

## *El futuro del tratamiento del dolor neuropático*

**E**n los últimos años hemos pasado de una situación de relativo estancamiento en la aparición de fármacos para el tratamiento del dolor neuropático, a una época de activa investigación por parte de las compañías farmacéuticas en la búsqueda de nuevos compuestos eficaces. Es justo señalar que ha sido la aparición de la gabapentina uno de los motores de este cambio en la industria. La gabapentina ha sido, y sigue siendo, ampliamente usada en el tratamiento de este tipo de dolor. Además, se buscan nuevas aplicaciones para el fármaco fuera de lo que entendemos como dolor neuropático clásico, como demuestra el interés que suscita en campos que van desde la fibromialgia hasta el dolor lumbar crónico. Prueba de ello son los dos artículos que aparecen en el presente número de la revista. Sin embargo, ¿estamos satisfechos con la eficacia de la gabapentina en el tratamiento del dolor neuropático? Mi opinión es que sí, pero que debemos seguir adelante.

Una cuestión interesante es reflexionar sobre a qué grupo de fármacos pertenecerá el tratamiento definitivo para el dolor neuropático. La respuesta a esta pregunta es importante ya que nos lleva de forma directa al corazón de la investigación que se realiza en este tema. Estos últimos años han existido dos grandes corrientes de pensamiento para explicar los mecanismos fisiopatológicos del dolor neuropático. No quisiera sugerir que sean incompatibles o que no puedan coexistir en un futuro, pero sí que es evidente que estas dos visiones han discrepado abiertamente en numerosas ocasiones. El programa de alguno de los “*workshops*” de las últimas reuniones internacionales sobre dolor neuropático, en los que se confrontaban ambas corrientes, y las vivas discusiones que tuvieron lugar, así lo demuestran.

Estas dos visiones las podríamos resumir con los nombres de Teoría de la Sensibilización Central y Teoría de la Generación Ectópica de Impulsos. No hace falta decir que la primera es la que ha gozado de mayor popularidad esta última década. En una síntesis radical de sus proposiciones, esta teoría afirma que la base del dolor neuropático, o al menos la de sus fenómenos provocados, la alodinia y la hiperalgesia, está en una sensibilización de neuronas sensoriales centrales, particularmente del asta dorsal de la médula espinal. La razón por la que esta sensibilización ocurre ha sido estudiada de forma extensa, y existe un buen conocimiento de los mecanismos celulares responsables (1). Esto ha abierto múltiples posibilidades de intervención terapéutica, al menos en el ámbito teórico, para modular los efectos de esta sensibilización central. De hecho, y sin ir más lejos, el mecanismo de acción de la gabapentina, recientemente propuesto, viene a incidir en esta línea. Según los últimos datos, la gabapentina, y su sucesor la pregabalina, modularían la liberación de neurotransmisores desde las terminaciones

centrales de neuronas sensoriales “hiperexcitadas”. Sin embargo, no podemos olvidar que también ha sido demostrado que la gabapentina y la pregabalina son capaces de silenciar la generación ectópica de impulsos a nivel del axón periférico dañado (2,3), lo que podría traducirse como un mecanismo de acción periférico.

A pesar de la gran popularidad de esta teoría, un análisis crítico de la realidad nos muestra que la mayoría, por no decir todos, los intentos de desarrollar drogas que actúen a nivel central incidiendo en esta cascada de sensibilización han fracasado o no han dado los resultados esperados. ¿Qué ha sido de todos los antagonistas del receptor de NMDA? ¿Qué fármacos hay realmente esperanzadores para el futuro? La sensibilización central existe, no hay duda, pero quizás no se trate de la piedra angular en la fisiopatología del Dolor Neuropático.

Veamos ahora lo que dice la otra teoría, a la que me gusta llamar Teoría de la Generación Ectópica de Impulsos. Según la misma, la mayoría de los síntomas espontáneos o provocados presentes en el dolor neuropático aparecen como consecuencia de una hiperexcitabilidad de la membrana axonal lesionada que genera impulsos nerviosos (potenciales de acción) de forma ectópica en el axón. Hasta ahora se había despreciado la complejidad y la sofisticación que algunos fenómenos, como las descargas dobles, las efapses, o la generación espontánea, pueden ofrecer para explicar los síntomas presentes en nuestros pacientes. La causa más directa de ello ha sido la falta de registros en humanos y el descrédito que ha padecido la electrofisiología en un mundo en el que prima la biología molecular. Sin embargo, mi visión personal es que la clave para desarrollar nuevos fármacos eficaces en el dolor neuropático pasa por la comprensión de los mecanismos íntimos que hacen que una neurona lesionada se vuelva hiperexcitable. Sabemos que la excitabilidad de una neurona depende del equilibrio de sus canales iónicos de sodio, potasio y probablemente de calcio. Cada vez tenemos más registros en humanos (4-6), y cada vez están más claros los cambios a nivel de canales iónicos responsables de la generación ectópica de impulsos (7). La industria ya se ha dado cuenta de esto, y existen tremendos avances en el diseño de nuevos fármacos capaces de actuar a estos niveles, aunque es posible que aún tarden un tiempo en ver la luz y estar disponibles para nuestros pacientes. No me cabe duda de que el camino más correcto se ha emprendido finalmente. Y a modo de ejemplo simple: ¿qué pasa cuando inyectamos unos pocos mililitros de lidocaína, un bloqueador no específico de los canales de sodio, a un neuroma doloroso? La respuesta es contundente: el NNT (*number-needed-to-treat*) para una disminución del 100% del dolor es de 1.

**J. Serra**

Hospital General de Catalunya. Sant Cugat del Vallès, Barcelona

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Woolf CJ, Max MB. Mechanism-based pain diagnosis: issues for analgesic drug development. *Anesthesiology* 2001; 95: 241-9.
2. Pan HL, Eisenach JC, Chen SR. Gabapentin suppresses ectopic nerve discharges and reverses allodynia in neuropathic rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 288: 1026-30.
3. Chen SH, Xu Z, Pan HL. Stereospecific effect of pregabalin on ectopic afferent discharges and neuropathic pain induced by sciatic nerve ligation in rats *anesthesiology* 2001; 95: 1473-9.
4. Orstavik K, Weidner C, Schmidt R, Schmelz M, Hilliges M, Jorum E, et al. Pathological C-fibres in patients with a chronic painful condition. *Brain*. 2003; 126: 567-78.
5. Bostock H, Campero M, Serra J, Ochoa JL. Temperature-dependent double spikes in C-nociceptors of neuropathic pain patients. *Brain* (en prensa).
6. Ochoa JL, Campero M, Serra J, Bostock H. Hyperexcitable polymodal and insensitive nociceptors in painful human neuropathy. *Muscle & Nerve* (en prensa).
7. Lai J, Porreca F, Hunter JC, Gold MS. Voltage-gated sodium channels and hyperalgesia *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2004; 44: 371-97.