

Síndrome Cognitivo Doloroso: Descripción Clínica y Experiencia de Tratamiento con Gabapentin

E Torrealba F1 y P García M1.

1. Clínica de Memoria y Trastornos Cognoscitivos. Servicio de Neurología del Centro Médico Docente La Trinidad.

Resumen

El presente trabajo tiene como objetivo describir las conductas similares a dolor en pacientes con demencia y demostrar que se trata de un trastorno cognitivo debido a una disfunción en los mecanismos cerebrales de regulación del dolor y, por lo tanto, tratable con un neuromodulador. **Introducción:** Aunque han sido descritos diversos síndromes relacionados con el procesamiento cognitivo del dolor, como consecuencia de lesiones cerebrales en áreas específicas, los estudios en demencias sólo han sido dirigidos a la investigación del umbral y la tolerancia. Sin embargo, existen diversas manifestaciones similares a dolor en algunos pacientes con demencia, lo cual no ha sido reportado previamente. **Métodos:** Se presenta un estudio descriptivo transversal de una serie de casos. Se seleccionaron 14 de 27 residentes en un centro geriátrico, con diagnóstico de demencia según criterios de DSM-IV y NINCDS-ADRDA. 6 presentaron conductas similares a dolor sin estímulos nociceptivos evidentes. Se utilizó una escala analógica para dolor con dibujos de caras (FPS), tanto por los pacientes como por el cuidador, antes y después del tratamiento con Gabapentin. **Resultados:** Los puntajes en FPS mostraron diversos patrones perceptivos del dolor y disminuyeron en los pacientes tratados. **Conclusión:** Las conductas similares a dolor en pacientes con demencia se ajustaron a un modelo cognitivo y el Gabapentin fue efectivo para disminuir su intensidad.

Palabras Clave: Demencia, Alzheimer, Trastornos cognitivos, Dolor, Gabapentin.

Abstract

To demonstrate that like-pain behaviour in demented patient is a cognitive disorder following dysfunction in cerebral mechanisms of pain regulation and therefore treatable with a neuromodulator. **Background:** although various syndromes of cerebral processing of information about pain following to brain lesions in specific areas has been described, studies in demented patients has just been focused on both tolerance and threshold. However, there are several like-pain behaviors in some demented patients, specially in late stages that have not been reported previously. **Methods:** A transversal descriptive study of a clinical series is shown. 14 out of 27 patients from a geriatric center which fulfilled both DSM-IV and NINCDS-ADRDA dementia criteria and 6 out of these 14 which showed like-pain behaviours, without any noxious stimulus and one caregiver in charge of all these patients. A Facial Pain Scale (FPS) was asked to both patient and caregiver before and after treatment with Gabapentin. **Results:** scores

in FPS showed various perceptive patterns for pain and fell down in patients treated with Gabapentin. **Conclusion:** Like-pain behaviours in demented patients fitted into a cognitive pattern and Gabapentin was effective in release them.

Key Words: Dementia, Alzheimer, Cognitive disorder, Pain, Gabapentin.

Introducción

El dolor, según la *International Association for the Study of Pain (IASP)*, es «una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con una lesión tisular real o potencial, o que se describe como ocasionada por dicha lesión»(1). Es el síntoma más frecuente de enfermedad. Casi todas las enfermedades muestran el dolor como síntoma en alguna de sus etapas.

Una gran proporción de las neuronas nociceptivas medulares envían sus axones a centros supraespinales, bulbares y talámicos. La mayor parte de la información nociceptiva se transmite por vías cruzadas ascendentes, tradicionalmente se consideran los fascículos espino-talámico, espino-reticular y espino-mesencefálico; pero la mayoría de las vías espinales ascendentes contienen axones de neuronas nociceptivas. La integración de los componentes sensoriales, discriminativos y afectivos del dolor requieren de la participación del tálamo, los núcleos diencefálicos subtalámicos y la corteza cerebral(2). El componente discriminativo-sensorial está mediado fundamentalmente por el complejo ventrobasal del tálamo y por la corteza somatosensorial. El componente afectivo está mediado por los núcleos talámicos mediales y zonas corticales multimodales, especialmente la corteza supraorbitaria de las regiones prefrontales(3,4,5).

Las alteraciones del procesamiento de la información nociceptiva han sido asociadas a lesiones cerebrales en áreas específicas. Sin embargo, en la literatura revisada, no hemos encontrado referencias a lesiones difusas, como es el caso de las demencias. Los estudios realizados en este tipo de pacientes han sido enfocados en el umbral y la tolerancia al dolor(6,7), pero no a los aspectos cognitivos de éste. En nuestra práctica clínica, observamos 32 pacientes con demencias de diversas etiologías, quienes mostraban conductas que habitualmente son asociadas a estimulación nociceptiva. Estos pacientes presentaban las siguientes características, ya sea en forma aislada o en combinación: Manifestación verbal de dolor sin localización anatómica; dolor con localización anatómica, más frecuentemente en extremidades, sin asociación a una noxa; dolor intenso como respuesta a estímulos habitualmente no dolorosos; entre éstos, un grupo de pacientes mostraba manifestaciones conductuales de gran intensidad, negando inmediatamente sentir algún dolor. 15 de estos pacientes fueron tratados con Gabapentin, en dosis de 300 a 900 mg diarios y los resultados fueron evaluados mediante la impresión subjetiva de cambio, tanto por los cuidadores como por los médicos tratantes. Todos los sujetos presentaron mejoría.

El Gabapentin es un neuromodulador, cuyo mecanismo de acción principal se debe a la interacción en la subunidad alfa2 de los receptores de ácido gamma-aminobutírico (GABA) de los canales de calcio voltaje dependiente del tipo L(8); puede aumentar los niveles de GABA y disminuir los de glutamato(9,10), entre otras acciones. Ha sido utilizado en el tratamiento de epilepsias(11-13), dolor neuropático(14,15) y ciertas manifestaciones psiquiátricas(16,17,18), particularmente en trastornos bipolares(17,18).

Los estudios llevados a cabo tanto en animales de experimentación como con imágenes cerebrales funcionales muestran que el Gabapentin actúa en diversas áreas cerebrales, entre ellas el hipocampo y el sistema mesolímbico, las cuales juegan un papel determinante en las manifestaciones neurocognitivas de las demencias(19,20).

El presente trabajo es un estudio descriptivo transversal, cuyo objetivo es demostrar que las conductas similares a dolor en pacientes con demencia corresponden a un trastorno cognitivo como consecuencia de una disfunción en los mecanismos cerebrales de la regulación del dolor y que pueden ser tratadas con Gabapentin.

Materiales y métodos

Sujetos

El estudio se llevó a cabo en un centro geriátrico de Caracas (Venezuela) con una población de 27 residentes ancianos. 14 de estos sujetos llenaron los criterios para el diagnóstico de demencia(21,22) y, finalmente, 6 fueron seleccionados de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión propuestos. Los pacientes fueron evaluados mediante un examen médico general y neurológico. Se realizaron: una prueba breve del estado mental: "Minimental State Examination" (MMSE)(23); una escala funcional: "Blessed Dementia Rating Scale" (BDRS)(24); una escala de severidad de la demencia: "Global Dementia Scale" (GDS)(25); una escala analógica de severidad de los síntomas y/o signos medidos como percepción de dolor: "Facial Pain Scale" (FPS), aplicada en situación pretratamiento y a las 48 horas de tratamiento con 300 mg/día de Gabapentin, al Cuidador (FPSC) y a los Pacientes capaces de colaborar (FPSP).

Criterios de inclusión

Fueron incluidos los sujetos que llenaron los criterios de demencia establecidos en el DSM-IV y NINCDS-ADRDA; puntaje menor o igual a 21 puntos en el MMSE; con manifestaciones conductuales o verbales de dolor, con o sin localización anatómica, sin una causa médica o traumática demostrable, con duración de al menos 30 días para el momento del examen. Para ser incluidos en este estudio los familiares debieron firmar un consentimiento.

Criterios de exclusión

Pacientes con alteraciones cognitivas asociadas a otras enfermedades mentales, tales como: retardo mental, epilepsia o esquizofrenia; pacientes con polineuropatías de cualquier etiología; pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus; traumatismos o lesiones locales asociadas temporal y/o topográficamente a los síntomas o conductas similares a dolor; sospecha de delirium; pacientes con medicamentos que mostraran alguna asociación temporal con las conductas evaluadas.

Resultados

En la [tabla 1](#) se muestra un resumen de las características de la muestra estudiada, antes del tratamiento con Gabapentin.

Tabla 1: Datos descriptivos de la muestra sin tratamiento

Caso	Edad (años)	Dx	MMSE	BDRS	FPSP	FPSC
1	75	DV	7	17	10	6
2	87	DM	10	15.5	0	10
3	80	DTA	0	14.5	8	4
4	86	DTA	0	15.5	2	10
5	68	DV	15	12	2	2
6	89	DTA	NC	16	NC	6

Dx: Diagnóstico.

MMSE: MiniMental Status Examination.

BDRS: Blessed Dementia Rating Scale.

FPSP: Facial Pain Scale, valor aportado por el Paciente.

FPSC: Facial Pain Scale, valor aportado por el Cuidador.

NC: No colabora.

Caso 1: hombre de 75 años. Demencia Vasculare (DV). Facies de dolor, quejidos frecuentes, habla acerca de dolor. Localiza el dolor en forma variable: cuello, región lumbar, frente y, más frecuentemente, en los testículos.

Caso 2: mujer de 87 años. Demencia Mixta (DM): Demencia Tipo Alzheimer (DTA) + DV. Facies de dolor, sin localización anatómica.

Caso 3: mujer de 80 años. DTA. Facies de dolor, localiza el dolor en la cabeza, piernas y brazos; adicionalmente, quejas de frío excesivo aún vistiendo ropa abrigada.

Caso 4: mujer de 86 años. DTA. Facies de dolor, grita en las tardes casi diariamente, no localiza.

Caso 5: mujer de 68 años. DV. Facies de dolor, en ocasiones llora, algunas veces localiza el dolor en las piernas.

Caso 6: mujer de 89 años. DTA. Facies de dolor permanente. Quejidos frecuentes, sin localización anatómica

El tratamiento con Gabapentin sólo fue autorizado para 3 pacientes. Los resultados se muestran en la [tabla 2](#). La cuidadora reportó somnolencia diurna en dos pacientes y erupción cutánea en uno.

Tabla 2: Resultados antes y después de Gabapentin

Caso	FPSP(1)	FPSC(1)	FPSP(2)	FPSC(2)
1	10	6	0	0

2	0	10	NA	NA
3	8	4	2	0
4	2	10	NC	2
5	2	2	NA	NA
6	NC	6	NA	NA

Dx: Diagnóstico.

MMSE: Minimental Status Examination.

BDRS: Blessed Dementia Rating Scale.

FPSP: Facial Pain Scale, valor aportado por el Paciente.

FPSC: Facial Pain Scale, valor aportado por el Cuidador.

NC: No colabora.

NA: Tratamiento no autorizado por familiares.

(1): Condiciones iniciales.

(2): Después del tratamiento con Gabapentin.

Discusión

El dolor puede ser modulado a nivel periférico, medular o cerebral, gracias a la participación de complejos mecanismos neuronales, que pueden facilitar o inhibir su transmisión(5,26). Las estructuras supraespinales que han sido relacionadas a la modulación del dolor son: la sustancia gris periacueductal (SGPA), el bulbo rostral ventromedial (VRVM), el tegmento pontino dorsolateral y las láminas superficiales del asta dorsal. Los aspectos afectivos del dolor son, al menos en parte, modulados por las vías espinoreticulares, que también conducen el dolor difuso de los tejidos profundos; haciendo conexiones difusas a través del tallo cerebral y tálamo, hasta llegar al sistema límbico y lóbulos frontales(4).

La participación de estas últimas estructuras refuerza nuestro planteamiento de hacer un abordaje del dolor desde un punto de vista cognitivo, ya que ellas son puntos críticos para la traslación activa, repetición, almacenamiento y evocación, involucrando aspectos de la experiencia que requieren pensamiento y memoria(27). Aunque el dolor en pacientes con demencia ha sido estudiado por varios autores, las investigaciones han estado enfocadas en el umbral y tolerancia(6,7), mientras que las alteraciones en el procesamiento cognitivo de la información dolorosa sólo han sido reportada para lesiones focales(28,29). En el presente trabajo se describen estos fenómenos cognitivos para la información nociceptiva en pacientes con lesiones difusas, lo cual no ha sido reportado en la literatura consultada. La presencia de conductas similares a dolor sin que haya percepción del mismo (caso 2), o que la propia percepción de daño del paciente sea superior a lo evidenciado por el cuidador (casos 1 y 3) son consistentes con la noción de doble disociación de las conductas similares a dolor, como función cognitiva, cuya alteración hemos denominado síndrome cognitivo doloroso. Las desconexiones progresivas entre diferentes sistemas funcionales cerebrales y la reorganización de los

mapas sensitivos y motores pueden ser la fuente de estos hallazgos, como ha sido descrito en trastornos cognitivos por lesiones específicas(30,31).

Aunque el tratamiento con Gabapentin fue posible sólo en tres pacientes, fue efectivo en todos ellos. Por lo tanto, ésta puede ser una manera racional de tratamiento para aquellos pacientes con demencia que muestran esta forma específica de agitación, mejorando la calidad de vida, tanto de ellos como la de los familiares y cuidadores. Una posible explicación para la efectividad del tratamiento con Gabapentin es su efecto en hipocampo y sistema mesolímbico(32).

Serán necesarios otros estudios controlados, con muestras más grandes, para demostrar la efectividad del Gabapentin en el tratamiento de este tipo de trastorno, así como también el estudio con neuroimágenes, convencionales y funcionales, para determinar las áreas funcionales críticas para tales manifestaciones.

Agradecimientos

A los pacientes que participaron en este estudio. Al personal que labora en el Centro Geriátrico El Logro, en especial al Dr. Álvaro Villegas y la Sra. Lourdes. Al Dr. Douglas Urbina, de SINAPSIS, por sus valiosas observaciones.

Referencias BIBLIOGRÁFICAS

1. Core Curriculum for Professional Education in Pain. Field HL (ed). Seattle: IASP Press. 1995; 1-8.
2. Adams R, Victor M y Ropper A. Dolor. En: Adams R, Victor M and Ropper A, editores. Principios de Neurología. 6 ed. México: Mc Grow-Hill Interamericana Editores. 1999; 115-133.
3. Falconer MA. Relief of Intractable Pain of Organic Origin by Frontal Lobotomy. Res. Publ. Ass. Nerv. Ment. Dis. 1948; 27: 706-714.
4. Talbot JD, Marret S, Evans AC, et al. Multiple representations of pain in human cerebral cortex. Science 1991; 251: 1355-1358.
5. Fera M. Neuroquímica funcional del dolor. En: Aliaga L, Baños JE, Barutell C, et al (eds). Tratamiento del dolor: teoría y práctica. Barcelona, MCR. 1995: 27-40.
6. Poster FL, Malhorta KM, Wolf CM, et al. Dementia and response to pain in the elderly. Pain 1996; 68: 413-21.
7. Benedetti F, Vighetti S, Ricco C, et al. Pain threshold and tolerance in Alzheimer's disease. Pain. 1999; 80: 377-82.
8. Taylor CP, Gee NS, Su TZ et al. A summary of Mechanistic Hypotheses of Gabapentin pharmacology. Epilepsy Res. 1998; 29: 233-249.

9. White HS. Comparative anticonvulsant and mechanistic profile of the established and newer antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 1990; 40: S2-S10.
10. Kelly K.M. Gabapentin. *Antiepileptic Mechanism of Action*. *Neuropsychobiol*. 1998; 38: 139-144.
11. Crawford P, Ghaidai E, Lane R, et al. Gabapentin as an Antiepileptic Drug in Man. *J Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1987: 682-6.
12. Chadwick DW, Anhut H, Greiner MJ, et al. A double-blind trial of gabapentin monotherapy for newly diagnosed partial seizures. *Neurology* 1998; 51: 1282-8.
13. Handford A, Treiman DM. Prolonged Efficacy and Tolerability of Gabapentin in an add-on open-label study. *Epilepsy* 1993; 34(Suppl 6): 109.
14. Rowbotham M, Harden N, Stacey B, et al. Gabapentin for the Treatment of Postherpetic Neuralgia. *JAMA* 1998; 280: 1837-1842.
15. Backonja M, Beydown A, Edwards KR, et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with Diabetes Mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280 (21): 1831-1836.
16. Pollack MH, Mathew J, Scott EL. Gabapentin as a Potential Treatment for Anxiety Disorders (letter). *Am J Psychiatry* 1998; 155: 992-3.
17. Frye M, Ketter T, Kimbrell T, et al. A Placebo-Controlled Study of Lamotrigine and Gabapentin Monotherapy in Refractory Mood Disorders. *J of Clinical Psychopharmacology* 2000; 20: 607-614.
18. Pande AC, Crockatt JG, Janney CA, et al. Gabapentin in Bipolar Disorder: a Placebo-Controlled Trial of Adjunctive Therapy. *Bipolar Disord*. 2000; 2: 249-55.
19. Squire LR. Declarative and no declarative memory: multiple brain systems supporting learning and memory. *J Cognitive Neuroscience*. 1992; 99: 195-231.
20. Rogers J, Morrison JH. Quantitative morphology and regional and laminar distributions of senile plaques in Alzheimer's disease. *J Neurosci*. 1985; 5: 2801-2808.
21. The American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
22. McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al: Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of the Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984; 34: 939-944.

23. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental State. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975; 12: 189-198.
24. Blessed G, Tomlinson BE, Roth M. The association between quantitative measures of dementia and of senile changes in grey matter of elderly subjects. *Br. J. Psychiatr.* 1968; 114: 797-811.
25. Reisberg B, Ferris SH, De Leon MJ, Crook T. The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. *American Journal of Psychiatry.* 1982; 139: 11364-1139.
26. Dickenson AH. NMDA receptor antagonists as analgesics. En: Fields HL, Liebeskind JC (eds). *Pharmacological approaches to the treatment of chronic pain: new concepts and critical issues. Progress in pain research and management*, Seattle: IASP Press. 1994: 1: 173-87.
27. Kolb, B. *Fundamentals of Human Neuropsychology*. San Francisco: W.H. Freeman & Co, 1984.
28. Hecaen H, Ajuriaguerra J. Asymbolie a la douleur, etude anatomoclinique. *Rev Neurol* 1950; 83: 300.
29. Schider P, Stengel E. Asymbolia for pain. *Arch Neurol Psychiatry.* 1931; 25: 598.
30. Geshwind N. Disconnexion syndromes in animals and man. *Brain.* 1965; 88: 237-294.
31. Berthier M, Starkstein S, Leiguarda R. Asymbolia for pain: A Sensory-Lymbic Disconnexion Síndrome. *Ann Neurol.* 1988; 24: 3-9.
32. Pugley TA, Whetzel SZ and Dooley DJ. Reduction of 3,3-diamino pyridine induced biogenic amine synthesis and release in rat brain by Gabapentin. *Psychopharmacology.* 1998; 137: 74-80.