



## **¿Podremos, a través de la piel, modificar la evolución del dolor neuropático?**

*Can we modify the evolution of neuropathic pain through the skin?*

C. Pérez Hernández

*Jefe de la Unidad del Dolor. Hospital Universitario de La Princesa. Hospital Sanitas la Zarzuela. Madrid, España*

Pensar y escribir un *Avances en Dolor* siempre es un reto, del mismo modo que pensar en cómo podemos modificar o prevenir el dolor también lo es. Inicialmente pensé en revisar, a raíz de un par de artículos del *Pain Physician*, sobre la prevención de la neuralgia postherpética mediante bloqueos interfaciales y radiofrecuencia de alta intensidad [1,2], y como estaba dando vueltas al dolor neuropático fui un paso más allá y me pregunté qué sabíamos sobre modificación de enfermedad, ya que desgraciadamente en las unidades de dolor los pacientes no llegan en fase temprana y la cronicidad es un hecho. Valorando estas premisas me parecieron relevantes algunos datos reportados en los últimos meses en un artículo de la revista *Frontiers Neurology* [3] y otro de la revista *Pain* [4], que llevaron a una muy recomendable editorial de Curatolo sobre modificación de enfermedad en dolor neuropático [5].

Sin duda, uno de los grandes retos a los que nos enfrentamos a diario en nuestras consultas es el dolor neuropático, y que hace que la mayoría de nuestros pacientes estén con polifarmacia y con resultados modestos (según la encuesta publicada en este año en la *RESED* del Grupo de Trabajo de Dolor Neuropático) [6]. Creo que a todos nosotros nos preocupa, y a la vez nos sorprende, la disparidad de resultados entre un paciente y otro con un tratamiento, y que frecuentemente ante misma patología y misma sintomatología no conseguimos obtener una similitud de resultados. Por si esto fuese poco, la mayoría de los tratamientos que empleamos han demostrado nula capacidad en cambiar el devenir de la enfermedad. Quizás la única excepción a esta premisa sea la capsaicina tópica a altas concentraciones (8 %, 179 mg). Y en este sentido creo que es pertinente poner de relevancia estos dos estudios

publicados muy recientemente que explican los mecanismos fisiopatológicos por los que la capsaicina al 8 % aplicada tópicamente puede revertir el curso del dolor de la enfermedad. Estos dos estudios han sido publicados por grupos distintos y con targets y resultados diferentes. De este modo, el grupo alemán [4] aborda la importancia de los nociceptores peptidérgicos y su capacidad de vasodilatación en la respuesta clínica a la capsaicina al 8 %. Los pacientes con dolor neuropático tienen un aumento de las fibras nociceptoras peptidérgicas y de su función. Estas fibras expresan TRPV1 de manera importante. Además, la densidad de fibras nerviosas peptidérgicas se correlacionaba con la intensidad del dolor. Los nociceptores peptidérgicos son TRPV1-positivos y participan en la vasodilatación neurogénica refleja del axón mediada por la liberación del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP). Sendel y cols. valoran la importancia de estos nociceptores peptidérgicos mediante un estudio unicéntrico, exploratorio, no intervencionista, que estudia la respuesta de 23 pacientes a la capsaicina al 8 % frente a 21 sujetos sin enfermedad que actúan de control; en ambos grupos miden la respuesta vasodilatadora neurogénica (mediada por nociceptores peptidérgicos) con tecnología láser (*functional LAsER-Speckle-Contrast Analysis-fLASCA*) y QST. En su estudio los pacientes que tienen mayor respuesta vasodilatadora tienen más analgesia y, además, esta se liga a la regeneración de las fibras peptidérgicas, que ocurre a las 4 semanas, abriendo la puerta a la repetición del tratamiento a partir de este momento. Y justificando la necesidad de repetir la aplicación de un nuevo parche a pesar de esta modificación de la enfermedad por dos factores, uno la progresión de la enfermedad (como en

la neuropatía diabética o en la neuropatía por quimioterapia) y dos en las neuropatías no progresivas (ej. la postherpética o la postquirúrgica) porque las fibras sanas regeneradas aún podrían verse afectadas por el entorno de las fibras nerviosas dañadas circundantes dentro de la lesión nerviosa parcial. La otra aportación del estudio es la descripción de valores altos de umbral de dolor mecánico (MPT), que es un parámetro del QST que evalúa la función de la fibra A-delta y la hiperalgesia por pinchazo, como predictores de vasodilatación neurogénica (mediada por los nociceptores peptidérgicos y respondedores a capsaicina). Las grandes sombras de este estudio son, además de ser unicéntrico y de un tamaño muestral pequeño, que los pacientes tenían bajas intensidades de dolor, que eran un grupo heterogéneo de patologías y que la respuesta a la capsaicina fue modesta, además de que desconocemos la concomitancia con otros tratamientos. Sin embargo, pone de relevancia que quizás, como comenta Curolato en su editorial (5), sea necesario replantear la necesidad de repetir tratamiento con capsaicina al 8 % más precozmente, en una ventana de tiempo que habitualmente no valoramos (las 4 semanas) o podríamos incluso repetir de manera precoz para lograr un mayor número de fibras que se degenerasen y regenerasen posteriormente.

De mayor importancia me parece el segundo artículo que en este mismo sentido publica el grupo inglés con respecto a la capacidad de la capsaicina a altas concentraciones de revertir la neuropatía diabética y, por lo tanto, actuar como un fármaco modificador de la enfermedad (3). Es nuevamente un estudio pequeño (de 50 pacientes randomizados con neuropatía diabética dolorosa y 25 de control con neuropatía diabética no dolorosa) y unicéntrico y con una pérdida de pacientes en el brazo de tratamiento sin parche de capsaicina importante. Pero a pesar de ello, la metodología y el análisis de las variables clínicas es riguroso siguiendo la línea de estudios previos publicados por el mismo grupo en otras patologías de dolor neuropático (la neuropatía inducida por quimioterapia y la neuropatía por frío sin congelación) (7,8). El objetivo principal es ver el mecanismo de acción de la capsaicina al 8 % en la neuropatía diabética mediante diferentes variables clínicas, QST y biopsia de piel. En una fase inicial, a todos los pacientes se les realiza un QST y una biopsia de piel con marcadores inmunohistoquímicos. Dentro de los 50 pacientes del estudio se les aleatoriza a recibir tratamiento estándar de neuropatía diabética dolorosa (NDD) o tratamiento estándar de NDD + parche de capsaicina al 8 %. El grupo control son 25 pacientes con neuropatía diabética diagnosticada, pero sin dolor, y se les realizan los mismos test y se aplica parche que capsaicina al 8 % (sin más tratamiento para poli-neuropatía). En un pequeño subgrupo de pacientes se mide también la vasodilatación refleja del axón (la que depende de la vasodilatación neurógena de las fibras peptidérgicas, como en el estudio de Sendel y cols.).

Los resultados en pacientes con neuropatía dolorosa son que el dolor y todas las variables clínicas mejoran significativamente en el grupo al que se añade capsaicina y que tanto el QST como la biopsia de piel recuperan densidad de fibras intraepidérmicas y subepidérmicas tendiendo a la normalidad, tanto en las peptidérgicas,

como en otras no peptidérgicas. Además, esta restauración de fibras se correlaciona con la analgesia, y en el caso de las peptidérgicas con la vasodilatación neurogénica medida por láser. El umbral de percepción al calor medido en el QST mejoró en los pacientes respondedores, lo que podría interpretarse como un factor predictivo de respuesta.

Como hándicap, y aunque en este estudio los pacientes tenían intensidades altas de dolor a pesar de llevar tratamiento para el mismo, el efecto global de la capsaicina es moderado, como en otros estudios. Sin embargo, sabemos que la respuesta analgésica es muy importante y/o prolongada en algunos pacientes y se piensa que esto es debido a que en fases iniciales la degeneración de los nociceptores producida con la capsaicina a altas concentraciones es como podar un árbol y la regeneración puede resultar en “ramas” sanas que podrían no necesitar una nueva poda o necesitarla muy distanciada en el tiempo.

Para mí, quizás el resultado más innovador de este estudio, y que confiere realmente un cambio en el abordaje de la neuropatía diabética, fue la recuperación de las fibras nerviosas vista en la biopsia de piel en los pacientes con neuropatía no dolorosa, lo cual nos estaría indicando un posible efecto protector que se lograría al invertir el declive natural de la densidad de fibras nerviosas, que ocurre en esta enfermedad, y podría mejorar la percepción sensorial del calor y la vasodilatación axón-reflejo. La implicación clínica es clara, teniendo en cuenta la progresión de la neuropatía diabética a pie diabético con las implicaciones que ello conlleva en la salud de las personas con diabetes.

Por lo tanto, y a modo de conclusión, llegan nuevos tiempos para los tratamientos tópicos, que podrían implicar una capacidad modificador de la enfermedad, aunque en este momento no tenemos respuestas claras de por qué en unos pacientes esto sucede así y en otros no, ni predictores de eficacia que permitan seleccionar un fenotipo de paciente respondedor. Del mismo modo, no sabemos si el foco está en un tipo de nociceptor o más probablemente sea en diferentes dianas, de las cuales solo estamos abordando algunas, pero que probablemente como nos explican Lowi y cols. en su excelente artículo existan muchas más, entre otras todas las inmunológicas, que probablemente en un futuro nos permitan hacer un tratamiento más sistémico a través de las vías tóxicas de las patologías que cursan con neuropatía (9).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Zhang E, Fei Y, Xu L, Huang B, Yao M. Effect of Repeated High-voltage Long-duration Pulsed Radiofrequency on Herpetic Neuralgia. *Pain Physician*. 2022;25(7):E1047-E1055.
2. Abdelwahab EH, Hodeib AA, Marof HM, Fattooh NH, Afandy ME. Ultrasound-Guided Erector Spinae Block Versus Ultrasound-Guided Thoracic Paravertebral Block for Pain Relief in Patients With Acute Thoracic Herpes Zoster: A Randomized Controlled Trial. *Pain Physician*. 2022;25(7):E977-E985.
3. Anand P, Privitera R, Donatien P, Fadavi H, Tesfaye S, Bravis V, et al. Reversing painful and non-painful diabetic neuropathy with the capsaicin 8% patch: Clinical evidence for pain relief and restoration of function via nerve fiber regene-

- ration. *Front Neurol.* 2022;13:998904. DOI: 10.3389/fneur.2022.998904.
4. Sendel M, Dunst A, Forstenpointner J, Hüllemann P, Baron R. Capsaicin treatment in neuropathic pain: axon reflex vasodilatation after 4 weeks correlates with pain reduction. *Pain.* 2022. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000002735.
  5. Curatolo M. Pain relief after topical capsaicin: does it result from nociceptor degeneration or regeneration? *Pain.* 2022. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000002734.
  6. Serrano Afonso, AA, Navarro Síguero A, Paramés Mosquera E, Ochoa Mazarro D, Gálvez Mateos R, Pérez Hernández C. Hábitos de prescripción para el abordaje del dolor neuropático en España: resultados de la encuesta del grupo de trabajo de dolor neuropático de la Sociedad Española del Dolor. *Rev Soc Esp Dolor.* 2021;28(3):137-47. DOI: 10.20986/resed.2021.3911/2021. DOI: 10.20986/resed.2021.3911/2021.
  7. Anand P, Elsafta E, Privitera R, Naidoo K, Yiangou Y, Donatien P, et al. Rational treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy with capsaicin 8% patch: from pain relief towards disease modification. *J Pain Res.* 2019;12:2039-52. DOI: 10.2147/JPR.S213912.
  8. Anand P, Privitera R, Donatien P, Misra VP, Woods DR. Capsaicin 8% Patch Treatment in Non-Freezing Cold Injury: Evidence for Pain Relief and Nerve Regeneration. *Front Neurol.* 2021;12:722875. DOI: 10.3389/fneur.2021.722875.
  9. Lowy DB, Makker PGS, Moalem-Taylor G. Cutaneous Neuroimmune Interactions in Peripheral Neuropathic Pain States. *Front Immunol.* 2021;12:660203. DOI: 10.3389/fimmu.2021.660203.