



RESED

Revista de la Sociedad Española del Dolor

CARTAS AL DIRECTOR

Principales diferencias farmacodinámicas y afinidad sobre los receptores entre los inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina: implicaciones clínicas en el manejo del dolor neuropático

DOI: 10.20986/resed.2017.3697/2017

Sr. Director:

Los antidepresivos se usan con frecuencia en el tratamiento de los trastornos de dolor neuropático (1). La justificación de su uso viene dada por diferentes circunstancias: el efecto analgésico se obtiene antes que el antidepresivo, efectivos en ensayos clínicos de pacientes con dolor y sin depresión asociada, efectivos en ensayos clínicos de animales con diferentes modelos de dolor, ciertos antidepresivos son especialmente efectivos en dolor neuropático (serotonina [5-HT] y noradrenalina [NE] están involucradas en la modulación de las vías descendentes del dolor), y el dolor crónico y la depresión comparten ciertos mecanismos bioquímicos y anatómicos (2).

Los antidepresivos tricíclicos fueron los primeros efectivos frente al dolor crónico asociado a la depresión, si bien las dosis utilizadas para el dolor fueron menores que en la depresión. Los efectos adversos de los antidepresivos tricíclicos han relegado su uso, sobre todo en pacientes geriátricos o cardiopatas. Por otro lado, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) han demostrado ser buenos antidepresivos, pero con escasa evidencia clínica en dolor crónico (3).

Los antidepresivos que bloquean la recaptación de NE y 5-HT (IRSN) han demostrado beneficios en el dolor neuropático; se cree que el efecto analgésico se debe principalmente a la inhibición de la recaptación de NE (1). Los IRSN se unen al transportador de 5-HT (SERT) y al transportador de NE (NET) para inhibir la recaptación presináptica de ambos neurotransmisores, aumentando así sus concentraciones en la hendidura sináptica y en la subsecuente neurotransmisión postsináptica. Esta inhibición de la recaptación ocurre de una manera secuencial relacionada con la dosis empleada, inhibiendo primero la recaptación de 5-HT, seguido de la inhibición de la recaptación de NE (4). La dosis necesaria para afectar estos neurotransmisores, *in vitro*, depende de la afinidad de la unión relativa del fármaco y de la selectividad para el transportador (5).

La afinidad se define como la capacidad que posee un fármaco o ligando para unirse con el receptor. Cuanto menores sean las constantes de afinidad de unión a transportadores humanos (K_i) para un receptor dado, más fuerte será la afinidad de unión del fármaco al receptor y, por tanto, sugieren una mayor actividad de ese neurotransmisor. La eficacia de un ligando para inhibir una diana molecular se mide por la concentra-

ción inhibitoria media (IC₅₀), que es la concentración requerida para obtener el 50 % de respuesta. Para los IRSN, el objetivo molecular sería la inhibición del SERT y del NET. La selectividad de un antidepresivo es la relación entre los valores de potencia relativos para cada objetivo, que en este caso son el SERT y el NET (6). En la actualidad disponemos en España de 3 fármacos que pertenecen a la familia de los IRSN: venlafaxina, duloxetine y desvenlafaxina. Las afinidades comparativas de los IRSN para el SERT y el NET se describen en la Tabla I.

- *Venlafaxina*: tiene aproximadamente 30 veces mayor selectividad para la inhibición de la recaptación de 5-HT en comparación con la inhibición de la recaptación de NE. Se requieren dosis de 150 mg/día o superiores para una inhibición adecuada de la recaptación de NE. Además, se ha demostrado que dosis superiores a 300 mg/día pueden inhibir la recaptación de dopamina (DA) (5). La venlafaxina fue el primer antidepresivo IRSN autorizado en España (año 1995). Está indicada en el tratamiento de episodios depresivos mayores (TDM), trastorno de ansiedad generalizada (TAG), trastorno de ansiedad social, trastorno de pánico (con o sin agorafobia) y prevención de recurrencias de episodios depresivos mayores (7). Aunque no tiene indicación en ficha técnica en el tratamiento del dolor neuropático, ha demostrado eficacia en la neuropatía periférica diabética (NPD), la cual se extrapoló a otros síndromes de dolor neuropático (8,9). En un estudio aleatorizado controlado con placebo de 6 semanas con venlafaxina de liberación prolongada (LP) en el tratamiento de la NPD, la venlafaxina LP fue superior al placebo a dosis de 150-225 mg/día, mientras que 75 mg/día no fue diferente al placebo. Los autores concluyeron que el número necesario para tratar (NNT) para la reducción del 50 % de la intensidad del dolor con venlafaxina LP 150-225 mg era de 4,5 a la semana 6 (9). La venlafaxina también se estudió en 13 pacientes con dolor neuropático postmastectomía por cáncer de mama durante 10 semanas (10). No hubo diferencias significativas en el alivio del dolor en comparación con el placebo, pero es importante señalar que la venlafaxina empleada fue a dosis de 37,5 y 75 mg, las cuales habían demostrado que no eran diferentes del placebo en estudios previos (9,10). La venlafaxina también se ha evaluado en pacientes con dolor neuropático inducido por quimioterapia, particularmente con oxaliplatino y taxanos, pero la evidencia que apoya su eficacia es poco concluyente (11,12). La venlafaxina se metaboliza en O-desmetilvenlafaxina a través del citocromo P450 (CYP) 2D6, que es más selectivo para NE en comparación con el fármaco original (13). Es importante considerar los diferentes fenotipos del CYP2D6 y el correspondiente impacto en la respuesta a la venlafaxina.

TABLA I
AFINIDADES DE UNIÓN DE LOS INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN SEROTONINA Y NORADRENALINA a

		Venlafaxina	Duloxetina	Desvenlafaxina
Afinidad (K_i , nmol/l)	SERT	$7,8 \pm 0,28$	$0,07 \pm 0,01$	$40,2 \pm 1,6$
	NET	1.920 ± 158	$1,17 \pm 0,11$	$558,4 \pm 121,6$
Inhibición de la recaptación (IC50)	SERT	145 ± 18	$3,7 \pm 1,1$	$47,3 \pm 19,4$
	NET	1.420 ± 240	20 ± 6	$531,3 \pm 113,0$
Proporción aproximada de selectividad 5-HT/NE b		30:1	10:1	14:1

SERT, transportador de serotonina; NET, transportador de noradrenalina.

a Los valores se basan en estudios *in vitro* de transportadores de monoaminas en humanos.

b Relación de selectividad 5-HT/NE: basada en la relación de valores de IC50.

(Tomado de cita bibliográfica 6)

Por ejemplo, si un paciente no responde a la venlafaxina, una consideración es que puede ser un metabolizador pobre del CYP2D6 y puede tener una mejor respuesta a la desvenlafaxina (13).

- **Desvenlafaxina:** es el metabolito activo comercialmente disponible de la venlafaxina, aproximadamente 14 veces más selectivo para inhibir la recaptación de 5-HT comparado con NE. También tiene baja afinidad por los receptores colinérgicos muscarínicos, y alfa-adrenérgicos en el sistema nervioso central (13). Está indicado en el tratamiento del TDM en adultos (14). Al igual que la venlafaxina, no tiene indicación en dolor neuropático, aunque existe publicado un ensayo clínico aleatorizado con desvenlafaxina en NPD. Se trata de un estudio de seguridad y eficacia de 13 semanas de duración a dosis fija y controlado con placebo en 412 pacientes. Las dosis de desvenlafaxina fueron 50, 100, 200 o 400 mg/día. En la semana 13, el cambio medio en la puntuación del dolor fue significativamente mayor en comparación con el placebo con desvenlafaxina 200 mg y 400 mg/día. El porcentaje de pacientes con una reducción del 50 % o más del valor inicial en la puntuación del dolor fue del 26 % para el grupo placebo y varió del 32 al 37 % para los grupos de desvenlafaxina, aunque no se alcanzó significación estadística (15).
- **Duloxetina:** tiene aproximadamente 10 veces mayor selectividad para la inhibición de la recaptación de 5-HT sobre la inhibición de la recaptación de NE. Está indicada en el tratamiento del TDM, en dolor neuropático periférico diabético y en el TAG (16). La FDA (*Food and Drug Administration*) también autorizó el empleo de este fármaco en fibromialgia y dolor músculo-esquelético crónico. Dosis de 30-60 mg/día han demostrado eficacia en todas sus indicaciones. Sin embargo, la dosis máxima diaria para el dolor es de 60 mg en comparación con 120 mg para la depresión y ansiedad. La dosis diana para el dolor neuropático en la mayoría de los pacientes es de 60 mg, pero se han estudiado dosis de hasta 120 mg repartidas

en dos tomas. Así, una revisión de la Cochrane, que incluyó 18 estudios y más de 4.000 pacientes, encontró que duloxetina 60 mg/día presentaba un NNT de 5 en NPD y un NNT de 8 en fibromialgia para lograr una reducción del dolor ≥ 50 % durante 12 semanas (17). La duloxetina se metaboliza a través de CYP2D6 y CYP1A2 en metabolitos inactivos. El tabaquismo, que aumenta la expresión del CYP1A2, se asoció con una disminución del 30 % en la concentración de duloxetina, en comparación con los pacientes no fumadores. Sin embargo, en la ficha técnica no se recomienda ajuste de dosis en los pacientes fumadores (16).

En conclusión, los IRSN son ampliamente utilizados en diversas condiciones psiquiátricas y síndromes de dolor neuropático, siendo agentes de primera línea en el tratamiento de este tipo de dolor, como así se recoge en algunas guías de práctica clínica (18). Las indicaciones varían según los diferentes fármacos, y es importante considerar las diferencias farmacológicas para una adecuada selección del agente. La selectividad variable para 5-HT y NE entre los IRSN puede ayudar a explicar la dosificación terapéutica requerida para el dolor neuropático, así como la dosis relacionada con los efectos adversos. Es importante, por tanto, entender las diferencias farmacológicas entre los IRSN, además de los datos de los ensayos clínicos, para la toma de decisiones terapéuticas adecuadas.

CONFLICTO DE INTERESES

Hemos tenido en cuenta las instrucciones, las responsabilidades éticas, cumplimos los requisitos de autoría y declaramos la no existencia de conflicto de intereses.

A. Alcántara Montero y A. González Curado

Unidad del Dolor. Hospital Don Benito-Villanueva de la Serena. Don Benito, Badajoz

Correspondencia: Antonio Alcántara Montero
a.alcantara.montero@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB, Jensen TS. Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2005;96(6):399-409.
2. Holmes A, Christelis N, Arnold C. Depression and chronic pain. *Med J Aust* 2013;199(6 Suppl.):S17-20.
3. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD005454.
4. Sansone RA, Sansone LA. Serotonin norepinephrine reuptake inhibitors: a pharmacological comparison. *Innov Clin Neurosci* 2014;11(3-4):37-42.
5. Bymaster FP, Dreshfield-Ahmad LJ, Threlkeld PG, Shaw JL, Thompson L, Nelson DL, et al. Comparative affinity of duloxetine and venlafaxine for serotonin and norepinephrine transporters in vitro and in vivo, human serotonin receptor subtypes, and other neuronal receptors. *Neuropsychopharmacology* 2001;25(6):871-80.
6. Raouf M, Glogowski AJ, Bettinger JJ, Fudin J. Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors and the influence of binding affinity (K_i) on analgesia. *J Clin Pharm Ther* 2017;42(4):513-7. DOI: 10.1111/jcpt.12534.
7. Venlafaxina MedP EU-FT [Internet] [consultado el 17 de mayo de 2017]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/62401/FT_62401.pdf
8. Grothe DR, Scheckner B, Albano D. Treatment of pain syndromes with venlafaxine. *Pharmacotherapy* 2004;24(5):621-9.
9. Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR, Lei D. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double blind, placebo controlled study. *Pain* 2004;110(3):697-706.
10. Tasmuth T, Härtel B, Kalso E. Venlafaxine in neuropathic pain following treatment of breast cancer. *Eur J Pain* 2002;6(1):17-24.
11. Durand JP, Deplanque G, Montheil V, Gornet JM, Scotte F, Mir O, et al. Efficacy of venlafaxine for the prevention and relief of oxaliplatin-induced acute neurotoxicity: Efficacy of venlafaxine for the prevention and relief of oxaliplatin-induced acute neurotoxicity: results of EFFOX, a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Ann Oncol* 2012;23(1):200-5. DOI: 10.1093/annonc/mdr045.
12. Zimmerman C, Atherton PJ, Pachman D, Seisler D, Wagner-Johnston N, Dakhil S, et al. MC11C4: a pilot randomized, placebo-controlled, double-blind study of venlafaxine to prevent oxaliplatin-induced neuropathy. *Support Care Cancer* 2016;24(3):1071-8. DOI: 10.1007/s00520-015-2876-5.
13. Alcántara-Montero A, González Curado A. Utilidad de desvenlafaxina en dolor crónico. *Rev Soc Esp Dolor* 2016;23(5):256-9. DOI: 10.20986/resed.2016.3448/2016.
14. Desvenlafaxina MedP EU-FT [Internet] [consultado el 17 de mayo de 2017]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/75560/FT_75560.pdf
15. Allen R, Sharma U, Barlas S. Clinical experience with desvenlafaxine in treatment of pain associated with diabetic peripheral neuropathy. *J Pain Res* 2014;7:339-51. DOI: 10.2147/JPR.S55682.
16. Duloxetina MedP EU-FT [Internet] [consultado el 17 de mayo de 2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000573/WC500058157.pdf
17. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(1):CD007115. DOI: 10.1002/14651858.CD007115.pub3.
18. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015;14(2):162-73. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70251-0.