



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Vol. 38. No. 4 Octubre-Diciembre 2015
 pp 264-276

Recomendaciones de práctica clínica para el manejo del dolor neuropático: Grupo de interés en dolor neuropático de la Asociación Mexicana para el Estudio y Tratamiento del Dolor

Dr. Alfredo Covarrubias-Gómez,* Dr. Uriah M Guevara-López,** Dr. Carlos Cantú-Brito,***

Dr. Eduardo Nuche-Cabrera,**** Dr. Jorge A. Guajardo-Rosas,*****

Grupo de consenso para el desarrollo de las recomendaciones de práctica clínica para el manejo del dolor neuropático*****

* Departamento de Medicina del Dolor del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán», Distrito Federal, México.

** Dirección de Investigación y Postgrado de la Universidad Benito Juárez de Oaxaca (UABJO), Oaxaca, México.

*** Departamento de Neurología y Psiquiatría del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán», Distrito Federal, México.

**** Asociación Mexicana para el Estudio y Tratamiento del Dolor (AMETD).

***** Departamento de Medicina del Dolor del Instituto Nacional de Cancerología, Distrito Federal, México.

Solicitud de sobretiros:

Dr. Alfredo Covarrubias-Gómez

Departamento de Medicina del Dolor y Paliativa, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán».

Vasco de Quiroga Núm. 15, Col. Sección XVI, 14000, Tlalpan, Distrito Federal, México.

Tel: (+52-55) 5487-0900, ext. 5011

E-mail: alfredocov@yahoo.com

Web: www.covarrubias-gomez.org

Recibido para publicación: 05-08-15

Aceptado para publicación: 30-09-15

Este artículo puede ser consultado en versión completa en
<http://www.medigraphic.com/rma>

RESUMEN

El dolor neuropático (DN) es una entidad heterogénea con una sintomatología diversa. Pese a las controversias existentes en relación a su definición y clasificación que dificultan conocer su epidemiología, se ha estimado que una elevada proporción de pacientes son portadoras de este problema médico. Por ello, se conformó un grupo de consenso con la finalidad de realizar una revisión de recomendaciones médicas que faciliten la toma de decisiones y el abordaje terapéutico del mismo. Se efectuaron tres sesiones de trabajo en las cuales se evaluaron las evidencias médicas científicas sobre el diagnóstico y tratamiento de diversas condiciones generadoras de DN.

Palabras clave: Dolor neuropático, parámetros de práctica, neuralgia postherpética, neuralgia trigeminal, neuropatía diabética.

SUMMARY

Neuropathic pain (NP) is a heterogeneous condition with diverse symptomatology. Despite the controversies regarding its definition and classification, which difficult a proper documentation of its epidemiology, it has been estimated that the large number of people will suffer this painful condition. Using that consideration a task force was created to reevaluate and propose recommendations which might facilitate the decision making about the diagnose and therapeutic approach for this kind of pain. A search of medical literature was made in different databases. We conducted three work sessions where the diagnosis and treatment of painful neuropathic diseases were discussed.

Key words: Neuropathic pain, practice guidelines, postherpetic neuralgia, trigeminal neuralgia, diabetic neuropathy.

***** Grupo de consenso para el desarrollo de los parámetros de práctica para el manejo del dolor neuropático.

Nombre	Especialidad	Estado
Angélica A Landín-Alanís	Medicina del Dolor	Aguascalientes
José A Córdova-Domínguez	Medicina del Dolor	Chiapas
Karla I Baca-Morales	Medicina del Dolor	Chihuahua
Sandra J De Lara-González	Medicina del Dolor	Coahuila
Edurne Austrich-Senosian	Psiquiatría	Distrito Federal
Teresa Catalán-Serrano	Medicina del Dolor	Distrito Federal
Ignacio Devesa-Gutiérrez	Rehabilitador Físico	Distrito Federal
Guillermo García-Ramos	Neurología	Distrito Federal
Sandra P Gaspar-Carrillo	Medicina del Dolor	Distrito Federal
Jorge R Hernández-Santos	Medicina del Dolor	Distrito Federal
Joel Sagoya-Ramírez	Medicina del Dolor	Estado de México
Rubén Franco-Navalos	Neurocirugía	Guanajuato
Carlos J Monroy-Álvarez	Medicina del Dolor	Guerrero
Salvador Esparza-Martínez	Neurocirugía	Jalisco
Norma Llamas-Peregrina	Oncología Pediátrica	Jalisco
Gerardo Rodríguez	Medicina del Dolor	Jalisco
Antonia G Alcorta-Garza	Medicina del Dolor	Nuevo León
Uriah M Guevara-López	Medicina del Dolor	Oaxaca
César Alatamirano-Alcocer	Neurocirugía	Querétaro
Alma L Sandoval-Caro	Medicina del Dolor	Sinaloa
Alfredo Covarrubias-Gómez	Medicina del Dolor	Tlaxcala
Eduardo Nuche-Cabrera	Medicina del Dolor	Tlaxcala
José L González-García	Medicina del Dolor	Veracruz
Rodrigo A Pavón-Sánchez	Medicina del Dolor	Yucatán
Latinoamérica		
Nombre	Especialidad	País
José Cuéllar-Núñez	Neurofisiólogo	Bolivia
Carlos Navarrete-Maldonado	Neurólogo	Chile
Julio Vázquez	Medicina del Dolor	Costa Rica
Roberto Rodríguez-Miranda	Medicina del Dolor	Costa Rica
Miguel Pasquel	Endocrinología	Ecuador
Gladis Z Ramos del Cid	Medicina del Dolor	Guatemala
Gerardo Alí-Reyes	Neurología	Nicaragua
Oscar A. Vidal-Padilla	Neurólogo	Perú
Eka Pérez-Franco	Medicina del Dolor	Panamá

INTRODUCCIÓN

La Asociación Mexicana para el Estudio y Tratamiento del Dolor (AMETD) nace en 1981 como una respuesta mexicana al movimiento internacional sobre Medicina del Dolor generado por John J. Bonica en la década de

los setenta. La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP, por sus siglas en inglés) surge de tal movimiento y la AMETD se integra a la misma en 1993 como el único capítulo mexicano. Ambas organizaciones agrupan a profesionales de la salud interesados en el estudio y tratamiento del dolor.

A nivel mundial se ha reconocido al dolor crónico como un problema de salud pública. Este síntoma afecta a un cuarto de la población mundial. En México no contamos con estadísticas precisas sobre la prevalencia del dolor crónico; sin embargo, se estima que 28 millones de personas lo padecen. Con información recolectada de las clínicas del dolor del Distrito Federal se identifica que 60% de los afectados presenta dolor neuropático⁽¹⁾.

Dada la prevalencia del dolor crónico de origen neuropático en la población mundial, la IASP propuso al 2015 como el año internacional contra ese tipo de dolor, y en consecuencia el Grupo de Interés de su capítulo mexicano se fijo el objetivo de realizar una serie de recomendaciones de práctica clínica para el manejo de dicha eventualidad dolorosa. La finalidad de tal acción es proporcionar al clínico una herramientas capaz de ayudar en el establecimiento diagnóstico y promover una intervención terapéutica correcta, oportuna y fundamentada en la evidencia. Para ello, la AMETD integró un grupo de consenso conformado por diversos médicos especialistas, con el objetivo de analizar y actualizar los parámetros de práctica clínica existentes para el manejo del dolor neuropático⁽²⁾.

DEFINICIONES

Definición operativa de las recomendaciones de práctica clínica (NE. IV)

Se trata de una propuesta de los Institutos Nacionales de Salud de la Unión Americana (NIH) desarrollada durante la década de los noventa. En ella se establece que las «recomendaciones de práctica clínica» o «parámetros de práctica» son una serie de sugerencias basadas en la evidencia disponible acerca del abordaje diagnóstico o terapéutico de una enfermedad o grupo de enfermedades. La finalidad de estos documentos, generados por un grupo de expertos en la materia y líderes de opinión, es la de asistir al médico en la toma de decisiones sobre una condición de salud determinada o específica.

Tales recomendaciones pueden ser aceptadas, modificadas o rechazadas, de acuerdo con recursos disponibles, necesidades o preferencias del clínico. De igual forma, es necesario puntualizar que estas guías o recomendaciones no pueden ser consideradas como absolutas, sino que más bien son flexibles y resumen la evidencia disponible. Consecuentemente, su empleo no garantiza en forma categórica un resultado benéfico específico, ya que depende de las condiciones clínicas de cada individuo y de la habilidad diagnóstica del médico que las usa. Finalmente, es imprescindible considerar que dada la evolución continua de la tecnología y el conocimiento médico es indispensable la actualización periódica de tales recomendaciones⁽²⁾.

Definición de dolor (NE. IV)

La IASP define al dolor como una experiencia sensorial y emocional desagradable, la cual se encuentra asociada a daño tisular, ya sea real, potencial o descrita en términos de dicho daño⁽²⁾.

Definición de dolor neuropático (DN) (NE. IV)

En las últimas décadas, la información científica acerca de este tipo de dolor ha ido en aumento. Como resultado de ello, diversos grupos internacionales lo han definido como «aquel causado por una lesión directa o enfermedad que afecta el sistema somatosensorial»⁽³⁾. Considerando al sistema somatosensorial como «aquellas redes neuronales encargadas de llevar la información de estímulos sensoriales (térmicos, táctiles, proprioceptivos y dolorosos) de la periferia hacia el cerebro». En el cuadro I se definen los términos que se utilizan comúnmente en este tipo de dolor⁽²⁾.

PROPÓSITO DE LOS PARÁMETROS DE PRÁCTICA

- a) Proponer una serie de recomendaciones consensuadas y basadas en la evidencia existente, con la finalidad de asistir al médico en la toma de decisiones⁽²⁾.
- b) Proporcionar al paciente con dolor un manejo analgésico eficaz, seguro y que conserve su funcionalidad tanto física como sicológica⁽²⁾.
- c) Educar a los pacientes y a sus familiares acerca de la importancia que tiene su participación en el tratamiento activo del dolor, para establecer conjuntamente los objetivos esperados de la terapéutica⁽²⁾.
- d) Sugerir estrategias que eviten en lo posible: (i) la presentación de potenciales secuelas, (ii) hospitalizaciones prolongadas a consecuencia de este síntoma, y (iii) la ocurrencia de efectos deletéreos asociados a la terapéutica analgésica⁽²⁾.

MÉTODO

Se convocó a un grupo de consenso con el objetivo de actualizar las recomendaciones sobre el manejo del dolor neuropático realizadas en el 2006. La metodología utilizada siguió los mismos principios, ampliando la búsqueda de literatura disponible al 2013, y se generaron una serie de recomendaciones basadas en la documentación orientada a la evaluación y el tratamiento del DN (Cuadro II)⁽²⁾.

RECOMENDACIONES PARTICULARES

Recomendaciones durante la atención en salud (NE. IV)

Consideramos conveniente que el clínico reconozca lo siguiente: (i) en la mayoría de los casos el tratamiento del

dolor neuropático sólo es sintomático, (ii) en pocos casos la mejoría se acerca al 100%, y (iii) se considera aceptable una reducción del dolor cercana al 50%⁽³⁾. Se recomienda informar al paciente sobre la efectividad terapéutica esperada con la finalidad de no crear falsas expectativas y lograr una adecuada adherencia al tratamiento.

Definición del DN con base en grupos de interés (NE. IV)

Dolor neuropático por cáncer

La definición de DN por cáncer en niños y adultos no difiere de la realizada anteriormente. En esta población, el DN está asociado a: (i) al cáncer (infiltración, compresión, síndrome para-neoplásico, eventos traumáticos, infecciosos, iatrogénicos, y otras), (ii) a la terapia antineoplásica (cirugía, quimioterapia, radioterapia), o (iii) causas diferentes al cáncer (diabetes mellitus, lumbalgia crónica, neuralgia post-herpética, artritis reumatoide, etc.)⁽³⁾.

Dolor neuropático en pediatría

La definición del DN en niños no es diferente a la adoptada por este grupo de consenso. La frecuencia de DN en el niño es diferente a la observada en población adulta. El DN en niños puede ser consecuencia de: (i) neuralgia postherpética, (ii) neuralgia trigeminal, (iii) radiculopatías, (iv) dolor de miembro fantasma (amputación por traumatismos o cáncer), (v) síndrome doloroso regional complejo, (vi) neuropatías degenerativas y/o autoinmunes (Guillan-Barré, Fabry, y otros), (vii) neuropatías de tipo infeccioso (HIV, otras), (viii) originadas por fármacos (antineoplásicos, antirretrovirales, antibióticos, otros), (ix) postquirúrgicas, y (x) otras⁽⁴⁾.

Clasificación operativa del DN (NE. IV)

Encontramos en la literatura diversas formas de clasificar al DN⁽²⁾. Proponemos una clasificación con fundamento en otras

recomendaciones internacionales tomando como referencia el abordaje mecanicista (Cuadro III)^(5,6).

ABORDAJE DEL ENFERMO CON DN

Evaluación del dolor (NE. IV)

La evaluación del paciente debe incluir una historia clínica completa, documentando: (i) antecedentes nutricionales (alcoholismo, deficiencia de vitamina B), (ii) traumáticos (historia de quemaduras en niños, caídas, cirugías), (iii) enfermedades sistémicas con fondo autoinmune (LES, esclerodermia, vasculitis, artritis reumatoide), y (iv) otros que no se hayan considerado en estas entidades pero que tengan características comunes a las descritas en la definición del DN.

Aunado a esto sugerimos que el clínico documente antecedentes de dolores padecidos en la infancia (por ejemplo los cólicos del lactante), ya que éstos podrían ser un factor que condicione la presencia de DN en la edad adulta^(2,5-7).

Caracterización del dolor (NE. IV)

Se puede caracterizar al dolor de acuerdo a: (i) su temporalidad (agudo o crónico), (ii) localización y distribución (territorio anatómico afectado, irradiación dermatómica, esclerotómica o miotómica), (iii) severidad o intensidad (EVA o escala visual análoga, EVERA o escala verbal análoga, otras), (iv) características (quemante, ardoroso, frío-ardoroso, punzante, lacinante, piquetes, agujas, toque o descarga eléctrica, calambre, difuso, etc.), y (v) periodicidad (continuo, discontinuo, fluctuante, intermitente, paroxístico, etcétera)^(2,5-7).

La evaluación de la intensidad o severidad del dolor puede requerir diferentes escalas (tanto unidimensionales como multidimensionales). Se recomienda la utilización de escalas objetivas y reproducibles. Las sugeridas por este grupo de consenso son: (i) la escala visual análoga de 11 puntos (de

Cuadro I. Definiciones empleadas en los síntomas y signos asociados al dolor neuropático.

Término	Definición
Alodinia	Dolor producido por un estímulo que normalmente no es doloroso
Analgesia	Ausencia de dolor en presencia de un estímulo doloroso
Hiperalgesia	Un incremento en la respuesta ante un estímulo que generalmente es doloroso
Hiperestesia	Incremento de la sensibilidad ante un estímulo, excluyendo a los sentidos especiales
Hiperpatía	Es un síndrome caracterizado por una reacción dolorosa ante un estímulo, especialmente un estímulo repetitivo, así como por un incremento en el umbral
Hipoalgesia	Disminución del dolor ante un estímulo doloroso
Hipoestesia	Disminución de la sensibilidad ante la estimulación, excluyendo a los sentidos especiales
Disestesia	Sensación anormal displacentera, no necesariamente dolorosa, la cual puede ser espontánea o provocada por un estímulo externo
Parestesia	Sensación anormal no dolorosa, la cual puede ser espontánea o evocada

Modificado de: Jenssen TS, Gothrup H, Sindrup SH (Euro J Pharmacol 2001; 429: 1-11) y Merskey H (Pain 1986; S-3: 345-56).

0 a 10) (EVA), (ii) la escala verbal análoga de cinco puntos (ausencia de dolor, leve, moderado, fuerte y muy fuerte) (EVERA), (iii) la escala facial de Wong Baker (0 a 10) utilizada a partir de los 4 años, y (iv) la escala LLANTO (0 a 10) para neonatos y lactantes⁽²⁾.

Reporte y exploración física del DN (NE. IV)

La presencia de un síntoma positivo para DN no significa su confirmación y es conveniente considerar que no existe una correlación directa entre la intensidad del dolor y la

Cuadro II. Clasificación de la evidencia literaria.

Niveles de evidencia de acuerdo al tipo de artículos terapéuticos	Conversión de la evidencia a recomendaciones	Calidad de la evidencia	Fuerza de la evidencia y magnitud del beneficio
Nivel I Evidencia obtenida por medio de una revisión sistemática de los ensayos clínicos controlados relevantes (con metaanálisis cuando sea posible)	Nivel A Requiere de al menos un estudio de Nivel I o dos estudios Nivel II, bien diseñados	Buena La evidencia incluye los resultados consistentes de estudios bien diseñados y dirigidos en poblaciones representativas que directamente evalúan los efectos en los resultados en la salud	Clase A Se sugiere de manera importante proporcionar el tratamiento a pacientes elegibles. Existe evidencia de buena calidad, referente a que el beneficio es sustancialmente mayor que los posibles efectos adversos
Nivel II Evidencia obtenida de uno o más ensayos clínicos controlados aleatorizados que tengan un buen diseño metodológico	Nivel B Requiere de al menos un estudio de Nivel II o tres estudios Nivel III, con buen diseño metodológico	Suficiente La evidencia es suficiente para determinar los efectos en los resultados en la salud, pero la fuerza de la evidencia está limitada por: (1) el número, calidad, o consistencia de los estudios individuales, (2) la aplicación general en la práctica clínica rutinaria, o (3) la naturaleza indirecta de la evidencia en los resultados de salud	Clase B Se sugiere proporcionar el tratamiento a pacientes elegibles. La calidad de la evidencia encontrada es suficiente, referente a que el beneficio es mayor que los posibles efectos adversos
Nivel III Evidencia obtenida de ensayos clínicos no aleatorizados con un buen diseño metodológico, o bien, estudios de cohorte con un buen diseño metodológico, o bien, estudios analíticos de casos y controles, preferentemente multicéntricos o desarrollados en diferentes tiempos	Nivel C Requiere de al menos dos estudios consistentes Nivel III	Pobre La evidencia es insuficiente para evaluar los efectos en los resultados en la salud debido a un número limitado o poder de estudios, fallas importantes en su diseño o conducta, huecos en la cadena de evidencia, o falta de información sobre los resultados de salud importantes	Clase C No existe recomendación en contra de la administración del tratamiento, debido a que, pese a que existe evidencia suficiente sobre la eficiencia de éste, el beneficio y los efectos adversos se encuentran en balance, por lo que no puede recomendarse en la práctica clínica rutinaria
Nivel IV La opinión de expertos en la materia que tengan impacto de opinión y que emitan un juicio basados en su experiencia clínica, estudios descriptivos, o bien reportes generados por consensos de expertos en la materia			Clase D La recomendación es en contra del tratamiento ya que la evidencia es suficiente referente a que los posibles efectos adversos sobrepasan al beneficio
			Clase I La evidencia al momento es pobre o insuficiente para realizar una recomendación a favor o en contra de un tratamiento

Cuadro III. Clasificación del dolor neuropático.

Periférico	Neuropatías infecciosas/inflamatorias	HIV Herpes zoster Citomegalovirus Epstein Barr Lepra Neuroborreliosis Guillain-Barré Otras Diabetes mellitus Deficiencia de vitamina B Otras
	Neuropatías metabólicas	Alcohol Metales pesados Otras
	Neuropatías tóxicas	Quimioterapia Fenitoína Talidomida Antirretrovirales Metronidazol Anfotericina Óxido nitroso Otras
	Neuropatía por fármacos	Radiación Vibración Calor Otros
	Neuropatía por elementos físicos	Fracturas Amputaciones Perioperatorias Otras
	Neuropatías por trauma	Tumores Tunel del carpo Radiculopatías Otras
	Neuropatías por compresión nerviosa	Neuropatías de naturaleza incierta Lupus eritematoso sistémico Inflamatorias crónicas
	Neuropatías inmunológicas	Plexopatías Carcinomatosis Compresión medular
	Neuropatías por cáncer	Enfermedad de Fabry Amiloidosis heredada
	Neuropatías hereditarias	Esclerosis múltiple Enfermedad de Parkinson Enfermedad de la motoneurona Siringomielia
Centrales	Degenerativas	Accidente cerebro vascular isquémico Hemorragia cerebral (tálamo, putamen)
	Vasculares	Post-isquémica Post-radiación
	Mielopatías	Post-traumática Compresiva
	Inflamatorias	Aracnoiditis crónica Vasculitis

Modificada de: Barohn RJ, Pattern recognition approach to neuropathy and neuronopathy. Meeting Academy American Neurology, San Diego, 2013.

magnitud de la lesión⁽⁷⁾. Por otro lado, en el caso de que el paciente manifieste dolor insoportable que limite la anamnesis y la exploración física, se sugiere (de acuerdo con el criterio clínico) utilizar algún fármaco analgésico (en forma temporal) que permita llevar a cabo esta acción. Debe puntualizarse que el empleo de un analgésico con fines de «rescate» no exime al médico de una evaluación acuciosa que permita la atención urgente. Aunado a ello, y en todo caso, el médico debe mantener una actitud empática hacia el enfermo.

Durante la exploración física se debe tener en mente que dicha acción puede incrementar la sintomatología dolorosa, sugiriendo en todo momento una exploración gentil que no provoque dolor innecesario^(2,5-7). Se propone la realización de una evaluación neurológica que documente el estado: (i) mental, (ii) motor (tono, trofismo, fuerza y reflejo), (iii) sensitivo (fibras nerviosas delgadas: temperatura y pinchazo, fibras nerviosas gruesas: tacto, propiocepción y vibración), y (iv) de otros sistemas (esfínteres, equilibrio, pares craneales, otros)⁽⁵⁻⁷⁾. También se recomienda la elaboración de un mapa topográfico del dolor. No se debe olvidar que la exploración neurológica instrumentada requiere material desecharable. De igual forma, las técnicas exploratorias expuestas en el consenso anterior continúan teniendo validez (Cuadros IV y V)⁽²⁾.

Instrumentos para documentar el DN (NE. IV)

Existen diversos instrumentos creados para diferenciar al DN de otros tipos de dolor⁽⁸⁾. Un número limitado de estas escalas

están validadas al español. La conveniencia de utilizar instrumentos validados al castellano radica en que las diferencias de lenguaje pueden favorecer la obtención de resultados que conduzcan a errores diagnósticos y terapéuticos.

Entre los cuestionarios que utilizan información del interrogatorio se encuentran: (i) el «*Neuropathic Pain Questionnaire*» de 12 reactivos, (ii) el «*ID Pain*» con seis reactivos (validado al español), y (iii) el «*PainDETECT Questionnaire*» (PD-Q) de nueve reactivos (utilizado para la evaluación del componente neuropático de los sujetos con dolor de espalda baja)⁽⁸⁾.

Entre herramientas que además del interrogatorio emplean elementos de exploración neurológica destacan: (i) el «*Symptom Score Scale*» para neuropatía diabética, (ii) el «*Neuropathic Pain Scale*» (NPS), (iii) el «*Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs*» (LANSS) y validado al español, y (iv) el «*Douleur Neuropathique en 4 Questions*» (DN4) (validado al español)⁽⁸⁾.

Estudios paraclínicos en DN (se identificaron diversos NE)

No existen estudios diagnósticos para el DN (niños y adultos). Los estudios deben enfocarse en la identificación de la etiología. En el caso de **polineuropatía diabética dolorosa** (PND), el estudio metabólico es indispensable y debe incluir: (i) glicemia, (ii) HbA1c (hemoglobina glucosilada), (iii) perfil de lípidos, (iv) función renal, y (v) función tiroidea (NE. I-A. Suficiente-clase A). De igual forma, se sugiere efectuar velocidades de conducción nerviosa y electromio-

Cuadro IV. Síntomas y hallazgos en la exploración del dolor neuropático.

Síntoma/hallazgo	Estímulo	Manifestación clínica	Mecanismo
Hiperalgesia estática	Presión mecánica gentil	En el área de lesión (zona de hiperalgesia primaria)	Sensibilización de nociceptores-C
Hiperalgesia puntada	Estímulo Pinprick (pinchazo o piquete doloroso)	En el área de lesión y por fuera (zona primaria y secundaria)	Sensibilización de nociceptores-A-delta y sensibilización central
Hiperalgesia dinámica	Estímulo ligero con brocha	En el área de lesión y por fuera (zona primaria y secundaria)	Sensibilización central por disminución del voltaje de entrada por pérdida
Hiperalgesia al frío	Estímulo frío (acetona, alcohol)	Lesión del nervio, neuropatías y dolor central	Distribución central por pérdida del voltaje de entrada
Hiperalgesia al calor	Calor radiante	En el área de lesión (zona de hiperalgesia primaria)	Sensibilización de nociceptores-C
Dolor tipo wind-up (escalada)	Estímulo ligero con brocha o pin-prick > 3 Hz	Dolor evocado por un estímulo repetitivo alrededor del área de lesión	Sensibilización central con incremento en el voltaje de entrada
Hiperalgesia química	Capsaicina tópica o histamina tópica	Dolor evocado/comezón o vaso-dilatación	Sensibilización de receptores VR1/histamina mecanosensitivos
Mantenimiento simpático	Estímulo o bloqueo simpático	Presente en lesiones nerviosas	Hiperreactividad simpática

Modificado de: Jenssen TS, Gothrup H, Sindrup SH, Bach FW. The clinical picture of neuropathic pain. Euro J Pharmacol. 2001; 429: 1-11.

grafía en casos especiales (NE. II-B. Pobre-clase B). Algunos pacientes en este grupo pueden requerir la evaluación de un laboratorio enfocado al estudio de «fibras delgadas», por ejemplo: en caso de que la EMG fuera normal (NE. IV)⁽⁹⁾.

En el caso de la **neuralgia del trigémino** (NT) se recomienda realizar tomografía craneal computada (NE. II-B. Pobre-

clase B) o angiorresonancia de cráneo (NE. II-B. Pobre-clase B). Las radiografías simples de cráneo aportan información escasa e información inespecífica. Se sugiere la realización de potenciales evocados en este grupo de enfermos⁽¹⁰⁾.

El diagnóstico de la **neuralgia posherpética** (NPH) se basa principalmente en la historia clínica y la exploración

Cuadro V. Exploración física en el dolor neuropático.

Polineuropatía en diabetes mellitus	Propiocepción ⁽¹⁾	Propiocepción del pie disminuida, normal en la parte interior de la pierna
	Fuerza ⁽²⁾	Fuerza disminuida en el extensor <i>hallucis longus</i> ; debilidad plantar y en la dorsiflexión; atrofia de <i>extensor digitorum brevis</i>
	Diapasón ⁽³⁾	Disminuye la sensación de vibración (120 Hz) desde el pie hacia la meseta de la tibia
	Reflejos ⁽⁴⁾	No hay reflejo <i>aquíleo</i> , el reflejo <i>patelar</i> puede ser normal
	Hisopo de algodón ⁽⁵⁾	Hipoestesia táctil del pie a la parte alta de la tibia o pantorrilla
	Rodillo frío ⁽⁶⁾	Hipoestesia al frío (20 °C) del pie hacia la parte alta de la tibia o pantorrilla
	Rodillo caliente ⁽⁷⁾	Hipoestesia al calor (40 °C) del pie a la parte alta de la tibia o pantorrilla
	Imperdible (seguro de ropa) ⁽⁸⁾	Hipoalgesia a pinchazos, del pie a la parte alta de la tibia o pantorrilla
Neuralgia en herpes zoster	Hisopo de algodón ⁽¹⁾	Áreas mezcladas de alodinia mecánica dinámica e hipoestesia al tacto en los dermatomas afectados
	Rodillo frío ⁽²⁾	Áreas mezcladas de alodinia al frío (20 °C) y de hipoalgesia al frío en los dermatomas afectados
	Rodillo caliente ⁽³⁾	Hiperalgesia al calor (40 °C) en los dermatomas afectados
	Imperdible (seguro de ropa) ⁽⁴⁾	Áreas mezcladas de hiperalgesia a la punción mecánica e hipoalgesia mecánica en los dermatomas afectados
Neuralgia del trigémino	Diapasón ⁽¹⁾	Sensación de vibración normal en el sitio de dolor. Puede desencadenar dolor
	Propiocepción ⁽²⁾	Normal o ligeramente disminuida en el sitio de dolor
	Hisopo de algodón ⁽³⁾	Ligera hipoestesia o hiperestesia táctil en la distribución del nervio afectado. Puede desencadenar dolor
	Rodillo frío ⁽⁴⁾	Ligera hipoestesia o hiperestesia al frío (20 °C) en la distribución del nervio afectado. Generalmente sin relevancia clínica. Puede desencadenar dolor
	Rodillo caliente ⁽⁵⁾	Ligera hipoestesia o hiperestesia al calor (40 °C) en la distribución del nervio afectado. Generalmente sin relevancia clínica. Puede desencadenar dolor
	Imperdible (seguro de ropa) ⁽⁶⁾	Hipoalgesia o hiperalgesia mecánica en la distribución del nervio afectado. Puede desencadenar el evento doloroso

Nota: Los números entre paréntesis representan el orden en que se tiene que realizar la exploración. El siguiente cuadro es cortesía del Dr. Jordi Serra, de la Unidad de Dolor Neuropático en el Hospital General de Cataluña (Barcelona, España) y con modificaciones de los autores.

Cuadro VI. Escalones propuestos para el manejo del dolor neuropático.

Tratamiento	Estrategia
Primer escalón	1. Evalúe el dolor y establezca el diagnóstico de DN 2. Si esto no es posible o si tiene dudas, refiera a un especialista en dolor o a un neurólogo. 3. Establezca el tratamiento de la causa que origina el dolor
Segundo escalón	1. Se pueden utilizar inicialmente los siguientes grupos farmacológicos como "primera línea" (uno o ambos) 2. Antidepresivos, especialmente aminas secundarias (amitriptilina, nortriptilina, desimipramina) o inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y norepinefrina (duloxetina o velafaxina); y/o 3. Inhibidores del ligando alfa-2 de los canales de calcio (gabapentina o pregabalina) 4. La lidocaína tópica en parche al 5%, sola o en conjunto con los grupos de primera línea se considera como de primera línea en neuralgia postherpética o neuropatía focal
Tercer escalón	1. En caso de obtener un alivio sustancial del dolor (EVA \leq 3/10) con efectos adversos tolerables, se sugiere continuar con la terapéutica proporcionada 2. En caso de obtener un alivio parcial del dolor (EVA \geq 4/10) después del inicio de una titulación adecuada (3 a 8 semanas), agregar a la terapéutica otro fármaco de primera línea 3. En caso de un alivio inadecuado del dolor (< del 30%) con una dosis esperada para el alivio de una patología específica y después de una titulación adecuada (3 a 8 semanas), se recomienda cambiar a otra alternativa de primera línea
Cuarto escalón	1. Si las primeras líneas de tratamiento fallan, considere una segunda (opioides, canabinoides) o tercera línea terapéutica (agonistas alfa2-adrenérgicos) 2. En cualquier caso considere la posibilidad de utilizar algunos adyuvantes que permitan la disminución del consumo de opioides (capsaicina, nucleótidos, lacosamida) 3. Refiera a un especialista

Con información de: *Dworkin RH, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain*. 2007;132:237-251. **O'Connor AB, Dworkin RH. Treatment of neuropathic pain: an overview of recent guidelines. *Am J Med*. 2009;122(Suppl 10):S22-32. ***Finnerup NB, et al. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain*. 2005;118:289-305. ****Covarrubias-Gómez A. Entendiendo el dolor neuropático. Módulo 4: Tratamiento. Medcenter Educa. Curso On-line. 2010.

Cuadro VII. Número necesario para tratar identificado para diversos medicamentos utilizados en el tratamiento del dolor neuropático.

Fármaco	NNT	Observaciones
Antidepresivos	2 a 3.6	NNT como grupo
Amitriptilina	4.6	Sólo 38% de los enfermos observa beneficio (versus placebo)
Milnacipran	9	Sólo el 40% de los enfermos observa beneficio (versus placebo)
Antiepilépticos	*	No se encontró NNT grupal
Gabapentina	5.8	Riesgo de caídas
Pregabalina	3.3	Riesgo de caídas y edema de miembros pélvicos
Oxcarbacepina	6 a 6.1	Riesgo de hiponatremia, leucocitosis, e interacciones por inducción enzomática
Opioides	4 a 5.9	NNT como grupo
Tramadol	3.5 a 3.8	Un porcentaje de hipertensos presenta descontrol; en combinación con antidepresivos puede sumarse el riesgo de síndrome serotoninérgico
Otros grupos	*	No se encontró NNT grupal
Capsaicina tópica	6.6 a 8.8	Depende de la neuropatía estudiada. En el caso de la asociada a HIV el NNT fue de 5.8
Lacosamida	10 a 12	Se refiere mejoría del 30 al 50% de los pacientes. Los resultados son controversiales

Abreviaciones: NNT = número necesario para tratar (se refiere a la cantidad de personas que requieren una dosis establecida de un medicamento para que en las mismas circunstancias a uno le disminuya el síntoma evaluado en un 50%).

física. En los casos que no presentan lesiones dermatológicas o las que tienen una distribución atípica, se sugiere realizar una biopsia de piel, serología (VDRL, VIH) o inmunofluorescencia (NE. II-B. Pobre-clase B). Algunos enfermos requieren una punción lumbar para estimar la existencia del virus herpes en líquido cefalorraquídeo (LCR) (NE. IV)⁽¹¹⁾.

RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS.

Consideraciones generales (NE. IV)

En el contexto terapéutico se debe tener en consideración que: (i) el DN no tiene un tratamiento único y absoluto, (ii) los mejores acercamientos terapéuticos han logrado una mejoría hasta de un 50 a 60%, (iii) este dolor no responde a los AINE's, (iv) la respuesta del DN a los opiáceos es controversial (por ello no son considerados en el tratamiento de primera línea), (v) los antiepilepticos y antidepresivos son la primera elección terapéutica (no obstante, aún presentan ciertas limitaciones relacionadas con sus efectos adversos), (vi) las tendencias actuales consideran el abordaje multidisciplinario (farmacológico y el no-farmacológico) aunado a estrategias de educación.

Líneas de tratamiento (Cuadro VI)

Primera línea

Antidepresivos

El mecanismo de acción analgésica de los antidepresivos para el manejo del dolor neuropático aún no es del todo claro. En comparación con su efecto antidepresivo se ha propuesto que la analgesia se alcanza con dosis bajas y en forma rápida (en algunos días). El efecto antidepresivo puede tardar varias semanas (hasta seis en ciertos casos). Los antidepresivos recomendados son de tipo aminas secundarias (amitriptilina, nortriptilina, desimipramina) o inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y norepinefrina (duloxetina o venlafaxina) (Cuadro VII)⁽¹²⁻¹⁵⁾.

Sobre esta familia de fármacos el grupo de consenso puntualiza las siguientes consideraciones: (i) los antidepresivos tricíclicos son relativamente económicos (sin embargo, al momento no encontramos estudios fármaco-económicos de esta naturaleza realizados en el país), (ii) en general su posología generalmente contribuye a una mejor adherencia terapéutica (aunque esto no ha sido estudiado en población mexicana), (iii) el abandono terapéutico se relaciona con sus efectos adversos (sedación, efectos anticolinérgicos, hipotensión ortostática), (iv) debemos recordar que algunos de los antidepresivos tricíclicos no son recomendados en población geriátrica (criterios de Beers), y (iv) es conveniente tener precauciones al administrar este grupo en enfermos

con comorbilidades cardíacas, glaucoma, y/o hiperplasia prostática.

Antiepilepticos

Los antiepilepticos se han utilizado en el manejo del DN desde la década de los sesenta. A la fecha, continúan siendo un grupo de primera línea en su tratamiento. Su eficacia analgésica se ha documentado en diversas entidades clínicas que generan DN (especialmente en neuropatía diabética y neuralgia del trigémino). En el contexto clínico se espera que proporcionen un alivio del dolor cercano al 50% (con excepción de la neuralgia del trigémino) (Cuadro VII)⁽¹²⁻¹⁵⁾.

Lidocaína tópica

La lidocaína tópica en parches al 5% se incluye como de primera línea en el tratamiento del dolor asociado a neuralgia postherpética que cursa con alodinia. Sobre ello no encontramos meta-análisis sobre su empleo en DN o para la condición específica en la que han sido recomendados. Evidencia de tipo **II-B-Pobre-clase C** sugiere que esta intervención disminuye el dolor en reposo y el movimiento en tal grupo de enfermos⁽¹²⁻¹⁵⁾.

Segunda línea

Antiepilepticos

Ya se han comentado diversas consideraciones sobre los antiepilepticos de primera línea para el manejo del DN. Sobre ellos cabe documentar la evidencia basada en metaanálisis para ser considerados de segunda línea. La oxcarbacepina ha sido motivo de estudio y se ha identificado una reducción de la sintomatología dolorosa del 30 al 50% de los sujetos a 16 semanas de tratamiento (superando significativamente al grupo placebo con una disminución de 1.4/10 puntos en la EVA). El NNT para ese medicamento es de 6 a 6.1. La evidencia con valproato sódico y ácido valpróico no es consistente para hacer una recomendación sobre su empleo en DN⁽¹²⁻¹⁵⁾.

Opioides

El uso de opioides para el manejo del dolor crónico no-maligno hasta el momento es controversial; sin embargo, existe evidencia de su utilidad para el alivio del dolor en diversos contextos (Cuadro VII)⁽¹²⁻¹⁵⁾.

Cannabinoides

Se ha documentado el papel de los cannabinoides en el tratamiento del dolor crónico y su potencial beneficio en el dolor

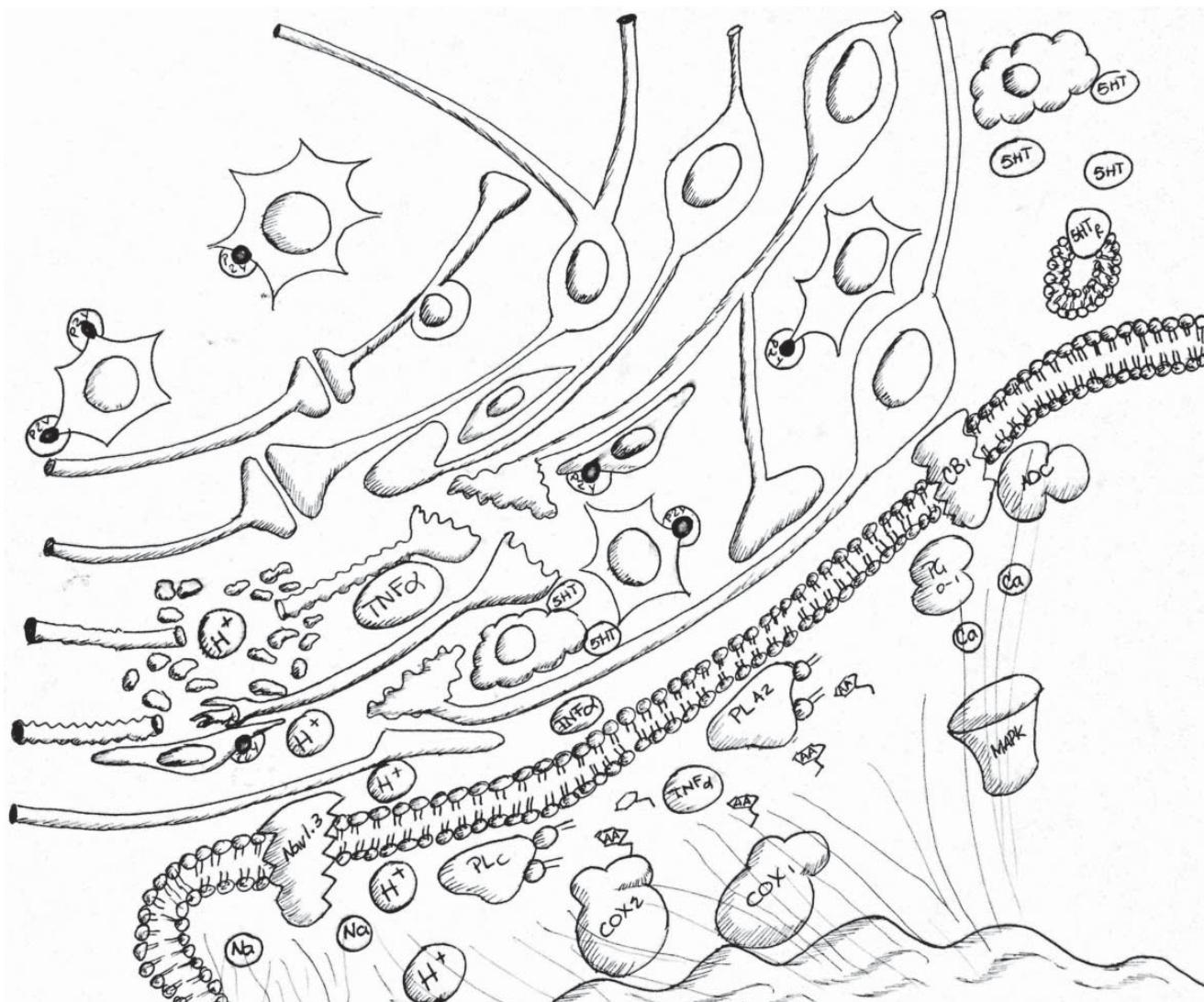


Figura 1. Los nucleótidos fosfatados del tipo de los ribonucleótidos en fechas recientes han llamado la atención por sus cualidades antineuríticas, posiblemente mediadas por los receptores P2 ($P2Y_{12}$) [Magni G, Ceruti S. The purinergic system and glial cells: emerging costars in nociception. *Biomed Res Int.* 2014;2014:495-789]. Estos receptores se han asociado a la respuesta inflamatoria y neuropática, y son estimulados por nucleótidos como la uridina bifosfato (UDP), la uridina trifosfato (UTP), y la UDP-glucosa [Ren LM, Zhang M, Yao SK, Zhu ZN. New targets for drug therapeutics: receptors for purines and pyrimidines. *Sheng Li Ke Xue Jin Zhan.* 2003;34(2):116-120]. Nucleótidos como uridina (UTP) y citidina (CMP) intervienen en el metabolismo de los glicolípidos (esfingomielina), de los azúcares (manosa-CMP/galactosa-UTP), del ácido araquidónico, entre otros (muchos de éstos relacionados con la nocicepción) [Kovács Z, Dobolyi A, Kékesi KA, Juhász G. 5'-nucleotidases, nucleosides and their distribution in the brain: pathological and therapeutic implications. *Curr Med Chem.* 2013;20(34):4217-4240]. En el caso de la citidina (5'-CDP-colina o citicolina) se ha documentado que incrementa la densidad de receptores de dopamina y que participa en las vías nicotínica y gabaérgica en modelos de dolor inflamatorio (efecto anti-hiperalgésico) [Bagdas D, Sonat FA, Hamurtekin E, Sonal S, Gurun MS. The antihyperalgesic effect of cytidine-5'-diphosphate-choline in neuropathic and inflammatory pain models. *Behav Pharmacol.* 2011;22(5-6):589-598]. Aunado a ello, presenta efectos anti-hiperalgésicos en modelos animales de neuropatía diabética [Kamei J, Ohsawa M, Miyata S, Endo K, Hayakawa H. Effects of cytidine 5'-diphosphocholine (CDP-choline) on the thermal nociceptive threshold in streptozotocin-induced diabetic mice. *Eur J Pharmacol.* 2008;598(1-3):32-6]. En el caso de la uridina al parecer mejora las velocidades de conducción nerviosa en sujetos con neuropatía diabética [Referencia: Gallai V, Mazzotta G, Montesi S, Sarchielli P, Del Gatto F. Effects of uridine in the treatment of diabetic neuropathy: an electrophysiological study. *Acta Neurol Scand.* 1992;86(1):3-7]. En ese sentido, estudios que contienen ambos nucleótidos (Nucleo-CMP) han documentado utilidad en el tratamiento de las neuropatías periféricas [Müller, D. Treatment of neuropathic pain syndromes. 2002].

de tipo neuropático. Algunos grupos los consideran como cuarta línea de tratamiento⁽¹²⁻¹⁵⁾.

Tercera línea

Alfa-2-agonistas

No se encuentran metaanálisis referentes a estos fármacos. Existe evidencia de tipo **II-B-Pobre-clase C** que sugiere su administración tópica o espinal para el tratamiento de DN. En el caso de clonidina tópica se ha documentado que disminuye la intensidad del dolor en polineuropatía diabética dolorosa (superando significativamente al grupo placebo con una disminución de 2.6/10 puntos en la EVA). Por otro lado, la administración neuroaxial de clonidina (intratecal) al parecer disminuye la intensidad del dolor⁽¹⁶⁾. Por el momento, la evidencia sobre estos fármacos para el tratamiento del DN es limitada.

Agonistas MNDA

Un estudio de tipo revisión sistemática sugiere que los resultados de los limitados estudios identificados son insuficientes para establecer la utilidad de este grupo en el tratamiento del DN. Se identificaron estudios con memantina oral y ketamina endovenosa sin resultados claros⁽¹⁷⁾. Por el momento, la evidencia sobre estos fármacos para el tratamiento del DN es limitada.

Otros fármacos documentados

Capsaicina tópica

Las cremas con capsaicina para aplicación tópica se emplean en el tratamiento del DN periférico. Su empleo cutáneo genera primeramente un incremento en la sensibilidad de la piel y posteriormente disminuye dicha sensibilidad. Su empleo crónico induce insensibilidad persistente reversible. Otra presentación es el parche al 8%, diseñado para evitar el desapego y promover la tolerabilidad. Los beneficios del parche se espera que duren 12 semanas (**I-A-Pobre-clase I**)^(18,19).

Nucleótidos (Figura 1)

Se ha propuesto que los ribonucleótidos (uridina y citidina) son efectivos para el tratamiento de diversos síndromes neurológicos periféricos. La evidencia al respecto, aunque escasa, sugiere la utilidad de estas sustancias en el manejo del dolor neurogénico. Sobre ello se ha propuesto que los nucleótidos aceleran la regeneración nerviosa y muscular, mejoran la recuperación de ejercicio exhaustivo, e inhiben la transmisión del dolor a nivel espinal (sensibilización

central). De igual forma se ha documentado que participan en la reorganización del citoesqueleto neuronal posterior a una lesión, tienen un efecto citoprotector contra la neurotoxicidad inducida por glutamato y por 1-methyl-4-phenylpyridinium (MPP+), y en modelos animales (ligadura del nervio ciático) su administración redujo en forma significativa la alodinia tactil (tipo **II-B-Suficiente-clase C**)⁽²⁰⁻²²⁾.

Lacosamida

Es un antiepileptico que recientemente ha llamado la atención en el tratamiento del DN y ha sido aprobada para el manejo de la polineuropatía diabética dolorosa por la FDA. Un metaanálisis sobre este fármaco reporta reducción de la sintomatología dolorosa del 30 al 50% de los sujetos, con una impresión de «suficiente mejoría» (Cuadro VII)⁽²³⁾.

Anestésicos locales sistémicos

Esta intervención, para el tratamiento del DN, ha sido realizada frecuentemente y poco documentada. A este respecto, los metaanálisis reportan una mejor analgesia en comparación con el placebo (lidocaína 5 mg/kg por vía endovenosa pasando de 30 a 60 minutos) (disminución de 1.1/10 puntos en la EVA)⁽²⁴⁾.

Tratamiento intervencionista en DN (NE. IV)

Se ha descrito que la administración de morfina por infusión espinal continua mediante bomba implantable puede beneficiar a sujetos con DN severo o refractario⁽²⁵⁾. De igual forma, la neuroestimulación del cordón espinal con electrodos al parecer proporciona alivio del DN del 50 a 60% de los pacientes con dolor neuropático en extremidades⁽²⁶⁾. Más aún, es posible que tal intervención sea beneficiosa en sujetos con dolor central posterior a EVC y dolor neuropático facial⁽²⁷⁾. El bloqueo simpático nervioso del ganglio estelar, la electroestimulación talámica o del área 4 de Brodman, la cordotomía anterolateral, la cingulotomía anterior bilateral esterostática, y la lesión en zona de entrada de la raíz dorsal (DREZ) han sido documentados; sin embargo, su ejecución requiere de alto nivel de entrenamiento y experiencia⁽²⁾.

Rehabilitación (NE. IV)

A pesar de que se han empleado diferentes modalidades de agentes físicos y técnicas para la rehabilitación de enfermos con DN, estas prácticas han sido insuficientemente estudiadas y tienen un nivel de evidencia bajo. No obstante, en la práctica diaria han mostrado su efectividad.

Valoración psiquiátrica (NE. IV)

La valoración psicológica no debe ser considerada como una terapia alternativa: debe integrarse como parte del manejo para el tratamiento de los pacientes con dolor

neuropático crónico^(28,29). El «distress» es una experiencia emocional desagradable, de naturaleza psicológica, social y espiritual, que se extiende en un continuo de sentimientos normales de vulnerabilidad tristeza y miedos, que han de ser tratados en grupos de apoyo e intervención psicoló-

gica y psicoterapias; incluye también problemas como el aislamiento social donde intervienen crisis espirituales o de creencias y problemas más graves como trastornos psiquiátricos que han de ser tratados por especialistas en psiquiatría⁽³⁰⁾.

REFERENCIAS

1. Covarrubias-Gómez A, Guevara-López U, Gutiérrez-Salmerón C, Betancourt-Sandoval JA, Córdova-Domínguez JA. Epidemiología del dolor crónico en México. *Rev Mex Anest.* 2010;33:207-213.
2. Guevara-López U, Covarrubias-Gómez A, García-Ramos G, Hernández-Jiménez S; Grupo de Consenso para el Manejo del Dolor Neuropático. Parámetros de práctica para el manejo del dolor Neuropático. *Rev Invest Clin.* 2006;58:126-138.
3. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology.* 2008;70:1630-1635.
4. Walco GA, Dworkin RH, Krane EJ, LeBel AA, Treede RD. Neuropathic pain in children: Special considerations. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(Suppl 1):S33-S41.
5. Dworkin RH. An overview of neuropathic pain: Syndromes, symptoms, signs, and several mechanisms. *Clin J Pain.* 2002;18:343-349.
6. Dworkin RH, Backonja MM, Rowbotham MC, Allen RR, Argoff CR, Bennett GJ, et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms and treatment recommendations. *Arch Neurol.* 2003;60:1524-1534.
7. Rassmussen PV, Sindrup SH, Jensen TS, Bach FW. Symptoms and signs in patient with suspected neuropathic pain. *Pain.* 2004;110:461-469.
8. Bennett MI, Attal N, Backonja MM, Baron R, Bouhassira D. Using screening tools to identify neuropathic pain. *Pain.* 2007;127:199-203.
9. Podwall D, Gooch C. Diabetic neuropathy: Clinical features, etiology and treatment. *Curr Neurol Neurosci.* 2004;4:55-61.
10. Hodaie M, Coello AF. Advances in the management of trigeminal neuralgia. *J Neurosurg Sci.* 2013;57:13-21.
11. Nalamachu S, Morley-Forster P. Diagnosing and managing postherpetic neuralgia. *Drugs Aging.* 2012;29:863-869.
12. Aguilera-Muñoz J, Arazaga-Cueta E, Carpio-Rodas A, Crump J, Díaz-Heredia J, Fernández CF, et al. Guías de práctica clínica dolor neuropático (II). *Rev Neurol.* 2005;40:303-316.
13. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain.* 2007;132:237-251.
14. O'Connor AB, Dworkin RH. Treatment of neuropathic pain: an overview of recent guidelines. *Am J Med.* 2009;122(Suppl 10):S22-S32.
15. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain.* 2005;118:289-305.
16. Uhle EI, Becker R, Gatscher S, Bertalanffy H. Continuous intrathecal clonidine administration for the treatment of neuropathic pain. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2000;75:167-175.
17. Collins S, Sigtermans MJ, Dahan A, Zuurmond WW, Perez RS. NMDA receptor antagonists for the treatment of neuropathic pain. *Pain Med.* 2010;11:1726-1742.
18. Derry S, Sven-Rice A, Cole P, Tan T, Moore RA. Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Feb 28; 2: CD007393.
19. Irving G, Backonja M, Rauck R, Webster LR, Tobias JK, Vanhove GF. NGX-4010, a capsaicin 8% dermal patch, administered alone or in combination with systemic neuropathic pain medications, reduces pain in patients with postherpetic neuralgia. *Clin J Pain.* 2012;28:101-107.
20. Gallai V, Mazzotta G, Montesi S, Sarchielli P, Del Gatto F. Effects of uridine in the treatment of diabetic neuropathy: an electrophysiological study. *Acta Neurol Scand.* 1992;86:3-7.
21. Okada M, Nakagawa T, Minami M, Satoh M. Analgesic effects of intrathecal administration of P2Y nucleotide receptor agonists UTP and UDP in normal and neuropathic pain model rats. *J Pharmacol Experiment Ther.* 2002;303:66-73.
22. Gella A, Martínez T, Lamarca A, Gutierrez C, Durany N, Casals N. A nucleotide-based drug protects against glutamate- and MMP(+)-induced neurotoxicity. *Neurosciences Med.* 2011;2:154-160.
23. Hearn L, Derry S, Moore RA. Lacosamide for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 2: CD009318.
24. Tremont-Lukats IW, Challapalli V, McNicol ED, Lau J, Carr DB. Systemic administration of local anesthetics to relieve neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg.* 2005;101:1738-1749.
25. Krames E. Implantable devices for pain control: spinal cord stimulation and intrathecal therapies. *Best Pract Res Clin Anesthesiol.* 2002;16:619-649.
26. Carter ML. Spinal cord stimulation in chronic pain: a review of the evidence. *Anaesth Intensive Care.* 2004;32:11-21.
27. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T; European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol.* 2010;17:1113-1123.
28. Attal N, Cruccu G, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T, et al; EFNS Task Force. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol.* 2006; 13: 1153-1169.
29. Moulton DE, Clark AJ. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: Consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manage.* 2007;12:13-21.
30. Turk DC, Audette J, et al. Assessment and Treatment of Psychosocial Comorbidities in Patients With Neuropathic Pain. *Mayo Clin Proc.* 2010;85:542-550.