focal.

4.1.2 Evaluación de la seguridad

En el desenlace de seguridad se tomaron los eventos adversos no serios y abandonos debido a eventos adversos. Para la primera pregunta, el artículo de Asrar *et al.* de 2021 (22), encontró que los tres principales medicamentos que generaron retiros en los ensayos clínicos fueron desvenlafaxina con un OR de 3,29

(ICr 1.30 – 8.60), oxcarbazepina con un OR de 3.09 (ICr 1.82 – 5.22) y la lacosamida con un OR de 2.90 (ICr 1.70 – 4.85), comparadas con el placebo. Por otro lado, se presentó una disminución en la cantidad de retiros por lamotrigina con un OR de 0.40 (ICr 0.18 – 0.84), mirogabalina con un OR de 0.25 (ICr 0.07 – 0.91) y oxicodona con un OR de 0.22 (ICr 0.07 – 0.62), comparadas con lacosamida.

También se contempló la cantidad de retiros debido a eventos adversos entre los diferentes tratamientos, para lo cual se analizó la información de 39 ensayos clínicos, se encontró en primer lugar la desvenlafaxina con un OR de 7.86 (ICr 2.17 – 33.30), seguida de la oxcarbazepina con un OR de 6.71 (ICr 3.13 – 14.69), y el tercer lugar fue para lacosamida con un OR de 4.82 (ICr 2.21 – 10.13), comparadas con el placebo. Una disminución en la cantidad de retiros se presentó para la pregabalina con un OR de 0.30 (ICr 0.13 – 0.73) y valproato de sodio con un OR de 0.09 (ICr 0.01 – 0.90), comparadas con la oxcarbazepina. La certeza en la evidencia fue baja.

Para el desenlace de eventos adversos, el metaanálisis en red de Van Nooten *et al.* del año 2017 (26), reportó mayor riesgo de desarrollar somnolencia con el uso de amitriptilina con OR 147.73 (IC95% 5.91-596.8), pregabalina con OR 4.14 (IC95% 3.00-5.60), gabapentina con OR 4.03 (IC95% 2.36-6.57) y duloxetina con OR 3.54 (IC95% 2.51-4.90), comparados con el placebo; mareo con el uso de amitriptilina con OR 31.13 (IC95% 2.76-141.0), gabapentina con OR 4.69 (IC95% 2.83-7.55), pregabalina con OR 4.63 (IC95% 3.44-6.16) y duloxetina con OR 1.92 (IC95% 1.37-2.65) comparado con placebo; fatiga con el uso de gabapentina con OR 3.73 (IC95% 0.98-11.1), duloxetina con OR 2.64 (IC95% 1.32-4.95) y pregabalina con OR 2.21 (IC95% 0.25-8.98). Los eventos adversos de náuseas, diarrea, dolor de cabeza e interrupción de eventos adversos se presentó en su mayoría con el uso de duloxetina, seguido de gabapentina, y en menor proporción cuando se utilizó pregabalina comparado con placebo. El parche de capsaicina al 8% alivia el dolor en pacientes con neuropatía periférica diabética dolorosa de forma similar a los neuromoduladores, aunque estos agentes orales se asociaron con mayor frecuencia de eventos adversos, los estudios no reportaron eventos adversos en el uso de capsaicina al 8% ya que no fueron incluidos en los análisis. La certeza en la evidencia fue muy baja, baja y moderada para los diferentes eventos adversos.

Para la pregunta dos, cuatro y seis, en las cuales se identificó el uso de analgésicos en el manejo de pacientes adultos con diagnóstico de polineuropatías específicamente polineuropatía diabética, neuralgia del trigémino y post-herpética, y finalmente, neuropatías focales por trauma y/o compresión; se reportaron los resultados de la revisión sistemática de la literatura con metaanálisis de Sommer *et al.* en 2020 (23) para el tratamiento de tramadol versus placebo. Los estudios incluidos seguían un diseño paralelo y crossover. Para el desenlace de tolerabilidad, entendido como la tasa de abandonos debido a eventos adversos, se analizaron cinco ensayos clínicos con la participación de 485 pacientes donde se encontró una Diferencia de Riesgo (DR) de 0.09 (IC95% de 0.04 a 0.14). Para el desenlace de seguridad se incluyeron dos ensayos clínicos y 229 participantes, la DR fue de 0.03 (IC95% -0.01 a 0.07). Para el análisis en la certeza de la evidencia, se tomó el desenlace de seguridad con un nivel muy bajo debido a muy serio riesgo de sesgos

e imprecisión. Es importante resaltar que para la pregunta seis, se calificó como muy seria la evidencia indirecta, ya que los autores de la revisión sistemática no incluyeron pacientes con neuropatía focal.

Para la tercera pregunta, el metaanálisis en red de Liu *et al.* de 2020 (24), de los doce ensayos clínicos encontrados, se incluyeron ocho y cuatro fueron excluidos por falta de claridad en el número de eventos adversos. El análisis contó con la información de 1490 pacientes y cuatro intervenciones como baja concentración de capsaicina, alta concentración de capsaicina, lidocaína y placebo. Los principales eventos adversos fueron la presencia de pápulas, inflamación, exacerbación del dolor y otros. No se evidenciaron eventos adversos serios en ningún tratamiento. El efecto relativo de la red para baja concentración de capsaicina versus placebo obtuvo un OR de 3.34 (IC 95% 0.62 a 19.53) y para lidocaína versus placebo el OR fue de 4.46 (IC95% 0.018 a 217.68); es importante aclarar que para este tratamiento no se realizó una comparación directa. Finalmente, para alta concentración de capsaicina versus baja concentración de capsaicina el OR fue de 3.34 (IC 95% 0.62 a 19.53). La certeza de la evidencia de acuerdo a GRADE fue baja, excepto para lidocaína, calificada como muy baja por intransitividad debido a que no se realizó comparación directa para este tratamiento.

Finalmente, para responder la pregunta número cinco, relacionada con el tratamiento farmacológico con neuromoduladores en el manejo de pacientes adultos con diagnóstico de neuropatía focal quienes presentan dolor crónico no oncológico de origen neuropático periférico, se tomó la información suministrada en el estudio de Liu *et al.* del 2020, para las intervenciones: baja concentración de capsaicina versus placebo, alta concentración de capsaicina versus baja concentración de capsaicina y lidocaína versus placebo. La información se describe dentro de la pregunta tres. La certeza de la evidencia es muy baja, con dos niveles menos por evidencia indirecta, ya que los autores no incluyen pacientes con neuropatía focal.

5 Evaluación económica

En análisis se realizó orientado al tratamiento en primera línea de acuerdo con la historia natural de la condición teniendo en cuenta la efectividad en términos de reducción del dolor y la seguridad en términos del desarrollo de eventos adversos (hiponatremia y reacciones psiquiátricas). Por otro lado, para la segunda línea no se realizó un posicionamiento terapéutico, sin embargo, se tuvo en cuenta para los costos de la finalización de la primera línea.

Se presentan a continuación los costos para cada uno de los 7 grupos terapéuticos.

Tabla 2. Primera línea - costos del tratamiento anual farmacológico grupo terapéutico 1

Esquema	F.F. / V.A.	Costo Total Inferior	Costo Total Medio	Costo Total Superior
Carbamazepina	SOLM	\$ 226.711	\$ 231.129	\$ 234.483
Oxcarbazepina	SOLCN	\$ 346.335	\$ 359.425	\$ 394.976
Gabapentina	SOLCN	\$ 208.929	\$ 231.888	\$ 301.860
Pregabalina	SOLCN	\$ 483.781	\$ 595.256	\$ 1.188.899
Pregabalina	SOLM	\$ 1.778.194	\$ 1.872.603	\$ 1.962.417
Duloxetina	SOLM	\$ 406.518	\$ 461.501	\$ 619.100
Imipramina	SOLCN	\$ 46.647	\$ 77.289	\$ 109.631
Clomipramina	SOLCN	\$ 470.469	\$ 510.672	\$ 577.224
Clomipramina	SOLM	\$ 554.875	\$ 579.948	\$ 671.783
Ácido tióctico	SOLCN	\$ 1.363.947	\$ 1.550.175	\$ 1.958.969
Tiamina	SOLCN	\$ 657.196	\$ 778.059	\$ 851.128

*SOLCN=Sólidas orales de liberación convencional normal.

*SOLM= Sólidas orales de liberación modificada.

Tabla 3. Primera línea - Costos del tratamiento anual farmacológico grupo terapéutico 3

Esquema	F.F. / V.A.	Costo Total Inferior	Costo Total Medio	Costo Total Superior
Carbamazepina	LOLC	\$ 210.586	\$ 224.330	\$ 254.749
Carbamazepina	SOLCN	\$ 83.498	\$ 89.839	\$ 89.962
Carbamazepina	SOLM	\$ 226.711	\$ 231.129	\$ 234.483
Oxcarbazepina	SOLCN	\$ 346.335	\$ 359.425	\$ 394.976
Gabapentina	SOLCN	\$ 208.929	\$ 231.888	\$ 301.860
Pregabalina	SOLCN	\$ 483.781	\$ 595.256	\$ 1.188.899
Pregabalina	SOLM	\$ 1.778.194	\$ 1.872.603	\$ 1.962.417
Imipramina	SOLCN	\$ 46.647	\$ 77.289	\$ 109.631

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del dolor crónico no oncológico de origen neuropático

Esquema	F.F. / V.A.	Costo Total Inferior	Costo Total Medio	Costo Total Superior
Clomipramina	SOLCN	\$ 470.469	\$ 510.672	\$ 577.224
Clomipramina	SOLM	\$ 554.875	\$ 579.948	\$ 671.783

*SOLCN=Sólidas orales de liberación convencional normal.

*SOLM= Sólidas orales de liberación modificada.

*LOLC= Líquidas orales de liberación convencional.

Tabla 4. Primera línea - costos del tratamiento anual farmacológico grupo terapéutico 5

Esquema	F.F. / V.A.	Costo Total Inferior	Costo Total Medio	Costo Total Superior
Lidocaína	ST	\$ 5.060.297	\$ 5.217.310	\$ 5.217.310
Capsaicina	ST	\$ 1.249.669	\$ 1.249.669	\$ 1.249.669
Capsaicina	TS	\$ 5.591.140	\$ 5.591.140	\$ 5.591.140

*ST= Sistema transdérmico.

*TS= Tópicas semisólidas.

Tabla 5. Primera línea - costos del tratamiento anual farmacológico grupo terapéutico 6

Esquema	F.F. / V.A.	Costo Total Inferior	Costo Total Medio	Costo Total Superior
Carbamazepina	SOLM	\$ 226.711	\$ 231.129	\$ 234.483
Oxcarbazepina	SOLCN	\$ 346.335	\$ 359.425	\$ 394.976
Gabapentina	SOLCN	\$ 208.929	\$ 231.888	\$ 301.860
Pregabalina	SOLCN	\$ 483.781	\$ 595.256	\$ 1.188.899
Pregabalina	SOLM	\$ 1.778.194	\$ 1.872.603	\$ 1.962.417
Imipramina	SOLCN	\$ 46.647	\$ 77.289	\$ 109.631
Clomipramina	SOLCN	\$ 470.469	\$ 510.672	\$ 577.224
Clomipramina	SOLM	\$ 554.875	\$ 579.948	\$ 671.783
Duloxetina	SOLM	\$ 406.518	\$ 461.501	\$ 619.100

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del dolor crónico no oncológico de origen neuropático

Esquema	F.F. / V.A.	Costo Total Inferior	Costo Total Medio	Costo Total Superior
Ácido tióctico	SOLCN	\$ 1.363.947	\$ 1.550.175	\$ 1.958.969
Tiamina	SOLCN	\$ 657.196	\$ 778.059	\$ 851.128

*SOLCN=Sólidas orales de liberación convencional normal.

*SOLM= Sólidas orales de liberación modificada.

La segunda línea se tuvo en cuenta para los costos de la terminación de la primera línea. En la Tabla 6 se encuentra los costos del tratamiento farmacológico anual en segunda línea.

Tabla 6. Segunda línea - Costos del tratamiento farmacológico anual para los grupos terapéuticos 2, 4 y 7

Esquema	F.F. / V.A.	Costo Total Inferior	Costo Total Medio	Costo Total Superior
Codeína/Acetaminofén	SOLCN	\$ 91.054	\$ 111.221	\$ 117.578
Tramadol/Acetaminofén	SOLCN	\$ 201.887	\$ 257.940	\$ 337.227
Tramadol	LOLC	\$ 60.695	\$ 73.803	\$ 117.181
Tramadol	SOLCN	\$ 107.146	\$ 107.146	\$ 107.146
Tramadol	SOLM	\$ 2.701.112	\$ 3.069.688	\$ 4.121.846
Acetaminofén	SOLCA	\$ 3.862.616	\$ 3.939.499	\$ 3.977.941
Acetaminofén	SOLCN	\$ 31.418	\$ 33.930	\$ 68.377

*SOLCN=Sólidas orales de liberación convencional normal

*SOLCA= Sólidas orales de liberación convencional acelerada

*SOLM= Sólidas orales de liberación modificada

*LOLC= Líquidas orales de liberación convencional

Para modelar el curso de la condición se construyó un árbol de decisión con tres brazos principales que hacen referencia a la reducción del dolor, el primero a la reducción de más del 50%, el segundo a la reducción entre el 30% y 50% y el tercero a la reducción menor del 30%, una vez allí el paciente puede presentar eventos adversos serios o por el contrario no experimentar eventos adversos, como se presenta en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** Este modelo aplica para los tres grupos poblacionales referentes a pacientes adultos con polineuropatías, neuralgias y neuropatías focales.

En el modelo se realizan los siguientes supuestos:

- Se asume independencia del efecto entre diferentes fármacos. Puesto que no existe evidencia acerca de cómo el fracaso en lograr el alivio del dolor con un fármaco afecta la probabilidad de que un paciente logre el alivio del dolor con otro, se conjetura que hay independencia del efecto terapéutico entre los diferentes medicamentos.
- Se asume que la probabilidad de un evento adverso es independiente de la reducción del dolor. Si bien la experiencia de un evento adverso puede darse aun cuando haya reducción o no del dolor, no se cuenta con información acerca de la probabilidad condicional de que se experimente un evento adverso dado que se ha tenido un cierto nivel de reducción de dolor.
- Si la primera línea es duloxetine y se pasa a segunda línea hay 4 posibilidades: carbamazepina, oxcarbazepina, gabapentina y pregabalina. Cada una de estas posibilidades tienen la misma posibilidad de realización, por lo que el uso de cualquiera de estos medicamentos tiene una ponderación de 25%.
- Los eventos adversos individuales son independientes entre sí, incluidos los eventos adversos que llevan a la terminación del tratamiento. Es decir, experimentar un evento adverso A no condiciona la de otro evento adverso B.
- Se asume que la probabilidad de desarrollar un evento adverso es el máximo de las probabilidades de los diferentes eventos adversos. Con la escogencia de la máxima probabilidad se cubre la posibilidad de experimentar cualquiera de los eventos adversos considerados.
- Dada la estructura de árbol de decisión del modelo, no se consideran las interacciones temporales entre los distintos cursos de acción ni se modelan las interacciones entre pacientes o poblaciones de pacientes o entre los diferentes cursos de acción.
- Se asumen ciclos de un mes de duración.
- El valor de referencia del umbral de costo-efectividad, se encuentra entre un PIB per cápita equivalente a \$ 19.910.146 y tres PIB per cápita de \$ 59.730.438.

Figura 1. Modelo de decisión



Por medio del modelo de decisiones, se obtuvieron resultados del análisis de costo-efectividad (ACE) para cada una de las comparaciones en la que se encontró evidencia. Los resultados se muestran a continuación en donde gabapentina es la opción menos costosa y más efectiva dominando por cualquier otra alternativa terapéutica.

Tabla 4. Resultados ACE

Estrategia	Costos	AVAC	Δ Costo	Δ AVAC	RICE	Referencia	ACE	Posición
Gabapentina	\$ 359.926	0,858					Sí	1
Oxcarbazepina	\$ 415.658	0,799	\$ 55.732	- 0,0586	Dominada	Gabapentina	No	4
Duloxetina	\$ 420.452	0,851	\$ 4.794	0,0515	93.082	Oxcarbazepina	No	2
Carbamazepina	\$ 457.989	0,725	\$ 37.537	- 0,1252	Dominada	Duloxetina	No	5
Pregabalina	\$ 469.128	0,807	\$ 11.139	0,0820	135.877	Carbamazepina	No	3

6 Valoración del posicionamiento terapéutico

La valoración del posicionamiento terapéutico se realizó por medio de un panel conformado por expertos temáticos (neurología, medicina interna, medicina física y rehabilitación, anestesiología y reanimación, medicina del dolor y cuidados paliativos y geriatría), expertos en economía de la salud (dos economistas) expertos en metodología (tres epidemiólogos clínicos), experto en farmacéutica (un químico farmacéutico) y expertos en análisis de datos (un economista especialista en estadística y un estadístico). La votación se realizó de manera anónima; la calificación de esta se realizó de acuerdo con la regla de Borda.

Con base en el proceso previamente descrito, se generó la recomendación en la cual se presentan los resultados del posicionamiento terapéutico en una escala ordinal, según su relevancia terapéutica, la opinión de los expertos, perfil de efectividad, seguridad y costos:

Tabla 7. Resumen del posicionamiento terapéutico

Condición de salud	Grupo terapéutico	Tecnología	Posición
Polineuropatía (diabética)	Neuromoduladores	Gabapentina	Posición 1
		Duloxetina	Posición 2
		Pregabalina	Posición 3
		Oxcarbazepina	Posición 4
		Carbamazepina	Posición 5
	Analgésicos	Tramadol	Posición 1

Condición de salud	Grupo terapéutico	Tecnología	Posición
		Acetaminofén	Posición 2
		Tramadol + acetaminofén	Posición 3
Neuralgia (del trigémino)	Neuromoduladores	Carbamazepina	Posición 1
		Oxcarbazepina	Posición 2
	Analgésicos	Tramadol	Posición 1
		Tramadol + acetaminofén	Posición 2
		Acetaminofén	Posición 3
Mononeuropatía focal	Neuromoduladores	Lidocaína parche	Posición 1
		Capsaicina de baja concentración	Posición 2
	Analgésicos	Tramadol	Posición 1
		Acetaminofén	Posición 2
		Tramadol + acetaminofén	Posición 3

Fuente: elaboración propia

6.1 Conclusiones y consideraciones adicionales del posicionamiento terapéutico

- De acuerdo con los tres escenarios clínicos planteados de dolor neuropático no oncológico, y la mejor evidencia disponible, solo se posicionan fármacos en dos grupos terapéuticos: neuromoduladores y analgésicos.
- En pacientes con neuropatía diabética, la gabapentina es el neuromodulador de primera elección que, a pesar de tener bajo nivel de certeza en la evidencia, es la opción dominante sobre las otras opciones, en orden decreciente: duloxetina, pregabalina, oxcarbazepina y carbamazepina. La duloxetina, como segunda opción terapéutica, tiene evidencia que demuestra eficacia sobre el manejo del dolor neuropático y es más costo efectiva comparado con pregabalina, mostrando una probabilidad de costo efectividad creciente según la disposición a pagar del pagador (3,5% de las veces).
- Estos resultados de análisis de costo efectividad para neuromoduladores en dolor neuropático son consistentes con otras evaluaciones económicas, en particular NICE, 2013.
- El perfil de seguridad para los neuromoduladores se presenta con baja probabilidad de toxicidad, sin embargo, hay alta frecuencia de eventos adversos no serios que pueden limitar el uso o tolerancia a estos.
- En pacientes con neuropatía focal, la lidocaína en parche es la opción de primera elección, cuya recomendación se sustenta principalmente en evidencia indirecta de otras condiciones similares. La capsaicina en concentración baja fue la segunda opción de manejo, sin embargo, su

efectividad es inferior a la de la lidocaína. En Colombia no se dispone de capsaicina en parche de alta concentración.

- Entre los analgésicos, por las características intrínsecas del dolor y la evidencia encontrada, se prefieren los opioides como el tramadol, solo o en combinación con acetaminofén, para manejo de patologías como neuropatía diabética, neuralgia del trigémino y mononeuropatía focal.
- El perfil de seguridad de las opciones de analgésicos como acetaminofén y tramadol evidencia un riesgo de toxicidad por uso de dosis inadecuadas, evidenciado principalmente en alertas sanitarias de agencias reguladoras de varios países, exige tener un adecuado control sobre las dosis formuladas sobre los pacientes con dolor neuropático.

6 Referencias bibliográficas

1. Terminology | International Association for the Study of Pain.
2. Barros GAM de, Colhado OCG, Giublin ML. Clinical presentation and diagnosis of neuropathic pain. *Rev Dor*. 2016;17:15–9.
3. Scholz J, Finnerup NB, Attal N, Aziz Q, Baron R, Bennett MI, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain Classification Committee of the Neuropathic Pain Special Interest Group (NeuPSIG), and Task Force for the Classification of Chronic Pain of the International Association for the. *Pain*. 2019;160(1):53–9.
4. Murphy D, Lester D, Clay Smither F, Balakhanlou E. Peripheral neuropathic pain. *NeuroRehabilitation*. 2020 Jan;47(3):265–83.
5. Van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N. Neuropathic pain in the general population: A systematic review of epidemiological studies. Vol. 155, *Pain*. Elsevier B.V.; 2014. p. 654–62.
6. Yovera-Aldana M, Velasquez-Rimachi V, Huerta-Rosario A, More-Yupanqui MD, Osoreo-Flores M, Espinoza R, et al. Prevalence and incidence of diabetic peripheral neuropathy in Latin America and the Caribbean: A systematic review and metaanalysis. *PLoS One*. 2021 May;16(5 May):e0251642.
7. Meacham K, Shepherd A, Mohapatra DP, Haroutounian S. Neuropathic Pain: Central vs. Peripheral Mechanisms. Vol. 21, *Current Pain and Headache Reports*. Current Medicine Group LLC 1; 2017. p. 1–11.
8. Zamorano A. Diagnóstico y tratamiento del dolor neuropático.
9. Maritza Velasco V. Dolor neuropático. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 2014 Jul;25(4):625–34.
10. Rey R. Tratamiento del dolor neuropático. Revisión de las últimas guías y recomendaciones. *Neurol Argentina*. 2013 Sep;5(SUPPL.1):1–7.
11. Residente P, Prada-gaviria DM. Anticonvulsivantes en dolor neuropático. 2003;(63):209–13.

12. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Farmacología básica y clínica. 2010. 915–937 p.
13. Portolés A; Lizasoain, J; Leza, J.C.; Moro, M.A; PLM. Velazquez-Farmacología Básica y Clínica. 18a Edició. Editorial médica Panamericana; 2008. 1369 p.
14. Riera JM, Quintosa JR, Marcos AV, Rosado MC. LEX ARTIS EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR. 2012.
15. Caviedes BE, Herranz JL. Avances en la fisiopatología y en el tratamiento del dolor neuropático. Rev Neurol. 2002;35(11):1037–48.
16. Papanas N, Ziegler D. Neuropatía diabética - Trabajos de actualización (Ácido tióctico en neuropatía diabética). Expert Opin Pharmacother. 2014;15(18):2721-2731 (5-7).
17. Torres A, Rubio G. Efecto analgésico de las vitaminas del complejo B, a 50 años de la primera combinación fija de tiamina, piridoxina y cianocobalamina. Med Interna México. 28(5):2012.
18. Vidal MA Román D, Pérez-Bustamante F, Torres CE. Capsaicina tópica en el tratamiento del dolor neuropático. Revista de la Sociedad Española del Dolor. 2004. p. 306–18.
19. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS). CIMA: Centro de información de medicamentos - Buscador para profesionales sanitarios [Internet]. España: Ministerio de sanidad - Gobierno de España; 2017. Available from: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
20. Wolters Kluwer. Lexicomp ®: Evidence-Based Drug Referential Solutions [Internet]. 2021. Available from: <https://online.lexi.com/lco/action/home>
21. Ministerio de Salud y Protección Social (MinSalud), Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. Medicamentos a un clic [Internet]. Available from: http://medicamentosau clic.gov.co/contenidos/Quienes_somos.aspx
22. Asrar M, Kumari S, Sekhar B, Bhansali A, Bansal D. Relative Efficacy and Safety of Pharmacotherapeutic Interventions for Diabetic Peripheral Neuropathy: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-Analysis. Pain Physician [Internet]. 2021 [cited 2021 Aug 15];24(1):E1–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33400429/>
23. Sommer C, Klose P, Welsch P, Petzke F, Häuser W. Opioids for chronic non-cancer neuropathic pain. An updated systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety in randomized placebo-controlled studies of at least 4 weeks duration. Vol. 24, European Journal of Pain (United Kingdom). Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. 3–18.
24. Liu X, Wei L, Zeng Q, Lin K, Zhang J. The Treatment of Topical Drugs for Postherpetic Neuralgia: A Network Meta-Analysis. Pain Physician [Internet]. 2020 [cited 2021 Aug 15];23:541–51. Available from:

www.painphysicianjournal.com

25. Yang F, Lin Q, Dong L, Gao X, Zhang S. Efficacy of 8 Different Drug Treatments for Patients With Trigeminal Neuralgia: A Network Meta-analysis. *Clin J Pain* [Internet]. 2018 [cited 2021 Aug 15];34(7):685–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29200017/>
26. Van Nooten F, Treur M, Pantiri K, Stoker M, Charokopou M. Capsaicin 8% Patch Versus Oral Neuropathic Pain Medications for the Treatment of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. *Clin Ther* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2021 Aug 15];39(4):787-803.e18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28365034/>
27. Asrar M, Kumari S, Sekhar B, Bhansali A, Bansal D. Relative Efficacy and Safety of Pharmacotherapeutic Interventions for Diabetic Peripheral Neuropathy: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-Analysis. *Pain Physician*. 2021;24(1):E1–14.
28. Van Nooten F, Treur M, Pantiri K, Stoker M, Charokopou M. Capsaicin 8% Patch Versus Oral Neuropathic Pain Medications for the Treatment of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. *Clin Ther*. 2017 Apr;39(4):787-803.e18.
29. Sommer C, Klose P, Welsch P, Petzke F, Häuser W. Opioids for chronic non-cancer neuropathic pain. An updated systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety in randomized placebo-controlled studies of at least 4 weeks duration. Vol. 24, *European Journal of Pain (United Kingdom)*. Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. 3–18.
30. Yang F, Lin Q, Dong L, Gao X, Zhang S. Efficacy of 8 Different Drug Treatments for Patients With Trigeminal Neuralgia: A Network Meta-analysis. *Clin J Pain*. 2018;34(7):685–90.
31. Liu X, Wei L, Zeng Q, Lin K, Zhang J. The Treatment of Topical Drugs for Postherpetic Neuralgia: A Network Meta-Analysis. *Pain Physician*. 2020;23:541–51.

