



ANALGESIA Y ANTIDEPRESIVOS

Joana Gonçalves-Cerejeira^a, Óscar Martín-Santiago^a, Carolina Alario-Ruiz^a, Isabel Santos-Carrasco^a

joanacerejeira@hotmail.com

antidepresivos, dolor crónico, noradrenalina

RESUMEN

El uso de antidepresivos en el tratamiento del dolor crónico y neuropático es una práctica extendida y, aunque se desconoce el mecanismo de acción exacto, se postula que se relaciona con los niveles de neurotransmisores a nivel de la médula espinal y del locus coeruleus.

Metodología

Presentamos una revisión de la literatura centrada en el uso de antidepresivos en el tratamiento del dolor.

Resultados

A día de hoy, incluso en ausencia de síntomas depresivos, algunos antidepresivos son fármacos de primera línea para el tratamiento del dolor crónico neuropático y de la fibromialgia.

Los antidepresivos más utilizados en el tratamiento del dolor son los tricíclicos de tipo dual (amitriptilina, Imipramina, clomipramina) y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (por ejemplo, duloxetina o venlafaxina).

ANALGESIA Y ANTIDEPRESIVOS

Se postula que los principales mecanismos de acción implicados son tres: i) la inhibición de la recaptación de la noradrenalina, aumenta su disponibilidad en el espacio sináptico, inhibiendo el dolor neuropático a través de receptores adrenérgicos α_2 ; ii) el aumento de la noradrenalina actúa sobre el locus coeruleus y mejora la función del sistema inhibitor del dolor noradrenérgico descendiente; iii) la serotonina y la dopamina refuerzan los efectos noradrenérgicos inhibidores del dolor neuropático.

Conclusiones

Los antidepresivos que inhiben la recaptación de la noradrenalina y de la serotonina son útiles en el tratamiento del dolor, siendo la noradrenalina el principal neurotransmisor implicado en la acción analgésica.

INTRODUCCIÓN

El uso de antidepresivos en el tratamiento del dolor crónico neuropático es una práctica extendida y, aunque se desconoce el mecanismo de acción exacto, se postula que existe una correspondencia a nivel de síntomas y de fisiopatología entre el dolor, la ansiedad y la depresión que podría estar relacionada con los niveles de neurotransmisores a nivel de la médula espinal y del *locus coeruleus*, como veremos más adelante (1).

El dolor crónico, la ansiedad y la depresión están íntimamente relacionados ya que el primero aumenta los síntomas de ansiedad y a la larga también de depresión. A su vez, el ánimo crónicamente deprimido se asocia a alteraciones en la neurotransmisión a nivel del sistema nervioso central (por ejemplo, la disminución de los niveles de serotonina y de noradrenalina) que pueden perpetuar el dolor. El tratamiento del dolor con antidepresivos es útil aun cuando no existen síntomas de ansiedad ni de depresión asociados, como veremos.

ANALGESIA Y ANTIDEPRESIVOS

METODOLOGÍA

Presentamos una revisión narrativa de la literatura centrada en el uso de antidepresivos en el tratamiento del dolor.

RESULTADOS: REVISIÓN DE LA LITERATURA

En este apartado presentamos una revisión de la literatura sobre el uso de antidepresivos en el tratamiento del dolor, que organizamos en las siguientes secciones:

3.1. DOLOR

3.1.1. Concepto

3.1.2. Vías nociceptivas implicadas en el dolor

3.1.3. Dolor Neuropático

3.1.4. Fibromialgia

3.2. MECANISMO ANALGÉSICO DE LOS ANTIDEPRESIVOS: SINTESIS

3.3. TRATAMIENTO DEL DOLOR CON ANTIDEPRESIVOS

DOLOR

Concepto

El dolor es una experiencia sensorial desagradable causada por daño tisular (real o potencial) y se puede clasificar de diferentes formas, pero para el tema del que nos ocupamos, es importante conocer sobre todo la clasificación en función de su patogenia, duración, curso, intensidad y pronóstico (1-2).

a) Patogenia (1, 2)

- **Dolor nociceptivo:** se origina a partir de la excitación de los nociceptores somáticos (dolor nociceptivo somático) o viscerales (dolor nociceptivo visceral).
- En el dolor somático están afectados nociceptores tanto superficiales y profundos, localizados sobre todo en la piel, sistema músculo-esquelético y vasos sanguíneos. Suele describirse como un dolor localizado y punzante.

ANALGESIA Y ANTIDEPRESIVOS

- En el dolor visceral, los nociceptores excitados se localizan a nivel visceral. Es un dolor profundo y de difícil localización.
- Dolor neuropático: se origina a partir de la excitación directa del sistema nervioso, tanto a nivel central como a nivel de las vías periféricas. Es un dolor punzante, normalmente acompañado de alteraciones de la sensibilidad como parestesia, disestesia, hiperalgesia, hiperestesia o alodinia (percepción de un estímulo no nocivo como doloroso). El dolor neuropático periférico puede desencadenar mecanismos de dolor central que acaban aumentando el dolor periférico.
- Dolor psicógeno: estrictamente se considera un dolor de origen central fuertemente relacionado a síntomas emocionales como depresión y ansiedad. Típicamente se asocia a mala respuesta terapéutica a analgésicos.
- Causa desconocida: se puede decir que el dolor de este tipo más mediático es la fibromialgia, de la que hablaremos más adelante.

b) Duración (1-2)

- Dolor agudo: de duración corta y limitada, cesa cuando desaparece el daño tisular, poco asociado a componente psicológico.
- Dolor crónico: no existe una temporalidad definida y se asume que es aquel dolor que dura más de lo esperado. Fuertemente asociado a componente psicológico.

Un dolor agudo puede convertirse en dolor crónico y generar cambios en los mecanismos del dolor del Sistema Nervioso Central (SNC).

c) Curso (2)

- Continuo o persistente a lo largo del día.
- Irruptivo o fluctuante.

d) Intensidad (2):

- Leve: no condiciona actividades habituales.
- Moderado: condiciona actividades habituales. Suele ser necesario el empleo de opioides menores.

ANALGESIA Y ANTIDEPRESIVOS

- Grave o severo: condiciona el descanso. Se emplean opioides mayores.

e) Según pronóstico (2)

Se considera que el dolor de difícil control o dolor complejo es aquel que no responde a la estrategia analgésica habitual, que es la recomendada por la escala analgésica de la OMS y que incluye el empleo escalonado y/o combinado de diferentes fármacos: analgésicos no opioides (AINES, Paracetamol, Metamizol), opioides débiles (codeína, tramadol) y opioides potentes (morfina, oxicodona, fentanilo, metadona, buprenorfina).

Existe un sistema de clasificación del dolor asociado al cáncer (*Edmonton Staging System*) que divide el dolor en dos estadios (I y II), en función de su pronóstico. Se considera un dolor de buen pronóstico (Estadio I): dolor visceral, óseo o de partes blandas; dolor no irruptivo; ausencia de estrés emocional; escala de opioides y ausencia de antecedentes de abuso de tóxicos. Asimismo, se considera un dolor de mal pronóstico (Estadio II): dolor neuropático; dolor irruptivo; presencia de estrés emocional; escalada rápida de opioides y antecedentes de abuso de tóxicos.

Como comprobaremos más adelante, el tipo de dolor en el que se suelen utilizar antidepresivos para su control es clásicamente un dolor de mal pronóstico, de tipo neuropático y asociado a distrés emocional.

En la siguiente tabla, resumimos los tipos de dolor mencionados.

CLASIFICACIÓN DEL DOLOR	
Patogenia	Nociceptivo / Neuropático / Psicógeno
Duración	Agudo / Crónico
Curso	Continuo/ Iruptivo
Intensidad	Leve, moderado, grave
Tipo I (buen pronóstico):	

ANALGESIA Y ANTIDEPRESIVOS

Pronóstico	Dolor visceral, óseo o de partes blandas / Dolor no irruptivo / Ausencia de estrés emocional / Escala de opioides/ Ausencia de antecedentes de abuso de tóxicos
	Tipo II (mal pronóstico):
	Dolor neuropático / Dolor irruptivo / Presencia de estrés emocional / Escalada rápida de opioides / Antecedentes de abuso de tóxicos

Tabla 1. Resumen de los tipos de dolor

Como se ha dicho previamente, y a modo resumen, por un lado, el dolor neuropático (asociado a mal pronóstico) periférico puede desencadenar mecanismos de dolor central que acaban aumentando ese mismo dolor periférico; por otro lado, un dolor agudo puede convertirse en dolor crónico al generar cambios en los mecanismos del dolor del sistema nervioso central. Esto implica que un dolor neuropático inicialmente agudo y periférico, puede convertirse en un dolor crónico y central que su vez agrave el componente periférico de ese dolor, de difícil control, que podría beneficiar del empleo de antidepresivos.

Al mismo tiempo, también hemos mencionado que algunos tipos de dolor crónico pueden iniciarse a nivel central, sobre todo los asociados a importante componente emocional (asociado a peor pronóstico) y de origen poco claro, como la fibromialgia o el dolor relacionado con la depresión y ansiedad.

Estos tipos de dolor (crónico de tipo neuropático, fibromiálgico o asociado a síntomas emocionales como depresión y ansiedad) pueden tratarse con los mismos agentes, que incluyen los antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina y de noradrenalina (IRSN) y los anticonvulsionantes que bloquean canales de calcio regulados por voltaje (VSCC), como la gabapentina o la pregabalina. En este trabajo nos centramos en los antidepresivos.

En las siguientes secciones profundizaremos en la fisiopatología del dolor para entender el por qué de utilizar antidepresivos en su tratamiento.

ANALGESIA Y ANTIDEPRESIVOS

3.1.2. Vías nociceptivas implicadas en el dolor (1)

Para comprender la pertinencia de utilizar antidepresivos en el tratamiento del dolor, es fundamental comprender la fisiopatología del dolor, siendo protagonistas las vías nerviosas y respectivos neurotransmisores implicados.

Las vías nerviosas nociceptivas son las vías implicadas en la percepción de un determinado estímulo como doloroso y en la respuesta a ese mismo estímulo.

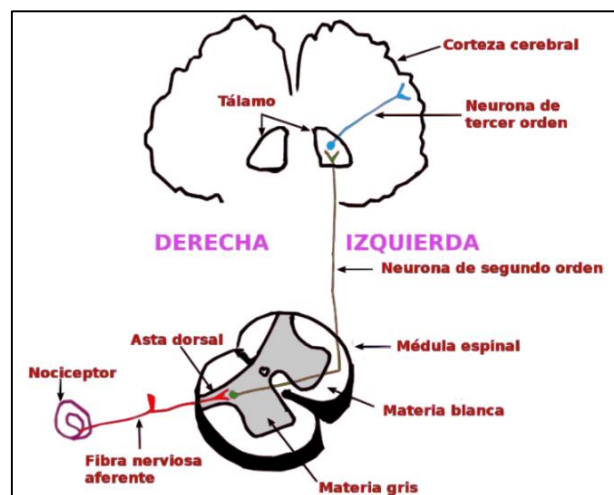


Figura 1. Vía nociceptiva. Imagen retirada de Wikimedia Commons (libre difusión).

La vía nociceptiva empieza en nociceptores, que detectan los diferentes estímulos del exterior, y en la fibra nerviosa aferente (neurona aferente primaria o de primer orden), que acabará entrando en la asta dorsal de la médula espinal (ME). Las fibras aferentes se clasifican en función de la información que va a ser transmitida a la ME y hay tres grandes tipos:

- Fibras A β : sus nociceptores detectan estímulos no nocivos de tipo mecánico (por ejemplo, la cosquilla de una pena, vibraciones...).
- Fibras A δ : sus nociceptores detectan estímulos nocivos de tipo mecánico (por ejemplo, un martillazo en el dedo).
- Fibras C: sus nociceptores detectan estímulos nocivos no mecánicos, es decir, químicos (por ejemplo, el picante) y térmicos (como una quemadura).

ANALGESIA Y ANTIDEPRESIVOS

La fibra aferente (a rojo, en el dibujo) hace sinapsis en la asta dorsal de la ME con la neurona de segundo orden o neurona de proyección del asta dorsal (verde, en el dibujo), encargada de llevar la información hacia los centros superiores. Este circuito empieza en la periferia y se dirige a los centros superiores (córtex cerebral), es decir, es una vía o tracto ascendente. Existen dos grandes tipos de tractos ascendentes sensitivos: vía sensorial/discriminatoria y vía emocional/motivacional.

- **Vía sensorial/discriminatoria** (figura 1): las neuronas de segundo orden ascienden por el tracto espino-talámico y desde el tálamo, una tercera neurona (de “tercer orden”) se proyecta al córtex primario somatosensorial. Esta vía permite identificar la localización y la intensidad del estímulo.
- **Vía emocional/motivacional:** las neuronas del asta dorsal ascienden a los núcleos del tallo cerebral y, desde aquí, la tercera neurona proyecta a las zonas límbicas. Esta vía permite asociar una determinada emoción al dolor.

El conjunto de las “información recaudada” por las dos vías es lo que conforma la experiencia del dolor.

Estas vías ascendientes son reguladas por vías descendientes inhibitorias que se originan en la sustancia gris periacueductal (PAG) y que van hacia el asta dorsal de la ME, a nivel de la sinapsis entre la primera neurona aferente y la segunda neurona (figura 2). La principal función de estas vías es inhibir la transmisión de información nociceptiva irrelevante, por lo que una disfunción en las mismas puede ser el origen de algunos tipos de dolor, como el dolor crónico o la fibromialgia, en los que hay una posible exacerbación de la percepción dolorosa.

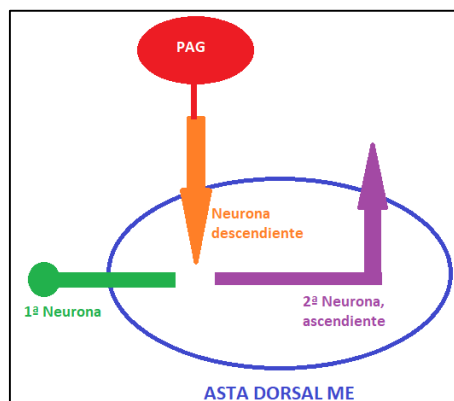


Figura 2. Esquema vía reguladora descendente

ANALGESIA Y ANTIDEPRESIVOS

Existen varias vías descendientes reguladoras, pero las más importantes para este tema son la vía noradrenérgica medular descendiente y la vía serotoninérgica medular descendiente:

- **Vía noradrenérgica medular descendiente:** se origina en el *locus coeruleus*. Las neuronas noradrenérgicas de esta vía inhiben las aferencias primarias (1ª neurona de la vía nociceptiva, a verde en el esquema) a través de receptores noradrenérgicos alfa-2.
- **Vía serotoninérgica medular descendiente:** se origina en el núcleo magno del rafe. La serotonina a este nivel, al contrario de la noradrenalina, tiene una doble función. Por un lado, también inhibe las aferencias primarias actuando sobre los receptores 5HT_{1B/D}. Pero, por otro lado, en algunas áreas del asta dorsal, tiene una acción facilitadora-excitatoria al actuar sobre receptores 5HT₃ y aumenta, en estas zonas, la liberación de neurotransmisores. Es por esta doble acción que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina no suelen ser útiles en el tratamiento del dolor, pero los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina u otros antidepresivos que estimulan la neurotransmisión noradrenérgica sí lo son.

3.1.3. Dolor Neuropático (1-4)

En esta sección se abordarán los mecanismos centrales reguladores del dolor neuropático.

A nivel endógeno existen mecanismos de regulación de este dolor que pueden amplificarlo. Uno de esos mecanismos es la “**sensibilización central segmental**”, en la que, debido a cambios plásticos en el asta dorsal de la ME, se produce una hiperactivación de la vía del dolor en el asta dorsal, lo que tiene como consecuencia respuestas exageradas (hiperalgesia) e incluso incongruentes (respuesta dolorosa a estímulos inocuos, o alodinia). Este sería el mecanismo a partir del cual lesiones periféricas (por ejemplo, lumbalgia o herpes zóster) se convierten en centrales, que su vez amplifican la consecuencia de la lesión periférica.

Otro mecanismo central regulador del dolor neuropático origina los llamados “**síndromes centrales de sensibilización suprasegmental**”. En este caso, ocurren cambios plásticos dentro de la vía nociceptiva, sobre todo a nivel del tálamo y del córtex, en presencia o también en ausencia de una causa periférica de dolor.

ANALGESIA Y ANTIDEPRESIVOS

Si existe una causa periférica identificable (por ejemplo, lumbalgia o herpes zoster), el resultado es el semejante al descrito en el párrafo anterior. Sin embargo, en ausencia de eventos desencadenantes o de *input*, el resultado es una “activación espontánea” de la vía nociceptiva y se cree que este puede ser el mecanismo subyacente a síndromes dolorosos como la fibromialgia, el dolor crónico generalizado y los síntomas de dolor físico de la depresión y ansiedad. De forma simplista, el cerebro “aprende” a activar el dolor de forma espontánea. Interrumpir o bloquear este mecanismo de sensibilización podría, por tanto, ser la clave del tratamiento del dolor en este tipo de trastornos.

3.1.4. Fibromialgia (5)

La fibromialgia es un síndrome doloroso crónico, de etiología orgánica globalmente desconocida, que tiene como característica central la presencia de un dolor musculoesquelético generalizado asociado a un probable componente neuropático central y que se asocia a importante estrés emocional. Se asocia también a un aumento de la sensibilidad al dolor, a rigidez y a fatiga crónica.

Es más frecuente en mujeres y suele debutar entre los 20-60 años. Se asocia a comorbilidades psiquiátricas como ansiedad y depresión, en parte en relación al estigma y a las dudas asociadas al diagnóstico, que pueden perpetuar y agravar los síntomas de la enfermedad. Puede aparecer de forma espontánea, sin identificarse a ningún factor desencadenante, o tras un proceso agudo, como una infección o un estresor vital importante, que pueden precipitar la aparición de la enfermedad en personas predispuestas. En cualquier caso, existe una disfunción en los mecanismos reguladores del dolor descritos anteriormente y se encuadra en los “síndromes centrales de sensibilización suprasegmental” que condicionan una hipersensibilidad al dolor.

En diferentes estudios realizados con pacientes diagnosticados de fibromialgia no se han encontrado defectos globales a nivel periférico y se postula que se trata de una anomalía a nivel central, como se ha descrito anteriormente.

ANALGESIA Y ANTIDEPRESIVOS

Su tratamiento debe ser multidimensional e incluir psicoterapia, fisioterapia y farmacoterapia con antidepresivos noradrenérgicos (descritos más adelante) y/o anticonvulsivos (gabapentina y pregabalina).

MECANISMOS ANALGÉSICOS DE LOS ANTIDEPRESIVOS: SÍNTESIS (6-8)

A lo largo del apartado anterior se han ido mencionando subyacentes al efecto analgésico de los antidepresivos, que acabaremos de sintetizar en este apartado.

Se postula que los principales mecanismos de acción implicados son los siguientes:

a) Efecto de la noradrenalina en la inhibición del dolor neuropático en la médula espinal

La inhibición de la recaptación de la noradrenalina, aumenta su disponibilidad en el espacio sináptico, inhibiendo el dolor neuropático a través de receptores adrenérgicos α_2 del asta posterior de la médula espinal. Previamente hemos visto que a nivel endógeno la noradrenalina (NA) es naturalmente proporcionada por neuronas descendientes inhibitorias.

Algunos estudios muestran que este aumento de NA es muy efectivo en la disminución de la alodinia y de la hiperalgesia del dolor crónico neuropático (8).

b) Efecto de los antidepresivos a nivel del *locus coeruleus*

El aumento exógeno de la noradrenalina actúa sobre el *locus coeruleus* y mejora la función del sistema inhibitor del dolor noradrenérgico descendiente que hemos descrito anteriormente.

c) Efecto de la serotonina:

La serotonina puede reforzar los efectos noradrenérgicos inhibidores del dolor neuropático, pero a la vez puede tener un efecto excitatorio, aumentando de forma potencial la transmisión del dolor, lo que asociado a resultados de dudosa eficacia en la práctica clínica convierte a los ISRS en fármacos poco recomendados en el tratamiento del dolor crónico neuropático.

ANALGESIA Y ANTIDEPRESIVOS

TRATAMIENTO DEL DOLOR CON ANTIDEPRESIVOS (6-15)

A día de hoy, los antidepresivos forman parte del tratamiento de primera línea del dolor crónico de tipo neuropático y de la fibromialgia, junto con convulsionantes VSCC (pregabalina y gabapentina). Tal como se ha mencionado previamente, el tratamiento del dolor con antidepresivos es útil aun cuando no existen síntomas de ansiedad ni de depresión asociados y es importante referir que, al contrario de lo que ocurre en el tratamiento de la depresión, el efecto analgésico de los antidepresivos es bastante rápido, iniciándose al cabo de pocos días tras iniciar el tratamiento (7,9). Aunque por un lado el dolor, la depresión y la ansiedad se puedan considerar entidades independientes, lo cierto es que, por otro, como se ha visto, están íntimamente relacionados, no solo a nivel de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes como por el hecho de que la ansiedad y, sobre todo, la depresión, son comorbilidades frecuentes de pacientes con dolor crónico, que a la vez agravan ese mismo dolor, por lo que un tratamiento dirigido a las tres patologías puede ser de gran utilidad. Concretamente, la depresión parece estar presente en el 30-54% de los pacientes que padecen dolor crónico (10). A su vez, el dolor está entre las quejas somáticas más frecuentes de los pacientes diagnosticados de depresión (9). Al mismo tiempo, el tipo de dolor para el cual los antidepresivos están particularmente indicados, dolor crónico neuropático y fibromialgia, suele ser un tipo de dolor resistente a las estrategias habituales de tratamiento (escala analgésica de la OMS) y asociado a factores mal pronóstico, como el distrés emocional. Los antidepresivos más utilizados y que han demostrado eficacia en el tratamiento del dolor crónico neuropático son los tricíclicos de tipo dual (amitriptilina, Imipramina, clomipramina) y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (por ejemplo, duloxetina o venlafaxina), considerándose dos inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina poco efectivos (7).

ANALGESIA Y ANTIDEPRESIVOS

De acuerdo con estudios previos (6-7), el NNT (Número Necesario Tratar; a menor valor, mayor eficacia) para estos antidepresivos son los siguientes:

Clase de Antidepresivo	NNT
Antidepresivos Tricíclicos Duales (5HT, NA) (amitriptilina, imipramina, clomipramina)	2.1
Antidepresivos Tricíclicos Noradrenérgicos (Nortriptilina)	2.5
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina	5
selectivos de la recaptación de serotonina	6.8

Tabla 2. NNT de los antidepresivos (6-7).

Asimismo, se puede asumir que los antidepresivos que tienen acción conjunta sobre la noradrenalina y sobre la serotonina tienen más efecto analgésico que los que actúan únicamente sobre uno de los neurotransmisores, contribuyendo en mayor medida la noradrenalina para ese efecto, lo cual es congruente con las bases fisiopatológicas del dolor descritas en apartados anteriores.

En cuanto a la fibromialgia, parece existir un consenso sobre la eficacia de los antidepresivos tricíclicos en el tratamiento del dolor, pero para los IRSN los resultados son contradictorios. Algunos estudios (11) indican que la duloxetina, la venlafaxina y milnacipran son eficaces en el control del dolor, habiendo demostrado mejorarlo tras 12 semanas de tratamiento (11). Sin embargo, en un metanálisis reciente (13) estos fármacos no han demostrado eficacia ni en la mejoría del dolor, ni del sueño ni de la percepción global de la calidad de vida. Finalmente, otros estudios indican que la duloxetina y el milnacipran, pero no la venlafaxina, sí que son eficaces en el control del dolor en pacientes diagnosticados de fibromialgia (12).

ANALGESIA Y ANTIDEPRESIVOS

A continuación, y, para terminar, presentamos una breve revisión de los principales antidepresivos utilizados en el tratamiento del dolor crónico neuropático y de la fibromialgia.

a) Antidepresivos Tricíclicos Duales (ATD)

Se consideran los antidepresivos de mayor eficacia analgésica. Cuando se utilizan como fármacos analgésicos se requiere menor dosis que cuando se utilizan como antidepresivos, por lo que se observan también menos efectos secundarios. Sin embargo, su principal desventaja con respecto a los IRSN sigue siendo su tolerabilidad y toxicidad. Estos fármacos generan reacciones adversas aproximadamente en el 30-100% de los sujetos tratados para el dolor. Los principales efectos secundarios de estos fármacos se deben a su efecto anticolinérgico (retención urinaria, boca seca, visión borrosa) y su principal riesgo son las arritmias, aumentando el valor del intervalo QT.

Estos antidepresivos han demostrado ser eficaces tanto en el tratamiento del dolor neuropático como de la fibromialgia, especialmente la amitriptilina.

A continuación, presentamos los aspectos más destacables de estos fármacos.

Amitriptilina

Se considera el gold-standard de los antidepresivos analgésicos y sobre el que recaen gran parte de los estudios.

- Dosis habitual: 50-150 mg/día. Se recomienda iniciar con 25 mg/día por la noche e incrementar 25 mg cada 3-7 días.
- Pruebas clínicas: ECG en mayores de 50 años; control de peso e IMC durante el tratamiento.
- Farmacocinética: sustrato CYP450 2D6 y 1 A 2.
- Efectos adversos más graves: arritmias (aumentan QT) y crisis convulsivas.
- Precauciones: tramadol aumenta riesgo de convulsión en pacientes que toman ATD.

ANALGESIA Y ANTIDEPRESIVOS

Clomipramina

- Dosis habitual: 100 mg/día. Se recomienda iniciar con 25 mg/día por la noche e incrementar a lo largo de dos semanas hasta 100 mg/día.
- Pruebas clínicas, Farmacocinética, Efectos adversos más graves y Precauciones equivalentes a Amitriptilina.

b) Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN)

Se consideran más seguros y mejor tolerados que los ATD, pero no están exentos de efectos adversos. A semejanza de lo que ocurre con los ISRS, pueden provocar SIADH, aumentan el riesgo de sangrado y pueden generar malestar gastrointestinal. Su principal peligro es el síndrome serotoninérgico, siendo fundamental tener en cuenta interacciones farmacológicas potencialmente peligrosas en este aspecto, por ejemplo, con los fármacos opioides, prescritos de forma habitual en pacientes con dolor crónico neuropático.

Duloxetina

Fue el primer antidepresivo aprobado por la FDA para el tratamiento del dolor neuropático en pacientes diabéticos.

- Dosis habitual: 60 mg/día, en una toma (los estudios no demuestran que la eficacia aumente si se aumenta la dosis por encima de este valor).
- Farmacocinética: metabolizado por CYP450 2D6 y 1 A 2.
- Precauciones: puede aumentar los niveles de ATD. Tramadol aumenta el riesgo de convulsiones y de síndrome serotoninérgico.
- Relación 5HT/NA: 10:1

ANALGESIA Y ANTIDEPRESIVOS

Venlafaxina

Es el IRSN más estudiado como analgésico. Algunos estudios (11) demuestran que la venlafaxina tiene una eficacia similar a los ATD en el control del dolor neuropático, siendo significativamente mejor tolerada.

- Dosis habitual: 150 mg retard/día (dosis dual), en una toma. Iniciar con 75 mg retard, a la semana pasar a 150 mg retard/día.
- Precauciones: tramadol aumenta el riesgo de convulsiones y de síndrome serotoninérgico.
- Relación 5HT/NA: 30:1

Milnacipran

Su única indicación por la FDA es la fibromialgia.

- Dosis habitual: 50-200 mg/día, dos tomas.
- Inicio: primer día (12,5 mg, 1 toma), segundo día (12,5 mg, 2 tomas). Luego, doblar esta pauta cada 2-3 días hasta 100 mg/día en dos tomas.
- Precauciones: tramadol aumenta el riesgo de convulsiones y de síndrome serotoninérgico.
- Relación 5HT/NA: 1:1

4. CONCLUSIONES

Los antidepresivos que inhiben la recaptación de la noradrenalina y de la serotonina son útiles en el tratamiento del dolor, siendo la noradrenalina el principal neurotransmisor implicado en la acción analgésica. Los antidepresivos tricíclicos de tipo dual y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina son los principales fármacos empleados en el dolor crónico neuropático y en la fibromialgia, siendo los segundo mejor tolerados y más seguros, pero al parecer algo menos eficaces.

ANALGESIA Y ANTIDEPRESIVOS

BIBLIOGRAFÍA

1. Stahl, S. M. (2013). *Psicofarmacología esencial de Stahl* (4.a ed.). Cambridge University Press.
2. Puebla Díaz, F. (2005). Tipos de dolor y escala terapéutica de la O.M.S. Dolor iatrogénico. *Oncología* (Barc.) vol.28 no.3 mar.
3. Cruciani, R. A. y Nieto, M. J. (2006). Fisiopatología y tratamiento del dolor neuropático: avances más recientes. *Rev. Soc. Esp. Dolor* [online]. Vol.13, n.5, pp.312-327. ISSN 1134-8046.
4. Altable, B & Herranz, J. (2002). Avances en la fisiopatología y en el tratamiento del dolor neuropático. *Revista de Neurología*. 35. 1037. 10.33588/rn.3511.2002139.
5. López Espino, M. & Mingote Adán, J. C. (2008). Fibromialgia. *Clínica y Salud* vol.19 no.3 Madrid ene./dic.
6. Obata, H. (2017). Analgesic Mechanisms of Antidepressants for Neuropathic Pain. *International journal of molecular sciences*, 18(11), 2483. <https://doi.org/10.3390/ijms18112483>
7. Finnerup, N.B.; Attal, N.; Haroutounian, S.; McNicol, E.; Baron, R.; Dworkin, R.H.; Gilron, I.; Haanpää, M.; Hansson, P.; Jensen, T.S.; et al. (2015). Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*, 14, 162–173.
8. Kimura, M.; Saito, S.; Obata, H. (2012). Dexmedetomidine decreases hyperalgesia in neuropathic pain by increasing acetylcholine in the spinal cord. *Neurosci. Lett.*, 529, 70–74.
9. Micó, J. A., Ardid, D., Berrocoso, E., & Eschalier, A. (2006). Antidepressants and pain. *Trends in pharmacological sciences*, 27(7), 348–354. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2006.05.004>
10. Banks, S.M. and Kerns, R.D. (1996). Explaining high rates of depression in chronic pain: a diathesis–stress framework. *Psychol. Bull.* 119, 95–110.
11. Dharmshaktu, P., Tayal, V., & Kalra, B. S. (2012). Efficacy of antidepressants as analgesics: a review. *Journal of clinical pharmacology*, 52(1), 6–17. <https://doi.org/10.1177/0091270010394852>

ANALGESIA Y ANTIDEPRESIVOS

12. Moret C, Briley M. Antidepressants in the treatment of fibromyalgia. (2006). *Neuropsychiatr Dis Treat*. Dec;2(4):537-48. doi: 10.2147/ndt.2006.2.4.537. PMID: 19412502; PMCID: PMC2671948.
13. Welsch, P., Üçeyler, N., Klose, P., Walitt, B., & Häuser, W. (2018). Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2(2), CD010292. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010292.pub2>
14. Sansone, R. A., & Sansone, L. A. (2014). Serotonin norepinephrine reuptake inhibitors: a pharmacological comparison. *Innovations in clinical neuroscience*, 11(3-4), 37–42.
15. Stahl, S. M. (2017). *Guía del prescriptor de antidepresivos* (6.a ed.). Cambridge University Press.2. Stahl general.