

El Residente

REVISIÓN – OPINIÓN

Dolor neuropático: diagnóstico, mecanismos fisiopatológicos y tratamiento

Paulino Barragán Iglesias,* Claudia Cervantes Durán,* Geovanna N Quiñonez Bastidas,*
Vinicio Granados Soto*

RESUMEN. El dolor neuropático se desarrolla como resultado de lesiones o enfermedades que afectan al sistema nervioso somatosensorial, ya sea en la periferia o a nivel central. Algunos ejemplos de dolor neuropático incluyen la polineuropatía dolorosa, la neuralgia postherpética, dolor por cáncer, neuralgia del trigémino y el dolor posterior al accidente cerebrovascular, entre otros. Clínicamente, el dolor neuropático se caracteriza por dolor espontáneo continuo o punzante y respuestas de dolor amplificadas evocadas después de estímulos nocivos o inocuos. Los métodos para la detección y la evaluación se enfocan en la presencia y la calidad del dolor neuropático, mientras que la investigación básica permite la identificación de sus diferentes mecanismos fisiopatológicos. La evaluación clínica de los signos y síntomas puede ayudar a determinar cuáles son los mecanismos que están implicados en trastornos específicos del dolor neuropático. El manejo del dolor neuropático requiere un enfoque interdisciplinario, centrado en torno al tratamiento farmacológico. Una mejor comprensión del dolor neuropático y, en particular, de la traducción de los mecanismos fisiopatológicos en signos sensoriales dará lugar a un enfoque de tratamiento más eficaz y específico.

Palabras clave: Somatosensorial, dolor neuropático, diagnóstico, mecanismos, tratamiento.

ABSTRACT. Neuropathic pain develops as a result of lesions or disease affecting the somatosensory nervous system either in the periphery or centrally. Examples of neuropathic pain include painful polyneuropathy, postherpetic neuralgia, cancer pain, trigeminal neuralgia, and post-stroke pain, among others. Clinically, neuropathic pain is characterised by spontaneous ongoing or shooting pain and evoked amplified pain responses after noxious or non-noxious stimuli. Methods for screening and assessment focus on the presence and quality of neuropathic pain. While, basic research is enabling the identification of different pathophysiological mechanisms. Clinical assessment of symptoms and signs can help to determine which mechanisms are involved in specific neuropathic pain disorders. Management of neuropathic pain requires an interdisciplinary approach, centred around pharmacological treatment. A better understanding of neuropathic pain and, in particular, of the translation of pathophysiological mechanisms into sensory signs will lead to a more effective and specific mechanism-based treatment approach.

Key words: Somatosensory, neuropathic pain, diagnosis, mechanisms, treatment.

* Departamento de Farmacobiología, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados (CINVESTAV), Sede Sur. México, D.F.

Dirección para correspondencia:

Paulino Barragán Iglesias

Departamento de Farmacobiología CINVESTAV-IPN, Sede Sur,

Calzada de los Tenorios No. 235. Colonia Granjas Coapa, 14330 México, D.F.

Tel.: 5483 2868 Fax: 5483 2863 E-mail: vgranados@prodigy.net.mx.

Recibido: 3 de Julio del 2011

Aceptado con modificaciones: 1 de Agosto del 2011

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

Introducción

El dolor neuropático se produce por lesiones que alteran la estructura y función del sistema nervioso somatosensorial. Esta lesión produce respuestas de manera espontánea ante la estimulación nociva e inocua, resultando en amplificación patológica. El dolor es una expresión de plasticidad en el sistema nervioso y genera una serie de cambios que constituyen un estado de enfermedad. En este sentido, existen múltiples alteraciones distribuidas a través del sistema nervioso que contribuyen a los fenotipos del dolor. Estas alteraciones incluyen la generación ectópica de potenciales de acción, la facilitación y la desinhibición de la transmisión sináptica, la pérdida de la conectividad sináptica, la formación de nuevos circuitos sinápticos y las interacciones neuroinmunes. Aunque las lesiones neuronales son necesarias, no son suficientes para generar el dolor neuropático.

Por otra parte, los polimorfismos genéticos, el sexo y la edad influyen en el riesgo de desarrollar dolor persistente. En este sentido, el tratamiento tiene que pasar de la mera supresión de los síntomas a una estrategia de prevención de la plasticidad neuronal y la reducción del riesgo intrínseco.

La clasificación del dolor crónico abarca tres categorías: el dolor que depende de alguna enfermedad que afecta al tejido o provocado por daño (como en la osteoartritis), el dolor causado por enfermedad o daño del sistema somatosensorial (dolor neuropático) y la coexistencia de dolor nociceptivo y neuropático (dolor mixto).¹ Varios estímulos que afectan a los nervios periféricos o al sistema nervioso central pueden conducir a dolor neuropático. Los pacientes con dolor neuropático tienen percepciones sensoriales contradictorias, es decir, presentan dolor como un síntoma positivo dominante combinado con sensaciones reducidas como resultado de la lesión. Estas percepciones son únicas y no son experimentadas con anterioridad en los pacientes. Esta coexistencia de signos de hipersensibilidad e hiposensibilidad son comunes en desórdenes neurológicos, por ejemplo, cuando se genera temblor parkinsonia-

no después de la degeneración de la sustancia negra o cuando se desarrolla espasticidad después de daño en la médula espinal. Sin embargo, en contraste con estos disturbios motores, el dolor es un síntoma sensorial subjetivo no visible, difícil de medir y que involucra aspectos físicos, psicológicos y emocionales.

Las anormalidades sensoriales son hallazgos cruciales para diagnosticar correctamente el dolor neuropático o para distinguir éste de otros tipos de dolor. Los principales retos en el desarrollo de un enfoque integral dirigido al manejo del dolor neuropático incluyen el diagnóstico adecuado de la causa del dolor, la identificación del tipo de dolor, la evaluación de la importancia de sus diversos componentes y la determinación de un tratamiento adecuado.

Las investigaciones recientes de los mecanismos fisiopatológicos han revelado nuevos tratamientos, esquemas de clasificación, nuevas estrategias individualizadas de tratamiento y la aplicación de varias directrices internacionales para ayudar a mejorar la atención de los pacientes. Esta revisión proporciona una actualización sobre los acontecimientos recientes en la evaluación, herramientas de diagnóstico y tratamiento. Además, proporcionamos una breve reseña de los conceptos fisiopatológicos actuales subyacentes a los signos y síntomas del dolor neuropático.

Diagnóstico

Percepciones sensoriales anormales como herramienta clave de diagnóstico

La lesión de un nervio periférico sensorial o el daño a una vía somatosensorial central puede conducir a un déficit sensorial del territorio de inervación relacionado con el daño. Este déficit sensorial puede incluir una disminución en la percepción de estímulos mecánicos o vibratorios, que indica daño a las fibras aferentes de diámetro grande o a los tractos de la columna dorsal y una pérdida de percepción nociva y térmica, lo que indica el daño a las fibras aferentes de diámetro pequeño o al centro de procesamiento de las vías del dolor (por ejemplo, el tracto espino-

talámico). Las técnicas electrofisiológicas y las muestras de biopsia de nervios pueden ser útiles para ayudar a evaluar la disminución de la función neuronal y documentar la historia clínica de la neuropatía.

Para diagnosticar el dolor neuropático y distinguirlo del dolor nociceptivo se necesita analizar de manera exacta las anormalidades somatosensoriales. La mayoría de los pacientes con dolor neuropático tienen áreas de sensación anormal o hipersensibilidad en el sitio afectado, las cuales pueden ser adyacentes o combinadas con áreas de la piel que presentan déficit sensorial. Estos síntomas positivos son parestesias (sensaciones de hormigueo), dolor continuo espontáneo (no inducido por estímulos) y sensaciones de disparo (como una sensación de descarga eléctrica). Muchos pacientes con dolor neuropático tienen también dolor evocado (es decir, dolor e hipersensibilidad inducidas por estímulos). Los pacientes por lo general reportan hipersensibilidad mecánica y térmica. Se pueden distinguir dos tipos de hipersensibilidad. En primer lugar, se encuentra la alodinia que se define como el dolor en respuesta a un estímulo inocuo. En los casos de alodinia mecánica, incluso estímulos mecánicos suaves tales como una ligera flexión de cabellos puede evocar dolor severo. En segundo lugar, la hiperalgesia que se define como un dolor aumentado ante un estímulo nocivo. La sumación se refiere al empeoramiento progresivo del dolor provocado por estimulación repetida de estímulos levemente nocivos (por ejemplo, pinchazos). Con relación al dolor evocado por estímulos térmicos, la estimulación con frío y calor es aceptada ampliamente para medir la alodinia.

La investigación del dolor evocado por estímulos en un grupo de 1,236 pacientes con dolor neuropático indicó que el 49% de los pacientes con neuralgia postherpética y el 20% de todos los pacientes tenían alodinia mecánica.² La hiperalgesia a estímulos fríos se detectó en el 21% de los pacientes con neuralgia postherpética y la hiperalgesia térmica se encontró en aproximadamente el 25% de los pacientes con lesión nerviosa postraumática. La hiperalgesia ante un pinchazo se encontró en el 29% de todos los pacientes.³ En

otro estudio, la hiperalgesia al frío fue reportada en 20% de los pacientes con dolor central después de una lesión talámica.³ Por el contrario, en el estudio de Maier y colaboradores, para la polineuropatía dolorosa, la hiperalgesia mecánica se informó en sólo el 8.5% de los pacientes, alodinia mecánica en el 12% y la hiperalgesia térmica en 1.5-7%.

Las sensaciones reportadas pueden ser también informativas: el dolor neuropático se presenta a menudo como una sensación de ardor y/o disparo con cosquilleo inusual, sensaciones de hormigueo o sensaciones eléctricas (disestesias). A pesar de todas estas características, estos síntomas no están universalmente presentes en todos los pacientes ni indican absolutamente la presencia de dolor neuropático. Cuando todas estas características están presentes, el diagnóstico de dolor neuropático se hace más probable. Por lo tanto, es necesario documentar la historia del paciente y llevar a cabo un examen clínico para confirmar la presencia de dolor neuropático.

Evaluación de los signos sensoriales

Un examen estandarizado de los pacientes con dolor neuropático debe contener los siguientes componentes: tacto, pinchazo, presión, frío, calor, vibración y sumación temporal.⁴⁻⁶ Las respuestas deben ser calificadas como normales, disminuidas o aumentadas. El dolor evocado por estímulos se debe clasificar como hiperalgesia o alodinia y debe ser categorizado de acuerdo al carácter dinámico o estático del estímulo.⁷ Las sensaciones al tacto se pueden evaluar mediante la aplicación de algodón en la piel, la sensación de pinchazo como la respuesta ante un estímulo puntiagudo, el dolor profundo por la presión suave sobre el músculo y articulaciones y la sensación de frío o calor mediante la medición de la respuesta a un estímulo térmico (por ejemplo, objetos de metal que se mantienen a 20 o 40°C). La vibración puede ser ensayada determinando la respuesta a un resonador acústico. La sumación temporal anormal es el equivalente clínico de aumento de la actividad neuronal después de la estimulación nociva repetida de las fibras C

con una frecuencia de más de 0.3 Hz. Está generalmente aceptado que la evaluación debe llevarse a cabo en el área de máximo dolor al igual que en la zona contralateral. En trastornos neuropáticos, la distinción entre áreas primarias y secundarias corresponde a los tejidos que son inervados por los nervios dañados y a la zona fuera de este territorio de inervación, respectivamente. La hipersensibilidad mecánica a menudo se expande al área secundaria. Además, las herramientas de evaluación tales como el cuestionario de dolor de McGill son útiles para discriminar dimensiones del dolor que podrían estar asociados con mecanismos subyacentes, aunque son necesarios otros estudios para confirmar su relación.⁴ Por otra parte, hay fuerte evidencia que sugiere que la escala y el inventario de los síntomas del dolor neuropático pueden ser recomendables para evaluar la eficacia del tratamiento y puede ser utilizado en el futuro para predecir respuestas al tratamiento.⁴

Tipos de dolor neuropático

El dolor neuropático puede presentarse con una gran variedad de síndromes. En este sentido, a continuación se explican algunos de los trastornos más comunes que conducen a la generación y el establecimiento del dolor neuropático.

Dolor por cáncer

La neuropatía inducida por la quimioterapia es una manifestación clínica que involucra dolor y cambios sensoriales que pueden ir acompañados de daño neuromotor. Hay varios medicamentos oncológicos que son conocidos por causar neuropatía, incluyendo oxaliplatino, carboplatino, cisplatino, paclitaxel, docetaxel, bortezomib, lenalidomida, talidomida, eptilona y los alcaloides de la vinca. La incidencia y la gravedad de la neuropatía inducida por quimioterapia dependen de los regímenes, en particular regímenes de combinación, la dosis y el horario. Los mecanismos fisiopatológicos de la neuropatía inducida por quimioterapia no se conocen; sin embargo, parece que hay por lo menos dos entidades perifé-

ricas diferentes que anatómicamente participan en este padecimiento: el axón distal (axonopatía) y las neuronas del ganglio de la raíz dorsal (neuronopatía).

Otro tipo de dolor neuropático debido al cáncer se debe al crecimiento tumoral que causa compresión de los nervios vecinos. Es muy probable que la degradación del axón y la atrofia muscular estén asociadas al dolor neuropático.⁸

Dolor por lesión de la médula espinal

El dolor crónico es un problema importante después de la lesión de la médula espinal y es un gran impedimento para la rehabilitación efectiva. Los mecanismos responsables de la presencia de dolor son poco conocidos. Sin embargo, la evidencia de las observaciones clínicas y el uso de modelos animales de dolor por lesión medular sugieren que un buen número de procesos pueden ser importantes. Estos procesos incluyen cambios plásticos funcionales y estructurales en el sistema nervioso central después de la lesión, con cambios en la función de receptores y la pérdida de la inhibición normal que resulta en un aumento de la excitabilidad neuronal. El dolor por lesión medular causa a su vez dos subtipos de dolor, el dolor nociceptivo y el neuropático. El dolor nociceptivo puede surgir de las estructuras musculoesqueléticas y las vísceras mientras que el dolor neuropático puede surgir de la médula espinal y los nervios dañados.⁹

Neuralgia del trigémino

La neuralgia del trigémino es un desorden caracterizado por ataques severos de dolor facial lancinante. La causa de la neuralgia del trigémino es desconocida. Sin embargo, el crecimiento tumoral y las anomalías vasculares que comprimen la raíz del nervio trigémino pueden producir síntomas clínicos diferentes de la forma clásica de neuralgia del trigémino que se manifiesta por el daño al nervio en niveles distintos a la raíz. Los ataques de dolor debidos a la neuralgia del trigémino involucran más que solo una lesión nerviosa aguda, porque el corte o la compresión

de los troncos de nervios sensoriales causan sólo una ligera descarga de los axones dañados. La fisiopatología de la neuralgia del trigémino involucra varios días o semanas después de la lesión nerviosa. Durante este intervalo, el daño a las neuronas desencadena una cascada de cambios como parte de un proceso de reparación que sin duda contribuye a los signos y síntomas observados en la práctica clínica.¹⁰

Neuralgia postherpética

La consecuencia más importante a largo plazo del herpes zoster comprende diversos tipos de dolor y síntomas sensoriales que con frecuencia coexisten en el mismo paciente. Las tres principales categorías del dolor neuropático se presentan en la neuralgia postherpética, es decir, dolor independiente del estímulo (continuo), dolor evocado por estímulo (alodinia), y dolor espontáneo o lancinante intermitente. Aunque los pacientes no siempre son capaces de describir la alodinia, dejan de usar ciertas prendas. Esto puede limitar sus actividades sociales y llevar a los pacientes al aislamiento.¹¹ Por lo general, el herpes zoster sólo afecta a los ganglios y causa necrosis focal indiscriminada de todos los cuerpos neuronales y de células satélites. La degeneración axonal deteriora los nervios afectados y causa cicatrices que se extienden desde la piel hasta el cerebro. Se ha confirmado la persistencia de cicatrices en los ganglios, nervios y raíces nerviosas previamente afectadas por herpes zoster.

Neuropatía diabética

La neuropatía diabética se caracteriza por una pérdida progresiva de fibras nerviosas que da lugar a síntomas clínicos positivos y negativos tales como dolor, parestesias y pérdida de sensación. Una serie de mecanismos bioquímicos, incluyendo la glicosilación no enzimática, el aumento de estrés oxidativo, la neuroinflamación y la activación de las vías del polirol y la proteína cinasa C (PKC) contribuyen al desarrollo de la neuropatía diabética.¹²

Mecanismos fisiopatológicos del dolor neuropático

Los cambios que suceden en fibras periféricas después de la lesión al nervio conducen a la sensibilización periférica. En este estado, los axones se degeneran (degeneración Walleriana) y otros permanecen intactos pero son capaces de generar hiperexcitabilidad en las fibras aferentes primarias.¹³ Bajo esta situación, existe actividad espontánea de las fibras sensoriales debido al aumento en la expresión de canales de sodio.¹⁴⁻¹⁶ La actividad espontánea se traduce en dolor espontáneo, parestesias, sensación de choques eléctricos y dolor a estímulos táctiles, entre otros. Además de los cambios en la expresión de canales de sodio, existe producción de factores asociados a la degeneración Walleriana tales como el factor de crecimiento nervioso (NGF), el canal TRPV1 y los receptores adrenérgicos.^{17,18} Todos estos fenómenos son responsables del procesamiento anormal a nivel de la médula espinal. Los estímulos anormales conducen a la hiperexcitabilidad de la médula espinal y causan sensibilización central. Durante la sensibilización central aumenta la expresión de receptores a glutamato, receptores AMPA/kainato, receptores a serotonina, canales de calcio, entre otros.^{19,20} El aumento en la expresión de estos receptores contribuye al inicio y mantenimiento del dolor neuropático.¹⁹ Además de la sensibilización central, existen otros mecanismos que contribuyen al procesamiento del dolor neuropático. Por ejemplo, existe activación de las células gliales en la médula espinal.^{21,22} Esta activación aumenta la excitabilidad de las neuronas debido a la liberación de citocinas y el incremento en las concentraciones de glutamato.²³

Tratamiento del dolor neuropático

El manejo farmacológico representa la opción principal para el tratamiento del dolor neuropático. Más de 69 estudios controlados y aleatorizados han sido publicados del 2005 a 2010, comparados con 109 estudios publicados en los últimos 39 años.²⁴ No obstante, el manejo del dolor neu-

ropático es un reto debido a que la respuesta a la mayoría de los fármacos sigue siendo impredecible a pesar de los intentos por desarrollar un enfoque terapéutico más racional.²⁵ Dentro del abanico de tratamientos farmacológicos, existen diversos tipos de fármacos, con mecanismos de acción específicos (*Cuadro I*).

Antidepresivos

Desde hace más de 30 años, los antidepresivos tricíclicos constituyen la primera línea de tratamiento para la gran mayoría de los casos. Entre los más utilizados figuran: amitriptilina, nortriptilina, clorimipramina, imipramina y doxepina.

Todos ellos han mostrado eficacia clínica en el alivio del dolor neuropático. Sin embargo, a pesar de la eficacia que muestran en el tratamiento del dolor, su uso está limitado por los efectos secundarios de tipo anticolinérgico como sedación y letargo.²⁶ Estudios clínicos han demostrado que tanto duloxetina como venlafaxina alivian el dolor con menos efectos colaterales comparados con los antidepresivos tricíclicos.²⁷

Anticonvulsionantes

Los anticonvulsionantes han demostrado alivio del dolor por medio de la reducción de la hiperexcitabilidad neuronal, un proceso clave en el

Cuadro I. Recomendaciones de tratamientos de primera línea para pacientes con dolor neuropático.³³

Fármaco	Modo de acción	Principales efectos adversos	Evidencia de eficacia clínica (nivel A y B)
Antidepresivos tricíclicos			
Notriptilina Desipramina	Inhiben la recaptura de serotonina y/o noradrenalina, bloquean canales de sodio	Sedación y efectos anticolinérgicos	A:NDD y NPH B:SCI/CPSP
Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y noradrenalina			
Duloxetina Venlafaxina	Inhiben la recaptura de serotonina y noradrenalina	Náuseas	A: NDD
Ligandos de canales de calcio $\alpha 2$-δ			
Gabapentina Pregabalina	Disminuyen la liberación de glutamato, noradrenalina y sustancia P, ligandos sobre subunidad $\alpha 2$ - δ de canales de calcio	Sedación, disnea y edema periférico	A: NDD, NPH, dolor neuropático asociado a cáncer. A:NDD, NPH, SCI.
Lidocaína tópica			
Parche de lidocaína al 5%	Bloquea canales de sodio	Erupción y eritema local	A:NPH
Agonistas opioides			
Morfina Oxicodona Metadona Levorfanol Tramadol	Agonista de receptores μ Agonista de receptores μ , inhibe la recaptura de serotonina y adrenalina	Náusea, vómito y disnea	A: NDD, NPH, dolor fantasma B: radiculopatía crónica A: NDD, dolor fantasma B: SCI, dolor neuropático asociado a cáncer
NDD (neuropatía diabética dolorosa), NPH (neuralgia postherpética), NT (neuralgia trigeminal), CPSP (dolor central post-accidente cerebrovascular), SCI (dolor central tras lesión de médula espinal).			

desarrollo y mantenimiento del dolor neuropático.²⁸ La carbamacepina se ha utilizado ampliamente por más de 40 años y actualmente se considera dentro de la primera línea de tratamiento para la neuropatía diabética dolorosa y la neuralgia del trigémino, mostrando en esta última un alivio adecuado en el 70-80% de los casos.^{29,30} La oxcarbacepina, gabapentina y pregabalina también han mostrado importantes reducciones en el alivio del dolor. Sin embargo, el uso de los anticonvulsivos se complica debido a las interacciones farmacocinéticas y por los efectos adversos como ataxia, temblor, vértigo y náuseas.³¹ Otros fármacos dentro de este grupo que han mostrado eficacia en el control del dolor neuropático periférico son: fenitoína, ácido valproico, lamotrigina, lacosamida y topiramato.³²

Opioides

La Federación Europea de Sociedades Neurológicas ha trazado una serie de directrices en cuanto al uso de opioides en el tratamiento del dolor neuropático. De este modo, la oxiconona, el tramadol y la combinación de tramadol/acetaminofeno se han recomendado como fármacos para tratar la neuropatía diabética dolorosa. Además, la oxiconona, morfina y metadona son efectivos en la neuropatía postherpética y tienen una eficacia similar a los antidepresivos tricíclicos. Sin embargo, frecuentemente presentan más efectos secundarios por lo que son discontinuados.²⁵ Recientemente un estudio compilatorio del uso de los opioides para el dolor por cáncer propone el uso de opioides como una de las principales alternativas (primera línea de tratamiento).³⁴

Analgésicos tópicos

El tratamiento del dolor neuropático suele ser un reto debido a que la gran mayoría de fármacos presentan un alto grado de efectos secundarios. En este aspecto, los analgésicos tópicos han mostrado ser potencialmente útiles. La lidocaína, capsaicina y doxepina forman parte de la gama de fármacos para el tratamiento de dolor neu-

ropático periférico con alodinia.³⁵ La capsaicina, un extracto natural del chile, ha sido probada en neuralgia postherpética y dolor neuropático producido por el virus de la inmunodeficiencia humana, donde ha sido bien tolerada. Algunos estudios sugieren que una mejor opción para el tratamiento de neuralgia postherpética es el parche de lidocaína al 5%. Su uso en el alivio local del dolor (principalmente alodinia) ligado a los mínimos efectos de absorción sistémica colocan a la lidocaína como primera línea de tratamiento para la neuralgia postherpética.³⁶

Terapia combinada

En la gran mayoría de casos las terapias farmacológicas sólo proveen alivio parcial, esto junto con los efectos adversos. Por lo que, en la práctica clínica se ha propuesto el uso de dos o más fármacos en combinación para la obtención de un mejor efecto paliativo y la reducción de efectos adversos asociados con el uso de un único fármaco. Como ejemplo de ello, la utilización de gabapentina + morfina en dosis bajas resulta en un mejor alivio de la neuropatía postherpética y la neuropatía diabética dolorosa. Sin embargo, faltan muchos estudios clínicos para la implementación de terapia combinada en el alivio del dolor.³⁷

Conclusiones y perspectivas

Las razones por las que sólo algunos pacientes desarrollan dolor neuropático después de la lesión a los nervios es aún desconocida. Los factores de riesgo como la edad, el sexo, la intensidad del dolor antes y después de la lesión y las características emocionales y cognitivas indican que hay múltiples factores que contribuyen en la manifestación del dolor crónico.⁶ Las diferencias en la extensión de la lesión de ciertos subgrupos de vías aferentes nociceptivas puede ser un componente clave en el desarrollo del dolor neuropático, así como las determinantes genéticas.^{38,39}

La perspectiva para el desarrollo de un mecanismo basado en métodos de clasificación y

tratamientos parece prometedora. Aunque todavía hay obstáculos importantes, varios grupos de investigación en todo el mundo están interesados en un análisis sistemático de los perfiles sensoriales que probablemente corresponden a mecanismos subyacentes del dolor. Teniendo en cuenta los diversos mecanismos de acción de los fármacos, esta investigación ofrece la esperanza de que pronto seamos capaces de identificar fár-

macos específicos para cada paciente y mejorar el pronóstico para ellos.

Agradecimientos

Paulino Barragán Iglesias, Claudia Cervantes Durán y Geovanna N. Quiñonez Bastidas son estudiantes de Doctorado y becarios del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT).

Bibliografía

1. Baron R. Mechanisms of disease: neuropathic pain—a clinical perspective. *Nat Clin Prac Neurol* 2006; 2: 95-106.
2. Maier C, Baron R, Tölle TR, Binder A, Birbaumer N, Birklein F, Gierthmühlen J, Flor H, Geber C, Hüge V, Krumova EK, Landwehrmeyer GB, Magerl W, Maihöfner C, Richter H, Rolke R, Scherrens A, Schwarz A, Sommer C, Tronnier V, Uçeyler N, Valet M, Wasner G, Treede RD. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): somatosensory abnormalities in 1236 patients with different neuropathic pain syndromes. *Pain* 2010; 150: 439-50.
3. Greenspan JD, Ohara S, Sarlani E, Lenz FA. Allodynia in patients with post-stroke central pain (CPSP) studied by statistical quantitative sensory testing within individuals. *Pain* 2004; 109: 357-66.
4. Cruccu G, Sommer C, Anand P, Attal N, Baron R, Garcia-Larrea L, Haanpaa M, Jensen TS, Serra J, Treede RD. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. *Eur J Neurol* 2010; 8: 1010-1118.
5. Bouhassira D, Attal N, Fermanian J, Alchaar H, Gautron M, Masquelier E, Rostaing S, Lanteri-Minet M, Collin E, Grisart J, Boureau F. Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory. *Pain* 2004; 108: 248-57.
6. Haanpää ML, Backonja MM, Bennett MI, Bouhassira D, Cruccu G, Hansson PT, Jensen TS, Kauppila T, Rice AS, Smith BH, Treede RD, Baron R. Assessment of neuropathic pain in primary care. *Am J Med* 2009; 122: S13-21.
7. Rasmussen PV, Sindrup SH, Jensen TS, Bach FW. Symptoms and signs in patients with suspected neuropathic pain. *Pain* 2004; 110: 461-69.
8. Lema MJ, Foley KM, Hausheer FH. Types and epidemiology of cancer-related neuropathic pain: The intersection of cancer pain and neuropathic pain. *The Oncologist* 2010; 2: 3-8.
9. Siddall PJ, Loeser JD. Pain following spinal cord injury. *Spinal Cord* 2001; 39: 63-73.
10. Scriveri SJ, Mathews ES, Maciewicz RJ. Trigeminal neuralgia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005; 5: 527-538.
11. Pappagallo M, Oaklander AI, Quatrano Piacentini AI, Clark MR, Raja SN. Heterogeneous patterns of sensory dysfunction in postherpetic neuralgia suggest multiple pathophysiologic mechanisms. *Anesthesiology* 2000; 92: 691-8.
12. Mahamood D, Kumar B, Akhtar M. Diabetic neuropathy: Therapies on the horizon. *J Pharm Pharmacol* 2009; 61: 1137-1145.
13. Wu G, Ringkamp M, Murinson BB, Pogatzki EM, Hartke TV, Weerahandi HM, Campbell JN, Griffin JW, Meyer RA. Degeneration of myelinated efferent fibers induces spontaneous activity in uninjured C-fiber afferents. *J Neurosci* 2002; 22: 7746-53.
14. Lai J, Hunter JC, Porreca F. The role of voltage-gated sodium channels in neuropathic pain. *Curr Opin Neurobiol* 2003; 13: 291-97.
15. Black JA, Nikolajsen L, Kroner K, Jensen TS, Waxman SG. Multiple sodium channel isoforms and mitogen-activated protein kinases are present in painful human neuromas. *Ann Neurol* 2008; 64: 644-53.
16. Hains BC, Waxman SG. Sodium channel expression and the molecular pathophysiology of pain after SCI. *Prog Brain Res* 2007; 161: 195-203.
17. Biggs JE, Yates JM, Loescher AR, Clayton NM, Robinson PP, Boissonade FM. Effect of SB-750364, a specific TRPV1 receptor antagonist, on injury-induced ectopic discharge in the lingual nerve. *Neurosci Lett* 2008; 443: 41-45.
18. McLachlan EM, Janig W, Devor M, Michaelis M. Peripheral nerve injury triggers noradrenergic sprouting within dorsal root ganglia. *Nature* 1993; 363: 543-46.
19. Finnerup NB, Jensen TS. Spinal cord injury pain—mechanisms and treatment. *Eur J Neurol* 2004; 11: 73-82.
20. Ultenius C, Linderöth B, Meyerson BA, Wallin J. Spinal NMDA receptor phosphorylation correlates with the presence of neuropathic signs following peripheral nerve injury in the rat. *Neurosci Lett* 2006; 399: 85-90.
21. Saab CY, Waxman SG, Hains BC. Alarm or curse? The pain of neuroinflammation. *Brain Res Rev* 2008; 58: 226-35.
22. Milligan ED, Watkins LR. Pathological and protective roles of glia in chronic pain. *Nat Rev Neurosci* 2009; 10: 23-36.
23. Scholz J, Woolf CJ. The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia. *Nat Neurosci* 2007; 10: 1361-68.
24. Finnerup BN, Sindrup HS, Jensen ST. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain* 2010; 150: 573-581.
25. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpaa M, Hansson P, Jensen ST, Nurmikko T. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1113-1123.
26. Boulton MJ. Treatment of symptomatic diabetic neuropathy. *Diabetes Metab Res Rev* 2003; 19: S16-S21.
27. Bernal SD, Tabasco MM, Riera HM, Pedrola SM. Etiología y manejo de la neuropatía diabética dolorosa. *Rev Soc Esp Dolor* 2010; 17: 288-296.

28. Vranken HJ. Mechanisms and treatment of neuropathic pain. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem* 2009; 9: 71-78.
29. Várkonyi T, Kempler P. Diabetic neuropathy: new strategies for treatment. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10: 99-108.
30. González-Escalada JR, Rodríguez JM, Camba MA, Portolés A, López R. Recomendaciones para el tratamiento del dolor neuropático. *Rev Soc Esp Dolor* 2009; 16: 445-467.
31. Marazziti D, Mungai F, Vivarelli L, Presta S, Dell'Osso B. Pain and psychiatry: a critical analysis and pharmacological review. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2006; 2: 31.
32. Yeng LT. Pharmacological treatment of neuropathic pain. *Drugs Today* 2009; 45: 7-12.
33. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol* 2010; 9: 807-819.
34. Pigni A, Brunelli C, Gibbins J, Hanks G, Deconno F, Kaasa S, Klepstad P, Radbruch L, Caraceni A. Content development for European Guidelines on the use of opioids for cancer pain: a systematic review and expert Consensus Study. *Minerva Anestesiol* 2010; 74: 833-843.
35. Besson M, Desmeules J, Piguet V. What is the place of topical analgesia in neuropathic pain? *Rev Med Suisse* 2008; 4: 1498-1504.
36. Wolff RF, Bala MM, Westwood M, Kessels AG, Kleijnen J. 5% lidocaine-medicated plaster vs other relevant interventions and placebo for post-herpetic neuralgia (PHN): a systematic review. *Acta Neurol Scand* 2011; 123: 295-309.
37. Dworkin HR, O'Connor BA, Audette J, Baron R, Gourlay KG, Haanpää LM, Kent LJ, Krane JE, Lebel AA, Levy MR, Mackey CS, Mayer J, Miaskowski C, Raja NS, Rice CS, Schmader EK, Stacy B, Stanos S, Treede DR, Turk CD, Walco AG, Wells DC. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: An overview and literature update. *Mayo Clin Proc* 2010; 85: S3-S14.
38. Wasner G, Lee BB, Engel S, McLachlan E. Residual spinothalamic tract pathways predict development of central pain after spinal cord injury. *Brain* 2008; 131: 2387-2400.
39. Foulkes T, Wood JN. Pain genes. *PLoS Genet* 2008; 4: e1000086.