

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE SALAMANCA

**SOBRE EL DOLOR  
NEUROPÁTICO  
UN PROBLEMA TEÓRICO  
Y UN DESAFÍO TERAPÉUTICO**

DISCURSO

para la recepción del Académico Electo  
ILMO. DR. D. CLEMENTE MURIEL VILLORIA

y contestación del

EXCMO. DR. D. MIGUEL ÁNGEL NALDA FELIPE  
Académico de Número de la  
Real Academia de Medicina de Cataluña



SALAMANCA, 2010

*Printed in Spain.* Impreso en España  
Depósito legal: S. 656-2010

GRÁFICAS CERVANTES, S.A.  
Ronda de Sancti-Spíritus, 9-11  
37001 Salamanca

## ÍNDICE

Salutación y agradecimientos.....	9
Antropología del dolor.....	17
Concepto y discusión .....	29
Importancia y dimensión del problema.....	39
Mecanismos moleculares.....	45
– <i>Modelos experimentales en el estudio del dolor neuropático</i> .....	48
– <i>Mecanismos generadores del dolor neuropático</i> .....	51
– <i>Dolor neuropático y el sistema inmunitario</i> .....	59
– <i>Integración de los análisis de genética molecular en la investigación del dolor neuropático</i> .....	62
Clínica y diagnóstico.....	79
Manejo del dolor neuropático .....	89
<i>Tratamiento farmacológico</i> .....	93
<i>Tratamiento intervencionista</i> .....	129
<i>Nuevas dianas y métodos terapéuticos</i> .....	130
<i>La aplicación de fármacos a través de la nanotecnología</i> ..	137

Epílogo y consideraciones finales .....	139
Bibliografía .....	145
Discurso de contestación del Excmo. Dr. D. Miguel Ángel Nalda Felipe.....	167

## SALUTACIÓN Y AGRADECIMIENTOS

Excmo Sr. Presidente  
Excmas. e Ilmas. Autoridades  
Excma. Sra. Académica y Excmos. Sres. Académicos  
Querida familia y amigos  
Señoras y señores

La primera vez que visité esta docta casa con motivo de un acto académico fue el 28 de enero de 1976, para recoger de manos del actual Presidente de la Academia, profesor García Rodríguez –entonces Vicerrector de la Universidad de Salamanca– el Premio Extraordinario del Doctorado.

Hoy, treinta y cuatro años después, ocupo el estrado para pronunciar el discurso de entrada en la Real Academia de Medicina de Salamanca como Académico de Número, consciente de la responsabilidad que contraigo. Tal compromiso, lejos de reducirme, estimula mi ánimo y me ayuda a dominar la turbación anímica que me produce tal nombramiento, capacitándome a su vez para estar a la altura de las circunstancias.

Se cumple hoy un antiguo sueño no confesado, y hago mío el pensamiento de Paulo Coelho: “Es justamente la posibilidad de realizar un sueño lo que hace que la vida sea interesante”.

No existe mayor honor para un médico nacido en Ledesma, y criado en Salamanca, que ser Miembro de Número de una

Institución a la que han pertenecido y pertenecen tan ilustres figuras de la Medicina y ramas afines.

Cuando pienso en ello me siento abrumado, porque mis méritos son escasos para tan alto honor, distinción y privilegio.

No por cumplir el protocolo tradicional, sino por firme convicción, deseo expresar mi sincera gratitud a cuantas personas han contribuido a que hoy sea uno de los días más importantes de mi larga vida profesional.

En primer lugar, vaya mi reconocimiento al Presidente de la Academia, profesor García Rodríguez, pues me consta su interés personal para que la Anestesiología tuviera un lugar en la Academia, representado en mi persona. Tuve el privilegio de recibir sus enseñanzas como alumno universitario; le admiré entonces por su forma de contagiar entusiasmo y amor al oficio; le admiraré siempre por su compromiso ejemplar con la Universidad, la Academia y la Medicina.

Vaya también mi gratitud a los tres Señores Académicos que han tenido la gentileza de presentarme de forma tan leal, generosa y, a mi modo de ver, arriesgada, lo que me obliga y compromete a no defraudarlos, más allá de todo orgullo, complacencia o interés personal. Hablo de la profesora María del Carmen Sáez González y de los profesores José María Barahona Hortelano y Luis Emilio Ortega-Martín Corral, destacados profesionales y líderes en sus especialidades respectivas, que han roto lanzas a favor de este académico en ciernes, dejándolo deudor de lealtad y gratitud perpetua. Ojalá consiga estar a la altura de las expectativas que han puesto en mí o, cuando menos, rozar sus esperanzas.

Sería injusto con la verdad de los hechos si, en este recuento de favores recibidos de miembros de esta Academia, no tuviese un recuerdo especial para quien me abrió sus puertas. Fue un lejano día de junio de 2002 cuando a propuesta del profesor

Juan Antonio González González, esta docta casa me acogió en calidad de Miembro Correspondiente.

Quiero destacar mi profunda gratitud a todos los Señores Académicos por su recibimiento y apoyo, y deseo significar y subrayar la calurosa acogida que me han dispensado. A ellos traslado mi indudable compromiso de ofrecer la mejor voluntad y el mayor esfuerzo a cuantas responsabilidades, tareas y funciones la Academia me encomiende o me correspondan. Y agradezco de manera singular a la Institución que haya aceptado la solicitud formulada por quien les habla, para que sea el profesor Miguel Ángel Nalda Felipe, quien responda a mi discurso con el suyo de bienvenida.

Me he permitido tan largo circunloquio para cumplir, con gusto, el preceptivo elogio que todo aspirante debe rendir al Maestro por sus merecimientos. Miguel Ángel Nalda es persona de profundas convicciones y nobles ideales. Honesto profesor, universitario de pura cepa e investigador inquieto que conjuga en su persona ciencia y arte, acompañados de una capacidad de trabajo encomiable y asombrosa. A Miguel Ángel Nalda me une una relación de leal amistad, cordial respeto y admiración sincera, por su impecable trayectoria académica y profesional, difícilmente igualable: sin ambages, puede calificarse de única su aportación a la anestesiología española.

Maestro en la tarima escolástica, en la relación personal y a la cabecera del paciente. Con él aprendí el valor de la constancia, la necesidad del rigor científico en las investigaciones y la confianza en los resultados de un trabajo serio. Fue para mí, testimonio de humanidad, de respeto, de solemnidad y de magnanimidad. Y puedo asegurar que en el plano científico ha sido la persona que mayor influencia ha ejercido sobre mí. Su constante apoyo y sabios consejos me han ayudado a superarme en el trabajo docente y hospitalario. Por ello, me gustaría en

este momento dedicarle aquella frase de Bertolt Brecht que reza: “Hay hombres que luchan un día y son buenos. Hay otros que luchan un año y son mejores. Hay quienes luchan muchos años, y son muy buenos. Pero los hay que luchan toda la vida: esos son los imprescindibles”.

Obligado estoy ahora a recordar mi formación en el extranjero junto al profesor John Bonica con quien estuve trabajando durante el curso académico 1976-77, gracias a una Beca postdoctoral del Plan de Formación del Personal Investigador en el Extranjero, en el “Pain Clinic” de la Universidad de Seattle (Washington). Fue allí donde se afianzó mi vocación por una subespecialidad de la Anestesiología definida como Tratamiento del Dolor. Y digo que con el profesor Bonica se consolidó esta vocación porque ya había tenido un primer contacto con ella junto al profesor José Luis Madrid Arias, creador de la primera Unidad del Dolor en nuestro país en el Hospital 12 de Octubre, donde aprendí la importancia de los protocolos y guías, la utilización de fármacos, la aplicación de técnicas analgésicas, la trascendencia del ensayo clínico y los beneficios de la investigación aplicada.

En aquel entonces, el profesor Bonica era anestesiólogo de fama mundial –o mejor, algólogo, como le gustaba llamarse– poseedor de una inteligencia poco común, con una capacidad de trabajo incomparable y dotado de cualidades rectoras singulares, que abría camino a todos los investigadores del mundo en el tratamiento del dolor. Todos los que tuvimos la oportunidad de conocerle y trabajar con él, sabíamos que colaborábamos con un genio. Configuró un equipo de trabajo único, donde la investigación científica y la tarea asistencial caminaban juntas, llevadas de la mano por el grupo de científicos de diferentes países que se daban cita en su departamento para crear la anestesiología moderna y futurista de que ahora disfrutamos. Dicho esto en el ámbito profesional, quiero también proclamar su condición



humana como la virtud más encomiable que adornaba la singular personalidad del profesor Bonica. Virtud compartida por su esposa Emma, compañera inseparable del maestro, a quien recuerdo con entrañable afecto; evoco ahora con nostalgia los días que pasé en su residencia familiar junto al lago Washington, oyéndola expresar su admiración por todo lo latino, especialmente por Salamanca y su gente.

Quiero extender este capítulo de agradecimientos a tres miembros de esta Real Academia con los que he tenido y tengo la oportunidad de compartir mi quehacer científico. Tal es el caso del profesor Alfonso Gil-Hurlé con quien colaboré en el ya lejano año 1993; y en la actualidad a los profesores Rogelio González Sarmiento y Francisco Lozano, a quienes agradezco su interés y dedicación a los pacientes con dolor, sustento básico que alimentó en sus comienzos la Unidad del Dolor en el Hospital Clínico de Salamanca, y que actualmente me ayudan a mantenerla.

Es grata costumbre, en ocasiones como ésta, volver la vista atrás para evocar inolvidables pasajes de vida personal que han fraguado al aspirante a académico que ante ustedes se presenta. Desde muy pequeño, y gracias al ambiente familiar en el que me crié, fue haciéndose en mí el hombre que ahora soy. Educado entre la severidad de un padre militar y la bondad natural de una madre, dedicada por completo a su familia hasta su despedida final. Fue ella propiciadora del ambiente necesario para que las cosas que podían haber sucedido de cualquier manera, sucedieran como debían hacerlo, llevando todo con sabiduría y cariño, patrimonio exclusivo de las madres. Aún recuerdo uno de sus consejos más frecuentes cuando me pedía que fuera médico o profesor, ambas opciones que el tiempo hizo posible, aunque ella no pudiera disfrutarla.

Quisiera también hacer una mención especial de mis padres políticos, especialmente para Saturnino, con quien tuve la

oportunidad de aprender y compartir muchos valores de la vida que me ayudaron a madurar como persona. Diré que con desparrramada generosidad fue protagonista de un hecho de capital importancia en el devenir de mi vida familiar.

Llegado este punto quisiera mostrar mi reconocimiento a todos los miembros del Servicio de Anestesiología del Hospital Clínico de Salamanca, pues con su excepcional trabajo han permitido que hoy podamos disponer de uno de los Servicios más importantes de la geografía española. Servicio constituido por 51 personas entre médicos de plantilla y residentes, personal investigador (clínico y básico). Todos ellos comprenderán que haga una mención especial a la Secretaria del Servicio, Paquita, reiterándole desde aquí mi enorme gratitud y afecto por su inestimable ayuda durante tantos años. Pero, más allá de las personas concretas, expreso mi satisfacción pública desde esta tribuna por disponer de un equipo sólido y comprometido con las labores asistenciales, docentes e investigadoras, hasta el punto de obligarme a decir que nada del trabajo realizado hubiera sido posible sin su generosa y eficaz colaboración.

Sin olvidar a las personas que tan magnífico trabajo realizan día a día en el Departamento de Cirugía.

Quisiera significar el hecho de que el sillón que voy a ocupar en la Academia es el primero que se dedica a la Anestesiología, integrada dentro de la sección de Cirugía. La Anestesiología en el momento actual ocupa un lugar importante en la Medicina, pues se centra en la atención al paciente contemplándolo como un todo, de manera integral. Especialidad basada en la Medicina interna y en la Farmacología. Hija de la Cirugía desde una comprensión médica multidisciplinar en la que todas las especialidades quedan integradas. Sólo así puede darse respuesta a una demanda social que debe, por encima de todo interés, orientarse en beneficio del enfermo.

A cuantos me acompañáis en este acto os guardaré en la memoria de mi corazón, porque hoy me habéis hecho el mejor regalo concediéndome vuestro tiempo.

Por último, mi agradecimiento eterno a las personas que comparten diariamente mi vida y dan a ésta sentido. A mi mujer, Rosa, que siempre ha sometido sus intereses a los míos con sacrificio ignorado y sin pedir nada a cambio, ni mostrar la más leve queja. Báculo que me ha sustentado en los momentos difíciles; punto de apoyo de la palanca que me ha catapultado a esta tarima; consuelo en los días que la vida se ha empeñado en pesar más de lo necesario. Rosa siempre ha tenido la frase acertada, el consejo oportuno, la estimulante sonrisa, el apoyo incondicional, el empuje vital que yo he necesitado y un desmedido cariño sin reserva ni limitación alguna, que no sé si habré correspondido. Dudo que yo sea un gran hombre, pero estoy seguro que a mi lado llevo una gran mujer. Y junto a ella, nuestro hijo Jorge, sin duda lo más hermoso que la vida me ha dado; en la actualidad ejerce como Ingeniero Informático, mientras lucha por ese puesto en la sociedad que indudablemente conseguirá por su carácter fuerte y emprendedor.

He de confesar, finalmente, a todos ustedes, en el silencio capitular de esta sala, que siempre he deseado pertenecer a la Real Academia de Medicina de Salamanca, por la fascinación y el sentimiento de admiración que he tenido hacia sus miembros. Sentimiento que se fue transformando en ilusión y más tarde en quimera, que nunca, hasta hoy, he confesado. En esta hora feliz en que se hace realidad el viejo sueño, me someto a la benevolencia de los Señores Académicos pronunciando el discurso de recepción preceptivo, titulado:

**“SOBRE EL DOLOR NEUROPÁTICO. UN PROBLEMA TEÓRICO Y UN DESAFÍO TERAPÉUTICO”**



## ANTROPOLOGÍA DEL DOLOR

Hay criterios esenciales que definen las cualidades básicas del ser humano; es el dolor una de las más importantes, porque representa la prueba más dura que se sufre en la cadena de exámenes que conforman la vida. El dolor es el síntoma de enfermedad más relacionado con nuestra propia existencia, el mayor indicador de sufrimiento y nuestro inseparable compañero en el tiempo, pues forma parte de nuestra existencia, desde la cuna a la tumba. Además, como no distingue situaciones, puede surgir en circunstancias vitales que nos causan alegría o en momentos dramáticos de nuestra historia personal. Por sus consecuencias, el ser humano vive cualquier dolor con mayor sensibilidad que otras sensaciones molestas. Sin embargo, la inevitabilidad del dolor ha hecho que nuestra cultura lo tolere con paciencia, al tratarse de algo irremediable. Por eso, el dolor crónico, y por consiguiente el dolor neuropático, es aceptado con resignación, a pesar de la profunda alteración que provoca en la calidad de vida del paciente, y de aquellos que le acompañan en su vida diaria. Es, por tanto, obligación del médico hacer que ese conformismo con el sufrimiento se transforme en esperanza de mejora, porque sabemos bien que el dolor crónico puede tratarse, aliviarse y, en algunos casos, eliminarse (Marcia, 2006).

El sentimiento común enunciado lleva a que toda reflexión sobre el dolor resulte impopular, cuando en realidad es formativa e iluminadora de las cuestiones que ahora nos ocupan,

porque el dolor es una de las llaves que abren las puertas a la vida íntima y al sentimiento colectivo. Cuando nos acercamos al dolor humano, logramos acceder a las fuentes donde mana su poder, y al secreto que se esconde en su dominio. “Dime cuál es tu relación con el dolor y te diré quién eres”, dejó escrito el alemán Ernst Junger.

Es por ello por lo que, cuando decidí finalmente el tema que compartiría esta tarde con ustedes en el ámbito de mi especialidad, elegí como primera opción situar los argumentos en la realidad del dolor neuropático, a través del significado que el ser humano ha tratado de darle y de cómo las diferentes significaciones se configuran en cada grupo, de acuerdo a una serie de códigos culturales.

Según la doctrina de las religiones abrahámicas, tras la creación de Adán habría aparecido Eva mediante un acto necesariamente doloroso, si no hubiera sido porque Adán fue sumido en un plácido sueño, castigando Dios a toda su descendencia con un parto doloroso. Siguiendo esta creencia, podemos determinar que en ello está el origen del dolor, aunque seguramente las cosas ocurrieran de otra manera.

A lo largo de la historia, el dolor se ha estudiado desde dos perspectivas diferentes, definidas como percepción positiva y percepción negativa. La primera tiene en cuenta los beneficios que el dolor reporta, y la segunda pone el énfasis en sus indeseables consecuencias.

Nótese que una y otra percepciones no son excluyentes, pudiendo coexistir ambas en la misma persona y en un mismo momento, aunque históricamente una de ellas ha dominado sobre la otra, dependiendo de cada época en cuestión. Por ejemplo, el concepto de dolor como síntoma ha prevalecido en el tiempo hasta la segunda mitad del siglo XX.

Se puede rastrear la historia del dolor hasta sus orígenes para llegar al Mito de la Caída. Los benevolentes dioses colocaron al hombre en un estado de pureza prístina, sin necesidades ni anhelos. Contento con su destino original, tomaba de la Naturaleza lo que ésta le daba. Pero en un momento dado, el hombre pecó; quiso ser como los dioses, conocer como los dioses, e influir en la Naturaleza como hacen los dioses, lo que condujo a su Caída y a la aparición del dolor.

El espíritu de la caída, impulsor del progreso, no siempre ha sido fuente de bendiciones, y a lo largo de la historia contamos con numerosos ejemplos de ello. Por esta razón, el hombre tiene la percepción de que existió una Edad en que armonizar con la Naturaleza, y no dominarla era el valor supremo, donde no existía el dolor. Consciente de su pérdida, trató por todos los medios de remediar en lo posible el estado original. Este es, resumidamente, el origen de la percepción negativa del dolor.

Los griegos no expresan el concepto del dolor con un solo término, sino que usan varios para cubrir todo su campo semántico. Helos aquí: *achos*, *algos*, *odyne*, *ponos* y *kedos*. En ellos hay que señalar dos hechos o características definitorias: el primero es que estos términos tenían originariamente un valor concreto, material, orgánico; y el segundo, que todos ellos adquirieron un valor abstracto, en mayor o menor medida, con el paso del tiempo. Es decir, que pasaron de un uso concreto y referido a nociones físicas, precisas y localizadas, a un empleo abstracto e indefinido, caracterizado por una idea más inmaterial, inconcreta y espiritual.

Así, ¿quién diría que el término explorar, fundamental hoy día en el campo más abstracto de la investigación, significaba originariamente algo tan concreto y material como emitir potentes gritos reveladores de un intenso dolor espiritual?

Asimismo constatamos que la forma y el significado de histeria e histerismo, proceden de una forma y valor concretos: histeria, que significaba en griego matriz o útero y que, en consecuencia, denotaba en un principio el dolor de matriz o útero, pasando posteriormente a definirse la reacción y comportamiento típicamente del histérico, tan ajeno a la matriz y al parto.

Pues bien, lo mismo ocurre con los términos definidores del dolor, aunque sea menester precisar que su valor originario es más aprensible en unos términos que en otros, haciendo que su primitivo significado no se deje captar fácilmente.

El filósofo griego Empédocles de Agrigento postulaba que la materia estaba formada por cuatro elementos: aire, tierra, agua y fuego, iluminando así la teoría de los cuatro humores mantenida en el tratado hipocrático *De natura hominis*, que Galeno atribuye a Pólipo, yerno de Hipócrates, y que se cree que vivió sobre el año 400 a. C. Pues bien, del equilibrio armónico de estos cuatro humores se deriva la salud, y del predominio o defecto de cualquiera de ellos surge la enfermedad, siendo el dolor su signo más característico.

Se observa, pues, que para la ciencia griega el dolor representaba en ocasiones un elemento altamente positivo, y al profundizar en esta vertiente constatando la presencia del mismo en una parte u órgano determinado, e incluso en una persona, determinaron que era el mejor signo para establecer que la entidad interesada estaba sana; mientras que, por el contrario, las partes insensibles al dolor –salvo aquellas fijadas por la Naturaleza– se manifestaban como partes muertas y corrompidas, según el criterio de Hipócrates y Galeno.

Consecuentes con esa idea, los mismos autores afirmaron que una persona insensible al dolor era un cadáver viviente, un individuo enfermo y tocado de la mente. Siendo así, resulta



que dolor es proporcional, en principio, a la inteligencia y a la salud, es decir, a mayor inteligencia y salud más dolor, y a la inversa, hecho ratificado también por la ciencia moderna.

Anteriormente hemos establecido el dolor como elemento definidor de la salud física y mental general del individuo o del miembro afectado. Ahora estudiaremos el valor sintomático de determinados dolores, como base para deducir conclusiones y aclarar varios aspectos. De esta manera, el dolor se revela una vez más como instrumento o medio de defensa, que como elemento negativo. Todo esto fue constatado por los antiguos, anticipándose varios siglos a la mayoría de las observaciones de la ciencia moderna (Bonica, 1953).

Así, la interpretación que hace del dolor el hombre medieval en el occidente europeo, estuvo notablemente influida por el pensamiento místico y religioso a la luz de las doctrinas cristianas, pues el dolor era un medio de purificación y de redención, algo que la iglesia católica consintió y apoyó.

No podemos pasar de largo la interrelación místico-religiosa medieval con el pensamiento filosófico metafísico y su concepción del mundo, a través del concepto del dolor. El misticismo medieval continuó influyendo, de una u otra manera, sobre los científicos de los siglos dieciocho y diecinueve, hasta el punto que los filósofos alemanes, y otros muchos, daban la bienvenida al dolor como símbolo de la vida universal.

A principios del siglo diecinueve se produce un gran desarrollo y reestructuración de la medicina clínica que precede y posibilita la aparición de la fisiología como ciencia experimental, lo que permite el estudio científico de las sensaciones en general y del dolor en particular. Así, el dolor pierde parte de sus connotaciones místicas y religiosas, para convertirse en un fenómeno biológico.

En el devenir del tiempo nos detenemos en el año 1894, cuando el ilustre médico-literato Pío Baroja –más lo segundo que lo primero– tras cursar el doctorado, realiza la defensa pública de su tesis, titulada: “El dolor. Estudio psicofísico”.

De su pensamiento podemos extraer algunas reflexiones sobre el concepto dolor. En la parte introductoria, titulada “El dolor”, Baroja trata de definirlo y conceptualizarlo, destacando como idea básica el papel de la cenestesia en el origen del dolor.

En el epígrafe titulado “Marcha del dolor”, Baroja hace un recorrido por la fisiología algida, y llega a afirmar que en la experiencia del dolor habría tres momentos fundamentales que han de darse conjuntamente para sentir dolor: sensación, transmisión y conciencia de dolor.

En número de páginas, la mayor parte de la tesis de Baroja está dedicada a la caracterización médica del dolor. Y en el último punto del capítulo relativo a “Caracteres del dolor”, don Pío reconoce que se puede hablar de enfermedad del dolor, aunque sus dudas sobre la realidad del dolor nos autorizan a plantear si Pío Baroja no estaba ya refiriéndose al dolor neuropático.

El avance en los estudios anatómicos, fisiológicos e histológicos impulsan la aparición de dos teorías del dolor, la de la especificidad y la intensiva, en oposición una de la otra, lo que generó una controversia sin precedentes entre los partidarios de una y otra teoría.

Llegamos al siglo veinte, donde se empieza a hablar del concepto del dolor como enfermedad cuando el anesthesiólogo John Bonica crea la primera unidad del dolor en el Hospital general de Tacoma, junto a un psiquiatra, un neurocirujano y un cirujano ortopédico. El trabajo en las clínicas de estos especialistas lleva al concepto de dolor crónico.

Las investigaciones del profesor Bonica le permitieron descubrir tan elevada prevalencia del dolor, que le llevó a acuñar el término epidemia silenciosa, descrito en un libro publicado por este autor en el año 1953 con el título de *Management of pain* (Bonica, 1953).

Posiblemente estemos en el punto de inflexión del nuevo concepto del dolor como enfermedad, sentando las bases para la introducción de una nueva especialidad dentro de la medicina.

Veamos cuál es el discurso que diferentes disciplinas científicas mantienen respecto al dolor.

Desde el modelo biomédico, el dolor es concebido como el resultado de una señal electroquímica enviada a través de fibras nerviosas desde el tejido dañado hasta el cerebro.

Desde el enfoque de la salud pública, diremos que el dolor es el síntoma más frecuente en las consultas médicas, uno de los peor tratados y el que por sus repercusiones socioeconómicas causa graves problemas, hasta el punto que los especialistas de área hablan de una epidemia silenciosa.

Desde una perspectiva evolutiva, el dolor tiene una clara significación en cuanto que advierte sobre posibles peligros inmediatos. Pensemos en todos aquellos sujetos privados de su condición de sentir estímulos dolorosos, que se encuentran expuestos a todos los peligros ambientales.

A partir de que Darwin escribe el *Origen de las Especies* en 1859, sabemos que el dolor es una de las formas de defensa evolutiva. Así como el dolor agudo tiene este sentido de alerta y de defensa, el dolor crónico no tiene una lógica de funcionamiento y casi podríamos decir que va en contra del principio de supervivencia y adaptación de la especie. Es justamente en torno del dolor crónico, –ese dolor que parece apropiarse

de la vida del paciente, mientras que lo subsume en una sensación de desamparo—, donde el hombre se afana en buscar un significado religioso-cultural al dolor, interpretándolo a veces como castigo, y otras veces como forma de expiación de culpas.

Existe en la actualidad un debate entre el “dolor como síntoma” o el “dolor como enfermedad”, que viene desatando una cierta polémica, no exenta de trascendencia clínica en el tratamiento del dolor como síntoma de una enfermedad subyacente, siendo ésta la verdadera diana del tratamiento y el alivio del dolor sólo una parte de ella. Desde otra visión se pone el dolor como auténtica diana terapéutica, aunque se recomienda establecer en todos los casos un diagnóstico preciso sobre el origen del mismo, sin que la causa inicial sea motivo de preocupación terapéutica, al ser elemento secundario.

Muchas personas con enfermedades crónicas entienden las limitaciones existentes sobre la curación de su enfermedad, pero la mayoría no acepta las limitaciones terapéuticas con respecto al alivio del dolor. Estos pacientes consideran su dolor como la consecuencia más importante y de mayor impacto de su enfermedad, según se deduce de las explicaciones sobre el uso de medicación o de los cuestionarios genéricos de salud autoaplicados.

Esta nueva concepción ha sido aprovechada recientemente por el Inter-Grupo de Dolor del Parlamento Europeo, para manifestar que el dolor crónico es un serio problema de salud en Europa.

Asumido el concepto de dolor como enfermedad, la respuesta terapéutica también ha sido modificada. Así:

– En los últimos años se han hecho importantes avances, como el descubrimiento de los receptores opiáceos y los opiáceos endógenos. Este conocimiento ha mejorado nuestra capacidad de aliviar el dolor en situaciones que habían superado

todos nuestros esfuerzos anteriores. Ha sido posible la administración de opiáceos en diferentes lugares concretos del sistema nervioso central. Nos estamos refiriendo a la colocación de morfina a nivel de las astas posteriores de la médula.

– La aparición de nuevos fármacos y nuevas vías de administración.

– La estimulación eléctrica de los cordones posteriores, basada en la teoría de la Puerta de entrada de Wall y Mersal.

Estos son ejemplos de nuevas alternativas en el tratamiento del dolor como enfermedad, pero aún no hemos resuelto algunos problemas del tratamiento.

Llegados a este punto, no podemos obviar como planteamiento de base para la resolución del dolor crónico, la aportación de la genética.

Ubiquémonos ahora en la perspectiva cotidiana del hombre-mujer sanos. Creo que el ejemplo más claro para esto son los adolescentes, que viven en una armonía físico-mental para ellos natural, confiando en lo que son capaces de hacer con su cuerpo, pero olvidando la existencia de un componente biológico equilibrante tal que no pareciera haber obstáculo alguno entre sus proyectos y el mundo circundante. El cuerpo no les pesa, más bien, se les hace cotidianamente invisible. Tal vez por esto, René Leriche, un cirujano francés, definió la salud como “el silencio de los órganos”.

Diríamos entonces que el dolor como experiencia humana es un hecho natural o un hecho cultural. ¿Por qué digo esto? Porque es una experiencia fuertemente simbólica a la que, ya sea desde el punto de vista biológico o desde el cultural, le estoy otorgando sentido: o lo interpreto en forma generalizada como la advertencia de un peligro o le otorgo un sentido

idiosincrásico, que tendría que ver con las coordenadas socio-culturales en las que me encuentre.

Por ello me animo a definir al hombre como un *Homo Dolens* desde varias perspectivas. Por una parte, porque es el único capaz de ser consciente del padecimiento; por otra, porque es capaz de adelantarse a saber cómo se va a sentir; y, finalmente, porque es capaz de interpretar el significado que culturalmente le otorga a su dolor. Tal vez el más radical de los significados sea el recordatorio de la levedad de la existencia, de nuestros límites físicos y mentales, pero sobre todo de nuestra finitud. Pero al mismo tiempo un aviso de que estamos vivos, expresado en ese adagio que corre entre aquellos que hace algún tiempo pasamos los 50: “Si después de los 50 te levantas sin ningún dolor, es porque estás muerto”.

Este contraste nos lleva a uno de los temas más fascinantes: las paradojas del dolor. Desde el ámbito antropológico les voy a invitar a que piensen conmigo en el dolor como texto cultural. ¿Por qué digo esto? Porque enfocar el tema del dolor como texto cultural permite abrir la puerta que introduce en la inmensidad de redes que se entretajan entre las experiencias vividas y las interpretaciones que se hacen del evento dolor.

¿Qué pasa cuando aparece el primer dolor desconocido? No el habitual, sino el dolor neuropático, que no tiene referente inmediato, que se manifiesta de forma anómala y que no se calma inmediatamente, que perdura... Cuando aparece este dolor, el cuerpo empieza a dejar de ser invisible. Algo nos resulta extraño.

El cuerpo mismo nos resulta ajeno. Empieza como un desdoblamiento. El dolor desconocido, sin causa aparente, modifica la conducta, hace decrecer el interés por el otro, y provoca que el individuo se repliegue.

Centrándonos en el dolor neuropático describiremos algunos hitos históricos que nos conducen a la realidad de problema. Silas Weir Mitchell (1829-1914), que había permanecido un año en París recibiendo la influencia de Claude Bernard, aleccionado por su experiencia durante la guerra civil americana, ofreció una descripción clásica de la causalgia en su monografía *Gunshot wounds and other injuries of nerves* (Filadelfia, 1864), aportando así la primera noticia precisa de algia neuropática inducida por lesión periférica.

En 1906, Jules Déjerine y Gustave Roussy, al describir el síndrome talámico, dieron a conocer de forma paradigmática los dolores neuropáticos por patología del sistema nervioso central. Se trata, concretamente, no de la lesión de cualquier zona del tálamo, sino de una necrosis por infarto isquémico del núcleo ventroposterior del tálamo, en el territorio de la arteria talamogeniculada, rama de la cerebral posterior.

Desde 1989, ha sido preferentemente la escuela noruega la que ha puntualizado y aclarado que un gran número de lesiones supratalámicas y también infratalámicas, podían inducir algias análogas a las provocadas por la lesión del núcleo ventroposterior del tálamo y que, en consecuencia, resultaba más idóneo hablar en tales casos de algias centrales que de “seudotalámicas” —o expresiones similares— como solía hacerse.

Ello puede ya bucearse en la Reunión Neurológica Internacional de París, de 1937, y aun en la aportación inicial de Lhermitte y un jovencísimo de Ajuriaguerra —un infarto parietal—, publicado en 1935, o incluso en la tesis de este mismo autor *La douleur dans les affections du système nerveux central* (1936), publicada luego en “L'Encéphale” (1938).

Recordemos aquí, sólo de paso, que también pueden darse algias centrales en lesiones medulares y del tronco encefálico, como es el caso del síndrome de Wallenberg.

El antiguo concepto de “simpatalgia” lleva años desterrado, ya que, como todo neurofisiólogo conoce, las fibras aferentes “vegetativas” presentes en el sistema nervioso periférico, son sólo fibras de “préstamo”, que ingresan en la médula espinal, al igual que todas las demás fibras aferentes, a través de los ganglios y las raíces posteriores. Sus caminos las conducen, según mostró Vahe Amassian, en 1951, hacia las zonas corticales SI y SII, para las somáticas, y la región orbitaria –que tiene en el hombre su equivalente en la ínsula–, para las viscerales. Como reafirmó Schott, se da una unidad entre las fibras aferentes somáticas y viscerales, algo que ya había apoyado a inicios del siglo veinte el gran estudioso del sistema vegetativo Langley.

Un reagrupamiento importante es el que ha ocurrido hace pocos años entre la causalgia y la distrofia simpálicorrefleja (DSR), de suyo más imprecisa. Paralelamente se estableció la sustitución del término –más arraigado, más clásico– causalgia por el de síndrome de dolor regional complejo de tipo II (SDRC-II). La diferenciación entre ambos radica en la presencia en el tipo II (la antigua causalgia) de alguna lesión de un nervio periférico.



## CONCEPTO Y DISCUSIÓN

El Diccionario de la Real Academia Española recoge una de las acepciones del término concepto como “idea que concibe o forma el entendimiento”. Un concepto es una unidad de pensamiento, que se usa para estructurar el conocimiento y la percepción del mundo circundante, llevándonos a entender claramente y de forma transparente una situación o una forma de hacer, en este caso dentro de la medicina.

Definir el concepto de dolor tal y como se usa hoy día en el ámbito social o científico, no es tan sencillo como podría parecer a primera vista.

Al intentar definirlo percibimos la dificultad de hacerlo por los innumerables matices, connotaciones y aspectos que debemos transmitir para expresar el concepto de dolor. De esta dificultad para encontrar una definición que comprenda todos sus matices, nos da idea el hecho que, hasta 1979 la comunidad científica, a través de la Asociación Internacional de Estudio del Dolor (IASP), no pudo emitir una definición unificada de dolor, y lo hizo en estos términos: *experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada con una lesión tisular, presente o potencial, o descrita en términos de la misma*, esto es, entendiéndolo a la vez como proceso sensorial y emocional, es decir, como fenómeno psíquico, y situando al mismo nivel las respuestas biológicas a los estímulos nociceptivos, como el significado de estos estímulos para el individuo. Esto supone entender el

dolor como una experiencia de gran complejidad, subjetiva, individual e intransferible.

No es fácil describir con precisión el dolor, a pesar de ser una sensación que de ninguna forma nos es extraña, ya que todos lo hemos experimentado alguna vez. Sin embargo, si intentamos describir el dolor con palabras no nos resulta sencillo. En todas las definiciones posibles de encontrar se hace referencia al carácter desagradable de la sensación y, muchas veces, a su repercusión emocional. El dolor es una sensación muy compleja que sobrepasa el marco estricto de una sensación estándar. Sus componentes emocionales, afectivos, incluso morales, entre otros, son muy importantes. Por eso, a la hora de diagnosticar y tratar cualquier tipo de dolor, el médico debe valorar cuidadosamente todos estos aspectos.

Uno de los tipos más peculiares de dolor es el neuropático. Este término se ha adoptado para designar el dolor generado por lesiones producidas directamente en el sistema nervioso central o periférico. Es decir, el dolor que aparece como consecuencia de lesiones del propio sistema de recepción, conducción y análisis de los estímulos nociceptivos, y no por la captación de estímulos originados fuera del sistema nervioso. Esta importante peculiaridad lo diferencia del dolor como sensación originada por estímulos externos al sistema nervioso, conducida y analizada por un sistema nervioso indemne.

El dolor nociceptivo, es decir, el dolor percibido, conducido y analizado por los sistemas correspondientes del sistema nervioso, es una sensación que puede interpretarse como defensiva. Puede asimilarse a una señal de alarma que nos indica un mal funcionamiento o una lesión de alguna parte del organismo. Se origina por estímulos cualitativa o cuantitativamente patológicos.

De hecho, es una sensación imprescindible para el correcto funcionamiento de todo el conjunto. Tanto es así que si, por cualquier circunstancia el dolor nociceptivo desaparece, las consecuencias pueden ser muy graves. Todos recordamos una enfermedad neurológica clásica, la siringomielia, que produce anestesia para el dolor y la temperatura en varios segmentos espinales; la termoanalgesia suspendida por lesión de fibras conductoras de impulsos dolorosos al cruzar por la región periependimaria de la médula espinal. Pues bien, estos pacientes pueden sufrir importantes lesiones corporales, por ejemplo quemaduras indoloras, por la ausencia de la sensación defensiva dolorosa en algún segmento corporal.

El término de “dolor nociceptivo” ha sido introducido en el protocolo de Kyoto como el dolor que es generado por activación de los nociceptores, junto a otra secuencia de términos fisiológicos sobre nocicepción (estímulo nocivo, nociceptor, neurona nociceptiva; nocicepción, estímulo nociceptivo, sensibilización periférica y central). Se hace hincapié en diferenciar el término “nocicepción” (proceso neural de registro y procesamiento del estímulo nocivo) del término “dolor” (experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con daño tisular real o potencial, o descrita en términos de dicho daño), debido a que cada uno puede ocurrir sin el otro. Por ejemplo, después de anestesia local del nervio mandibular para procedimientos dentales, hay nocicepción periférica sin dolor, mientras en un paciente con dolor talámico, hay dolor sin nocicepción periférica (International Association for the Study of Pain 1994).

Otras situaciones, también muy demostrativas del papel fisiológico del dolor y de las sensaciones al servicio de la integridad del individuo son la indiferencia congénita al dolor o la pérdida de la sensación de miedo o peligro, propia de algunas lesiones límbicas. Estas situaciones pueden tener consecuencias

muy graves para la persona que las padece e incluso poner en peligro su vida.

El caso del dolor neuropático es muy distinto. No se trata de la estimulación patológica de un sistema nervioso intacto, sino de la sensación dolorosa provocada por una disfunción del propio sistema de captación, conducción y análisis del dolor. El dolor neuropático puede tener su origen en cualquier punto de las vías de conducción nerviosa (Baron, 2000).

Es bien conocido el dolor originado en lesiones del sistema nervioso periférico. Por ejemplo el dolor es uno de los síntomas más frecuentes de la neuropatía diabética, una enfermedad muy común. La neuralgia postherpética y la neuralgia esencial del trigémino también son ejemplos clásicos de dolor neuropático por afectación del sistema nervioso periférico.

Son menos conocidos, probablemente por su menor frecuencia, los dolores neuropáticos causados por lesiones del sistema nervioso central. Un ejemplo típico es el dolor originado por lesiones del tálamo, de tipo vascular o tumoral. Suelen tener una distribución hemicorporal o queirooral. Es muy frecuente que se asocien a hiperestesia, disestesias o anestesia dolorosa. A veces, las sensaciones incluidas en el concepto de dolor talámico incluso se apartan del concepto habitual de dolor. Algunos pacientes con lesiones talámicas, por ejemplo, describen sus sensaciones como contracturas, como sensaciones desagradables provocadas por el roce o incluso la simple proximidad de un estímulo potencial o como sensaciones distérmicas (Baron, 2006).

Las diferencias existentes entre los tratamientos utilizados en el dolor neuropático y en otros tipos de dolor son una demostración bien clara de sus distintas patogenias y de las diferentes fisiopatologías que se van descubriendo.

Todas las reflexiones expuestas nos permiten llegar al concepto de dolor neuropático. Es un dolor causado por daño, enfermedad o disfunción en el sistema nervioso, generalmente el sistema nervioso periférico. La International Association for the Study of Pain (IASP) definió el “dolor neuropático” como dolor iniciado o causado por una lesión primaria o disfunción del sistema nervioso; y la “neuropatía” como perturbación del funcionamiento o cambios patológicos en un nervio; si es un solo cordón, se llama mononeuropatía; si abarca varios nervios mononeuropatía múltiple; si es difusa o bilateral, polineuropatía.

La idoneidad de la definición de dolor neuropático ha sido muchas veces discutida y ha creado un gran debate en la literatura (Koltzenburg, 2002; Backonja, 2003; Jensen, 2002; Max, 2002; Lewis, 2008; Ochoa, 2009) sin embargo, una definición de qué constituye el dolor neuropático, no sólo es necesaria como guía en la investigación básica o en el establecimiento del pronóstico clínico, sino también es importante para aproximaciones terapéuticas y diseños de tratamiento con nuevas drogas analgésicas. La mayoría de los especialistas en dolor consideran que un dolor es neuropático sólo cuando existe una lesión evidente del sistema nervioso. Los problemas con la definición de la IASP empezaron a hacerse patentes después de la sugerencia de que los dolores neuropáticos deberían clasificarse atendiendo a los mecanismos fisiopatológicos que los producían. La inclusión del término “disfunción” en la propia definición ha confundido y propiciado que patologías como la distrofia simpático-refleja (ahora denominada síndrome de dolor regional complejo de tipo 1) o la fibromialgia sean consideradas, a veces, como dolor neuropático. De hecho, la definición restringida, esto es, sin la palabra disfunción, es más fácil de comprender. El debate sobre si la definición de dolor neuropático tiene que incluir o no el término disfunción, hace que

existan iniciativas para revisar algunos de los términos usados por el Comité de Taxonomía de la IASP (Loeser, 2008; Lewis, 2008; Treede, 2008).

Una primera línea de discusión, concierne a la verdadera naturaleza del dolor neuropático, y si es útil separarlo de otros dolores crónicos en los que el daño tisular es el factor dominante. En este último caso, hay una inflamación crónica de tejidos, las fibras nerviosas están intactas y reaccionan a mediadores de la inflamación y productos de degradación celular en sus terminaciones periféricas, para después modificar las funciones de las fibras nerviosas sensoriales, en la periferia y en las conexiones centrales. En cambio, en caso de lesión nerviosa, las fibras se desconectan de la periferia y reaccionan con neuritis local, atrofia, alteraciones de células de Schwann y del envío de señales. En ambas circunstancias, la presentación clínica de síntomas dolorosos, puede ser similar en lesiones demostrables de nervios periféricos, como en aquellas que no implican daño evidente al sistema nervioso. Por ejemplo, un paciente con síndrome de dolor regional complejo (CRPS) tipo 1 en un brazo, secundario a fractura ósea sin complicaciones, puede tener hiperalgesia o cambios tróficos similares a otro paciente con lesión parcial del plexo braquial. Ambas situaciones comparten los criterios diagnósticos de la IASP de dolor neuropático, dada la presencia de disfunción del sistema nervioso tanto en el CRPS, como de lesión neural primaria, en la lesión del plexo braquial. De hecho, muchos dolores crónicos neuropáticos y no neuropáticos comparten algunos mecanismos fundamentales. Así por ejemplo, la sensibilización central mediada por el receptor NMDA juega un papel importante en el desarrollo de hipersensibilidad mecánica, independientemente de si es causada por inflamación tisular o daño nervioso. Se han visto, tanto en trastornos inflamatorios como neuropáticos, cambios fenotípicos en neuronas de nervios periféricos,

mayor excitación o desinhibición en el asta dorsal y vías del dolor, alteraciones en las señales inmunitarias que llegan al SNC, y por lo común, activación de la síntesis de hormonas del estrés y alteraciones sensoriales-simpáticas.

Otra línea de discusión se centra en cómo diagnosticar con certeza el dolor neuropático, en ausencia de una prueba diagnóstica inequívoca (Rasmussen, 2004) Podemos usar, como en otras enfermedades neurológicas, un sistema de puntuación que describa la probabilidad del diagnóstico correcto en base a resultados clínicos (Koltzenburg, 2002) Sería lógico restringir el diagnóstico de dolor neuropático, a aquellas situaciones en las que existe evidencia demostrable de lesión nerviosa periférica; sin embargo, esto puede ser problemático. En primer lugar, porque el examen clínico y las pruebas diagnósticas pueden no detectar las lesiones nerviosas. Por ejemplo, la neuralgia del trigémino es comúnmente clasificada como dolor neuropático sobre datos clínicos; sin embargo, el daño del nervio no puede ser verificado formalmente en la mayoría de los casos. En segundo lugar, el trauma tisular suele dañar las terminaciones nerviosas, sin estar claro cómo ha de ser el daño o qué lejos de la proyección de una neurona sensorial ha de situarse la lesión para que aparezca dolor neuropático. En tercer lugar, estudios en animales sugieren que las proyecciones de neuronas intactas dentro del nervio dañado, pueden causar síntomas de dolor neuropático. Estudios electrofisiológicos demuestran que dichas proyecciones, desarrollan un nivel bajo de descarga continua, y pueden adquirir sensibilidad a las catecolaminas. Finalmente, aunque es posible demostrar una lesión nerviosa en pacientes que sufren dolor crónico, es más difícil establecer una relación causal entre la misma y el dolor en un paciente concreto. En cualquier caso, no conviene considerar exclusivamente el tratamiento sintomático, sin tener en cuenta el

diagnóstico diferencial de las posibles causas subyacentes. (Hansson, 2005).

Una nueva definición de dolor neuropático fue propuesta en 2008 por el grupo de Treede RD y Jensen TS y aprobada e incluida en el Protocolo de Kyoto de Terminología básica de dolor de la IASP. Esta nueva definición considera al “dolor neuropático” como dolor que se presenta como consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta al sistema somatosensorial; pudiendo ser la afectación al sistema somatosensorial periférico (dolor neuropático periférico) o al central (dolor neuropático central). Esta definición revisada, se encuentra dentro de la nosología de enfermedades neurológicas, y la referencia al sistema somatosensorial deriva de un amplio rango de condiciones de dolor neuropático que van desde las neuropatías dolorosas hasta el dolor neuropático central tras accidente cerebrovascular.

En esta definición la palabra “enfermedad” reemplaza a “disfunción”, con la intención de referirse a procesos patológicos específicos, como por ejemplo, inflamación, condiciones autoinmunes o canalopatías; mientras que la palabra “lesión”, se refiere a un daño microo macroscópicamente identificable. En este caso el dolor deja de ser una señal fisiológica asociada a la búsqueda de protección, perdiendo su condición adaptativa, para convertirse en un estado patológico, que involucra una serie de elementos que facilitan su generación y persistencia en el tiempo. Son ejemplos de dolor neuropático: la neuralgia del trigémino, la neuropatía diabética, la neuralgia post-herpética, las monorradiculopatías (Jensen y col., 2007), el dolor neuropático inducido por radiación y quimioterapia (Caraceni y col., 2004), el dolor de miembro fantasma (Smith y col., 2005), y el llamado síndrome doloroso regional complejo (Weber, 2004), entre otros.



Debido a la falta de una herramienta diagnóstica específica de dolor neuropático, un sistema de clasificación en “determinado”, “probable” y “posible” dolor neuropático ha sido propuesto. El grado de “posible” solo puede utilizarse como hipótesis de trabajo, mientras que los grados de “probable” y “determinado” requieren evidencia confirmada desde un examen neurológico. Este sistema de clasificación es propuesto para fines clínicos y de investigación.

Además de la definición de nuevos términos, otros ya existentes han sido modificados (como los de “hiperalgesia” y “alodinia”), lo que ha dado origen a nuevas opiniones y discusiones entre investigadores’ para el Comité de Taxonomía de la IASP. Los términos que utilizamos para comunicar detalles acerca de nuestras investigaciones, de nuestros pacientes y de su dolor son importantes para unificar conceptos y poder definirlos con mayor precisión.



## IMPORTANCIA Y DIMENSIÓN DEL PROBLEMA

El dolor neuropático representa un verdadero problema epidemiológico de salud pública dada su elevada incidencia. Los estudios epidemiológicos permiten establecer la dimensión de un problema de salud y podrían ayudar al desarrollo de medidas específicas para su solución. En los últimos veinte años diversos estudios han determinado la presencia de dolor en la población general, en su mayoría realizados en países de influencia anglosajona.

El primero de los estudios realizado en España sobre prevalencia del dolor en la población general, características, opciones terapéuticas y repercusiones, se llevó a cabo en Cataluña en 1999 por Bassols y colaboradores. Este estudio estableció que la prevalencia de dolor durante los últimos seis meses era elevada (78,6%), significativamente superior en mujeres y con tendencia a aumentar con la edad, aunque solo el grupo de más de 71 años presentó una prevalencia inferior al grupo de 30 años. Las localizaciones más mencionadas fueron la espalda (50,9%, más en mujeres y en todas las edades), la cabeza (42%, sobre todo en mujeres y personas jóvenes) y las piernas (36,8%, preferentemente en personas mayores). Las etiologías más frecuentes fueron las enfermedades osteoarticulares (26,2%), la migraña (16,5%) y las relacionadas con la actividad profesional (7,8%). Se observó un predominio del dolor de larga evolución (84% iniciado más de 6 meses atrás), destacando un 36,1% que

refería dolor más de la mitad de los días. Las mujeres manifestaron dolor con más frecuencia y con episodios de más duración, mientras que los dolores breves predominaron en hombres. El 23% de personas calificó el dolor entre muy intenso e insoportable.

El estudio realizado por el Gabinete de Estudios Sociológicos Bernard Krief determinó una prevalencia en los dos meses anteriores del 54,9% con un predominio en mujeres y personas de más de 61 años. El tercer estudio, publicado por Català (2002) mostraba una prevalencia del 29,6% (día de las entrevista) y 43,2% (semana anterior). También confirmó la mayor prevalencia en las mujeres y su relación con la edad.

En el estudio de Bassols (1999), el dolor motivó la utilización de diversas modalidades terapéuticas; la más utilizada fue la visita médica (66,3%), seguida de la automedicación (27,6%), las terapias complementarias (20,5%), la rehabilitación física (13,8%) y el ingreso hospitalario (2,6%); no obstante, un 10,6% se abstuvo de seguir algún tratamiento. Consultaron más al médico las mujeres, las personas con dolores intensos y localizados, sobre todo en la espalda, en las piernas o en la cabeza. El tratamiento más prescrito fue el farmacológico. Se automedican más las mujeres, las personas jóvenes, con dolores de mediana intensidad y predominantemente por dolor de cabeza y odontalgias. El ácido acetilsalicílico fue el analgésico más escogido para la automedicación, seguido de paracetamol. La elección del fármaco varió según la edad (menor uso de paracetamol en personas mayores) y el sexo (en los hombres, más ácido acetilsalicílico). En el estudio de Bernard Krief (1998), sobre el dolor en la práctica diaria del médico de Atención Primaria, consultaron al médico entre un 24% y 60% de personas y la mayoría siguieron algún tratamiento farmacológico. El trabajo de Català (2002) evidenció que la mitad de personas también siguieron algún tratamiento farmacológico.

El dolor afectó la actividad habitual de los entrevistados (31,7%) y durante un largo periodo de tiempo. Las actividades más limitadas fueron andar deprisa, trabajar, estudiar, realizar las tareas del hogar, dormir y subir y bajar escaleras, que estuvieron casi imposibilitadas en un 10,4%. El dolor motivó el reposo en cama en un 19,6% de personas, la baja laboral en un 10,2% de trabajadores remunerados y la incapacidad total en un 3,3% de la población con dolor. El dolor de espalda fue el que causó más repercusiones tanto personales como laborales y sociales.

Según el estudio “Pain in Europe”, la encuesta más amplia sobre dolor crónico realizada en Europa, el 11% de la población española sufre por esta causa. De este grupo, el 10% define ese dolor como “agónico”. Estas cifras fueron las más bajas de todos los países europeos en los que la media de la prevalencia se sitúa en un 19%. La Sociedad Española del Dolor otorga “una doble interpretación” a este dato. Por una parte, la experiencia de los médicos dice que la prevalencia es mayor, entre el 25 y el 40% de la población, y que esta misma negación del dolor por buena parte de los encuestados refleja una de las características de la vivencia del dolor en España. Según “Pain in Europe”, los españoles también sufren dolor durante más tiempo, unos nueve años, frente a la media europea que es de siete. Al mismo tiempo, España es el país con una mayor prevalencia de depresión por dolor crónico, unas cifras que pueden esconder un manejo inadecuado del dolor.

En los pacientes oncológicos, existe dolor en un 20% de los casos durante la fase de tratamiento (Quimioterapia /Radioterapia/Cirugía), y hasta en un 90% de los casos en la fase avanzada de la enfermedad. Se estima que en un 70% de estos casos el control del dolor sería inadecuado y que la aplicación de un sistema terapéutico idóneo, podría controlar el dolor en un 70-90% de estos casos (Brennan F., 2004).

En el estudio “Pain in Europe” (Breivik, 2006) se pone de manifiesto que, uno de cada tres españoles (30,1%) había sufrido el día anterior a la encuesta, algún tipo de dolor, siendo las mujeres las más afectadas, con un 37,6% de respuestas afirmativas, frente a 21,1% de los hombres. Datos prácticamente coincidentes con los del estudio realizado por el Gabinete de Estudios Sociológicos Bernard Krief.

El Estudio epidemiológico EPIDOR, (2005) tenía como objetivo estimar la prevalencia y características del dolor reumatológico en la población adulta española atendida en consultas especializadas de Reumatología. Sus resultados muestran una prevalencia del dolor reumatológico muy elevada, predominando principalmente en mujeres adultas con fibromialgia y variando su localización, intensidad, tipo, patología asociada y tratamiento según edad, sexo y tipo de paciente. Los fármacos más utilizados para el manejo del dolor fueron los AINE (58%); mientras que, los opioides tan sólo se utilizaron en el 6,4% de los pacientes, a pesar de que el dolor fue intenso en más de dos tercios.

Existe muy poca información sobre la prevalencia de dolor neuropático en nuestro medio, ya que la mayoría de las encuestas se basan en estudios realizados sobre dolor crónico en los que es difícil de diferenciar la prevalencia del dolor neuropático; de ahí, que las cifras obtenidas sean muy variables, con valores de prevalencia de entre el 2 y el 40%, o entre el 11,5 y el 55,2%, según los diferentes estudios. Un reciente estudio en USA (Hansson, 2005) cuya base de datos contaba con 3 millones de personas, encontró 55.686 pacientes diagnosticados de patologías dolorosas de carácter neuropático. Si se extrapola al conjunto del país, los datos nos indican que aproximadamente unos 5,5 millones sufren de dolor neuropático, siendo la causa más frecuente lumbociatalgia y cervicalgia (62,3%), Síndrome de Dolor Regional Complejo II (causalgia: 12,1), y neuropatía diabética (10,8).

En el primer estudio epidemiológico amplio y de ámbito nacional (Estudio PREVADOL), realizado en las consultas de neurología en España durante el año 2005, el diagnóstico más frecuente fue el de migrañas/cefaleas, con una prevalencia del 23,4%. El dolor de origen neuropático representó el octavo diagnóstico más frecuente, con una prevalencia en las consultas de neurología del 3,88%, lo que representa una demanda asistencial considerable en el ámbito de la atención especializada.

El dolor neuropático es la causa frecuente de consulta neurológica. Se considera que hasta el 8% de la población presenta algún tipo de dolor neuropático. Extrapolando estos datos a España, significa que hasta 3,5 millones de personas han sufrido o sufren esta dolencia. Pocas enfermedades tienen una frecuencia tan alta. Alrededor entre el 27-45% de las consultas de una Unidad del Dolor están relacionadas con el dolor neuropático, y la frecuencia en asistencia primaria es destacable. Sin embargo, hasta recientemente no hemos sabido darle la importancia que tiene, sistematizar nuestras actuaciones y definir pautas terapéuticas, posiblemente contagiados por la tolerancia del paciente. Algunas monografías y aportaciones muy interesantes al tema aparecidas en los últimos años, han ayudado a que todos podamos ir avanzando en una situación clínica que necesitaba, sin duda, una sistematización.

Alrededor del 1,5% de la población mundial sufre de dolor neuropático y a pesar de los adelantos en la fisiología, la fisiopatología y la farmacología de este tipo de dolor, solo un 40% de los pacientes tratados alcanzan un manejo adecuado de esta sensación.





## MECANISMOS MOLECULARES

Las lesiones traumáticas, metabólicas o tóxicas de nervios periféricos o del sistema nervioso central producen frecuentemente síndromes dolorosos intensos, conocidos como dolor neuropático. De todas las formas de dolor, el dolor neuropático es el menos estudiado experimentalmente y el más resistente a tratamientos analgésicos convencionales (Bonica, 1990). Esta situación es debida a dos causas fundamentales:

- a) el dolor neuropático es la consecuencia sensorial de un sistema nervioso disfuncional, mientras que la gran mayoría de nuestros conocimientos sobre el funcionamiento del sistema nervioso provienen de estudios de sistemas normales;
- b) el dolor, al contrario de lo que sucede con otras sensaciones, es un proceso sensorial dinámico y múltiple (Cervero y Laird, 1991), de modo que los mecanismos de una forma de dolor, por ejemplo, nociceptivo o inflamatorio, no pueden ser extrapolados directamente para explicar otras formas de sensación dolorosa tales como el dolor neuropático.

Por todo ello, existe un interés especial en abordar experimentalmente el estudio detallado, celular y molecular, de los mecanismos que median el dolor neuropático, con vistas no sólo a aumentar nuestros conocimientos sino también a diseñar nuevas estrategias terapéuticas. Es un hecho que el dolor neuropático es el más resistente a los tratamientos conocidos

hasta ahora, lo que ocasiona un impacto social y económico considerable.

El dolor neuropático incluye dos tipos distintos de alteraciones sensoriales: un dolor espontáneo por un lado, y un incremento de la sensibilidad dolorosa o hiperalgesia frente a estímulos externos mecánicos o térmicos. Se desconocen gran parte de los mecanismos fisiopatológicos que producen el dolor neuropático, tanto el componente espontáneo como la hiperalgesia. Sin embargo, en los últimos años, se han desarrollado varios modelos de dolor neuropático en animales de laboratorio, en los cuales se ha demostrado hiperalgesia al calor, frío y estímulos mecánicos.

Los animales también muestran cambios en su comportamiento espontáneo indicativos de la presencia de dolor espontáneo. El uso de estos nuevos modelos experimentales de dolor neuropático está permitiendo por tanto investigar los mecanismos celulares de dichas alteraciones sensoriales. Basta hojear los números recientes de revistas internacionales de estudios sobre dolor, tales como *Pain* o el *European Journal of Pain* para comprobar el impacto que el uso de estos modelos animales ha tenido en el desarrollo de investigaciones sobre dolor neuropático.

Desde hace ya bastante tiempo se conoce que la lesión traumática o metabólica de un nervio periférico induce la formación de zonas de regeneración intensa conocidas como neuromas. En zonas neuromatosas se desarrolla una acumulación de canales de sodio que produce actividad eléctrica ectópica. Dicha acumulación y la consecuente hiperactividad pueden también ser demostradas en los somas neuronales de los ganglios raquídeos que dan origen a fibras periféricas neuromatosas.

Por otra parte, las terminaciones neuromatosas desarrollan sensibilidad mecánica y química, lo cual induce actividad eléctrica por estimulación sensorial de las zonas neuromatosas. Esta

actividad, espontánea o inducida por la sensibilidad del neuroma a estímulos naturales, produce, a su llegada a la médula espinal, sensaciones parestésicas que incluyen dolor persistente.

Varios grupos de investigación están estudiando estos mecanismos a nivel celular mediante preparaciones experimentales de neuromas *in vitro* o *in vivo*. Los estudios se centran fundamentalmente en los generadores de actividad espontánea de células de ganglios raquídeos y en especial en la relación entre actividad espontánea e hiper-expresión de canales de sodio.

Un fenómeno aparte es la hiperalgesia, síntoma frecuente de muchas formas de dolor neuropático. La hiperalgesia representa no sólo un cambio sensorial cuantitativo sino también un cambio cualitativo en la naturaleza de las sensaciones evocadas por estimulación de tejidos periféricos (Cervero & Laird, 1996).

Una parte de dicha alteración es debida a modificación en las propiedades de las aferentes primarias normales que permanecen entre las fibras aferentes dañadas cercanas. Sin embargo, se ha demostrado en pacientes con dolor neuropático que la hiperalgesia está mantenida por la actividad ectópica generada en los nervios dañados. Por otra parte, el componente de la hiperalgesia conocido como alodinia, o dolor evocado por el tacto, está producido por variaciones en el procesamiento central de las señales generadas en mecanorreceptores de bajo umbral tanto en pacientes como en animales con neuropatía experimental. Todo esto indica que la hiperalgesia producida por lesiones de nervios periféricos depende fundamentalmente de alteraciones en el sistema nervioso central, iniciadas y mantenidas por actividad, ectópica o evocada, generada en las aferentes primarias dañadas.

La hiperalgesia producida por una lesión traumática o inflamatoria de la piel se desarrolla en dos zonas concéntricas: la zona que rodea inmediatamente a la lesión (hiperalgesia

primaria) y la zona que se extiende más allá del punto de lesión abarcando áreas no afectadas por la lesión originante (hiperalgesia secundaria).

Existe una amplia evidencia experimental que demuestra que la hiperalgesia primaria se debe a la sensibilización de los nociceptores cutáneos. Sin embargo, la hiperalgesia secundaria es el resultado de un procesamiento central anómalo de las señales sensoriales generadas en mecanorreceptores de bajo umbral conectados a fibras aferentes gruesas de tipo A (La Motte, 1996).

Las características sensoriales de la hiperalgesia y alodinia que se desarrollan en los síndromes neuropáticos son muy similares a las de la hiperalgesia secundaria, por lo que se supone que las alteraciones dolorosas neuropáticas representan la expresión anómala de los mismos mecanismos fisiopatológicos que aparecen en sujetos normales después de una lesión cutánea.

Aunque hay datos en la literatura que indican la existencia de alteraciones anatómicas y estructurales en la médula espinal como consecuencia de lesiones de nervios periféricos, es cierto que una parte importante de las alteraciones centrales son de tipo funcional. De hecho, las probabilidades de un tratamiento exitoso del dolor neuropático son más altas en aquellas alteraciones debidas a problemas funcionales, si lo comparamos con los problemas derivados de la necesidad de reversión de cambios anatómicos.

### *Modelos experimentales en el estudio del dolor neuropático*

Son diversos los tipos de neuropatías existentes en la clínica (Campbell y Meyer, 2006). Sin embargo, se sugiere, aunque no se ha demostrado en su totalidad, que al menos todos los tipos

de dolor neuropático comparten un mecanismo fisiopatológico común (Besson, 1999; Bridges y col., 2001; Zimmermann, 2001). Con el objeto de estudiar esta patología se han desarrollado diversos modelos de experimentación, que consisten básicamente en:

- a) lesiones parciales o totales del nervio ciático;
- b) lesiones de nervios raquídeos en la región lumbar;
- c) utilización de fármacos como el placlitaxel, la vincristina y la estreptozotocina. Estos últimos producen dolor neuropático por inducción de toxicidad en los nervios periféricos.

En la mayoría de los modelos que se utilizan en la actualidad, las alteraciones se producen en un miembro posterior, causando un daño parcial en los nervios periféricos o espinales (Bennett, 2001; Bridges y col., 2001). En este tipo de modelos se estudian la hiperalgesia y la alodinia inducidas mediante la aplicación de estímulos térmicos o mecánicos, que son los más utilizados para determinar el grado de nocicepción en los animales de experimentación. Entre los modelos más empleados para generar un trauma mecánico en los nervios figuran la constricción crónica del nervio (CCN), el modelo de ligadura parcial del nervio ciático (LPN), el modelo de ligadura del nervio espinal (LNS) y el modelo de ligadura neural por omisión (LNO).

El modelo de CCN consiste en realizar cuatro ligaduras laxas en el nervio ciático antes de su trifurcación en la zona poplítea. Al ser laxas, las ligaduras impiden, pero no bloquean totalmente, la circulación en la porción del nervio que resulta afectada. En respuesta a las ligaduras se desarrolla una reacción inflamatoria que conlleva a la pérdida de la mayoría de fibras A, y a una leve reducción de las fibras C. Con este procedimiento los signos sensoriales de alodinia e hiperalgesia son

medidos exitosamente (Hamidi y col., 2006). Además, el modelo de CCN permite evaluar al animal en ambos miembros posteriores para efecto de comparación, manteniéndose incluso la presencia de reflejos nocidefensivos en la pata afectada (Bennett, 2001; Bridges y col., 2001; Joshi y col., 2006).

El modelo de LPN consiste en una ligadura fuertemente ajustada alrededor de una porción del nervio ciático, la cual produce una desafrentación parcial, pero no diferencial.

De hecho, con esta maniobra alrededor de 2/3 de la población total de fibras resulta eliminada (Begon y col.). Por otro lado, este modelo proporciona un menor grado de inflamación, en comparación al modelo de CCN, pero produce dolor espontáneo. Este modelo, al igual que el de CCN, permite evaluar al animal en ambos miembros posteriores para efecto de comparación.

El modelo de LNS consiste en producir un daño en los nervios espinales L5 y L6, por medio de una ligadura realizada con un alto grado de ajuste, lo cual provoca una sección transversal del nervio. En este modelo, los miembros posteriores dejan de ser inervados en más de un 50%, afectando incluso a los ganglios vecinos de la raíz dorsal (Li y col., 2000). Este modelo es significativamente más invasivo que el de CCN e induce conductas nociceptivas por un tiempo más prolongado.

Más recientemente, Decosterd y Woolf (2000), desarrollaron el modelo LNO, que consiste en realizar una sección transversal, por separado, en los nervios peroneal y tibial, dejando intacto el sural del miembro posterior. De esta forma, el modelo permite evaluar territorios de la piel no dañados y territorios de áreas desnervadas. Este modelo produce una rápida y prolongada (>6 meses) modificación conductual (nocicepción). Por otro lado, empleando variaciones de este método de lesión en los que se lesiona cada rama del nervio se expresan con mayor

facilidad algunos signos de neuropatía, tales como alodinia mecánica, alodinia por frío y dolor espontáneo (Shields y col., 2003).

Los modelos anteriormente descritos producen signos conductuales característicos del dolor neuropático, que también son observados en los pacientes con este tipo de patología (Bennett, 2001). El dolor anormal producido en los modelos de LPN y LNO aparece luego de las primeras horas posteriores a la cirugía, a diferencia del modelo de CCN, en el que el dolor puede aparecer a partir del cuarto día posterior a la lesión. Al emplear los modelos de LPN y LNO es posible observar las conductas nociceptivas a lo largo de dos meses, a diferencia del modelo de LNS, cuyos efectos pueden perdurar hasta los seis meses, o del modelo de CCN, en el que pueden persistir alrededor de dos o tres semanas postcirugía (Erichsen y Blackburn-Munro, 2002).

### *Mecanismos generadores del dolor neuropático*

Los mecanismos responsables de la aparición del dolor neuropático se clasifican en periféricos y centrales. Los mecanismos periféricos implican, entre otros, la generación de una actividad espontánea anormal (descargas ectópicas) en los aferentes primarios, la disminución del umbral de activación de los nociceptores (Bridges y col., 2001), la comunicación cruzada entre fibras de transmisión (Amir y Devor, 2000), la sobreactividad de los canales de sodio en los nervios periféricos (Omana-Zapata y col., 1997) y la inflamación del nervio afectado (Campbell y Meyer, 2006). El daño de las neuronas sensoriales puede desarrollar cambios en la excitabilidad de las neuronas vecinas, aun en las que no resultan inicialmente afectadas por la lesión, y estos cambios pueden generar potenciales de acción

al aplicar cualquier tipo de estimulación en la periferia, inclusive la estimulación inocua (alodinia). Estos cambios pueden manifestarse a lo largo de la vía de transmisión nociceptiva.

Las descargas ectópicas son más frecuentes en las fibras A; sin embargo, también ocurren en un grado más limitado en fibras o axones desmielinizados (Woolf, 2004). Al producirse un foco ectópico, la frecuencia de impulsos que se transmite a lo largo de la vía del dolor puede ir en aumento en la medida en que la información avanza hacia su sitio de procesamiento final en la corteza cerebral. Esto significa que cada estación de relevo podría actuar como un amplificador de señales, deformando totalmente el mensaje nociceptivo (Tortorici, 2008).

Entre los factores que aparecen como responsables de las descargas ectópicas figuran la sensibilización (up-regulation) de los canales de sodio dependientes de voltaje (incluyendo el NaV1.3, NaV1.7 y NaV1.8), la desensibilización (down-regulation) de los canales de potasio, y la posible reducción del umbral de los canales receptores transitorios de potencial (Trp), que aunque son sensibles a cambios de temperatura también responden al tacto y al dolor. La revisión realizada por Cummins y cols. (2007) confirma que los canales de sodio voltaje dependientes juegan un papel importante en la electrofisiología, en la conducción de impulsos y en los mecanismos del dolor. Son los Na 1.7, Na 1.8 y Na 1.9, junto con el también estudiado Na 1.3, los más implicados en el dolor neuropático.

La actividad ectópica puede generar parestesia, disestesia y dolor de tipo quemante (Baron, 2006). Por ejemplo, se sugiere que la actividad espontánea de los nociceptores de tipo C, es responsable de la sensibilización de las neuronas del asta dorsal (Woolf y Mannion, 1999) y que la actividad espontánea de las fibras A mielinizadas (las cuales transmiten señales no-nocivas),



está relacionada inicialmente con parestesias, pero posteriormente con disestesias y dolor (Woolf, 2007).

Después de un daño a un nervio periférico no sólo los canales de  $\text{Na}^+$  están alterados. También los canales de calcio participan en la generación de la alodinia y la hiperalgesia (Aurilio y col., 2008). El uso de antagonistas específicos de los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  tipo N (neuronales), produce una reducción de la hiperalgesia térmica y la alodinia mecánica en animales con CCN, cuando son administrados directamente en el sitio de la lesión. Otros estudios han demostrado que la administración subcutánea de antagonistas de estos canales atenúa la hiperalgesia térmica y la mecánica inducida por LPN, sugiriendo el efecto local de estos canales en la generación de hiperalgesia. Un hallazgo reciente ha descrito que en la neuropatía inducida por CCN se incrementa la expresión de los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  tipo T en neuronas del ganglio de la raíz dorsal (Jagodic y col., 2008).

Trabajos experimentales recientes (Barrendero y Maldonado, 2005) revelan que los receptores cannabinoides CB2 juegan un papel primordial en el dolor neuropático a nivel de la médula espinal. Además, los estudios han puesto de manifiesto que estos receptores cannabinoides que intervienen en el advenimiento del dolor son dependientes de una sustancia relevante del sistema inmune: el interferón, una proteína de la familia de las citocinas cuya función es inhibir la actividad vírica y que algunas células específicas sintetizan en caso de infección o en presencia de determinados agentes tóxicos.

Los receptores cannabinoides del tipo CB2 se expresan en el sistema nervioso central pero sobre todo en los tejidos periféricos, por ejemplo en el sistema de defensa o sistema inmunológico de los seres vivos (incluidos los humanos). Los receptores CB2, tanto si son estimulados por sustancias internas como externas al organismo, son los responsables de diversos efectos

farmacológicos y fisiológicos en el cuerpo humano. En el dolor neuropático, los receptores CB2 contribuyen a la modulación de la activación de las células gliales –las células que dan soporte y protección a las neuronas– cuando se lesiona el nervio. Mediante esta modulación, la actividad de los receptores CB2 contribuye a limitar la extensión de la lesión que conduce al dolor neuropático.

Con respecto a los mecanismos centrales, ocurren diversas variaciones neuroquímicas en el entorno de la lesión, tales como la liberación de glutamato (Ambar y Gratt, 1997), de sustancia P, de óxido nítrico (Bardoni y col., 2004), e incluso modificaciones de la citoarquitectura neuronal (neuroplasticidad), que podrían inducir la activación patológica de las neuronas nociceptivas centrales (Woolf y Salter, 2000). También se considera anormal la disminución del umbral de activación de las neuronas de relevo de la vía del dolor (Nakamura y Atsuta, 2004), y las alteraciones del sistema de modulación endógena del dolor (McHugh y McHugh, 2000).

El daño a los aferentes primarios en los nervios periféricos puede inducir severos cambios anatómicos en el asta dorsal de la médula espinal (Woolf, 2004). En condiciones fisiológicas normales, las diferentes fibras de los aferentes primarios terminan en zonas específicas del asta dorsal denominadas láminas (Rexed, 1954). Por ejemplo, las fibras A y las fibras C, normalmente asociadas a la transmisión nociceptiva, alcanzan las láminas I, II y V, mientras que las neuronas de las fibras A (típicamente asociadas al tacto) terminan en las láminas III y IV (Baron, 2006; Woolf y Salter, 2000). Sin embargo, esta distribución específica puede verse afectada bajo ciertas condiciones patológicas, entre las que se incluye el dolor neuropático (Polgar, 2004). Estas reorganizaciones neuronales son causadas por la expresión de diversos factores neurotróficos y podrían provocar que estímulos inocuos puedan percibirse

como dolorosos (alodinia) (Tandrup y col., 2000). Así, en animales de experimentación sometidos a una axotomía del nervio ciático, las fibras A logran alcanzar las láminas superficiales del asta dorsal donde se encuentran las neuronas nociceptivas y de allí proyectan hacia la corteza somatosensorial, en las áreas de procesamiento nociceptivo, de forma que un estímulo inocuo podría ser percibido como un estímulo nocivo y así generar dolor. Esto ocurre en la primera semana posterior al daño del nervio y puede extenderse hasta seis meses después de la cirugía.

La neuroplasticidad también ha sido estudiada directamente en humanos. Estudios electrofisiológicos efectuados durante una talotomía, han demostrado una reorganización profunda de esta estructura en pacientes con dolor neuropático, en comparación con pacientes que sólo presentan desórdenes motores (Lenz y col., 1998).

Los incrementos en la excitabilidad de las neuronas de la vía del dolor que se producen en condiciones de neuropatía son consecuencia directa del fenómeno conocido como sensibilización (Woolf y Ma, 2007). Bajo esta condición ocurre una disminución del umbral de respuesta de las neuronas nociceptivas que a su vez trae como consecuencia un incremento en la generación y en la frecuencia de transmisión de los impulsos en la vía del dolor. Dependiendo del lugar en el que se produzca la sensibilización, esta puede ser periférica o central.

La sensibilización es debida, al menos en parte, a la exposición a mediadores pronociceptivos en la zona de daño (Baron, 2000; Basbaum y Jessell, 2001). Por ejemplo, en estudios experimentales en ratas, se ha determinado un incremento de la actividad del óxido nítrico sintasa, y es de suponer que también del óxido nítrico (ON), en modelos de dolor neuropático, alcanzándose un efecto antinociceptivo con inhibidores de esta enzima (Tasorelli y col., 2006).

Recientemente Naik y col. (2006), demostraron en animales neuropáticos que el uso de precursores del ON (L-arginina, nitroprusiato de sodio, etc.), potenciaban la hiperalgesia y la alodinia en ratas.

Por otra parte, la presencia de otro neuromodulador, la sustancia P, ha sido evaluada en estados de dolor crónico en ratas (Nakatzuka y col., 2005), y se ha determinado su incremento en animales con neuropatías por ligadura de nervios). De hecho, la utilización de antisuero de sustancia P en ratas neuropáticas produce un efecto antialodínico en los animales tratados (Wu y col., 2005). En este mismo contexto, también se ha demostrado el incremento del neurotransmisor excitatorio glutamato (Karlsson y col., 2002), el de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) y el de diversos tipos de prostaglandinas (Kroin y col., 2006) en animales con neuropatía periférica. Según las evidencias presentes en la literatura, las COXs y sus productos, las prostaglandinas, resultan primordiales en el inicio del proceso inflamatorio asociado a la neuropatía, pero no en su mantenimiento (Hewett y col., 2006). No obstante, existen evidencias que indican que los niveles de COX-2 se incrementan significativamente en la médula espinal luego de efectuar ligaduras alrededor de nervios espinales. Ese nivel de la enzima disminuye con la administración de inhibidores de la COX-2. Por otro lado, en ratas con ligadura de nervio espinal (L5), se demostró que los niveles COX-2 se incrementan tanto en el asta dorsal, como en el tálamo, de 3 a 14 días después de la lesión, sin que ocurran cambios mayores en la expresión de la COX-1. Sin embargo, en el tratamiento del dolor neuropático la manipulación de ambas isoformas y su utilización como blanco terapéutico sigue dando lugar a controversias.

Las sustancias pronociceptivas antes mencionadas modifican la capacidad de respuesta de las terminaciones nerviosas libres y de los aferentes primarios, estimulando a la membrana

del nociceptor y facilitando la transducción del estímulo nociceptivo (sensibilización periférica) (Katz y Gold, 2006). Si la exposición a estos cambios en el microambiente es breve (por ejemplo en el dolor agudo), se producirá una percepción dolorosa que también será breve, pero si el cambio se extiende tanto en el tiempo, como en el espacio, se producirá de forma mantenida una reducción de los umbrales de activación del nociceptor y un incremento en la transmisión de los impulsos nociceptivos a lo largo del aferente primario (Sun y col., 2005). En consecuencia, el incremento de los impulsos nociceptivos que provienen de la periferia termina por afectar a las neuronas de procesamiento nociceptivo ubicadas en las diferentes láminas del asta dorsal, dando como resultado el fenómeno de sensibilización central (Baron, 2006). La coliberación de glutamato y de sustancia P en los terminales centrales de los aferentes primarios en las neuronas nociceptivas activa sólo a un número restringido de receptores de aminoácidos excitatorios pre y postsinápticos. Al continuar la generación de estos impulsos nociceptivos, se logran activar otros tipos de receptores, incluyendo el denominado N-metil-D-aspartato (NMDA), tanto a nivel pre como postsináptico. Lo anterior origina impulsos anormales persistentes en la médula espinal y con ello se provoca un estado de hiperexcitabilidad y de dolor sostenido (Sun y col., 2005; Woolf y Ma, 2007).

En condiciones fisiológicas normales, la liberación de glutamato inicialmente sólo provoca la activación de los receptores de AMPA/kainato (Qian y Johnson, 2002), dado que a ese valor de corriente de membrana los receptores de NMDA están desactivados debido a que el ión magnesio se encuentra bloqueando el canal. Si la estimulación nociva persiste, el efecto acumulado de la liberación de glutamato produce un nivel suficiente de despolarización de la membrana postsináptica, que a su vez induce un cambio conformacional en el receptor, lo cual

junto a la repulsión electrostática (producto del influjo de cationes) permite eliminar el bloqueo ejercido por el magnesio (Qian y col., 2002). De esta manera, el magnesio sale al exterior de la célula en conjunto con el ión potasio. Así, el canal del receptor NMDA queda completamente desbloqueado, permitiendo el influjo iónico de calcio y sodio, lo cual se traduce en una despolarización neuronal masiva, que se añade a la ya existente (Bridges y col., 2001).

El calcio que ingresa a la célula por el canal del receptor de NMDA, sumado a la actividad de los canales de calcio dependientes de voltaje, activa a una serie de neuromoduladores tales como la fosfolipasa A2 (Costijan y Woolf, 2000), a diversos tipos de prostaglandinas (Tasorelli y col., 2006), a la sustancia P (Nakasutka y col., 2005) y a la colecistoquinina (CCK) (Ma y col., 2003), entre otras. Estas sustancias, al interactuar con sus receptores postsinápticos, mantienen una prolongada excitabilidad neuronal, la cual puede ser revertida con la administración de sus respectivos antagonistas (André y col., 2005). En este contexto, en ratas neuropáticas se ha determinado que el aumento en las concentraciones de  $Ca^{+2}$  en el asta dorsal (láminas I y II), disminuye después de administrarse MK-801 (un antagonista de los receptores de NMDA) en los animales de experimentación (Skyba, 2005).

Los estados de hiperalgesia primaria, los de alodinia, así como los aumentos en la duración de la respuesta frente a una estimulación breve y la hiperalgesia secundaria en los tejidos no lesionados (dolor referido) son procesos patológicos que persisten después de que ha desaparecido la lesión periférica y que al parecer dependen, en buena medida, de los cambios centrales asociados a los receptores NMDA (Costigan y Woolf, 2000). En animales con ligadura parcial de nervio ciático se demostró, por medio de histoquímica, un incremento en la expresión del receptor NMDA, específicamente de las subunidades NR1 y

NR2B en el lado ipsilateral a la ligadura (Ulfenius y col., 2006). El incremento en la expresión de este receptor, puede prevenirse con la administración de memantina (un antagonista de los receptores de NMDA). Por otro parte, posterior a una neuropatía periférica por CCN en ratas, se detectó un incremento de glutamato en el asta dorsal, en comparación con el grupo control. Cabe destacar, que ha sido demostrado que el número de receptores de NMDA se incrementa significativamente en el asta dorsal al emplear modelos de diabetes (Tomiyama y col., 2005), lo cual quizás pueda contribuir a explicar la neuropatía en los pacientes afectados.

En otro contexto, en un modelo experimental de poli-neuropatía inducida por ingesta de etanol, los animales expuestos a este tratamiento presentaron hiperalgesia mecánica a las 14 semanas del estudio, siendo atenuada con la administración i.p. de ifenprodil, un inhibidor selectivo de la subunidad NR2B del receptor de NMDA (Narita y col., 2007).

### *Dolor neuropático y el sistema inmunitario*

Cuando fueron desarrollados los primeros modelos animales para inducir neuropatía, el daño al tejido y la pérdida de axones mielinizados y amielínicos en el nervio ciático fueron considerados el factor fundamental para la producción de los síntomas del dolor neuropático (Moalen y Tracey, 2006). Sin embargo, el proceso fisiopatológico asociado al dolor neuropático no sólo involucra vías neuronales, sino también a las células de Schwann, a las células satélite en el ganglio de la raíz dorsal, a la microglía, los astrocitos y a los componentes periféricos y centrales del sistema inmunitario (Campell y Mayer, 2006; Marchand y col., 2005), lo cual contribuye a facilitar la degeneración walleriana de la fibras nerviosas lesionadas (Fischer y col., 2008;

Sholtz y Woolf, 2007). Esto significa que el daño local se extiende y conduce a fenómenos de hiperalgesia primaria y secundaria.

Se ha descrito que inmediatamente después de una lesión en el tejido nervioso se produce una respuesta rápida en el sitio de la lesión, debida a la presencia de mediadores vasoactivos, incluyendo sustancia P, bradiquinina, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), la IL-10 y el ON (George y col., 2004). Estos mediadores son liberados por los axones dañados y ocasionan una reacción inflamatoria e hiperemia en el microambiente. En consecuencia, se forma un denso infiltrado celular, principalmente compuesto por macrófagos, linfocitos T y mastocitos (Sholtz y Woolf, 2007). Recientemente, se ha demostrado en ratones con CCN, que la infiltración de linfocitos T está mediada por la interleuquina IL-17A (Kleinschnitz y col., 2006).

Además, se ha descrito en ratones knockout para esta citoquina una reducción significativa tanto en el número de macrófagos en la zona de la lesión, como en los niveles de la proteína de atracción de los macrófagos (MCP-1), lo cual se acompaña de una disminución significativa de la hiperalgesia.

También se ha descrito que las citoquinas proinflamatorias pueden modular el efecto analgésico de la morfina, gracias a la activación de las células gliales espinales, facilitando con ello el mantenimiento de la hiperalgesia y la alodinia (Raghavendra y col., 2003). Como evidencia de lo anterior, la aplicación intratecal (i.t.) de minociclina, un inhibidor de la activación microglial, atenúa el dolor neuropático inducido por lesión a nervios (Raghavendra y col., 2003).

Kleinschnitz y col. (2004) encontraron un incremento significativo del factor de necrosis tumoral (TNF-), de IL-1, IL-10 y de MCP-1, en ratones luego de efectuar la CCN. No obstante, cuando los animales reciben MK-801 por vía i.p, disminuye



significativamente la expresión de estas citoquinas. Por otra parte, se ha encontrado que el TNF- sensibiliza a las neuronas del aferente primario, cambiando la conductancia del canal de potasio en las neuronas del ganglio de la raíz dorsal (Czeschik y col., 2008). Además, se ha descrito que el tratamiento preventivo con etarnecep (un antagonista del TNF-), disminuye la hiperalgesia térmica asociada a la CCN.

Por otro lado, la fractalquina, una quimoquina que interactúa con el receptor CX3CR1 está involucrada en el reclutamiento microglial y en la proliferación de astrocitos en el territorio lesionado. La administración i.t. de fractalquina produce alodinia mecánica (Zhuang y col., 2007), mientras que la administración de un anticuerpo neutralizante del receptor CX3CR1 retarda la aparición de alodinia después de la CCN. Esta quimoquina media la señalización entre las neuronas y las glías, lo cual parece contribuir al desarrollo del dolor neuropático (Sholtz y Woolf, 2007).

Tras lo expuesto, concluimos que son diversos los mecanismos que participan en el proceso neuropático, agrupándose en mecanismos periféricos y centrales. La disfunción de los canales de sodio y de potasio, el incremento en la síntesis de mediadores nociceptivos, la liberación de glutamato, la participación de los receptores de NMDA, la pérdida de los receptores tipo opioide y la activación de las células microgliales que ocurre en el asta dorsal de la médula espinal, entre otros, son mecanismos que requieren un mejor entendimiento y consideración para la obtención de nuevas alternativas terapéuticas. Con respecto a los modelos experimentales, sin duda han representado una contribución de suma importancia para el conocimiento de cómo se genera el dolor neuropático y el de emplear estrategias para su prevención y tratamiento.

### *Integración de los análisis de genética molecular en la investigación del dolor neuropático.*

La integración de los enfoques de la genética molecular en el estudio de los fenómenos complejos de la salud es una estrategia cada vez más importante y está disponible para los investigadores en todas las disciplinas de Ciencias Médicas. La sensación de dolor y la respuesta a los estímulos dolorosos son ejemplos de fenómenos complejos de la salud que son particularmente susceptibles a los enfoques de genética molecular. Tanto la investigación como modelo humano y animal sugiere que las diferencias en estas respuestas pueden estar relacionadas, en parte, a la variación en los genes que modulan la sensación y el comportamiento.

### *Observaciones preclínicas en modelos animales*

La capacidad de predicción constituye un requerimiento absoluto en las pruebas nociceptivas para comprender los mecanismos básicos del dolor y la analgesia, buscar nuevas moléculas con valor terapéutico, evitar falsos positivos y negativos, y para evaluar la molécula apropiada de acuerdo con la situación clínica. Entre los factores internos que afectan la conducta frente al dolor se encuentran los genéticos. Estudios en animales han demostrado que algunos aspectos del dolor son hereditarios, como la sensibilidad a los opiáceos, la analgesia en las pruebas de estrés y la autotomía.

Junto a los cambios electrofisiológicos, los modelos experimentales de dolor neuropático han descubierto cambios en la expresión de genes en las neuronas sensoriales primarias.

Los axones periféricos de las fibras lesionadas sufren degeneración walleriana, y una consecuencia de ello es que los

cuerpos celulares de estas neuronas pierden contacto con los blancos periféricos y, por tanto falla el transporte retrógrado de factores producidos periféricamente. Las células de Schwann, en el nervio dañado, pueden proporcionar algunos de estos factores; sin embargo, existe una pérdida neta de elementos como el NGF en las neuronas lesionadas

Las fibras sensoriales dañadas muestran cambios en la expresión de genes que afectan virtualmente a todas sus funciones. Dos tipos de cambios son particularmente importantes. Uno, es el tipo y nivel de neurotransmisores o neuromoduladores que son producidos por estas aferencias y liberados en la médula espinal. Dado que entre las aferencias lesionadas se encuentran fibras mielínicas que se vuelven activas espontáneamente, los cambios en ellas pueden ser importantes. Algunas fibras A dañadas, sufren cambios fenotípicos y empiezan a expresar neurotransmisores normalmente asociados con nociceptores, por ejemplo, sustancia P y BDNF; los cuales contribuyen de forma importante a la sensibilización central. Por otro lado, muchas fibras dañadas, empiezan a expresar el neuropéptido galanina. Tradicionalmente se ha pensado que la galanina es un neuropéptido inhibitorio en el asta dorsal de la médula. Sin embargo, ahora se ha observado que diferentes receptores de galanina pueden estar unidos a mecanismos excitatorios e inhibitorios (McMahon, 2002). Por el contrario, observaciones recientes en ratones con bloqueo génico que carecían de la sustancia P (SP) o su receptor (NK1) han dado resultados inesperados. Curiosamente, algunos ratones con supresión de SP o NK1 mostraban una hipersensibilidad mecánica intacta con inflamación. Otras contradicciones observadas entre los ratones con mutaciones nulas para SP y NK1 fueron las diferencias en placas calentadas, fijación con ácido acético y prueba de la formalina. El método del bloqueo génico es susceptible a una serie de factores de confusión como el enmascaramiento del

fenotipo por mecanismos compensatorios que aparecen ya en el útero y durante el inicio de la vida postnatal. Las técnicas de bloqueo específicas de un tejido que manipulan la expresión de los genes en neuronas sensibles, pero no en otras células, o los bloqueos inducibles que ejercen sus efectos una vez completado el desarrollo, son mejoras técnicas introducidas para reducir al mínimo esos factores de confusión.

El segundo cambio, comporta alteraciones en la expresión de canales iónicos en los nervios dañados. La mayor parte de los estudios se centran en cambios en la expresión de canales de sodio, donde la sobre-expresión de los mismos lleva a la actividad ectópica (Cummins TR, 2007). El tipo III de canal de sodio está aumentado en las neuronas dañadas y, emprende rápidamente características apropiadas para mantener la actividad espontánea de alta frecuencia. El tratamiento con GDNF (que previene conductas de dolor neuropático) revierte esta sobreexpresión.

Entre otras proteínas de los canales iónicos que se han clonado recientemente, el canal de sodio ( $\text{Na}^+$ ) resistente a tetrodotoxina (TTX) ha atraído la mayor atención por su localización en el sistema nervioso y su expresión únicamente después de alguna lesión neurológica. Este tipo de canal se encuentra principalmente en neuronas aferentes primarias desmielinizadas de pequeño diámetro. Los experimentos electrofisiológicos e inmunohistoquímicos realizados en ratones “bloqueados” (Basbaum, 2001) han sugerido que un canal  $\text{Na}^+$  resistente a TTX (llamado PN3 o específico de neuronas sensoriales, SNS), podría desempeñar un papel fundamental en los estados de dolor persistente, como dolor neuropático y dolor inflamatorio crónico.

Otra proteína de los canales iónicos que está implicada en la nocicepción es el receptor de la adenosina trifosfato (ATP).

Se sabe que el ATP despolariza las neuronas sensoriales, y la liberación de ATP por parte del tejido dañado puede aumentar la activación de los nociceptores. Entre los diferentes miembros, que componen la subfamilia de receptores del ATP llamada P2X, se ha clonado y caracterizado el receptor P2X3 y se ha demostrado mediante hibridación in situ que se localiza en neuronas nociceptivas de pequeño tamaño. Considerando la localización anatómica de este canal y el efecto algésico del ATP, se ha sugerido que el canal P2X3 podría mediar la activación provocada por el ATP de pequeñas neuronas nociceptivas.

Las neuronas sensoriales conservadas junto a las fibras lesionadas, también muestran cambios en la expresión de genes. Las fibras intactas, no sufren degeneración walleriana y no están afectadas por una disminución de los factores tróficos. Al contrario, tienen menor competencia por tales factores y muestran una mayor biodisponibilidad de los mismos, como el NGF.

El nervio lesionado recluta gran cantidad de macrófagos, los cuales son ricos en factores tróficos y citoquinas. Las fibras intactas vecinas pueden recibir señales moleculares inusuales, desde los blancos periféricos y desde el propio nervio. Muchos ejemplos de expresión alterada de genes, pueden ser explicados por el aumento de disponibilidad del NGF; el cual regula fuertemente el aumento de la sustancia P y del VR1, en las fibras C intactas, aumentando su sensibilidad y efectividad central. Un ejemplo sorprendente es el de la capsaicina o receptor 1 vanilloide (VR1) que ha sido clonado y caracterizado (Derry, 2009). Curiosamente, los protones, cuya concentración aumenta en medio ácido (lo que ya se sabía que aumenta el efecto nocivo de la capsaicina), parecen ser ligandos endógenos de VR1. Por el contrario, observaciones recientes en ratones con bloqueo génico que carecían de la sustancia P (SP) o su receptor (NK1) han dado resultados inesperados. Curiosamente, algunos ratones con supresión de SP o NK1 mostraban una hipersensibilidad

mecánica intacta con inflamación. Otras contradicciones observadas entre los ratones con mutaciones nulas para SP y NK1 fueron las diferencias en placas calentadas, fijación con ácido acético y prueba de la formalina.

Un ejemplo sorprendente es el de la capsaicina o receptor 1 vanilloide (VR1) que ha sido clonado y caracterizado. Las marcadas similitudes funcionales entre la activación de VR1 inducida por capsaicina y la inducida por calor, indican que VR1 es el transductor fisiológico de los estímulos dolorosos producidos por el calor. Las marcadas similitudes funcionales entre la activación de VR1 inducida por capsaicina y la inducida por calor indican que VR1 es el transductor fisiológico de los estímulos dolorosos producidos por el calor.

Un equipo de investigadores dirigidos por Joseph Glorioso, del Departamento de Genética Molecular y Bioquímica de la Universidad de Pittsburgh, en Estados Unidos, ha patentado un vector genético capaz de bloquear respuestas dolorosas en ratones. El gen utilizado fue la preproencefalina, una sustancia procesada enzimáticamente de la encefalina. El gen actúa sobre las neuronas tipo C, a las que transmiten información primaria sobre el dolor. Una vez situado el gen dentro del herpes virus, se introdujo inactivado en el sistema nervioso de los ratones. Se transfirió el contenido génico del virus a las neuronas sensitivas. El vector, diseñado a partir del herpes virus produce de forma continuada la proteína durante más de siete semanas desde que se introduce en los animales, lo que sugiere que esta terapia puede tener aplicaciones clínicas a largo plazo en la eliminación del dolor de neuropatías periféricas. Este agente viral reside exclusivamente en las neuronas y no se integra dentro del ADN celular del organismo hospedador, lo que podría alterar la función de otros genes. Además, el herpes virus puede transportar genes de gran tamaño o varios a la vez, una condición fundamental en procesos biológicos como la regulación

de la producción de la insulina o el control de las hormonas que protegen de la neuropatogenia, incluido el daño inducido por quimioterapia.

Recientemente se han descubierto unos canales sensibles a los protones, una familia de canales iónicos que se activan al aumentar la acidez del entorno (disminución del pH). Estas proteínas, llamadas canales iónicos sensibles al ácido o ASICs, pueden dividirse en cinco subtipos, cada uno de ellos con unas características diferentes en términos de cinética de activación, dependencia del pH y especificidad tisular. Cuatro de esos subtipos se expresan en neuronas sensoriales de pequeño diámetro, convirtiéndolos en candidatos mediadores de la hiperalgesia en los tejidos inflamados y mal regados que se vuelven acidóticos.

### *Observaciones clínicas*

Pese a que los nuevos conocimientos sobre los mecanismos fundamentales de la nocicepción prometen importantes avances a la “investigación translacional”, la incorporación de las observaciones preclínicas a las investigaciones clínicas parecen haber tomado caminos divergentes.

Sabemos que una compleja red de proteínas estructurales y neurotransmisoras se encarga de regular el dolor. Todas las proteínas implicadas en la aparición y modulación del dolor están codificadas por genes, por lo que, en última instancia, podemos señalar que el genoma humano es el encargado de regular la sensación dolorosa.

El genoma humano se localiza en el ácido desoxirribonucleico (ADN), que se encuentra en el núcleo de las células. El ADN está constituido por 3.000 millones de nucleótidos repartidos en 23 cromosomas. Los genes son las partes del genoma

humano que contienen información para la síntesis de proteínas y constituye alrededor del 10% del total del genoma. Se considera que en los humanos existen entre 30.000 y 40.000 genes.

El gran progreso en el estudio (diagnóstico y tratamiento) de poblaciones o individuos con riesgo de padecer enfermedades con dolor crónico tiene su base, generalmente, en el estudio de los genes que se expresan y en el estudio de los polimorfismos, debido a que ambas cosas son las que tienen auténtica trascendencia funcional. La expresión de los genes (más que la propia dotación génica) y los polimorfismos existentes en ellos es lo que explica y condiciona las diferencias de los individuos.

La biología molecular ofrece un potente medio de averiguar cómo la expresión alterada de los genes controla las adaptaciones neuronales a la inflamación y a los daños en tejidos o nervios. Otra posible aplicación de la biología molecular es el control del dolor por medio de la transferencia génica. La terapia génica puede corregir defectos genéticos mediante la reposición o sustitución del gen defectuoso por una copia funcional nueva. Los estudios que exploran la terapia génica para el control del dolor neuropático no han hecho más que empezar (Lötsch, 2009).

Muchas de las moléculas y mecanismos del dolor que aquí se describen podrían llegar a cambiar la terapia clínica. El reciente avance de la investigación básica de los canales iónicos en los nociceptores de las neuronas sensoriales podría llevar al desarrollo de nuevos analgésicos. Receptores de aminoácidos, neuropéptidos, factores de crecimiento, catecolaminas, citoquinas, etc., serán también objetivos de los nuevos agentes terapéuticos.

Actualmente existen dos aproximaciones experimentales para estudiar la implicación del genotipo en la respuesta al estí-



mulo doloroso, los estudios de ligamiento y los estudios de asociación. Hasta el momento los estudios de ligamiento han permitido asociar mutaciones en el gen TRKA con el Síndrome de insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis (CIPA) y el gen CACNL1A4 y la migraña hemipléjica familiar (FHM). Los estudios de asociación son escasos y se han centrado principalmente en el estudio de pacientes con migraña. (Peroutka, 1998).

La caracterización de genes asociados con procesos funcionales o patológicos se lleva a cabo habitualmente mediante dos métodos complementarios (Armero; Muriel y cols., 2004):

- a) Estudios de ligamiento, en los que se analizan secuencias variables de diferentes regiones del genoma. Para poder realizar este tipo de estudios se requiere un fenotipo muy definido y la existencia de familias con muchos integrantes, motivo por el que la mayoría de los estudios de ligamiento relacionados con el dolor se han realizado en síndromes con componente doloroso y, sobre todo, en pacientes con migraña. Durante las dos últimas décadas, los estudios de ligamiento han permitido caracterizar de manera definitiva algunos genes implicados directamente en el desarrollo de síndromes hereditarios que se asocian con trastornos de la sensación dolorosa. Mediante este tipo de estudios se ha demostrado que el Síndrome de insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis (CIPA) se asocia con mutaciones en el gen TRKA, receptor del factor de crecimiento neuronal (NGF), habiéndose descrito hasta el momento 37 mutaciones diferentes en familias afectadas. También se ha demostrado que la migraña hemipléjica familiar (FHM) es consecuencia de mutaciones en el gen que codifica la subunidad  $\alpha$  del canal de calcio (CACNL1A4).

b) Estudios de asociación, en los que se comparan las frecuencias alélicas de los genes candidatos en poblaciones con diferentes fenotipos. Estos estudios son posibles debido a la gran variabilidad del genoma humano, como pone de manifiesto el elevado número de variaciones de un nucleótido (single nucleotide polymorphism: SNP) que se han descrito en los últimos años. Estas variaciones pueden localizarse tanto en regiones no codificantes como codificantes; en el primer caso permiten asociar regiones genómicas con determinados fenotipos y, a partir de esta observación inicial, definir posibles genes candidatos con los que realizar estudios de ligamiento. En el caso de las variaciones en zonas codificantes muchas son silenciosas y no modifican la secuencia de aminoácidos de la proteína, pero en otros casos se modifica cuantitativa o cualitativamente la proteína codificada por el gen, lo que permite en una etapa posterior realizar estudios funcionales que confirmen el papel de la proteína en el proceso.

Los estudios de asociación analizan la posible relación entre variantes génicas presentes en la población (polimorfismos genéticos) y diferentes entidades nosológicas. Hasta el momento son escasos los estudios de asociación entre genes y percepción del dolor. Los genes candidatos a este tipo de estudios son los implicados en la síntesis, transporte y función de las proteínas implicadas en las diferentes etapas de la transmisión de la sensación dolorosa neuropática.

*Receptor de capsaicina (VR1)*: Una de las primeras proteínas implicadas en la transmisión de la sensación dolorosa es el receptor de la capsaicina. Recientemente se ha caracterizado el gen humano y se están llevando a cabo los primeros análisis

para determinar si variaciones alélicas se asocian con mayor susceptibilidad al dolor.

*Interleucinas:* Las citocinas son proteínas producidas principalmente por células linfomonocitarias que intervienen en la regulación de los procesos inflamatorios, por lo que se han estudiado principalmente en relación con el dolor de tipo inflamatorio.

Por otra parte, la IL tiene la capacidad de inducir la apoptosis en fibroblastos, neuronas células beta productoras de insulina y células mononucleares de pacientes con lepra pero en las células precursoras hematopoyéticas no se ha reportado esta propiedad. Por el contrario, se sabe que en células granulocíticas participa activamente en la inhibición de la apoptosis.

Respecto a los procesos de diferenciación celular, se sabe que esta citocina promueve el fenotipo maduro de células endoteliales, pero aparentemente por sí misma no tiene un efecto diferenciador sobre las células hematopoyéticas, para ello requiere la presencia de factores de crecimiento.

En cuanto al dolor, los nociceptores, actuando como sensores de la IL-1 pueden señalar directamente la presencia de tejidos inflamados. La IL-1 $\beta$ , además de producir inflamación e inducir la síntesis de nociceptores, también activa rápida y directamente nociceptores que generan potenciales de acción e inducen hipersensibilidad al dolor. La IL-1 actúa como una p38 MAP-kinasa (p38 protein kinasa mitógeno-activada) para incrementar la excitabilidad de los nociceptores, atenuando la inactivación de los canales de sodio voltaje-dependientes resistentes a tetradotoxina.

Varios estudios sugieren que la IL-6 provoca hiperexcitabilidad en las neuronas de transmisión del dolor y que una aumentada liberación de sustancia P y neurotransmisores

aminoacídicos de terminales presinápticos produce una exagerada respuesta al dolor.

*Sistema opioide:* El sistema opioide desempeña un papel central en el control de la sensación dolorosa. En el gen MOR (receptor opioide mu) se han descrito cinco polimorfismos diferentes, el más estudiado es una sustitución A/G en la posición 118 que codifica un receptor tres veces más activo. En los genes KOR (receptor opioide kappa) y DOR (receptor opioide delta) también se han descrito variaciones en la secuencia que pueden ser empleadas en estudios de asociación (Vanderah, 2010). El estudio de las variaciones alélicas en estos genes, así como las del gen ORL y sus ligandos endógenos (b-endorfina, encefalinas, dinorfina, orfanina, etc.) permitirá definir posibles variantes poblacionales que se asocien con diferentes respuestas al estímulo doloroso.

*Sistema catecolaminérgico:* Se conocen cinco receptores de dopamina diferentes DRD1, DRD2, DRD3, DRD4 y DRD5. El estudio de un polimorfismo de la región no codificante del gen DRD2, ha mostrado que el alelo DRD2-A1, aunque no produce modificaciones en la proteína, se asocia con una menor disponibilidad de los receptores de dopamina, mientras que el alelo DRD2-A2 se asocia con niveles normales de receptores de dopamina. La dopamina liberada en las sinapsis es recaptada por una proteína denominada DAT que es codificada por el gen SLC6A3. El alelo SCL6A3-9 está relacionado con una mayor producción endógena de dopamina, mientras que el alelo SCL6A3-10 se ha relacionado con menores niveles de dopamina en las sinapsis. Este gen, junto con otros genes implicados en el metabolismo de las catecolaminas como la monoaminoxidasa (MAO-A y MAO-B), la catecol-O-metiltransferasa (COMT) y la dopamina b-hidroxilasa (DBH) podrían estar asociados con diferencias en la percepción de la sensación dolorosa (Fossat, 2010).

*Sistema serotoninérgico:* Existen varios subtipos de receptores, presinápticos y postsinápticos, que interactúan con la serotonina mientras que sólo una proteína, el transportador de la serotonina (5-HTT), es responsable de la recaptación del neurotransmisor y determina la magnitud y duración de las respuestas serotoninérgicas. El análisis de la región promotora del gen que codifica el transportador de la serotonina permitió describir un polimorfismo que da lugar a un alelo largo (L) y otro corto (S). El alelo S codifica para una proteína 5-HTTLPR que es dos veces menos activa. El estudio de las variaciones alélicas en estos genes podría aportar nueva información sobre su posible implicación en la variabilidad de la respuesta al estímulo doloroso.

*Sistema aminoacídérgico:* El ácido g-aminobutírico (GABA) es el principal neurotransmisor inhibitorio del SNC. Actúa a nivel postsináptico sobre los receptores GABAA, GABAB y GABAC y la inhibición del estímulo nervioso es posible gracias a los transportadores GABA que se encargan de recaptar, desde las terminales presinápticas, al neurotransmisor. Teniendo en cuenta que la rapidez de la propagación del impulso nervioso es fundamental en estos procesos de transmisión sináptica, el transportador GABA es el principal regulador de la duración e intensidad de la acción GABAérgica. Se han descrito cuatro transportadores GABA (GAT1, GAT2, GAT3 y GAT4) y, en estudios con animales, se les ha relacionado con el desarrollo de hiperalgesia; también se ha observado que las alteraciones de los receptores GABAA y GABAB afectan a la sensibilidad al dolor.

*Sintasa de óxido nítrico:* El óxido nítrico (NO) es uno de los neurotransmisores más abundantes en los procesos de regulación del estímulo nociceptivo. La estimulación de las neuronas nociceptivas aferentes produce la activación de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) y desencadena la producción

de NO a nivel de la médula espinal. La enzima encargada de sintetizar el NO es la óxido nítrico sintasa (NOS) de la que se han descrito tres isoformas distintas (nNOS, eNOS e iNOS). Algunos estudios animales han demostrado que el tratamiento con inhibidores selectivos de la NOS produce analgesia en modelos de dolor neuropático e inflamatorio. Los genes que codifican estas enzimas presentan variantes alélicas, pero hasta el momento no se han realizado estudios de asociación en poblaciones con diferente sensibilidad al dolor (Naik, 2006).

Finalmente, en el momento actual sabemos que la expresión génica está regulada por factores epigenéticos, como son la metilación de citosinas del ADN; la remodelación de la cromatina, en este caso principalmente a través de la modificación de las cadenas laterales de las histonas que componen el nucleosoma; y la capacidad de los ARN no codificantes de impedir la traducción del ARNm. El mejor conocimiento de estos procesos está permitiendo desarrollar nuevas estrategias terapéuticas frente al dolor que implican la modificación de los procesos antes enumerados, siendo de especial interés la capacidad de los RNA no codificantes de disminuir la expresión de proteínas implicadas en la transmisión y regulación de la sensación dolorosa, abriendo nuevas vías para el tratamiento del dolor. Estas nuevas aproximaciones de investigación están abriendo nuevas vías del tratamiento del dolor de las que sólo podemos intuir un futuro inmediato a nivel experimental pero no dudamos que a medio plazo ocuparán un lugar importante en el tratamiento de los pacientes con dolor.

Nuestro grupo de trabajo formado por la Cátedra de Biología Molecular del profesor González Sarmiento y la Unidad del Dolor tiene una amplia experiencia en la realización de estudios de asociación en pacientes con dolor. Para realizar este tipo de estudios hemos seleccionado genes que codifican proteínas relacionadas con las vías bioquímicas del dolor como el

gen del receptor de la capsaicina (TRPV1), los genes de los receptores opioides (OPRM1, OPRD1 y OPRK1), los genes de la sintasa endotelial del NO (NOS1 y NOS3), el gen de la prodinorfina (PDYN), el gen del factor de crecimiento BDNF, genes del sistema serotoninérgico, etc.

Se ha publicado recientemente que el genotipo GT 894 del gen NOS3 se asocia con una mayor susceptibilidad a padecer dolor de tipo neuropático. Que los Polimorfismos de los genes NOS3, TRPV1 y COMT modifican la susceptibilidad a padecer dolor de tipo inflamatorio en varones, mientras que el polimorfismo T921 C del gen OPRD 1 aumenta la susceptibilidad en mujeres (Armero, Muriel y cols 2006), lo que sugiere que las diferencias que se observan en la respuesta al dolor entre individuos de distinto sexo pueden tener un componente genético, y finalmente, que la susceptibilidad al dolor tanto de tipo neuropático como inflamatorio está asociada a variantes polimorfas del gen CYP2D6. (Armero, Muriel, 2005).

Estos hallazgos sugieren la existencia de factores genéticos que pueden modular la respuesta al dolor.

Además, para estudiar de manera más concreta el dolor nociceptivo, y neuropático, se han analizado genes que codifican interleucinas proinflamatorias. Nuestros resultados (Armero, Muriel y cols, 2004) muestran asociaciones débiles en el caso de algunos genes como TRPV1, probablemente porque el tamaño muestral, aunque elevado (422 casos de dolor neuropático), incluye diversas entidades nosológicas como herpes zoster, lesiones postraumáticas, miembro fantasma, dolor poslaminectomía, etc. Por otra parte, este tipo de estudio nos ha permitido observar que el sexo de los individuos modifica la posible asociación con factores genéticos, es decir, que una determinada variante genética, no tiene el mismo efecto en

mujeres que en varones, por lo que este factor debe ser tenido en cuenta a la hora de analizar la genética del dolor.

Además de estudiar la relación entre los genes y la susceptibilidad al dolor, nuestro grupo está analizando las relaciones entre genes que codifican proteínas metabolizadoras de fármacos y la variabilidad de la respuesta a tratamientos analgésicos. En este sentido, se está analizando el perfil genético de pacientes con la misma entidad clínica (por ejemplo, pacientes sometidos a cirugía torácica) para determinar cómo las variantes de genes metabolizadores como la familia Citocromo P450 y de la glutatión oxidasa. En este estudio, y dado que se están empleando fármacos opiáceos, estamos examinando también los genes de los receptores opioides. Nuestros resultados confirman resultados de otros investigadores que muestran cómo algunas variantes génicas modifican la dosis de fármaco analgésico.

Pero en el momento actual los estudios de genética no pueden centrarse en el análisis de la secuencia de ADN, la epigenética permite profundizar en el estudio de la regulación génica y está revelando nuevos mecanismos desconocidos hasta el momento, como es el caso de los micro ARN que, a través de un proceso denominado ARN de interferencia, regula los niveles de expresión génica. En este sentido, algunos grupos han realizado estudios preliminares en animales de experimentación en los que observan como la administración de este tipo de ARN es capaz de modular la respuesta al dolor.

En definitiva, estamos ante un momento en el que la investigación de la relación entre la genética y el dolor ha traspasado el campo del terreno meramente experimental y se está trasladando al paciente, proceso que, con todas las cautelas necesarias, no hará sino incrementarse en los próximos años. No podemos obviar en estos momentos, como planteamiento de



base para la resolución del dolor crónico neuropático, la aportación de la genética.

En la práctica sería posible definir cuál es la variación genómica que contribuye a la susceptibilidad de la enfermedad o a la respuesta o resistencia al tratamiento. La variación genética, traducida en la función o expresión de la proteína, puede actuar como reguladora o modificadora del riesgo de desarrollar la enfermedad. Es la influencia del genotipo sobre el riesgo de enfermedad, si bien el gen sólo actúa generalmente modificando el riesgo, siendo necesario el concurso de factores ambientales como desencadenantes. Estas variaciones también pueden ser útiles para identificar dianas terapéuticas, de lo que se ocupa la farmacogenómica, o para explicar (y eventualmente predecir) el grado de respuesta farmacológica en un tratamiento. Este fenómeno se debe a que las enzimas que metabolizan un fármaco están codificadas por genes polimórficos, y algunos de estos genotipos son determinantes para que el individuo metabolice mejor o peor los fármacos. La aplicación de la farmacogenética puede permitir identificar a aquellos pacientes que podrían responder mal o bien a un tratamiento determinado, lo que obligaría a modificar la dosis o el propio fármaco.

¿Existiría un “perfil genético” que hará a ciertos sujetos propensos al dolor crónico por alteración de la sensibilidad o de la susceptibilidad al dolor neuropático?

¿Podremos seleccionar tratamientos analgésicos dirigidos?

Son dos preguntas que aún no pueden ser contestadas, y representan las dos grandes interrogantes de la relación entre la genética y el dolor crónico.

No obstante, estamos en situación de manifestar que muchas de las moléculas y mecanismos del dolor descritos, tienen capacidad potencial para cambiar la terapia clínica, permitiendo, así, el desarrollo de nuevos analgésicos, y posibilitando una

nueva clasificación del dolor neuropático basada en mecanismos genéticos. En el último seminario del Congreso Mundial sobre el Dolor de la IASP, se propuso una clasificación del dolor neuropático persistente basada en estudios genéticos. Una clasificación así podría ayudar a generar y probar hipótesis para la selección de tratamientos específicos del dolor neuropático incluido el diseño y el desarrollo de fármacos.

## CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

Se conoce como prueba diagnóstica todo procedimiento realizado para la obtención de información clínica, bien sea llevado a cabo de forma verbal, exploratoria o mediante técnicas específicas, y cuya última finalidad sea la correcta aplicación de un tratamiento.

El dolor neuropático no es una enfermedad en sí misma, sino la manifestación sensitiva que acompaña a diferentes cuadros clínicos, como: polineuropatías, neuropatías, neuralgias..., tanto de dolor crónico no neoplásico, como de origen canceroso; todos ellos caracterizados por una lesión nerviosa, parcial o completa, del sistema nervioso periférico o central.

El dolor neuropático presenta una variedad de síntomas y puede percibirse como una sensación quemante, persistente y/o lancinante (Chong y Bajwa, 2003), que frecuentemente está asociado a signos sensoriales como la alodinia (dolor que resulta al aplicar un estímulo inocuo), o la hiperalgesia (incremento de la respuesta a un estímulo que normalmente es doloroso) (Baron, 2006). También puede observarse la presencia de signos sensoriales anormales de tipo espontáneo o evocado, tales como disestesias (sensaciones anormales y displacenteras) y parestesias (sensaciones anómalas no desagradables) (Attal y Bouhassira, 1999).

Los descriptores son muy selectivos, aunque no exclusivos, de este tipo de dolor: calambre, dolor quemante, dolor paroxístico, en forma de pincho, dolor espontáneo urente, dolor

espontáneo disestésico, dolor espontáneo opresivo profundo, alodinia mecánica dinámica, alodinia mecánica estática, hiperalgesia mecánica, alodinia al calor, hiperalgesia al calor, alodinia al frío, hiperalgesia al frío, disestesias evocadas por tacto, parestesias evocadas por tacto, signo de Tinel que provoca hormigueo, signo de Tinel que provoca dolor urente, dolor referido, distorsión de la cualidad de la sensación evocada, sumación temporal anormal del dolor, expansión extraterritorial de síntomas, etc.

Entre las principales características del dolor neuropático destaca no sólo la respuesta álgica inadecuada frente a dicha lesión, sino también la comorbilidad acompañante, es decir, la gran interferencia del dolor con el sueño del paciente y la usual afectación del estado emocional del sujeto, en forma de ansiedad o depresión (Nicholson, 2004; Serpell, 2003).

A pesar de su enorme frecuencia en la práctica clínica, sobre todo la de carácter mixto donde se asocia el dolor neuropático al nociceptivo, su complejidad y las circunstancias que lo rodean, hacen que el diagnóstico a menudo sea erróneo y tardío, de forma que el éxito en su tratamiento permanece aún distante en muchas más ocasiones de lo deseable, hasta el punto de se obtiene un alivio raramente superior al 60% en los casos tratados adecuadamente; pero si es mal diagnosticado y no detectado a tiempo, el enfoque en su tratamiento como dolor neuropático no se llevará a cabo y la mejoría del dolor no alcanzará tal situación, llegará apenas al 20-30 % del total.

Hasta hace pocos años, el dolor ha sido evaluado en su intensidad junto a otros fenómenos acompañantes, sin resultado válido para establecer una clara diferencia entre dolor nociceptivo y neuropático. Clínicamente el dolor neuropático se caracteriza por una serie de síntomas y signos, espontáneos y evocados, acompañados de posibles trastornos somatosensoriales,

positivos o negativos, que han definido el concepto, no sin gran controversia, de dicho dolor (Hanson, 2001; Dworkin, 2002). Esta dificultad para diagnosticar el dolor neuropático, hace que los diferentes métodos empleados para ello, concluyan con términos como “posible”, “relacionado con” o con “un componente” de dolor neuropático (Horowitz, 2007). Paradójicamente, se dan dos circunstancias contrapuestas. En la primera de ellas, los especialistas toman un interés clínico desmedido, aunque erróneo, llevando a cabo excesivas técnicas de diagnóstico, algunas invasivas, otras dolorosas y la mayoría innecesarias, incrementando gastos para el sistema sanitario y molestias a los enfermos. Por otra parte, el desconocimiento de la idoneidad y oportunidad de las distintas pruebas, lleva a una mala utilización de los recursos, perdiéndose la oportunidad de llegar a un diagnóstico acertado y en consecuencia pautar el tratamiento oportuno.

Como es sabido, la percepción del dolor resulta completamente subjetiva, y por tanto, su descripción y evaluación difícil e incompleta. En el caso del dolor neuropático, la multiplicidad de desórdenes y la coincidencia de síntomas, dificultan el diagnóstico. A pesar de ello, algunos signos clínicos y características específicas, orientan hacia el dolor neuropático (Horowitz, 2007):

- La intensidad del dolor, por grande que éste sea, no guarda relación con la lesión nerviosa, a veces insignificante.
- No siempre el dolor se circunscribe a la zona lesionada y habitualmente se extiende a otras áreas nerviosas próximas, e incluso lejanas.
- La lesión nerviosa degenera a menudo en dolor crónico, incluso en ausencia de posteriores estímulos nociceptivos.

- El dolor empeora durante la noche, con frío o calor, y con los cambios de clima, así como ante las situaciones de estrés.
- El consenso diagnóstico en dolor neuropático no está aún establecido, pero la mayoría de los autores coinciden en varios principios básicos a la hora de diagnosticarlo (Nicholson, 2006; Williams, 2006; Argoff, 2006).
- La prueba diagnóstica de obligada referencia en el dolor neuropático consiste en el uso de los correspondientes descriptores clínicos para este tipo de dolor, tanto espontáneo como evocado.
- La correcta exploración neurológica somatosensorial, junto al dibujo topográfico marcando las áreas dolorosas y la completa historia del dolor (comienzo, duración...) contribuirán decisivamente a la hora de facilitar datos que orienten al diagnóstico de dolor neuropático.
- Las escalas específicas de dolor neuropático están consideradas entre las principales herramientas diagnósticas.
- También la evaluación psicológica y los test de calidad de vida específicos, pueden ser muy aconsejables para determinar la comorbilidad acompañante al dolor neuropático.

Junto a la clínica, diferentes pruebas confirmatorias pueden reafirmar el daño nervioso.

Contrariamente a lo que cabe pensar, el peso diagnóstico del dolor neuropático lo lleva la clínica y el examen neurológico somatosensorial, que busca síntomas de déficits sensoriales. Las escalas, junto a los descriptores clínicos de dolor neuropático, serán prácticamente definitivas. Según la evidencia científica, no hay actualmente técnicas complementarias sensibles y específicas para los síntomas espontáneos o evocados del dolor neuropático.

Por tanto, las otras pruebas diagnósticas se manejarán con carácter secundario a la clínica referida y a la exploración realizada por el clínico, siendo únicamente complementarias, y en ningún caso sustitutivas.

La correcta exploración en busca de los síntomas evocados de dolor (hiperalgesia térmica o mecánica o alodinia), será lo primordial, seguido de la búsqueda de posibles síntomas positivos (sudoración, movimientos tónicos...) o negativos (hipoestesia, hipoalgesia, zonas de atrofia muscular, áreas de palidez o enrojecimiento...) y una posible afectación motora (paresia, parálisis, distonía...) o de los reflejos, favorecerán el diagnóstico de dolor neuropático. El mapa topográfico delimitará las áreas lesionadas, correspondientes a los diferentes síntomas (hipoalgesia, hiperalgesia...). También deberá explorarse el posible signo de Tínel, al sentir una descarga el paciente en algún punto del nervio dañado.

Sin embargo, se realiza con frecuencia una exploración neurológica normal en determinados cuadros de dolor neuropático, como las neuralgias faciales, donde el único síntoma relevante es el dolor, no debiendo caerse en el error de diagnosticar cuadro funcional a estos pacientes. En estos cuadros está más indicada la realización de alguna otra técnica diagnóstica.

Las escalas analgésicas se encuentran entre los mejores sistemas de registro para la evaluación del dolor. Sin embargo, en el caso del dolor neuropático, la mayoría de las escalas aportan más datos sobre la discriminación del tipo de dolor –entre nociceptivo y neuropático– y los diferentes síntomas, que sobre su evolución con el paso del tiempo. Entre los principales objetivos de las escalas destacan estos dos:

- Discernir entre dolor nociceptivo y neuropático.

– Usar los descriptores para detectar los posibles síntomas y signos clínicos propios del dolor neuropático.

En el artículo de Bennett y cols. de 2007, sus autores coinciden en señalar las escalas como unas buenas herramientas para detectar pacientes con un nivel de evidencia del 80% y mejorar su diagnóstico, estandarizar los descriptores clínicos y permitir utilizar un lenguaje similar entre los clínicos. Destacan como escalas más utilizadas y reconocidas en dolor neuropático la escala LANSS, validada en castellano (Pérez, 2006); la DN-4 (Bouhassira, 2005) y la ID-Pain.

Entre los test más utilizados para indagar la calidad de vida destacan: el WHOQOL, la EuroQuol, el McGill Pain Questionnaire abreviado y el SF-36. Por el contrario, como escalas para detectar el estado de ánimo destacan la de Hamilton o el Beck.

Las pruebas de diagnóstico por imagen deben ser utilizadas según el aspecto a estudiar en el paciente (McNally: 2001; Peyron, 2000; Wasner, 2003; Pullman, 2000; Woessner, 2002), de la siguiente forma:

- Anatomía: Rx, Ecografía, Tomografía Axial Computarizada y Resonancia Magnética Nuclear.
- Funcionalidad y metabolismo: Gammagrafía ósea y Tomografía por emisión de protones.

La Resonancia Magnética Nuclear es considerada la prueba de imagen más selectiva, indicada para lesiones medulares, dolores postlaminectomías y radiculopatías. Sin embargo, no detecta lesiones nerviosas periféricas.

Los estudios neurofisiológicos representan un compendio de técnicas que trata de evaluar la integridad del nervio, midiendo los potenciales de acción en el mismo y las cualidades (amplitud, morfología, duración, velocidad y duración) generadas durante



el impulso doloroso. Estas técnicas estudian tanto el aspecto somatosensorial como el daño motor existente, especialmente si se trata del sistema nervioso periférico. Resultan de una gran fiabilidad en los casos de compresión nerviosa, lesión radicular o neuropatía diabética, e incluso en ciertas lesiones de fibra nerviosa pequeña.

La EMG mide los potenciales de acción de las fibras nerviosas, observándose las diferentes alteraciones en el campo eléctrico del músculo y puede ser válida en algunos síndromes radiculares y síndromes de atropamiento nervioso, si bien puede dar muchos falsos negativos en neuropatías incipientes o de pequeña fibra, al margen de ser una técnica molesta e incluso dolorosa.

En el momento actual existe una tendencia a intentar dirigir la terapia del dolor neuropático en función del síntoma predominante, previa exploración cuantificada del mismo mediante un intento de terapia guiada por síntomas en el dolor neuropático.

La aplicación del QST (test de valoración sensorial cuantitativa) como herramienta diagnóstica consiste en la aplicación secuencial de distintos estímulos medibles para conseguir la cuantificación individual de umbrales de dolor, lo que permite el diagnóstico de límites patológicos y fenómenos de hiperalgesia o alodinia cuantificables, así como la caracterización del tipo de fibra principalmente afectada en cada paciente. En la investigación del dolor neuropático, el QST lo estamos utilizando para demostrar la eficacia de algunos fármacos en modificar la percepción del dolor; demostramos así su potencial analgésico, si bien los fármacos así estudiados son pocos, dado que todas las sociedades científicas relacionadas con el estudio del dolor neuropático coinciden en señalar esta investigación como una vía fundamental para identificar fármacos eficaces

en dolor neuropático y definir qué síntomas serían tratables con cada grupo farmacológico.

En este escenario se inscribe el proyecto de investigación en la cual está inmerso nuestro grupo de trabajo para identificar los perfiles de respuesta a una prueba diagnóstica como el QST en pacientes con dolor neuropático con clínica predominante de alodinia-hiperalgesia, así como la búsqueda de modificaciones en esos perfiles tras la aplicación de distintos fármacos a lo que se añade el perfil genético del paciente. Ello nos permite ser optimistas en esta línea de investigación tras los primeros resultados obtenidos.

Otra técnica electroneurofisiológica de aplicación más selectiva en los síndromes dolorosos, es la que se denomina potenciales evocados. Ayudan a medir la integridad del nervio, el grado de lesión nerviosa y la evolución de dicha lesión con el paso del tiempo. Colaboran a la exploración neurológica de los pacientes con lesiones del sistema nervioso y permiten confirmar una posible compresión nerviosa, así como el nivel de la misma. Este método neurofisiológico (PES) valora las fibras de conducción rápida altamente mielinizadas (A), obviando, sin embargo, el estudio del estado funcional de fibras de pequeño calibre que conducen la sensación dolorosa. Por tanto, su negatividad no descarta la existencia de dolor neuropático.

La técnica de los potenciales evocados somatosensoriales (Cruccu, 2007) es un método de estimulación dolorosa ideal por ser específica del sistema nociceptivo. Controlable, segura y reproducible. Provoca un rápido y elevado aumento de la temperatura cutánea que activa de forma sincrónica y selectiva las aferencias nociceptivas (A y C) y permite el registro de respuestas neuronales resultantes de los impulsos que ascienden a través de las fibras nociceptivas con una resolución de milisegundos, mediante electroencefalografía.

Pueden registrarse potenciales evocados somatosensoriales tardíos y ultra-tardíos, relacionados con la estimulación de ambos tipos de fibras, y calcular la velocidad de conducción periférica y central de las mismas, así como la integridad de las vías nociceptivas en términos de morfología, latencia y amplitud de las respuestas corticales.

Este método ha permitido la realización de un creciente número de estudios de investigación básica y clínica de gran interés en la evaluación diagnóstica y terapéutica del dolor.

Los potenciales evocados somatosensoriales han sido aplicados en pacientes con lesiones del sistema nervioso central y periférico, lo que ha permitido documentar trastornos de la sensibilidad al dolor-temperatura por PEL anormales, no detectados por PES estándar, así como alteraciones funcionales clínicas y subclínicas, y diferenciación entre lesiones axonales y desmielinizantes.

Estudios en pacientes con dolor crónico o recurrente han sido realizados en fibromialgia y migraña y en algunos síndromes de dolor neuropático (DN) periférico y central. En pacientes con fibromialgia, síndrome miofascial, síndrome de fatiga crónica, dolor crónico inflamatorio y psicógeno, los PEL han sido encontrados facilitados, mientras que en pacientes con DN se han encontrado en la mayoría de los casos disminuidos más que aumentados, pudiendo probablemente discriminar el diagnóstico de percepción del dolor de origen orgánico vs psicógeno.

Esta técnica ha demostrado no solo ser efectiva, sino inocua, frente a otras más dolorosas y molestas para los pacientes, como la electromiografía (EMG), comúnmente empleada con este tipo de enfermos.

Los potenciales evocados somatosensoriales han sido reconocidos por la *European Federation of Neurological Societies*

como la “herramienta de laboratorio más fiable para valorar las vías dolorosas” y se espera, según apuntan los trabajos más recientes, que la evaluación del dolor en pacientes con diversas enfermedades sea llevada a cabo con más detalle en los próximos años usando potenciales evocados somatosensoriales.

Los potenciales evocados somatosensoriales tardíos son útiles en el diagnóstico de dolores neuropáticos periféricos y centrales (grado B de recomendación). En la práctica clínica su principal limitación es que está disponible en pocos centros. Así mismo, algunos estudios sobre la valoración de la eficacia farmacológica de diferentes analgésicos y la validación de procedimientos anestésicos, han utilizado los potenciales evocados somatosensoriales como método algesimétrico, aunque “la experiencia como herramienta en la valoración del tratamiento es aún insuficiente”.

La biopsia de piel sirve para contar el número de terminaciones nerviosas sensitivas y observar anormalidades. Se propone cada día más como técnica no sólo diagnóstica de fibra fina, sino evolutiva del dolor neuropático. Al repetirse en tiempo, puede comprobarse la pérdida, o incluso el aumento de fibras nerviosas sensitivas. Esta técnica invasiva menor, llevada a cabo bajo anestesia local y prácticamente exenta de complicaciones, con solo 1-3 mm, puede proporcionar gran información, sobre todo evolutiva en la neuropatía de fibra fina.

## MANEJO DEL DOLOR NEUROPÁTICO

En el año 2002 tuve la oportunidad de asistir, invitado por la Sociedad Europea del Dolor, a un debate sobre el “Tratamiento del Dolor Neuropático. Es necesario un paso adelante”. Una de las primeras conclusiones, es que llevamos años estudiando los mecanismos fisiopatológicos del dolor neuropático y podemos decir, sin equivocarnos, que hemos realizado avances significativos en su comprensión. Además, en los últimos años han aparecido estudios adecuadamente aleatorizados y controlados con placebo, para estudiar el efecto de nuevos fármacos supuestamente eficaces en el dolor neuropático. Pero, ¿hemos dado ya ese paso adelante en el manejo de este dolor? Se ha pasado de una sensación de impotencia a una sensación de euforia en la resolución del problema del dolor neuropático. Ambas posturas quedan alejadas, desde mi punto de vista, de lo que el análisis riguroso de la realidad de entonces y la de ahora nos permitiría concluir. Ni la comprensión de los mecanismos del dolor neuropático era entonces tan pobre, ni los resultados de los nuevos estudios de ahora son tan brillantes.

Head, Davies y Trotter, Boring, Forster y algún otro investigador de finales del siglo XIX y principios del XX nos dejaron descripciones magníficas sobre la expresión clínica del dolor en casos de lesiones del nervio periférico, en ocasiones autoinflingidas. Sus aportaciones a los posibles mecanismos de los distintos fenómenos positivos que constituyen el dolor neuropático están aún vigentes. Es una pena que las actuales limitaciones de búsqueda

bibliográfica, sobre todo la restricción del sistema Medline a documentos posteriores a 1965, no nos permita disponer del bagaje científico de tantos años de investigación en el dolor de origen neuropático. Leer, entender, y asumir lo que otros ya han hecho con anterioridad, es la base para el avance en cualquier disciplina. ¿Hemos superado el estancamiento en la descripción clínica de los distintos componentes del dolor neuropático? Rotundamente, no. Se requiere un esfuerzo adicional por parte de los clínicos en la descripción detallada de los síntomas y signos presentes en grupos de pacientes. No sabemos aún, por ejemplo, qué es más importante en nuestros pacientes, si los síntomas espontáneos o los provocados; de qué manera se combinan; o si conforman patrones estereotipados de presentación.

Por otra parte, a pesar de los estudios (Wetering, 2010) aparecidos en los últimos años, el análisis sistemático de los mismos evidencia que los NNT (“number-needed-to-treat”) y las reducciones en el grado de dolor, siguen siendo modestas.

TABLA 1. Normas generales del tratamiento del dolor neuropático

- |   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>– Diagnóstico correcto</li><li>– Historia clínica</li><li>– Exploración neurológica</li><li>– Control de los síntomas y signos específicos de cada síndrome</li><li>– Tratamiento precoz, escalonado y agresivo desde el principio</li><li>– Combinación de opciones farmacológicas y no farmacológicas</li><li>– Tratamiento individualizado y en muchas ocasiones multidisciplinar.</li></ul> |
|---|

Como apuntaba al inicio de esta reflexión, dos pasos siguen siendo necesarios para el avance definitivo en el manejo del dolor neuropático (Tabla 1). El primero es la implicación definitiva en la descripción detallada de los síntomas que nuestros pacientes presentan. Es necesaria aún la descripción fenomenológica del dolor neuropático, de la que queda mucho por decir. ¿Cuál es la proporción de nuestros pacientes que presentan cualquiera de los siguientes fenómenos citados en el apartado de clínica? El segundo paso es la necesidad de una crítica constructiva de los resultados procedentes de estudios con nuevos fármacos para el dolor neuropático, sólo así podremos utilizarlos con racionalidad, sin adscripciones entusiastas pero poco científicas a la última terapia aparecida como definitiva. Con esta actitud podremos seguir investigando sobre nuevos y mejores tratamientos para el alivio de esta terrible causa de sufrimiento humano.

TABLA 2. Limitaciones metodológicas en el tratamiento del dolor neuropático

- Predominio de E.C. en pacientes con Neuralgia postherpética (NPH) y Neuropatía Diabética (ND)
- Los resultados se extrapolan a D.N. de otras causas, con mecanismos fisiopatológicos distintos
- Escasos estudios comparativos de dos tratamientos diferentes en el mismo paciente
- Estudios predominantes en D.N. grave, no en dolor leve o moderado
- Poca duración del periodo de control
- Desconocimiento de los efectos a largo plazo
- Selección de pacientes por enfermedades, no por síntomas específicos, que son la base fisiopatológica del D.N.

El tratamiento del dolor neuropático (tabla 2) debe abordarse a dos niveles. El primer nivel, orientado al cuadro patológico primario, porque con gran frecuencia controlará e incluso revertirá el proceso que originó la enfermedad. Al corregirse ésta, muy probablemente se aliviará el dolor. En un segundo nivel está el tratamiento sintomático, que se emprenderá con la mayor celeridad posible, y junto al anterior.

Entre los principios generales de la farmacoterapia están la individualización y ajuste de los agentes farmacológicos (tabla 3), la atención minuciosa al efecto del fármaco y sus efectos adversos. No debe aceptarse la falta de respuesta como resultado negativo, hasta que haya transcurrido tiempo suficiente para juzgar su eficacia.

TABLA 3. Medicamentos autorizados en España y sus indicaciones específicas

- Antidepresivos tricíclicos: Dolor neuropático periférico
- Carbamazepina: Dolor neuropático periférico (Neuralgia del trigémino y glosofaríngeo)
- Gabapentina: Dolor neuropático periférico
- Pregabalina: Dolor neuropático periférico y central
- Duloxetina: Dolor neuropático periférico (Neuropatía diabética)
- Capsaicina: Dolor neuropático periférico (Neuropatía diabética)
- Parches de lidocaina: Dolor neuropático periférico (Neuralgia postherpética)



### *Tratamiento farmacológico*

Los agentes farmacológicos mejor estudiados y utilizados en el dolor neuropático son los antidepresivos tricíclicos (TCA) y los antiepilépticos. Sin embargo, los adelantos en los conocimientos neurobiológicos del dolor neuropático han hecho posible considerar nuevos agentes, como: anestésicos locales administrados por vía sistémica, bloqueadores de receptores NMDA, agonistas del ácido aminobutírico gamma y agentes adrenérgicos alfa. Los opioides pueden resultar útiles, si bien, se ha cuestionado su eficacia en este tipo de dolor. Están en investigación las causas y pautas posibles para superar la resistencia a los mismos en estados de dolor neuropático; sin embargo, la utilidad de estrategias multidisciplinarias han permitido reconsiderar su uso.

Las pautas para el tratamiento del dolor neuropático sugieren que: se ajuste la dosis de un fármaco en un lapso particular; se inicie la dosis, en el nivel menor posible; el ajuste se haga en forma lenta, incrementando la dosis cada tres o siete días, según lo exijan las características del paciente (edad, exposición previa a fármacos, cuadros patológicos coexistentes y otros medicamentos que el paciente utilice al mismo tiempo); y se continúe el ajuste o se aumente la dosis hasta lograr el alivio del dolor, aparezcan efectos adversos intolerables o niveles tóxicos en sangre. Esto último se observa sólo con los antiepilépticos y la mexiletina.

Se continuará el uso de un fármaco, si se cumplen todos los criterios siguientes: alivio considerable del dolor, efectos adversos tolerables y mejoría de la actividad en general. El plan terapéutico se basa en la intensidad del dolor, síntomas y cuadros coexistentes y complejidad del cuadro inicial.

Muchos pacientes necesitan varios medicamentos para obtener un alivio satisfactorio del mismo; en este caso, habrá que continuar con el uso de un fármaco y agregar otro, sólo si con el primero se obtiene alivio parcial.

Asimismo, no existen datos de investigaciones en seres humanos que esclarezcan el tiempo que debe utilizarse un tratamiento particular, ni se han hecho esfuerzos por valorar si el tratamiento satisfactorio con un analgésico modifica el curso natural del dolor. Cabe preguntarse si los pacientes que señalan mejoría notable con algún fármaco necesitan recibirlo, en particular con la misma dosis, durante el resto de su vida. Una sugerencia sería disminuir paulatinamente la dosis del fármaco cada seis a doce meses para revalorar el nivel de dolor y basar la necesidad de su administración en un lapso de prueba sin fármacos.

### *Antidepresivos*

Los antidepresivos tricíclicos (TCA) han sido los mejor estudiados y los más prescritos para tratar el dolor neuropático (Rowbotham, 2002; Mohamed, 1999; Max, 2003). Se ha demostrado que poseen efectos analgésicos, aunque leves e inconstantes. El alivio del dolor y el alivio de la depresión son efectos independientes. Los estudios comparativos han demostrado su eficacia en la neuropatía diabética dolorosa. Pruebas válidas indican que la amitriptilina, un bloqueador de la recaptación de serotonina y noradrenalina, y la desipramina, un bloqueador selectivo de noradrenalina, alivian el dolor y la neuropatía diabética o la postherpética (Backonja, 2003).

Los antidepresivos tricíclicos inhiben la recaptación de péptidostransmisores monoaminérgicos. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs) no son más eficaces que el placebo; ello sugiere que la eficacia de los antidepresivos

tricíclicos contra el dolor neuropático depende en grado importante del componente noradrenérgico. Comparaciones directas del antidepresivo tricíclico imipramina y el SSRI paroxetina para la neuropatía diabética dolorosa, hechas por Sinprud y cols. (1992) mostraron que la eficacia de paroxetina era igual a la imipramina en la mayoría de los sujetos, inferior en un 30-40% de ellos, pero nunca superior.

Se ha planteado que la actividad analgésica se localizaría en el sistema de modulación nociceptiva del tallo encefálico-asta dorsal del SNC, lugar donde el fármaco podría modificar la actividad de serotonina y noradrenalina.

Los antidepresivos tricíclicos se ligan a diversos receptores, no sólo de serotonina y noradrenalina sino también de neurotransmisores histaminérgicos, colinérgicos y adrenérgicos. La gran variabilidad en el alivio del dolor y los efectos adversos que muestran los pacientes con los distintos antidepresivos tricíclicos pueden explicarse por el hecho de que cada uno posee un perfil diferente de actividad en los neurotransmisores mencionados. Los antidepresivos tricíclicos también tienen características de bloqueo potente de los canales de sodio, lo cual contribuye a su eficacia. Hay evidencia de que pueden actuar como bloqueadores del receptor NMDA, y algunos tienen efectos simpaticolíticos importantes. Los efectos analgésicos de los antidepresivos también podrían implicar a receptores opioides, aunque la importancia de este mecanismo es incierta. Así, la venlafaxina (inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina) posee numerosas similitudes al analgésico tramadol.

El tratamiento con antidepresivos tricíclicos debe comenzar con una dosis de 10 ó 25 mg por la noche, unas horas antes de acostarse, para evitar la sedación matinal temprana. En el caso de ancianos, sujetos débiles o aquellos propensos a mostrar

efectos adversos, habrá que administrar la dosis más baja de 10 mg. La dosis se ajusta con incrementos de una tableta de 10 ó 25 mg cada cinco a siete días, si se ha obtenido poco alivio y la persona no señala efectos adversos intolerables. La dosis media que alivia el dolor, en el caso de la amitriptilina, es de 75 a 150 mg al día, y dicha cantidad es menor que la dosis necesaria para lograr efectos antidepresivos. En el término de una a dos semanas comienza a manifestarse el efecto analgésico, que alcanza su máximo en un plazo de cuatro a seis semanas. El control del dolor se acrecienta al mejorar el sueño, el ánimo y disminuir la ansiedad.

Los efectos adversos más frecuentes de los antidepresivos tricíclicos dependen de su actividad anticolinérgica: estreñimiento, xerostomía, visión borrosa, cambios leves en la esfera intelectual, taquicardia y dificultad para la micción. El bloqueo de los receptores adrenérgicos alfa puede ocasionar hipotensión ortostática. Pueden surgir sedación e incremento ponderal a causa de la actividad histaminérgica. Es importante saber que estos efectos adversos pueden minimizarse si se cumplen las directrices de ajustes en las dosis. Las contraindicaciones para usar antidepresivos tricíclicos comprenden glaucoma de la hipertrofia benigna de próstata e infarto agudo de miocardio.

La experiencia clínica con los antidepresivos tricíclicos para aliviar el dolor, va de deficiente a mediana, y se necesitan agentes más eficaces. Sin embargo, se recomienda que si un antidepresivo tricíclico administrado dentro de su rango terapéutico para la depresión, no alivia el dolor, otros antidepresivos tricíclicos son también propensos a fallar; y si un antidepresivo tricíclico alivia el dolor pero con efectos secundarios intolerables, un antidepresivo no tricíclico debe ser probado. Si se comienza con los nuevos antidepresivos no tricíclicos, sólo cambiaremos a un antidepresivo tricíclico si el dolor no se alivia en los pacientes contraindicados a los antidepresivos tricíclicos

o con efectos secundarios intolerables en dosis subterapéuticas y se debe intentar un antidepresivo no tricíclico antes de abandonar el tratamiento con esta categoría de drogas.

### *Anticonvulsivantes y anestésicos locales*

Los anticonvulsivos y los anestésicos locales se han utilizado para tratar el dolor crónico. Ambas clases de compuestos alivian el dolor neuropático (Rowbotham, 2003). Las investigaciones en animales con lesión nerviosa experimental y en seres humanos con dolor crónico neuropático, ponen de manifiesto un mecanismo clínicamente importante para la producción del dolor neuropático: la generación de impulsos ectópicos por neuronas sensoriales primarias disfuncionales y axones. Esta descarga ectópica anómala se suprime con anticonvulsivos y anestésicos locales que tienen entre sus propiedades el bloqueo de los canales de sodio, en concentraciones más bajas que las necesarias para bloquear la propagación de los potenciales de acción de los nervios normales. Los anticonvulsivos que no bloquean los canales de sodio, como la gabapentina, también son agentes analgésicos muy eficaces.

Los anticonvulsivos constituyen un grupo heterogéneo de fármacos que han despertado un notable interés como agentes para tratar el dolor neuropático, porque poseen efectos terapéuticos en muchos sistemas de neurotransmisores y canales iónicos que intervienen en la génesis y perpetuación del mismo. Todos poseen mecanismos distintos, pero se les ha agrupado por su utilidad clínica para controlar convulsiones y cuadros epilépticos.

Existe una extraordinaria variabilidad en cuanto a eficacia, dosis y concentración plasmática de los mismos. Algunos pacientes pueden mostrar una mejoría notable con valores

séricos muy por debajo de los límites terapéuticos contra la epilepsia, mientras otros necesitarán valores tóxicos en suero para obtener alivio, y aun así, no mostrar efectos adversos intolerables. Por todo lo expuesto, conviene comenzar con una dosis pequeña y hacer ajustes lentos, como con otros fármacos para controlar el dolor.

Los anticonvulsivantes difieren en su mecanismo de acción. Muchos tienen en común la capacidad de bloquear los canales de sodio en la membrana neuronal, pero también ejercen su efecto a través de otros mecanismos sobre las neuronas centrales sensibilizadas, como la inhibición directa o indirecta de la liberación de aminoácidos excitatorios, el bloqueo de los canales de calcio de las membranas neuronales, y el aumento de la modulación de las vías inhibitorias del SNC por medio de incrementar de la transmisión GABAérgica. También, aunque poco estudiadas, las interacciones con receptores opioides no parecen contribuir significativamente a sus efectos analgésicos (Blackburn-Mumfo 2001).

Los canales de sodio son proteínas de membrana que se encuentran en todas las células nerviosas. La propagación de los impulsos a lo largo de los axones depende del funcionamiento de los mismos. Se piensa que el desarrollo de la hiperexcitabilidad ectópica, se debe a la remodelación de las propiedades eléctricas locales de la membrana del axón, por medio de cambios en su distribución. El mecanismo subyacente principal parece ser la acumulación de un exceso de canales de sodio, dependientes en las prominencias terminales axonales en la región de la lesión y en zonas de desmielinización.

Existen diferentes subtipos de canales de sodio, que se clasifican como sensibles a la tetrodotoxina (TTX) o resistentes a ella, según sea la respuesta a esta sustancia, que es un bloqueador selectivo de los canales de sodio extremadamente potente. La

TTX inhibe la actividad neuronal en modelos animales con dolor neuropático, al bloquear los canales de sodio sensibles a TTX del nervio lesionado y también los de todo el sistema nervioso. Se identificó un canal de sodio resistente a TTX, al que se llamó PN3. En contraste con los canales de sodio previamente identificados, el PN3 sólo se localiza en el sistema nervioso periférico, en neuronas pequeñas de los ganglios de la raíz dorsal (DRG) y tiene importancia específica en la transmisión dolorosa. El daño nervioso experimental, ocasiona cambios en la expresión de PN3 en los DRO.

Por medio de marcadores inmunológicos, se ha demostrado la migración de dichos canales desde los DRO a las fibras C y A- $\delta$ . Ello explica que la actividad neuronal ectópica después de una lesión nerviosa, se deba a la redistribución dinámica de los mismos. Por tanto, la capacidad de desarrollar un agente analgésico específico a estos, tiene implicaciones potencialmente importantes, ya que la utilización clínica de bloqueadores de sodio no selectivos, está limitada por los efectos colaterales sistémicos sobre canales de sodio cardiacos y del SNC.

Una gran variedad de anticonvulsivantes y de anestésicos locales que suprimen las descargas anómalas originadas en las zonas de lesión del nervio periférico y en los ganglios de la raíz dorsal correspondiente, actúan por medio del bloqueo de los canales de sodio. Entre los primeros están la carbamazepina, fenilhidantoína y lamotrigina. Entre los segundos se encuentran los antiarrítmicos, mexiletina y tocainida, y los anestésicos locales, tipo lidocaína (Rowbotham, 2003).

### *Carbamazepina*

Aunque la carbamazepina está considerada como el fármaco de elección para el tratamiento de la neuralgia del trigémino,

su capacidad de producir efectos adversos limita su administración al dolor refractario a otros tratamientos. La carbamazepina reduce la actividad espontánea en neuromas experimentales. Actúa principalmente bloqueando los canales de sodio y ha sido eficaz en la neuralgia del trigémino y en la neuropatía diabética, pero no en la postherpética o en el dolor central.

Se absorbe lentamente y de manera impredecible después de su administración oral. Las concentraciones máximas se alcanzan en 2-8 horas.

Tiene un grado moderado de unión a proteínas y origina metabolitos activos. El metabolismo es hepático y la excreción urinaria. Su vida media plasmática es de 10 a 20 horas, con una media de 14 horas.

Se comienza con dosis iniciales de 200 mg/día y se incrementan 200 mg cada 1-3 días hasta un máximo de 1500 mg/día. Si aparecen efectos adversos, la dosis se reducirá al nivel previo durante varios días, y luego se incrementará gradualmente. Las dosis terapéuticas habituales oscilan entre 800 y 1200 mg/día. La carbamazepina puede suprimir la hematopoyesis y por lo tanto, se aconsejan controles sanguíneos cada dos semanas, y posteriormente mensualmente. Al ser un irritante gástrico, se tomará con la comida.

Entre los efectos adversos más frecuentes se encuentran sedación, náuseas, ataxia, diplopía y vértigo. Pueden producirse alteraciones hematológicas como anemia aplásica, agranulocitosis, pancitopenia y trombocitopenia. También ictericia hepatocelular y colestásica, interacciones medicamentosas, oliguria, hipertensión y fallo ventricular izquierdo agudo. Por lo tanto, deben realizarse controles sanguíneos regulares.



### *Fenitoína*

Se ha demostrado que la fenitoína resulta eficaz en la polineuropatía diabética y en la enfermedad de Fabry (Lockman, 1973). También ha sido utilizada para proporcionar alivio inmediato de pacientes con ataques frecuentes y severos de neuralgia del trigémino. Tiene efectos estabilizadores de la membrana neuronal y actúa principalmente en los canales del sodio.

La fenitoína presenta una absorción oral variable. Los niveles séricos máximos se alcanzan de 3 a 12 horas después de la dosis, pero generalmente tienen lugar de 4 a 8 horas. Posee un alto grado de unión a proteínas, con un 10% de fracción libre que varía según los niveles séricos de proteínas. Si éstos son bajos, originan una elevada fracción libre y toxicidad a niveles terapéuticos. Su metabolismo es hepático, con una vida media plasmática de 24 horas.

La dosis inicial es de 100 mg tres veces al día, comprobando los niveles sanguíneos a las 3 semanas, y siguiendo la respuesta clínica. Los niveles tóxicos aparecen por encima de 20 nanogramos / ml. La fenitoína debe tomarse después de las comidas para evitar irritación gástrica.

Entre los efectos adversos pueden aparecer disfunción cerebro-vestibular, reacciones alérgicas (rash dérmico), irritación gastrointestinal, hepatotoxicidad y síndrome fetal por hidantoínas. Puede producir déficit de ácido fólico, originando neuropatía periférica y anemia megaloblástica. Otros efectos adversos incluyen interacciones farmacológicas, estimulación de fibrocitos ocasionando hiperplasia gingival, que requiere una higiene bucal meticulosa, hiperglucemia y glucosuria, debido a la inhibición de la secreción de insulina.

### *Lamotrigina*

La lamotrigina es un nuevo antiepiléptico que bloquea los canales del sodio sensibles a voltaje, con lo que se suprime la generación de impulsos ectópicos periféricos, e inhibe la liberación central de los transmisores excitatorios glutamato y aspartato (Fox, 2003).

Se ha visto que produce alivio del dolor en casos de neuropatía diabética. En un estudio realizado por Zakrzewska y cols. (1997) sobre la neuralgia del trigémino, una dosis de mantenimiento de 400 mg de lamotrigina era superior al placebo. Dosis superiores a 300-400 mg / día fueron eficaces para tratar el dolor en estudios clínicos de neuralgia trigeminal y de dolor central. Entre los efectos secundarios de la lamotrigina, hay una frecuencia alta de rash (incluyendo síndrome de Stevens-Johnson), y de interacciones farmacológicas.

### *Topiramato*

El topiramato ha sido usado para el tratamiento de las convulsiones desde 1996, pero no fue utilizado inicialmente como agente analgésico (Bajwa 1999).

El topiramato es un inhibidor de la anhidrasa carbónica y actúa reduciendo la actividad neuronal mediante el bloqueo de los canales de sodio voltaje dependientes, aumentando el GABA en los receptores GABAA, y antagonizando a los receptores subtipo kainato del ácido glutámico.

El tratamiento se inicia con 25 a 50 mg / día, seguidos de un ajuste semanal de 50 mg para alcanzar la dosis analgésica eficaz. Se recomienda un periodo de hasta seis semanas para alcanzar la máxima dosis tolerada. Es lógico dar dosis equivalentes a las que se usan para el tratamiento de enfermedades convulsivas, que son de 400 mg / día, divididas en dos tomas. No es obligatoria la monitorización de las concentraciones plas-

máticas. En pacientes con disfunción renal se aconseja dar la mitad de la dosis habitual, y en pacientes con disfunción hepática, el topiramato debe administrarse con precaución debido a que su depuración disminuye.

Los efectos secundarios son: alta frecuencia de sedación, somnolencia, fatiga y enlentecimiento psicomotor; inhibición de la anhidrasa carbónica (por razones obvias, otros inhibidores de la misma no deben administrarse de manera coincidente); litiasis renal (se recomienda una hidratación adecuada durante el tratamiento), e interacciones medicamentosas. También se ha descrito pérdida de peso en un 10-20% de pacientes.

El topiramato afecta las concentraciones séricas de fármacos antiepilépticos usados coincidentemente, por lo que, en presencia de polifarmacia, se requiere monitorizar las concentraciones séricas de topiramato, así como de los fármacos coadministrados. La administración de topiramato en pacientes que reciben digoxina requiere una monitorización cuidadosa de los valores de ésta última, ya que reduce los mismos. Aún más, la eficacia de los anticonceptivos orales se ve comprometida por la administración de topiramato. Desafortunadamente, los resultados vistos en pruebas clínicas para el dolor de neuropatía diabética no son muy eficaces, y los efectos adversos limitan su utilidad.

### *Ácido valproico*

El ácido valproico incrementa la actividad inhibitoria del ácido gammaaminobutírico (GABA), a través de la interferencia con la GABA transaminasa, aumentando los niveles de aquel en el cerebro (Cutrer 1997).

Estructuralmente no está relacionado con ninguno de los otros anticonvulsivantes. En estudios clínicos controlados se

ha visto que es útil en la profilaxis de la migraña y la neuralgia del trigémino con dosis de hasta 1200 mg / día. Todavía no se han establecido rangos terapéuticos de las concentraciones plasmáticas de ácido valproico para el control del dolor.

El ácido valproico tiene una absorción oral rápida, con concentraciones máximas en 1 a 4 horas. Presenta alto grado de unión a proteínas, sufre metabolismo hepático y es excretado por riñón. Su vida media es de 10 a 20 horas en plasma.

Las dosis iniciales son de 15 mg / kg por día, en dosis divididas. Se aumenta semanalmente de 5 a 10 mg / kg cada día hasta que los efectos terapéuticos son clínicamente evidentes o se alcanza una dosis máxima de 60 mg/kg. Deben realizarse pruebas de función hepática basales periódicamente porque se han descrito fallos hepáticos fulminantes. Más frecuentemente, sin embargo, puede aparecer disfunción reversible de las enzimas hepáticas.

Los efectos secundarios y su potencial toxicidad han limitado el uso de ácido en el tratamiento del dolor crónico. Síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos, anorexia y diarrea pueden aparecer, pero mejoran con el tiempo. Ocasionalmente, se observan sedación, temblores, ataxia, así como inhibición de la agregación plaquetaria. También puede aparecer pérdida de cabello, aunque usualmente reversible, y hepatotoxicidad potencialmente letal.

### *Clonazepam*

El clonazepam es una benzodiacepina con acción anti-convulsivante al mejorar la actividad inhibitoria GABA, resultando en una disminución de la estimulación neuronal.

El clonazepam tiene una buena absorción oral, con concentraciones séricas máximas en 1 a 4 horas. Presenta un moderado grado de unión a proteínas. Sufre metabolismo hepático

originando metabolitos inactivos y se excreta por riñón. Tiene una vida media sérica de aproximadamente 24 horas.

Las dosis iniciales son de 0.5 mg tres veces al día, con incrementos de 0.5 mg cada 3 - 4 días hasta que se alcanza una respuesta adecuada o una dosis máxima de 6 mg/día. Las dosis terapéuticas analgésicas habituales son de 1 - 4 mg / día. Debe tomarse por la noche debido a sus efectos sedantes. Pueden aparecer ataxia y mareos al comienzo de su administración y en el curso de la terapia, pero mejoran con el uso continuado. Esta medicación no debe ser retirada de forma brusca, sino lentamente durante un periodo de tiempo para evitar síntomas de abstinencia.

Entre los efectos adversos, letargia y sedación aparecen frecuentemente. Pueden observarse cambios psicológicos de tipo desinhibitorio que se manifiestan en forma de alteraciones del humor y delirio. Puede ocurrir un síndrome de abstinencia, incluyendo crisis convulsivas, si se produce una retirada brusca del tratamiento.

### *Gabapentina y pre-pabalina*

La gabapentina, un análogo estructural del GABA, fue introducida en Estados Unidos en 1995 como antiepiléptico, particularmente para las convulsiones parciales. Sin embargo, actualmente está siendo utilizada tanto en pacientes con dolor agudo postoperatorio por ejemplo, por histerectomía vaginal, histerectomía abdominal, cirugía ortopédica mayor, reparación artroscópica de rodilla, cirugía discal lumbar, colecistectomía laparoscópica, nefrectomía laminectomía lumbar, mastectomía o cirugía por cáncer de mama entre otros; como en pacientes que sufren dolor crónico, por neuropatía postherpética neuropatía diabética periférica dolor de miembro fantasma, dolor neuropático canceroso, dolor neuropático por lesión en la

médula espinal, dolor en el síndrome de Guillain-Barré (Ho, 2006; Turan, 2006; Tuncer, 2005; Ménigaux, 2005).

Su mecanismo de acción parece ser múltiple, aunque se une a la subunidad  $\alpha$  que regula la conductancia de los canales de calcio dependientes de voltaje.

La gabapentina es un análogo estructural del GABA que, a diferencia de éste, atraviesa bien la barrera hematoencefálica (BHE); sin embargo, aunque aumenta el tono gabaérgico, ni se convierte en GABA ni tiene efectos directos sobre el receptor GABAA. La pregabalina es igualmente un análogo estructural del GABA que atraviesa la BHE, pero no se transforma en GABA ni estimula los receptores GABAA e incluso carece de los efectos gabaérgicos de la gabapentina.

La gabapentina actúa por varios mecanismos de acción, entre los que está la activación selectiva de los receptores GABAB los cuales consisten en las subunidades GABAB1 y GABAB2 el aumento de la corriente del N-methyl-D aspartato (NMDA) en las interneuronas GABAérgicas; el bloqueo de la transmisión mediada por el receptor del ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionico (AMPA) en la médula espinal; la unión al transportador L-cz-aminoácido; la activación de los canales K sensibles al ATP (KATP); la activación de los canales de corriente catiónica activados por hiperpolarización (I<sub>h</sub>); y la modulación de la corriente de Ca por su unión selectiva a la subunidad  $\alpha$  de los canales de calcio dependientes de voltaje.

La función GABAérgica puede ser potenciada sin interacciones directas con los receptores GABA, mediante un aumento de la concentración de GABA en tejidos neuronales por liberación del mismo desde las terminaciones nerviosas, efectos enzimáticos, o disminución de su catabolismo. Otro posible mecanismo de acción de la gabapentina, es la movilización intracelular de GABA, a través de transportadores cancerosos,

dolor neuropático por lesión en la médula espinal por el síndrome de Guillain-Barré.

Además, se ha sugerido que su administración perioperatoria, puede ser eficaz no sólo como analgesia postoperatoria, sino también para ansiolisis preoperatoria, prevenir el dolor crónico postquirúrgico, atenuar la respuesta hemodinámica de la laringoscopia e intubación, prevenir náuseas y vómitos postoperatorios, e incluso reducir el delirio postoperatorio. Su mecanismo de acción parece ser múltiple, aunque se une a la subunidad  $\alpha$  que regula la conductancia de los canales de calcio dependientes de voltaje.

La gabapentina es un análogo estructural del IABA que, a diferencia de éste, atraviesa bien la barrera hematoencefálica (BHE); sin embargo, aunque aumenta el tono gabaérgico, ni se convierte en 1 ni tiene efectos directos sobre el receptor GABAA. La pregabalina es igualmente un análogo estructural del GABA que atraviesa la BHE, pero no se transforma en GABA ni estimula los receptores GABAA e incluso carece de los efectos gabaérgicos de la gabapentina.

Los mecanismos de acción, por los que actúa, están la activación selectiva de los receptores GABAB los cuales consisten en las subunidades GABAB1 y GABAB2 el aumento de la corriente del N-methyl-D aspartato (NMDA) en las interneuronas GABAérgicas; el bloqueo de la transmisión mediada por el receptor del ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionico (AMPA) en la médula espinal; la unión al transportador L-a-aminoácido; la activación de los canales K sensibles al ATP (KATP); la activación de los canales de corriente catiónica activados por hiperpolarización ( $I_h$ ); y la modulación de la corriente de Ca por su unión selectiva a la subunidad  $\alpha_2\delta$  de los canales de calcio dependientes del voltaje.

La función GABAérgica puede ser potenciada sin interacciones directas con los receptores GABA, mediante un aumento de la concentración de GABA en tejidos neuronales por liberación del mismo desde las terminaciones nerviosas, efectos enzimáticos, o disminución de su catabolismo. Otro posible mecanismo de acción de la gabapentina, es la movilización intracelular de GABA, a través de transportadores sensibles a la gabapentina. Sin embargo, la mejor evidencia hasta la fecha de los efectos de la misma, está relacionada con la proteína que se une específicamente a ella, y que se encontró en el cerebro y en la médula espinal. El sitio de unión es la subunidad  $\alpha$  de los canales de calcio voltaje dependientes encontrados en altas densidades en la corteza cerebral, astas dorsales, cerebelo, e hipocampo. El GABA, en sí mismo, no presenta actividad en este sitio de unión, pero los análogos de la gabapentina que se unen a la subunidad parecen tener actividad analgésica. Otro supuesto mecanismo de acción sería a través del bloqueo del receptor neuroquina-1, modulando su acción sobre el receptor NMDA.

Por tanto, los mecanismos principales de la gabapentina son la fijación a la subunidad de los canales de calcio voltaje dependientes y la facilitación gabaérgica. La pregabalina, parece actuar solamente a través de su fijación a la subunidad pues no tiene efectos gabaérgicos. La fijación a la subunidad  $\alpha$  de los canales de calcio N y P/Q presinápticos reduce la liberación de ácido glutámico, noradrenalina y sustancia P y se ha asociado con el efecto anticonvulsivo, analgésico y ansiolítico.

En cuanto al efecto gabaérgico, la gabapentina aumenta la concentración de GABA por incrementar su síntesis, aumentar su liberación y reducir su metabolismo. Además, puede reducir la liberación de ácido glutámico por interacción entre la subunidad y las proteínas de las vesículas sinápticas o por agonismo



con los receptores GABAB presinápticos, en especial los GABAB que se localizan en las terminaciones glutamatérgicas.

La gabapentina y la pregabalina reducen el transporte y la concentración de L aminoácidos, provocando una disminución intracelular de L-leucina, L-valina y L fenilalanina, pero este efecto tiene más relevancia farmacocinética en la absorción de gabapentina, que en su efecto anticonvulsivo. Además, es posible que la gabapentina inhiba los canales de sodio, ya que reduce las descargas de frecuencia rápida y reduce selectivamente las corrientes de sodio persistentes en las neuronas de tipo A lesionadas en el ganglio de la raíz dorsal, con lo cual inhibe las descargas espontáneas y las oscilaciones de los potenciales de membrana subumbrales en las neuronas de los ganglios de la raíz dorsal.

En una investigación multicéntrica donde los pacientes recibieron placebo, se observó una notable disminución del dolor con gabapentina, cuando se utilizaba en la polineuropatía diabética. También es eficaz en la neuralgia postherpética. Otro gran estudio, realizado por Rice y Maton (2001) para comparar gabapentina con placebo, demostró su eficacia en la neuralgia postherpética, a dosis más bajas; al igual que en un amplio conjunto de síndromes de dolor neuropático. Incluso antes de que se publicaran estos informes, se administraba ampliamente la gabapentina para tratar muchos síndromes de dolor neuropático, por su excelente eficacia, baja proporción de efectos secundarios y facilidad de administración.

La gabapentina se describe como ácido 1-(aminometil)ciclohexanoacético, con una fórmula molecular de C y un peso molecular de 171.24. Es un sólido cristalino de color blanco, soluble en agua y en soluciones tanto ácidas como básicas.

La absorción de dosis es dependiente debido a un mecanismo de transporte L aminoácido saturable en el intestino.

Así, la biodisponibilidad oral varía inversamente con la dosis. Después de una dosis de 300 o 600 mg, la biodisponibilidad es de aproximadamente el 60% y 40%, respectivamente. Se distribuye extensamente en los tejidos y fluidos humanos después de su administración, no se une a proteínas plasmáticas y tiene un volumen de distribución de 0.6-0.8 litros/kg. Está altamente ionizada a pH fisiológico, por tanto, las concentraciones en tejido adiposo son bajas. Después de la ingestión de una cápsula de 300 mg, el pico de concentración plasmática ( $C_{max}$ ) de 2,7 ig/ml, es alcanzado en 2-3 horas. Las concentraciones en el fluido cerebroespinal son del 5-35% de las plasmáticas, mientras en el tejido cerebral son del 80%.

Un beneficio más de la gabapentina es que no se metaboliza, y no induce a las enzimas microsomales hepáticas. Se excreta por orina sin modificaciones, y la fracción no absorbida se excreta por heces; por consiguiente, no ocurren interacciones farmacológicas. Con función renal normal, la vida media es de 5 a 7 horas. Como su vida media es corta, no se deben dar dosis con más de 12 horas de intervalo. Las características de metabolización y excreción hacen que dosis repetidas, no afecten a su eliminación total, disminuyendo la fracción en orina pero aumentando la fracción eliminada por heces. La cimetidina, un bloqueador del receptor H disminuye el aclaramiento renal de la misma desde un 10% (cuando se da 2 horas antes de la gabapentina) a un 20% (cuando se da conjuntamente o 2 horas después) en personas sanas.

La dosis inicial es de 300 mg cada 8 horas y se hacen ajustes de 300 mg por dosis, cada tres a siete días, hasta el alivio del dolor, aparición de efectos adversos intolerables o se llega a dosis de 4500 mg al día. La experiencia clínica indica que la mayoría de las personas obtienen alivio del dolor con dosis entre 1800 y 3600 mg/día. Además, no hay que interrumpir bruscamente su uso sino que la suspensión del medicamento

debe extenderse por una semana o más, y ajustar la dosis en pacientes con alteraciones renales y en pacientes ancianos. La gabapentina es mucho más costosa que los anticonvulsivos antiguos.

La mayoría de los efectos colaterales están relacionados con depresión del SNC, como mareos, vértigos, ataxia, somnolencia y fatiga. Menos frecuentes son nistagmus, cefalea, temblor y diplopía. Comparada con los otros anticonvulsivos, no tiene interacciones medicamentosas, y se puede administrar con otros fármacos antiepilépticos.

La pregabalina ha demostrado ser eficaz en la neuropatía postherpética en la neuropatía diabética dolorosa y en pacientes con otros tipos de dolor neuropático. Tiene un perfil de actividad farmacológica muy parecido al de la gabapentina. Su mecanismo de acción, como hemos dicho, se basa en su capacidad de unirse a la subunidad de los canales de calcio dependientes de voltaje del SNC, afinidad que parece ser mayor que la de gabapentina. Esta unión provoca una modulación de la entrada del ión Ca y, como consecuencia, una disminución de la liberación de neurotransmisores excitadores, como glutamato, noradrenalina y sustancia P y, por tanto, una disminución de la excitabilidad neuronal patológica. (Dworkin, 2003; Sabatowski, 2004; van Seventer, 2006; Rosenstock, 2004).

También producen efectos secundarios dosis dependientes similares a los de la gabapentina, y posee efectos ansiolíticos según estudios clínicos randomizados en trastornos de ansiedad generalizados, lo cual proporciona un beneficio adicional a los pacientes con dolor crónico. Su farmacocinética es lineal y altamente previsible. Su biodisponibilidad por vía oral es del 90%. La semivida es de 6,3 horas y su perfil de concentración-tiempo es el mismo si la dosis se administra 2 o 3 veces al día. El 98% del compuesto se elimina inalterado por la orina. Sus dosis

deben reducirse en caso de insuficiencia renal. No posee interacciones medicamentosas. Las dosis varían entre 150 y 600 mg / día, que se administran en 2 tomas, comenzando las dosis progresivamente desde 75 mg / día según tolerancia.

La dosificación diaria y la farmacocinética lineal de la pregabalina, puede contribuir a su mayor uso respecto a la gabapentina; sin embargo, la eficacia total y la tolerabilidad de los dos fármacos es similar. El inicio del alivio del dolor con pregabalina, puede ser más rápido que con gabapentina, debido a que la dosis inicial de 150 mg/día ya resulta eficaz.

### *Lidocaína intravenosa*

Los anestésicos locales administrados por vía sistémica, bloquean las descargas ectópicas causadas por la lesión experimental y en neuronas sometidas a axotomía, al bloquear los canales del sodio, y también por la existencia de efectos centrales. El mecanismo exacto por el cual bajas concentraciones en plasma de lidocaína disminuyen la actividad ectópica continua en fibras C, podría estar relacionado con el bloqueo de los canales de sodio regulados al alza (por ejemplo, Nal.3, Nal.7, Nal.8). En las fibras lesionadas Xiao y Bennett plantearon la hipótesis de que si la exposición sistémica prolongada a lidocaína resulta en concentraciones plasmáticas de 210 ng/ml, en un modelo de dolor crónico inflamatorio en ratas, se produce una disminución de la actividad continua en las fibras aferentes inflamadas y una disminución de la conducta dolorosa. Este estudio es el primero en mostrar que bajos niveles plasmáticos de lidocaína durante días, se correlacionan con una importante reducción en la descarga continua de las fibras C cutáneas y musculares (Xiao, 2008).

La administración intravenosa de lidocaína y de su predecesor, procaína, se ha utilizado durante décadas. Bonica propuso

el uso de procaína intravenosa para tratar el dolor neuropático, con base a su experiencia clínica. Si bien en raros casos el alivio del dolor dura de varios días a semanas, los pacientes deben estar advertidos de que aunque se presente una analgesia significativa, el dolor regresará a los valores iniciales en 1 a 2 horas. En la Universidad de California en San Francisco, el centro de manejo del dolor utiliza el siguiente protocolo: administración intravenosa de 5 mg/kg de lidocaína, por 45 minutos, sin bolo. En pacientes con función hepática normal, las concentraciones sanguíneas al término de la infusión son aproximadamente de 1 a 3 g/ml, que es el intervalo antiarrítmico bajo de lidocaína. Si el alivio del dolor no es completo, la infusión continúa a la misma velocidad por otros 15 a 30 minutos. Los efectos colaterales son leves y los cambios cardiovasculares son mínimos. Se pueden utilizar métodos alternativos para administrar lidocaína por vía intravenosa. Por ejemplo, Marchettini (1992) usaron una inyección en 60 segundos de 1,5 mg/kg como procedimiento de prueba.

Después de un bolo intravenoso de 50 a 100 mg, los efectos antiarrítmicos de la lidocaína se inician a los 45-90 segundos y duran de 1,5 a 2 horas. Alrededor del 90% de la dosis de lidocaína se metaboliza rápidamente en el hígado. Aunque es raro que se presenten serios efectos adversos con la administración parenteral de este agente, se requiere la monitorización continua electrocardiográfica de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial, y debe haber un equipo de resucitación disponible para uso inmediato. Este procedimiento debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática, bradicardia sinusal y bloqueo cardíaco parcial. Se presenta un aumento en la frecuencia ventricular en pacientes con fibrilación auricular. Si se desarrolla arritmia o una prolongación del intervalo PR, o si se presentan complejos QRS, la infusión se debe suspender. Se contraindica la lidocaina intravenosa en pacientes con

hipersensibilidad conocida a los anestésicos locales tipo amida, con el síndrome de Adam-Stokes, y con bloqueo cardiaco grave.

Los efectos colaterales más comunes, normalmente transitorios y dependientes de la dosis, se asocian con efectos en el SNC. Entre estos están somnolencia, vértigo, temblores, euforia, visión borrosa, parestesias y disartria. En dosis normales, este fármaco es anticonvulsivo. En concentraciones sanguíneas altas, que excedan 10 ng / ml, la lidocaína provoca convulsiones. Si un paciente está usando otros antianutmicos anestésicos de manera coincidente, los efectos adversos aparecen más pronto durante la infusión. La cimetidina y el propanolol, cada uno por su parte, disminuyen la eliminación sistémica de lidocaína, lo que ocasiona concentraciones plasmáticas más altas de este agente.

Aunque existen pruebas sólidas de que la lidocaína intravenosa reduce el dolor en diferentes enfermedades, su utilidad no está clara en el dolor crónico. En algunos pacientes, el alivio que obtienen después de cada administración es lo suficientemente largo para que prefieran la administración intravenosa periódica, a la medicación oral diaria. La respuesta a la lidocaína intravenosa predice parcialmente la respuesta de los anestésicos locales orales para el control de la arritmia. Los indicios de que la prueba de infusión de lidocaína, es útil para predecir la reacción a los medicamentos análogos orales, se limita a un pequeño estudio prospectivo y ciego realizado por Dejjard y cols. (1988). En ese estudio, los sujetos recibieron de manera aleatoria infusiones de 2 y 5 mg / kg de lidocaína, seguidas de 4 semanas de 1200 mg de mexiletina por día. Aunque la respuesta a la mexiletina se relacionó de manera significativa con la respuesta global a las dos dosis de lidocaína, algunos sujetos que no respondieron a la lidocaína lo hicieron a la mexiletina. Finalmente, debido a que gran cantidad de bloqueos nerviosos producen concentraciones muy altas de anestésico

local por periodos breves, un alivio de dolor equivalente con una infusión sistémica de lidocaína sugiere que el bloqueo nervioso alivió el dolor por medio de la distribución sistémica de la lidocaína.

### *Mexiletina*

La mexiletina, similar en estructura a la lidocaína, es un anestésico local y un antiarrítmico de clase IB. En un estudio aleatorio cruzado doble ciego, con grupos testigo y placebo realizado por Dejgard y cols. (1988) se encontró que la mexiletina reduce significativamente el dolor, disestesias y parestesias en pacientes con neuropatía diabética dolorosa crónica. Un segundo estudio mostró que la mexiletina es beneficiosa en especial en pacientes con neuropatías diabéticas con descriptores dolorosos como punzante, quemante, calor y hormigueo. La dosis intermedia de 450 mg/día obtuvo mejores resultados. La mexiletina fue eficaz para una variedad de neuropatías dolorosas, posteriores a accidentes cardiovasculares, esclerosis múltiple y dolor de miembro fantasma.

La dosis inicial es de 150 ó 200 mg una vez al día, y debe ingerirse con alimentos. Se incrementa, según tolerancia, en una cápsula cada tres a siete días hasta llegar a un techo de 1200 mg totales por día, divididos en tres o cuatro tomas. Se debe realizar una monitorización estrecha electrocardiográfica y concentraciones plasmáticas para dosis altas. Los niveles plasmáticos suben a un máximo en las primeras 2 a 3 horas. La vida media de eliminación es de 10 a 12 horas, pero en pacientes con disfunción hepática excede las 25 horas. Las concentraciones plasmáticas terapéuticas para obtener efectos antiarrítmicos oscilan entre 0.5 y 2 mg/ml y se reducen con el tratamiento concomitante de fenitoína, rifampicina y fenobarbital. La cimetidina ocasiona concentraciones elevadas de mexiletina.

Este compuesto está contraindicado en pacientes con bloqueo auriculoventricular de segundo y tercer grado preexistente. En casos de sobredosis se presenta hipotensión y bradicardia. Este compuesto empeora las arritmias, pero es raro que afecte arritmias menos graves como latidos prematuros frecuentes y taquicardia ventricular no sostenida. En menos de 10% de los pacientes, la mexiletina ocasiona palpitaciones y dolor en el pecho. Estudios controlados informaron molestias en el aparato gastrointestinal (40% de los casos), y un 10% presentaron temblores, mareos y descoordinación. Los efectos gastrointestinales se reducen al tomar el medicamento con los alimentos o con antiácidos. Se observaron ataxia y convulsiones en dos de cada 1000 pacientes. La sedación limitada por la dosis y el desequilibrio, son menos problemáticos que para la carbamazepina<sup>7</sup>.

#### *Otros antiarrítmicos anestésicos locales orales: tocinida y flecainida*

La flecainida es una alternativa digna de consideración para el dolor neuropático, si la mexiletina se ve limitada por los efectos colaterales. Sin embargo, la utilización de la mexiletina es mucho más extensa para el manejo del dolor. Un tercer antiarrítmico del tipo anestésico local oral es la tocinida, de cuya eficacia se han acumulado pruebas en estudios con animales y en estudios clínicos en la neuralgia del trigémino. Sin embargo su uso se ha restringido de manera drástica debido a una incidencia mayor de la esperada de anemia aplásica, que excede a la que se observa con la carbamazepina.

#### *Opioides*

Los opioides siguen siendo los fármacos más apropiados para tratar exacerbaciones agudas de dolor neuropático. Ellos inhiben fuertemente las neuronas nociceptivas centrales por



interacción con receptores opioides mu que causan hiperpolarización de la membrana neuronal. Son claramente eficaces contra el dolor postoperatorio, inflamatorio y del cáncer. En algunos síndromes de dolor neuropático la morfina intravenosa tiene una clara acción analgésica, en comparación con el placebo. Sin embargo, no se han realizado estudios a largo plazo con opioides ingeridos, para combatir el dolor neuropático. Watson y Babel en 1998 describieron un estudio randomizado de terapia opioide oral con oxycodona, en 50 pacientes con neuralgia postherpética. Los periodos de tratamiento fueron durante 4 semanas y la dosis máxima era de 30 mg dos veces al día. Un total de 38 sujetos completaron la prueba. La intensidad de dolor por escala visual analógica (VAS) durante la última semana de tratamiento, era de 54 mm durante el tratamiento con placebo y de 35 mm durante el tratamiento con oxycodona.

Encuestas y estudios no comparativos han indicado que una fracción pequeña de individuos que sufren neuralgia postherpética u otros síndromes de dolor neuropático, consiguen alivio después de ingerir opioides. Incluso sin pruebas científicas sólidas, la opinión de muchos clínicos especializados en dolor, es que los opioides pueden y deben utilizarse como parte de un programa terapéutico integral contra dicha molestia.

El estudio de Rowbotham y cols. (1991), apoya el uso de opiáceos en dolor neuropático en humanos. En este estudio doble-ciego, se compararon infusiones intravenosas de 0,3 mg/kg de morfina, lidocaína a dosis de 5 mg/kg y suero salino como placebo, en 19 pacientes con neuralgia postherpética. Tanto la lidocaína como la morfina intravenosa redujeron el dolor, comparados con el control salino.

Clínicamente, pacientes seleccionados con todo tipo de dolor crónico, responden a la analgesia con opiáceos. Aunque

en un inicio se pensó que el dolor neuropático no respondía a dicho tratamiento, más recientemente, la evidencia sugiere que el dolor neuropático puede ser resistente. La resistencia a opiáceos suele ser un problema de dosificación inadecuada más que de no utilidad de los mismos. La curva de dosis-respuesta para la terapia opiácea se puede desviar a la derecha en pacientes con dolor neuropático. Arnér y Meyerson (1998) administraron dosis únicas de opiáceos a pacientes con este dolor sin ningún beneficio, posiblemente por un efecto relacionado con la dosis.

La administración de opioides obliga a seguir programas específicos de tratamiento en individuos con antecedentes de farmacodependencia y ser cautos en casos de neumatías. El tratamiento preventivo de efectos adversos frecuentes, en particular náusea y estreñimiento, mejorará la satisfacción del paciente.

### *Medicamentos tópicos*

Un gran número de compuestos han sido aplicados tópicamente para controlar el dolor. Debido a que los fármacos tópicos, por definición, deben actuar de manera local sobre tejidos blandos o nervios periféricos disfuncionales o dañados, todos los eventos fisiopatológicos localizados en la periferia que generen o mantengan el dolor neuropático, como la producción de impulsos anómalos secundaria al aumento de canales de sodio o de receptores adrenérgicos alfa y la respuesta inflamatoria neurogénica presente, son sitios potenciales para estos medicamentos (Galer, 2003).

### *Agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)*

Tradicionalmente se piensa que los AINEs tienen su mecanismo principal de actividad analgésica en la periferia, por medio de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Sin

embargo, la disociación que existe entre el grado de alivio del dolor por determinados AINEs y sus efectos antiinflamatorios sugiere la existencia de otros mecanismos analgésicos importantes, que incluyen inhibición de la vía de la lipooxigenasa, inhibición de aminoácidos excitatorios, y efectos sobre la transducción de señales mediada por proteína G.

Los AINEs tópicos tienen efectos directos sobre los nervios periféricos lesionados o disfuncionales. En teoría, reducen la sensibilización aferente primaria como parte de una respuesta inflamatoria localizada anómala de tipo neurógeno.

Un estudio a doble ciego, reveló una reducción significativa del dolor, del herpes zóster agudo y de la neuralgia postherpética con una mezcla de diclofenaco tópico y éter dietílico, sin efectos colaterales significativos. En este mismo estudio, la mezcla tópica de indometacina y éter dietílico no fue mejor que un placebo. También se ha visto alivio del dolor con parches tópicos de indometacina, ketoprofeno o flurbiprofeno. Sin embargo, no se han publicado estudios de eficacia a largo plazo con AINEs tópicos para el tratamiento del herpes zóster o neuralgia postherpética (DeBenedittis, 1996).

### *Aspirina*

Varios estudios informan resultados de fórmulas compuestas de aspirina tópica para el tratamiento del dolor por herpes zóster. La aspirina local alivia el dolor al afectar la respuesta inflamatoria y, al menos en teoría, en estados de dolor neuropático, al reducir la inflamación neurógena. Varios estudios muestran un alivio del dolor estadísticamente significativo en pacientes con herpes zóster agudo y neuralgia postherpética. Ningún estudio controlado ha evaluado los beneficios y efectos colaterales a largo plazo con las preparaciones de aspirina tópica.

### *Lidocaína tópica*

El alivio del dolor neuropático con lidocaína, mediante la aplicación de parches vía transdérmica y también vía intravenosa, está basado en la disminución de la actividad ectópica continua en las neuronas primarias aferentes, lesionadas por el bloqueo de los canales de sodio dependientes de voltaje. La disminución de esta actividad ectópica lleva a una reducción de la sensibilización central, y del dolor evocado y espontáneo. Increíblemente la aplicación crónica de lidocaína mediante parches transdérmicos en pacientes con dolor lumbar crónico o con osteoartritis, también redujo el dolor continuo. El mecanismo exacto por el cual bajas concentraciones en plasma de lidocaína disminuyen la actividad ectópica continua en las fibras C, podría estar relacionado con el bloqueo de los canales de sodio regulados al alza (por ejemplo, Nal.3, Nal.7, Nal.8) en las fibras lesionadas (Rowbotham, 1996).

En un estudio multicéntrico a doble ciego, con grupos testigo y placebo, se informó alivio del dolor en pacientes con neuralgia postherpética (NPH) de larga evolución y con alodinia mecánica, mediante la aplicación de un parche de lidocaína durante cuatro semanas. Otros estudios mostraron resultados similares, como fármaco eficaz para reducir significativamente el dolor de la NPH, sin casi efectos colaterales. Las concentraciones séricas de lidocaína posteriores a la aplicación del gel o del parche están por debajo de las concentraciones séricas antiarrítmicas, por lo que son seguras en pacientes con enfermedades cardíacas. En 1999, la FDA aprobó los parches de lidocaína para la NPH. Otras pruebas también sugieren que este fármaco es útil en el tratamiento de otros dolores neuropáticos periféricos, como la polineuropatía idiopática, la mono-neuropatía dolorosa, el dolor de mufion, la distrofia simpática refleja y la neuropatía dolorosa por VIH.

La eficacia a largo plazo se mantiene con la preparación tópica de lidocaína. Pacientes con NPH y neuropatía diabética que se aplicaron parches de lidocaína durante años, informaron de un alivio del dolor continuo, y algunos observaron una disminución en el tamaño de la región dolorosa, mientras otros necesitaron aplicarse con menos frecuencia el medicamento local. No se observaron efectos colaterales crónicos o agudos. Estos parches muestran excelente seguridad y tolerabilidad, y los únicos efectos adversos consisten en la aparición de reacciones cutáneas tipo erupción o eritema. En pacientes en tratamiento con antiarrítmicos orales tipo mexiletina, se tiene que tener en cuenta la posible absorción de la lidocaína por vía sistémica (Galer, 1999).

### *Capsaicina*

La capsaicina es un fármaco de venta libre compuesto de un extracto de chiles. Se postula que la capsaicina estimula selectivamente y después agota la cantidad de sustancia P de las aferentes primarias nociceptivas, por lo que produce un alivio del dolor en algunos estados crónicos. Sin embargo, no se ha demostrado definitivamente si esta actividad fisiológica es el mecanismo de acción de los productos de capsaicina disponibles en la actualidad. Se ha comprobado que cuando cesa la aplicación de capsaicina, los niveles de sustancia P se normalizan, y ello explica que su efecto analgésico sea reversible (Drake, 1990).

La capsaicina tópica se ha estudiado en NPH y en neuropatía diabética dolorosa con resultados mixtos. En NPH, varios estudios informaron reducciones del dolor mientras en otros no se observó este efecto. De igual modo, los estudios controlados de neuropatía diabética dolorosa han dado resultados positivos y negativos.

Por desgracia, las fórmulas de capsaicina disponibles en la actualidad han sido decepcionantes desde el punto de vista clínico, como agentes analgésicos para todos los dolores neuropáticos. La mayoría de los médicos raramente prescriben este fármaco debido a su baja eficacia y a que gran proporción de pacientes se quejan de un empeoramiento del dolor con su aplicación (Watson, 1993).

La aplicación tópica de capsaicina, en concentración a 0,075%, provoca vasodilatación cutánea en el lugar de aplicación, que se traduce en dolor ardiente, sensación que disminuye después de la aplicación repetida. No debe utilizarse sobre piel lesionada, áreas inflamadas (herpes zóster en fase aguda), conjuntivas y mucosas. Debe observarse una limpieza cuidadosa de las manos y aplicarse tres o cuatro veces al día, pues su efecto es de corta duración. Se obtiene alivio del dolor a las 2-4 semanas, con una respuesta máxima a las 4-6 semanas (Derry, 2010).

Está en estudio una nueva fórmula en gel de este compuesto, para el tratamiento de distintos estados de dolor neuropático. La clonidina es un agonista parcial adrenérgico alfa 2. Los receptores alfa 2 son autorreceptores localizados en las terminaciones de los nervios simpáticos, y al ser activados inhiben la liberación de noradrenalina. Existen evidencias que apoyan una sensibilidad adrenérgica anómala como responsable de los estados de dolor neuropático periférico. Por ejemplo, la adrenalina infundida localmente, ocasiona empeoramiento del dolor y alodinia en pacientes con distrofia simpática refleja y NPH. Además, modelos animales de dolor neuropático periférico, muestran que las neuronas lesionadas son sensibles a la actividad adrenérgica; esto es, hay un aumento en la generación ectópica de impulsos como respuesta a los agonistas simpáticos y a la activación de los axones eferentes simpáticos postganglionares. Por lo anterior, la aplicación de clonidina local reduce

la liberación de noradrenalina de las terminaciones nerviosas simpáticas y alivia el disparo ectópico anómalo causado por la adenosensibilidad del nervio disfuncional.

Estudios piloto sin grupos testigo, evaluaron las diferentes concentraciones de una fórmula en gel con clonidina tópica, para el tratamiento de NPH, síndrome complejo regional tipo 1 y neuropatía diabética dolorosa. Ellos informaron una mejoría del dolor y de la hiperalgesia en algunos pacientes (Galer, 1998).

### *Antagonistas de receptores NMDA*

Los receptores NMDA, según algunas investigaciones, intervinen de manera importante en la génesis del dolor neuropático. La ketamina y el dextrometorfán han demostrado propiedades bloqueadoras de receptores NMDA. Los antagonistas de este receptor poseen efectos analgésicos, según estudios de laboratorio en seres humanos, incluida una investigación a largo plazo con la neuropatía diabética. Entre los factores que han limitado un mayor uso, están su toxicidad y efectos adversos en dosis analgésicas, pero adelantos en farmacología aportan esperanzas respecto a la síntesis de agentes más eficaces.

### *Ketamina*

Este compuesto se ha usado como agente anestésico durante muchos años, pero el interés de su administración crónica para el dolor, es reciente. Se reconoció que a dosis subanestésicas, su efecto principal es el bloqueo del sitio de la fenciclidina en el canal iónico asociado con el receptor NMDA. Una serie de estudios controlados y con placebo, mostraron que inifusiones breves de ketamina, reducen el dolor ocasionado por neuralgia postherpética, traumatismo crónico, amputación, lesión de la

médula espinal, fibromialgia, cirugía y una variedad de tipos de dolor experimental e hiperalgesia, pero con dosis que con frecuencia causan sedación y reacciones disociativas (Eide, 1997).

La infusión subcutánea crónica de ketamina parece ser eficaz en varios pacientes con neuralgia postherpética pero el endurecimiento subcutáneo impide el tratamiento crónico. Varios informes describen beneficios de la administración oral crónica de ketamina, ya sea que la preparación intravenosa se disuelva en jugo, o se utilice en suspensión oral. Se titularon las dosis según su efecto en cada paciente y oscilaron entre 50 y 60 mg vía oral, cuatro a seis veces al día.

El perfil farmacocinético de la ketamina oral difiere de la intravenosa en el ser humano y consiste en un efecto prominente de primer paso; el hígado metaboliza más de 80% del fármaco ingerido y lo convierte en el metabolito activo, norketamina. La información sobre la toxicidad a largo plazo de la ketamina oral es escasa. Existen informes de casos que describen una toxicidad seria, relacionada con daño hepático úlcera gástrica y deterioro de la memoria. En vista de esto, la ketamina crónica sólo debe administrarse cuando las medidas normales fallen y bajo estrecha supervisión médica (Bide, 1995).

Se ha visto además, que pequeñas dosis de ketamina han sido útiles y seguras cuando se asocian a una analgesia con dosis altas de opioides. Los opioides cuando son usados solos y en grandes dosis durante periodos prolongados inducen tolerancia. La activación del receptor  $\mu$  por opioides, lleva a un aumento importante en la efectividad sináptica del glutamato a nivel de los receptores NMDA. La ketamina, al ser un antagonista no competitivo de los receptores NMDA, puede prevenir el desarrollo de tolerancia por opioides, además de su efecto preventivo sobre la sensibilización central y el fenómeno de “wind-up”, causada por la estimulación nociceptiva periférica.



Recientemente, Bell (2009) presenta una revisión exhaustiva sobre el uso de ketamina en el dolor crónico no canceroso, mediante una investigación que abarca el periodo entre 2006 y 2008, con un total de 29 pruebas clínicas y 579 pacientes. En dicha investigación describe el tipo de dolor crónico, vías de administración y duración del tratamiento con ketamina, así como los resultados en cada prueba. Las rutas de administración son numerosas: intravenosa, subcutánea, intramuscular, epidural intratecal, intraarticular, intranasal y tópica; aunque con un predominio de utilización de la vía intravenosa (18 pruebas). Recomienda que debido al potencial uso abusivo de la ketamina, sea prudente evitar formulaciones y vías de administración de acción rápida en los tratamientos prolongados, como por ejemplo la inyectable y la intranasal, ya que es una droga de adicción con efectos neurotóxicos y efectos adversos desagradables. Además, debe ser utilizada después de valorar cuidadosamente el riesgo y beneficio para cada paciente en concreto, por especialistas clínicos en dolor que puedan seguir estrechamente a los pacientes. Las dosis han de ser las más bajas posibles, por sus efectos adversos y toxicología. En altas dosis (>2 mg / kg IV), la ketamina puede causar delirio, disfunción motora, amnesia, ansiedad, ataques de pánico, manía, insomnio e hipertensión arterial. La administración subcutánea prolongada se asocia a induraciones dolorosas en el sitio de punción, necesitando cambios continuos del lugar de punción o la utilización de cremas con heparina o hidrocortisona. Entre otros efectos secundarios están, el raro pero grave fallo hepático después del tratamiento con altas dosis de ketamina oral, empeoramiento de la memoria a largo plazo, alteraciones de la función dopaminérgica prefrontal, toxicidad espinal cuando se administra crónicamente por vía epidural o espinal, cistitis ulcerativa y daño renal secundario con ketamina oral, así como patrones de uso de conducta adictiva y compulsiva, después de administraciones

repetidas de dosis subanestésicas. La documentación actual sobre los beneficios de la vía oral todavía es limitada y futuras investigaciones clínicas deben enfocarse hacia dosis óptimas, rutas de administración y duración del tratamiento.

Recientemente se reconoció que el dextrometorfano, bloquea el canal iónico asociado con el receptor NMDA, y lo mismo su metabolito principal.

Estudios clínicos (Bell, 2009) mostraron que el tratamiento crónico con dextrometorfano, a una dosis promedio de 400 mg por día, redujo el dolor en 31 pacientes con neuropatía diabética, en un 80% de la intensidad informada por los pacientes tratados con placebo, alivio similar al que se observó en otros estudios con antidepressivos tricíclicos, mexiletina y gabapentina. Los efectos colaterales, a estas dosis, incluyen vértigo, fatiga y confusión, que fueron prominentes cuando se hizo una titulación hacia concentraciones más altas, pero leves cuando se encontró una dosis de mantenimiento. Los pacientes con NPH no informaron alivio del dolor en ninguno de estos estudios.

Como el dextrometorfano aumenta la cantidad de 5-HT en las sinapsis centrales, ocasiona el síndrome serotoninérgico, potencialmente letal cuando se combina con otros fármacos serotoninérgicos como paroxetina, fluoxetina e inhibidores de la monoaminoxidasa. Algunos informes, sugieren que induce manía en pacientes con enfermedad afectiva bipolar.

#### *Otros antagonistas del receptor NMDA*

Pud (1998) informaron que la infusión intravenosa única de amantadina reducía temporalmente el dolor neuropático crónico postquirúrgico. No existen estudios de tratamiento crónico sobre la preparación oral de este medicamento. La memantina, otro bloqueador de los canales NMDA usada en Alemania para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson

y la de Alzheimer, está en estudio para casos de neuropatía relacionada con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, neuropatía diabática y NPH.

El principal mecanismo de acción de la memantina es el bloqueo del flujo de corriente a través del canal del receptor NMDA; sin embargo, presenta una mejor tolerabilidad y provoca menos alucinaciones que la ketamina. Aunque memantina y ketamina se unen preferiblemente a los canales NMDA abiertos y demuestran un antagonismo similar dependiente de voltaje del receptor NMDA, varias diferencias pueden explicar porqué estas dos drogas difieren en sus efectos secundarios.

La vida media de eliminación de la memantina oral es de 60-80 horas comparada a las 2.5 horas de la ketamina; esto hace que la farmacocinética más rápida de la ketamina produzca un pico de concentración sérica de la droga, y pueda explicar sus importantes efectos psicomiméticos. A diferencia de la ketamina, el bloqueo de los canales NMDA de la memantina, aumenta con mayores concentraciones de los agonistas glutamato y glicina. Este fenómeno de “bloqueo secuencial” significa que altas concentraciones de agonistas, en presencia de memantina, permiten el bloqueo de casi todos los receptores NMDA, mientras que bajas concentraciones de agonistas en presencia de memantina, permiten a los receptores NMDA soportar algunas entradas o corrientes sinápticas, resultando menos efectos psicomiméticos.

Finalmente, memantina se une a un sitio profundo y otro superficial en el interior del receptor NMDA, mientras la ketamina solamente se une a un sitio profundo, pudiendo producir esta variación en los sitios de unión, una diferencia en los efectos inhibitorios entre las dos drogas. La memantina además de ser un bloqueador del canal abierto del receptor NMDA, también se disocia a una velocidad relativamente rápida, lo cual permite

que no se acumule en el canal, ni interfiera con su actividad normal. Las dosis habituales de memantina son entre 20-30 mg/día y el efecto secundario más frecuente es el mareo. La droga debe usarse con cautela en pacientes con daño hepático. La memantina ha demostrado ser útil en el tratamiento precoz del dolor neuropático por miembro fantasma y como tratamiento coadyuvante en pacientes oncológicos con tolerancia a los opioides así como en seis casos de síndrome de dolor regional complejo. Sin embargo, no ha mostrado eficacia significativa en diversos estudios controlados con placebo.

No hay evidencia científica que permita establecer una primacía en el uso de antidepresivos o antiepilépticos en el tratamiento del dolor neuropático, al carecer de ensayos clínicos adecuados. La experiencia clínica en el manejo de estos fármacos, unida a las condiciones particulares de cada enfermo, el tipo de dolor, la posible comorbilidad, la susceptibilidad y tolerancia a las reacciones adversas, marcará la selección del fármaco a emplear en cada caso.

El espectro de reacciones adversas de algunos de estos fármacos es importante y puede condicionar el seguimiento del tratamiento, no obstante, una adecuada dosificación puede ayudar a disminuir este problema.

Una de las preocupaciones que pueden aparecer en el uso de fármacos coadyuvantes analgésicos concierne a la posible aparición de toxicidad ligada a interacciones medicamentosas por la medicación coexistente en cuadros, en ocasiones, de difícil abordaje. Estas interacciones preocupan, sobre todo en los pacientes de mayor edad, cuyos sistemas de eliminación de los medicamentos tienen una menor capacidad de extracción de los mismos y, por tanto, mayor posibilidad de acúmulo en el organismo.

Aunque las posibilidades teóricas de interacciones son muchas, en ocasiones su frecuencia real es escasa. Sin embargo, no deben desestimarse, sino al contrario. Destacamos por su potencial peligrosidad, las posibles interacciones entre anti-depresivos y tramadol, por la posibilidad de precipitar un síndrome serotoninérgico.

### *Tratamiento intervencionista*

Cuando el tratamiento farmacológico no es efectivo, deben considerarse los tratamientos intervencionistas. La infusión espinal de opioides, solos o en combinación con anestésicos locales o clonidina, puede proporcionar una analgesia más efectiva con menos efectos secundarios (Dworkin, 2003).

Los sistemas de infusión intratecal se han desarrollado como alternativa a la administración crónica sistémica en un intento de reducir los efectos secundarios farmacológicos. La radiofrecuencia convencional del ganglio de Gasser es altamente efectiva para el tratamiento de la neuralgia de trigémino. Un gran número de cuadros de dolor neuropático pueden tratarse de manera efectiva con radiofrecuencia pulsada. La estimulación medular debe considerarse una opción terapéutica en el dolor crónico irradiado tras la cirugía de hernia discal o en el síndrome de dolor regional complejo tipo I y II que no responde a simpatectomía.

### *Nuevas dianas y métodos terapéuticos*

Los resultados no muy positivos con los fármacos actuales hace que en estos momentos se esté investigando en conseguir nuevas dianas en función de parámetros de mecanismos moleculares conocidos en investigación básica.

Una de las dificultades en el tratamiento del dolor neuropático de distinta/s etiología/s, es la aparición de sensibilización nociceptiva (central y periférica) y la falta de fármacos específicos para su prevención y tratamiento ( Guindon, 2007). Los estímulos nociceptivos repetidos y/o la lesión nerviosa inducen plasticidad neuronal, que conlleva cambios en la estructura y función del sistema nervioso central y periférico, tales como remodelación de la membrana neuronal y cambios fenotípicos (acompañados de la expresión de canales iónicos, proteínas, receptores, etc.). La relevancia y significado clínico de cada una de estos cambios (individualmente y en conjunción) no se conoce con exactitud. Como consecuencia aparece sensibilización al dolor, que se manifiesta clínicamente por una disminución de los umbrales sensoriales, con hiperalgesia, alodinia y dolor paradójico.

Algunas de las modalidades de tratamiento que están siendo activamente investigadas, basadas en los mecanismos moleculares, apuntados con anterioridad, constituyendo el grupo de las posibles dianas.

TABLA 4. Nuevas dianas / modalidades terapéuticas en el tratamiento farmacológico del dolor

- Inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) : Etanercept, infliximab.
- Inhibición / activación de canales iónicos: Na<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup>, K<sup>+</sup>, TRPV.
- Inhibidores de la activación de la glía espinal:
  - Antagonistas-TLR4: minociclina, (+) naloxona, pentoxifilina, AV411 (ibudilast).
  - Agentes antioxidantes
- Terapia génica:
  - supresión génica con oligonucleótidos antisentido frente a P2X, NMDA, mGluR1, COX, NOS, neurotrofinas, etc.
  - células madre.
  - vectores víricos que expresan transgenes en el lugar de acción) (inyección local en el sistema nervioso central o en la periferia).

Los inhibidores del TNF- $\alpha$  se utilizan con éxito en el tratamiento del dolor crónico ya que son capaces de modificar el curso de la enfermedad si ésta tiene un componente inflamatorio. Las estrategias utilizadas para neutralizar el TNF- $\alpha$  utilizan anticuerpos monoclonales IgG anti-TNF o formas solubles del receptor del TNF- $\alpha$  (Mpofu, 2005). Existen diversos fármacos registrados con actividad anti-TNF- $\alpha$  tales como el etanercept, el infliximab y el adalimumab. Aunque todos ellos actúan inhibiendo el TNF- $\alpha$ , existen diferencias tanto clínicas como in vitro en lo que respecta a su efecto terapéutico en enfermedades inflamatorias crónicas (Crohn's, espondilitis anquilosante, psoriasis, endometriosis, etc.). En la

actualidad se están utilizando experimentalmente en diversos tipos de dolor neuropático tales como el dolor lumbar y cervical radicular agudo y crónico, dolor discogénico y lumbalgia crónica, entre otros, con resultados controvertidos. Su administración intradiscal en pacientes con dolor discogénico lumbar o radiculopatía lumbosacra ha resultado ineficaz (Cohen, 2007).

Los canales iónicos constituyen el área de investigación que más ha proliferado en los últimos años, debido a su posible participación en los procesos de sensibilización central y periférica (Ossipov, 2005). Existen múltiples familias génicas con un papel relevante en la excitabilidad de la membrana, la liberación de neurotransmisores, la generación / propagación de los potenciales acción, etc. Además son regulados en condiciones patológicas y su expresión cambia en modelos de dolor neuropático. Por ejemplo, el dolor neuropático va acompañado de un aumento de actividad de los nociceptores que se produce, al menos en parte, por cambios en la expresión de canales iónicos. La caracterización de subtipos de canales iónicos que se expresan en los nociceptores proporciona la posibilidad de regular su excitabilidad exagerada sin modificar otras modalidades sensoriales. La manipulación selectiva de estos canales (bloqueo de determinados canales de sodio y calcio, así como activación de ciertos canales de potasio) podrían constituir dianas terapéuticas importantes (Dray, 2008). Por su parte, los co-transportadores de cationes como el NKCC1 ( $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}$ ), permiten al GABA despolarizar las terminales centrales de las neuronas aferente primarias, y podrían ser modificados para obtener analgesia.

Entre las nuevas dianas, caben destacar los fármacos que inhiben el canal Nav 1.8 que se localiza de forma exclusiva en neuronas sensoriales, y su expresión aumenta en diferentes patologías dolorosas (prolapso discal, neuropatía sural, avulsión del plexo braquial, causalgia y neuromas, entre otras). Así por



ejemplo, el bloqueo de la expresión del canal Nav 1.8 con ralfinamida, o NW-1029, elimina la alodinia mecánica en modelos animales de dolor neuropático, por lo que estos fármacos podrían tener aplicación clínica en el futuro.

Los canales de potasio mantienen el potencial de membrana y los agonistas del KCNQ2/3, la flupirtina, y retigabina, han demostrado ser eficaces en modelos animales de epilepsia, dolor inflamatorio y neuropático, así como en pacientes epilépticos y con dolor. Curiosamente se han descrito mutaciones del gen KCNQ2/3 en la epilepsia familiar neonatal, lo que sugiere un cierto grado de similitud entre ambas patologías.

Los Agentes antioxidantes, existen diversos estudios que enfatizan la importancia de las ROS en el dolor neuropático. Hay múltiples fuentes de producción de ROS en el tejido nervioso. Por ejemplo, diversas reacciones enzimáticas normales producen ROS, y la mayor fuente de ROS intracelular es su producción desde la mitocondria. Normalmente, las ROS intracelulares son beneficiosas para protegerse de la invasión de patógenos, y sus niveles son precisamente controlados por varias actividades enzimáticas. Sin embargo, en condiciones patológicas, los niveles de ROS aumentan, debido a un aumento de producción o a una eliminación deteriorada, y ello causa daño celular citoplasmático, disfunción celular reaccionando con lípidos, proteínas, hidratos de carbono y DNA, e incluso muerte celular. Por lo tanto, la eliminación de las ROS excesivas es importante para la restauración de las condiciones normales.

Las células se protegen a sí mismas contra el daño de las ROS y otros radicales mediante procesos de reparación, compartimentación de la producción de radicales libres, enzimas de defensa y antioxidantes endógenos y exógenos atrapadores de radicales libres. En la actualidad el estrés oxidativo, la neuroinflamación y la activación glial han adquirido relevancia

en la fisiopatología del síndrome doloroso regional complejo (SDRC), de ahí que la terapia con agentes antioxidantes e inhibidores de la producción de citocinas proinflamatorias ha comenzado a ensayarse. El Vimang® es una marca comercial registrada que cubre varios tipos de formulaciones a partir del extracto de la corteza del árbol de mango con efecto inhibitorio de la activación del factor de transcripción nuclear  $\kappa\text{B}$  (NF $\kappa\text{B}$ ), promotor de la expresión de mediadores y sistemas enzimáticos involucrados en el dolor, el estrés oxidativo y la plasticidad sináptica.

La activación de la glía espinal, se considera en la actualidad un mecanismo común en distintos síndromes dolorosos (Milligan, 2009). La glía tiene un papel importante en los fenómenos de facilitación ya que puede modular la función sináptica y la excitabilidad neuronal por distintos mecanismos, aunque también puede tener funciones protectoras tales como la defensa frente a factores patógenos y acciones anti-inflamatorias (microglía).

Existen distintos subtipos celulares de glía que incluyen astrocitos, microglía perivascular y residente y oligodendrocitos, cada uno con funciones distintas en la regulación del procesamiento de la señal nociceptiva. Los astrocitos y la microglía expresan receptores para diversos neurotransmisores y pueden ser estimulados por el glutamato, el ATP y la Sustancia P. Como consecuencia de su activación continua / repetida, se induce la síntesis y liberación de sustancias pro-inflamatorias (IL-1, IL-6, TNF, PGE2, óxido nítrico, entre otras) que contribuyen a la sensibilización nociceptiva.

Tanto los astrocitos como la microglía expresan una gran variedad de *pattern recognition receptors*, incluyendo los denominados *toll-like receptors* (TLRs), de los cuales se han identificado 13 hasta el momento. La activación de los TLRs inicia el proceso de liberación de citoquinas pro-inflamatorias creando

un feed-back positivo en la transmisión de la señal nociceptiva. En la actualidad se piensa que los TLR2, TLR3 y TLR4, podrían ser los más relevantes en los procesos que mantienen el dolor patológico. El antagonismo del TLR4 a nivel de la médula espinal revierte el dolor neuropático.

Es interesante mencionar que los opioides son capaces de activar la glía uniéndose a receptores no-convencionales, es decir distintos a los que se activan para inducir analgesia ( $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$ ). Aparentemente, el TLR4 es el receptor de la glía que reconoce a los opioides y que se activa en el dolor neuropático. La activación por opioides, también induce liberación de citoquinas neuro-excitadoras pro-inflamatorias, contrarrestando o disminuyendo, el efecto analgésico del opioide. Este hecho podría explicar, al menos en parte, los efectos pro-nociceptivos de los opioides conocidos como hiperalgesia-opioide; también se ha postulado que la dependencia y recompensa opioide, podrían estar relacionadas con la activación de la glía (Hutchinson, 2007). Si se bloquea la activación de la glía inducida por opioides, aumenta la analgesia opioide y disminuye la tolerancia, sin modificar la eficacia analgésica. Fármacos que han resultado eficaces en este sentido, y que bloquean la activación de la glía o los efectos de las citoquinas pro-inflamatorias, incluyen la minociclina, la propentofilina, la pentoxifilina, el AV411 (ibudilast) y los isómeros (+) de la naloxona y naltrexona. La manipulación farmacológica de las interacciones neurona-glía es en la actualidad una de las áreas de investigación más activa para el tratamiento del dolor neuropático.

Los métodos moleculares para tratar el dolor, tales como la terapia génica, el posible uso de células madre o el uso de vectores víricos para el transporte y liberación de moléculas antinociceptivas al lugar de acción, han generado una activa investigación en los últimos años (García-Nogales, 2006; Mata, 2008).

Cambios en la expresión génica pueden inducir reorganización espinal y modificar las vías inhibitorias / excitatorias que controlan los fenómenos de sensibilización al dolor.

Uno de los métodos utilizados inicialmente implica silenciar la expresión endógena de genes mediante oligonucleótidos antisentido o ARN interferencia. La administración de oligonucleótidos antisentido disminuye la expresión (knock-down) de determinadas moléculas (ARNm, proteína) y produce antinocicepción en modelos animales de dolor neuropático. En la actualidad se están investigando oligonucleótidos dirigidos a canales de sodio (NaV1.3, NaV1.8), de calcio (subunidad alfa-2/delta-1), el NMDA-R1, mGluR1, beta-arrestinas, receptores P2X3 (canales iónicos activados por ATP), c-fos, COX, NOS, neurotrofinas, entre otros. En el futuro, estos tratamientos podrían constituir una nueva modalidad de tratamiento, aunque con frecuencia no se consigue un bloqueo completo del gen.

También se está estudiando la posible utilización de células madre en el tratamiento del dolor, pero este campo está menos desarrollado. Trabajos iniciales muestran que la implantación intratecal de células progenitoras espinales en el asta dorsal de la medula espinal, por medio de la inhibición de la actividad de las neuronas GABAérgicas, podría ser eficaz en modelos animales con dolor crónico.

La transferencia de genes al sistema nervioso central utilizando vectores víricos, como alternativa a la administración continua de péptidos bioactivos de corta duración, es una de las estrategias más avanzadas en la investigación de la terapia génica del dolor. Los vectores víricos utilizados incluyen adenovirus recombinantes, virus adeno-asociados, virus del herpes simple y lentivirus. La utilización de vectores derivados de adenovirus requiere la inyección directa en el lugar de acción. En cambio los vectores derivados del herpes se inyectan en la

piel y alcanzan el ganglio de la raíz dorsal por transporte neuronal retrógrado y modifican los niveles de transmisores tanto en la médula espinal como en la periferia. Ambas estrategias, pueden inducir anti-hiperalgesia / anti-alodinia prolongadas en modelos animales de dolor crónico (Cabañero, 2009). Globalmente, la principal ventaja de la terapia génica con vectores víricos es la posibilidad de liberar el péptido analgésico en su lugar de acción, mientras que las desventajas incluyen la posible falta de eficacia de la transferencia génica, su expresión prolongada (en el tiempo) y la dificultad para interrumpirla, así como la posible toxicidad de los vectores.

### *La aplicación de fármacos a través de la nanotecnología*

Aunque con información todavía confusa en ocasiones, pero con trabajos de investigación en nanomedicina ya realizados, en marcha o con proyectos de futuro, ya se sabe que es bueno utilizar nanoestructuras para mejorar la liberación de fármacos y sobre todo evitar efectos secundarios no deseados tras el empleo de los fármacos habituales en el tratamiento del dolor neuropático, y que la nanotecnología abrirá la puerta a nuevos sistemas de administración de fármacos (Martin, 2006).

Una preocupación importante en el tratamiento del dolor neuropático es la administración de fármacos y drogas al paciente del modo más aceptable fisiológicamente. En general, cuanto menor es el tamaño del fármaco y del material de recubrimiento empleado para encapsularlo, mejor es la absorción del fármaco por el organismo. Para ello tradicionalmente se han utilizado materiales poliméricos. Un ejemplo es la liberación de fármacos con nanofibras de polímeros, que se basa en el principio de que la velocidad de disolución de un determinado fármaco aumenta

con el área superficial tanto del fármaco como del portador. Dado que el fármaco y el portador se pueden mezclar en la fase de electrotrizado de las nanofibras, el fármaco puede incluirse en el producto de diversas maneras, tales como en forma de partículas unido a la superficie del portador, en forma de nanofibras, en un único tipo de nanofibras que contengan fármaco y matriz, o encapsulado por las propias nanofibras. La liberación de fármacos en forma de nanofibras se encuentra aún en una fase preliminar de investigación, pero sin duda dentro de unos años, esperemos que no muy lejanos, será un procedimiento habitual (Park, 2007).

Finalmente, se hace preciso comentar que ya existen microdispositivos para la administración de fármacos a través de microagujas, microbombas y microchips, que sin lugar a dudas revolucionarán los sistemas de administración de fármacos en un futuro próximo (Hilt y Peppas, 2005) y aportarán un bagaje importante al manejo del dolor neuropático.

## EPÍLOGO Y CONSIDERACIONES FINALES

El dolor crónico neuropático representa un problema teórico ya que perturba de manera notable la salud y calidad de vida de quienes lo padecen en la medida en que afecta muy negativamente a su vida social, laboral y familiar. El deterioro de las relaciones humanas, la disminución de la capacidad de trabajo, la falta de expectativas, y la merma en la autoestima, son algunos de los efectos inmediatos que el dolor crónico tiene sobre las personas que lo sufren. Pacientes cuya opción de alivio pasa por asumir la penosa situación que sufren, porque sólo desde la aceptación del dolor puede llegarse a una posible solución del problema y a superar alteraciones secundarias como la depresión, el insomnio o la ansiedad.

El dolor neuropático es la modalidad más compleja de dolor crónico, que tiene su origen en una lesión o disfunción del sistema nervioso, traducida en dolientes sensaciones emocionales asociadas a perturbaciones de dicho sistema, todo ello debido a lesiones traumáticas o degenerativas en las estructuras nerviosas, que tienen un impacto nocivo en las personas afectadas y, consecuentemente, en la sociedad.

El dolor neuropático es una experiencia difícil de valorar, que afecta las funciones físicas, psicológicas y sociales del enfermo que lo padece. Sin embargo, y a pesar de su importancia, todavía existen aspectos poco conocidos del dolor neuropático, y discrepancias en ciertos resultados obtenidos donde se analizan las

causas, origen y tratamiento del problema, debido a las múltiples etiologías y efectos que lo acompañan.

Los mecanismos que desencadenan este síndrome producen inflamación local, activación de células de la glía y cambios en la plasticidad neuronal de las vías nociceptivas, transmisoras del dolor. Basado en una evidencia limitada, los descriptores clínicos y la exploración somatosensorial, representan las claves diagnósticas del dolor neuropático.

Representa un desafío terapéutico, ya que este dolor, por sus características, es difícil de paliar con las terapias convencionales y puede llegar a ser severo e incapacitante. El tratamiento etiológico de la enfermedad de base abre la puerta a la intervención clínica y es el primer paso que ha de darse en la mejora de esta dolencia. Si bien un porcentaje significativo de pacientes se controla con un tratamiento correcto de la enfermedad causal como primer eslabón analgésico, algunos de estos enfermos se muestran refractarios a las terapias “estándar”, obligando al médico a buscar estrategias alternativas de tratamiento.

El dolor neuropático tiene muy difícil manejo, pues se muestra rebelde incluso a los analgésicos más potentes hasta ahora conocidos, lo que supone un importante desafío terapéutico. Este hecho se debe a que todavía se desconocen aspectos importantes sobre los mecanismos implicados en la transmisión / integración de la señal nociceptiva y los procesos de plasticidad neuronal que conducen a la sensibilización nociceptiva, algo que dificulta la introducción de nuevos fármacos orientados a disminuir los distintos componentes del dolor.

Los tratamientos farmacológicos convencionales se basan en: la interacción con receptores de membrana, la inhibición de enzimas que participan en la síntesis de transmisores y la manipulación farmacológica de los gradientes aniónicos en la interfase, tanto a nivel del sistema nervioso central como periférico.



Los tratamientos a partir de las nuevas dianas terapéuticas ofrecen una posibilidad real de solución del problema, siendo la terapia genética la que ofrece mayores expectativas reales de futuro.

El tratamiento de este tipo de dolor ofrece una complejidad singular y su control representa el mayor reto para las Unidades de Dolor y para otras especialidades clínicas y quirúrgicas que lo tratan, ya que pacientes con la misma patología no responden igual a idénticos tratamientos. Por tanto, se requiere un enfoque multimodal y multidisciplinario, que favorezca el alivio del dolor y la mejoría funcional del paciente.

Dada la elevada prevalencia del dolor crónico y la escasa o parcial eficacia de los fármacos disponibles en la actualidad, será imprescindible seguir investigando nuevas estrategias y posibilidades terapéuticas que nos permitan alcanzar en un futuro cercano el adecuado control de esta dolencia. La frustración terapéutica en el tratamiento del dolor neuropático y el desarrollo de nuevos modelos animales que reproducen la sintomatología clásica de los dolores de neuropatía periférica, han impulsado en los últimos años un interés especial por esta forma de dolor. Sin embargo, sería una quimera considerar que sólo la información obtenida con estos modelos ayudará a resolver las incógnitas y dificultades de las distintas neuropatías. Sólo la convergencia de los modelos preclínicos, los cuales proveen la información biológica general y los estudios clínicos, como etapa concluyente, permitirá abordar los problemas observados en los pacientes y contrastar el valor clínico con los conocimientos obtenidos en los laboratorios de investigación.

Además, es probable que para controlarlo de una forma más eficaz, sea necesario dilucidar los sustratos neuroquímicos, morfológicos y funcionales, investigando métodos orientados a mitigar los componentes cognitivos y emocionales del dolor.

A modo de corolario diremos que las recomendaciones prácticas susceptibles de ser investigadas están avaladas por todo cuanto se expone en este trabajo, y por la dilatada experiencia de quien lo firma. Según nuestro criterio existen dos grupos de pacientes: aquellos a los que se les puede aplicar una terapia curativa, y el colectivo receptor de propuestas paliativas. En ambos casos, las decisiones sobre los tratamientos que se apliquen deben respetar los derechos y la dignidad del paciente, algo que pasa por ofrecerle una información adecuada sobre su situación, pronóstico y tratamiento, con el fin de facilitarle la toma de decisiones. Esta información al enfermo debe ser veraz, transparente, respetuosa, humana y comprensible, y debe contemplar las ventajas e inconvenientes de las distintas alternativas que se presentan ante el caso.

Para terminar quisiera decir con la mayor convicción que solamente a través del esfuerzo colectivo, de la colaboración entre todos los sectores implicados, de la ayuda institucional y privada, de la sensibilización social del problema y de la investigación científica, podremos resolver esta enfermedad que afecta directamente a cada paciente y consiguientemente a toda la sociedad en la que se encuentra inmerso.

Finalizo dando las gracias a todos por la atención que han prestado a mis palabras, así como por el respecto y el silencio con que las han acogido; y quiero, por último, advertir a mis compañeros académicos que no me acerco a la Casa que ocupan para solicitar beneficios, demandar favores o exigir privilegios, sino para dar cuanto de mí se requiera en beneficio de la Institución.

Con este sentimiento en el vértice del alma tiendo mi mano a todos los miembros de la Academia, y comparto con ellos los recuerdos de mi infancia cuando correteaba por las callejuelas empedradas de Encina de San Silvestre, lugar de nacimiento

de mi progenitor, donde algunos afirman que vino al mundo Juan del Encina, clérigo, músico y dramaturgo, padre del teatro español, que hoy me presta una de sus estrofas del Cancionero, para declarar públicamente las intenciones que guían a este orador al traspasar el umbral de la Academia:

Si mis servicios queréis,  
no quiero más beneficios  
ni que más galardoneís;  
con esto me pagaréis:  
que recibáis mis servicios.

He dicho.



## BIBLIOGRAFÍA

1. AAEM. "Practice parameter. Electrodiagnostic studies in ulnar neuropathy at the elbow". *Neurology*. 1999; 52: 688-690.
2. Ambar M., Gratt B. M. "The role of nitric oxide in the physiopathology of pain". *J Pain Syntom Manag*. 1997; 14: 225-254.
3. Amir R., Devor M. "Functional cross-excitation in rat dorsal root ganglia". *Neuroscience*. 2000; 95: 189-195.
4. Andre J., Brigitte Zeau B., Pohl M., Cesselin G, Benoit J, Becker C. "Involvement of cholecystokinergic systems in anxiety-induced hyperalgesia in male rats: Behavioral and biochemical studies". *J Neuroscience*. 2005; 25:7896-7904.
5. Argoff C., Colle E., Fishbain D. A., Irving G. A. "Diabetic Periheral Neuropathic Pain". *Mayo Clin Proceed* 2006; 81:S3-S11.
6. Armero P., Muriel C., Santos J., Sánchez-Montero F. J., González-Sarmiento R. "Bases genéticas del dolor". *Rev. Soc. Esp Dolor*. 2004;11: 444-451.
7. Armero P., Muriel C., Santos J., Sánchez-Montero F. J., Rodríguez R. E., González-Sarmiento R. "COMT (Val158Met) polymorphism is not associated to neuropathic pain in a Spanish population". *Eur J Pain*. 2005; 9: 229-232.

8. Armero P, López A., Muriel, C. González-Sarmiento R. "TRPV1 315Ile/Ile genotype is associated to inflammatory pain in a Spanish population". *Europ, J, Human Genetics*. 2006 14 : S331-S332.
9. Arnér E., Meyerson B. A. "Lack of analgesic effect of opioids on neuropathic and idiopathic forms of pain". *Pain*. 1998; 33: 11-23.
10. Attal N., Bouhassira D. "Mechanism of pain in peripheral neuropathy". *Acta Neurol Scand*. 1999; 173: S12-S24.
11. Backonja M.I.M. "Defining neuropathic pain". *Anesth Analg*. 2003; 97: 785-790.
12. Backonja M.M. "Neuropatías dolorosas". En: Loeser J.I.D., Butier S.H., Richard Chapman C, Turk DC, eds. *Bonica. Terapéutica del dolor*. McGraw-Hill Interamericana S.A., México 2003: 447-466.
13. Badía X., Muriel C., Gracia A., Núñez-Olarte J. M., Perulero N., Gálvez R., Carulla J., Cleland C. S. "Validación española del cuestionario Brief Pain Inventory en pacientes con dolor de causa neoplásica". *Med. Clin. (Barc)*. 2003; 120: 52-59.
14. Bajwa Z. H., Sami N., Warfield C. A., Wootton J. "Topiramate relieves refractory intercostal neuralgia". *Neurology*. 1999; 52: 1917-1922.
15. Bardoni R., Torsney C., Chi-Hun T, Prandini M, MacDermott A. "Presynaptic NMDA receptors modulate glutamate release from primary sensory neurons in rat spinal cord dorsal horn". *J. Neuroscienc*. 2004; 24:2774-2781.
16. Baron R. "Mechanisms of disease: neuropathic pain -a clinical perspective". *Nat Clin Pract Neurol*. 2006; 2: 95-106.

17. Baron R. "Peripheral neuropathic pain: from mechanisms to symptoms". *Clin J Pain*. 2000; 16:S12-S20.
18. Basbaum A. I. "Spinal mechanisms of acute and persistent pain". *Reg Anesth Pain Med*. 2001; 24: 59-67.
19. Bassols A., Bosch F, Campillo M, Cañellas M, Baños JE. "An epidemiological comparison of pain complaints in the general population of Catalonia (Spain)". *Pain*. 1999; 83:9-16.
20. Begon S., Pickering G., Eschalier A., Dubray C. "Magnesium increase morphine analgesic effect in different experimental models of pain". *Anesthesiology*. 2002; 96: 627-632.
21. Bell R. F. "Ketamine for chronic non-cancer pain". *Pain* 2009; 141: 210-214.
22. Bennett G. J. "Animals Models of Pain". En: *Methods in Pain Research*. Eds por: Kruger Lawrence. CRC Press LLC. 2001; 68-87.
23. Berrendero, F., Maldonado, R. "Cannabinoides y control del dolor: estudios en modelos animales". *Dolor*. 2005, 20: 179-186.
24. Besson J. M. "The neurobiology of pain". *Lancet*. 1999; 353: 1610-1615.
25. Bide P. K., Stubhaug A., Oye I. "Continuous subcutaneous administration of the N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) receptor antagonist ketamine in the treatment of post-herpetic neuralgia". *Pain*. 1995; 61: 221-228.
26. Bonica J. J. *The Management of pain*. Eds. Philade Lea & Febiger, 1953.
27. Bouhassira D. *et al.* "Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development

- of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4)". *Pain*. 2005 ; 114:29-36.
28. Breivik H., Collett B., Ventafridda V., Cohen R., Gallacher D. "Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment". *Eur J Pain*. 2006; 10:287-333.
  29. Brennan F., Cousins M. J. "Pain relief as a human right". *Pain: Clin Updates*. 2004; 5:1- 4
  30. Bridges D., Thompson S., Rice A. "Mechanism of neuropathic pain". *Brit J Anaesth*. 2001; 87: 12-26.
  31. Bruxelle J., Lun M., Kong-a-Siou D. *Randomized double-blind study of topical capsaicin for treatment of postherpetic neuralgia*. Seattle; eds IASP Press, 1993: 187-195.
  32. Cabañero D.; Célérier E.; García-Nogales P.; Mata M.; Roques B. P.; Maldonado R.; Puig M. M. "The pro-nociceptive effects of remifentanil or surgical injury in mice are associated with a decrease in delta-opioid receptor mRNA levels: Prevention of the nociceptive response by on-site delivery of enkephalins". *Pain*. 2009;141: 88-96
  33. Camba M., Rodríguez-López M. J., Muriel C. on behalf of the Grupo de Estudio de Opioides de la S.E D. "Buprenorphine TDS in the treatment of chronic nociceptive, neuropathic and cancer-related pain". *J of Applied Therapeutic Research*. 2007; 6 : 23-43.
  34. Campbell J. N., Meyer J.E. "Mechanisms of neuropathic pain". *Neuron*. 2006; 52:77-92.
  35. Caraceni A., Zecca E., Bonezzi C., Arcuri E., Tur R. Y., Maltoni M. "Gabapentin for neuropathic cancer pain: a randomized controlled trial from the gabapentin cancer pain study group". *J Clin Oncol*. 2004; 22: 2909-2917.



36. Català E., Reig E., Artés M., Aliaga L., López S., Segú J. L. "Prevalence of pain in the Spanish population: telephone survey in 5000 homes". *Eur J Pain*. 2002; 6:133-140.
37. Cervero F., Laird J. M. A. Mechanisms of touch-evoked pain (allodynia): "A new model". *Pain*. 1996; 68: 13-23.
38. Cervero F., Laird J. M. A. "One pain or many pains?: a new look at pain mechanisms". *News Physiol. Sci*. 1991; 6: 268-273.
39. Chong M. S., Bajwa Z. H. "Diagnosis and Treatment of Neuropathic Pain". *J Pain Sympt Managem*. 2003; 25:S4-S11.
40. Cohen S. P., Wenzell D., Hurley R. W., Kurihara C., Buckenmaier C. C., Griffith S., Larkin T. M., Dahl E., Morlando B. J. "A double-blind, placebo-controlled, dose-response pilot study evaluating intradiscal etanercept in patients with chronic discogenic low back pain or lumbosacral radiculopathy". *Anesthesiology*. 2007;107:99-105
41. Costigan M., Woolf C. "Pain: Molecular mechanisms". *J Pain*. 2000;1:35-44.
42. Cruccu G., Aziz T. Z., Garcia-Larrea L., Hansson P., Jensen T.S., Lefaucheur J.P., Simpson B.A., Taylor R.S. "EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain". *Eur J Neurol*. 2007; 14: 952-970.
43. Cummins T. R., Sheets P. L., Waxman S. G. "The roles of sodium channels in nociception: Implications for mechanisms of pain". *Pain* 2007; 131: 243-257.
44. Czeschik J. C, Hagenacker T, Schäfers M., Büsselberg D. "TNF-alpha differentially modulates ion channels of nociceptive neurons". *Neurosci Lett* 2008; 434 : 293-298.

45. DeBenedittis G., Lorenzetti A. "Topical aspirin/diethyl ether mixture versus indomethacin and diclofenac/diethyl ether mixtures for acute herpetic neuralgia and postherpetic neuralgia: a double crossover placebo-controlled study". *Pain*. 1996; 65: 45-61.
46. Decosterd I., Woolf C. "Spared nerve injury: an animal model of persistent peripheral neuropathic pain". *Pain* 2000; 87: 149-158.
47. Dejgard A., Petersen P., Kastrup J. "Mexiletine for treatment of chronic painful diabetic neuropathy". *Lancet* 1988; 1: 9-11.
48. Derry S., Lloyd R., Moore R. A., McQuay H. J. "Topical capsaicin for chronic neuropathic pain in adults". *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; 7: 7373-7393.
49. Drake I. I. F., Harries A. J., Gamester R. E. "Randomized double-blind study of topical capsaicin for treatment of postherpetic neuralgia". *Pain*. 1990; 5: 213-222.
50. Dray A. "Neuropathic pain: emerging treatments". *Br J Anaesth*. 2008;101 :48-58.
51. Dworkin R. H., Backonja M., Rowbotham M.C.I. "Advances in neuropathic pain; diagnosis, mechanism and treatment recommendations". *Arch Neurol*. 2003;60: 1524-34
52. Dworkin R. H., Corbin A.E., Young Jr J.P., Sharma U., Lamoreaux L., Bockbrader H., "Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial". *Neurology*. 2003; 60: 1274-1283.
53. Dworkin R. H. "An overview of neuropathic pain: syndromes, symptoms, signs and several mechanisms". *Clin J Pain* 2002;18:355-365.

54. Eide P. K., Stubhaug A. "Relief of glossopharyngeal neuralgia by ketamine induced N-methyl-D-aspartate receptor blockade". *Neurosurgery* 1997; 41: 505- 508.
55. Erichsen H., Blackburn-Munro G. "Pharmacological characterisation of the spared nerve injury models of neuropathic pain". *Pain*. 2002; 98: 151-161.
56. Fischer S., Kleinschnitz C, Müller M, Kobsar I, Rollins B, Martini R. "Monocyte chemoattractant protein-1 is a pathogenic component in a model for a hereditary peripheral neuropathy". *Mol Cell Neurosci*. 2008; 37: 359-366.
57. Fossat P, Dobremez E., Bouali-Benazzouz R., Favereaux A., Bertrand S. S., Kilk K., Léger C., Cazalets J. R., "La Knock down of L calcium channel subtypes: differential effects in neuropathic pain". *J Neurosci*. 2010; 30:1073-1085.
58. Fox A., Gentry C., Patel T. "Comparative activity of the anticonvulsants oxcarbazepine, carbamazepine, lamotrigine and gabapentina in a model of neuropathic pain in the rat and guinea-pig". *Pain*. 2003; 105: 355-362.
59. Gabinete de Estudios Sociológicos Bernard Krief. *Libro Blanco sobre el dolor: El dolor en la práctica diaria del médico de atención primaria*. Madrid, 1998.
60. Galer B. S., Devers A. "The treatment of neuropathic pain with topical clonidine, a pilot study". *Am Pain Soc*. 1998;2: 231-233.
61. Galer B. S., Rowbotham M. C., Perander J., Friedman E. *Topical lidocaine patch relieves postherpetic neuralgia more effectively than a vehicle topical patch: results of an enriched enrolment study*. 1999; 80: 533-538.
62. Galer B. S. "Medicamentos tópicos". En: Loeser J. D., Butier S. H., Richard Chaprzu-i C., Turk D. C., eds.

- Bonica. *Terapéutica del dolor*, McGraw-Hill Interamericana S.A., México 2003: 2058-2064.
63. García-Nogales P., Puig M. M. “Genes y Dolor”. En: *Analgesia Perioperatoria: Nuevas Implicaciones para el Anestesiólogo*. Eds: Castaño J., Castillo J., Escolano F., Montes A., Samsó E. Entheos, S.L. 2006: 249-258.
  64. George A., Buehl A., Sommer C. “Wallerian degeneration after crush injury of rat sciatic nerve increases endo- and epineurial tumor necrosis factor-alpha protein”. *Neurosci Lett* 2004; 372: 215-219.
  65. Guindon J., Walczak J. S., Beaulieu P. “Recent advances in the pharmacological management of pain”. *Drugs* 2007; 67:2121-2133.
  66. Hamidi G.A., Manaheji H., Janahmadi M., Noorbakhsh S.M., Salami M. “Co-administration of MK-801 and morphine attenuates neuropathic pain in rat”. *Physiol Behav* 2006; 88: 628-635.
  67. Hanson P. “Neuropathic pain: clinical characteristics and diagnostic workup”. *Eur J Pain* 2001; 6 :47-50.
  68. Hansson P. T., Dickenson A. H. “Pharmacological treatment of peripheral neuropathic pain conditions based on shared commonalities despite multiple etiologies”. *Pain* 2005; 113:251-254.
  69. Hansson T., “Neuropathic pain: definition, epidemiology, classification, and diagnostic work-up”. En *Pain*. 2005 edis JustinsD, IASP Press, Seattle. 2005; 10, 91-95.
  70. Hewett S. J., Bell S. C., Hewett J. A. “Contributions of cyclooxygenase-2 to neuroplasticity and neuropathology of the central nervous system”. *Pharmacol Ther* 2006; 112: 335-357.

71. Hilt J. Z., Peppas N. A. "Microfabricated drug delivery devices". *International Journal of Pharmaceutics* 2005; 306: 15-23.
72. Ho K. Y., Gan T. J., Habib A.S. "Gabapentin and post-operative pain - a systematic review of randomized controlled trials". *Pain* 2006; 126: 91-101.
73. Horowitz S.H. "The diagnostic workup of patients with neuropathic pain". *Med Clin North Am.* 2007;91: 21-30.
74. Hutchinson M. R., Bland S. T., Johnson K. W., Rice K. C., Maier S. F., Watkins L. R. "Opioid-induced glial activation: mechanisms of activation and implications for opioid analgesia, dependence, and reward". *Scientific World Journal.* 2007; 7:98-111
75. International Association for the Study of Pain. "Pain Terms: a current list with definitions and notes on usage". *Pain.* 1994; (Supple): S215-S221.
76. Jagodic M.M., Pathirathna S., Joksovic P.M., Lee W., Nelson M.T., Naik A.K., Su P., Jevtovic-Todorovic V., Todorovic S. M. "Upregulation of the T-type calcium current in small rat sensory neurons after chronic constrictive injury of the sciatic nerve". *J Neurophysiol.* 2008; 99: 3151-3156.
77. Jensen M. P., Chodroff M. J., Dworkin R. H. "The impact of neuropathic pain on health-related quality of life: review and implications". *Neurology.* 2007; 68: 1178-1182.
78. Jensen T. S., Sindrup S. R., Bach F. W. "Test the classification of pain: reply to Mitchell Max". *Pain.* 2002; 96: 407-408.
79. Joshhi S. K., Hernández G., Mikusa J. P., Zhu C. Z., Zhong C., Salyers A., Wismer C. T., Decker M. W., Honore P. "Comparison of antinociceptive actions of standard

- analgesics in attenuating capsaicin and nerve injury-induced mechanical hypersensitivity". *Neuroscience*. 2006; 143: 587-596.
80. Karlsson U., Sjodin J., Moller A., Johansson S., Wikstrom L., Nasstrom J. "Glutamate-induced currents reveal three functionally distinct NMDA receptor populations in rat dorsal horn-effects of peripheral nerve lesion and inflammation". *Neuroscience*. 2002; 112: 861-868.
  81. Katz E, Gold M. "Inflammatory hyperalgesia: A role for the C-fiber sensory neuron cell body?". *J Pain*. 2006; 7: 170-178.
  82. Kleinschnitz C., Brinkhoff J., Zelenka M., Sommer C., Stoll G. "The extent of cytokine induction in peripheral nerve lesions depends on the mode of injury and NMDA receptor signaling". *J Neuroimmunol* 2004; 149: 77-83.
  83. Kleinschnitz C., Hofstetter H. H., Meuth S. G., Braeuninger S., Sommer C., Stoll G. "T cell infiltration after chronic constriction injury of mouse sciatic nerve is associated with interleukin-17 expression". *Exp Neurol* 2006; 200: 480-485.
  84. Koltzenburg M. "Classification of neuropathic pain". En Giamberardino MA, eds. *Pain 2002 Review: Refresher course Syllabus*. Seattle: IASP Press, 2002: 149-153.
  85. Kroin J. S., Buvanendran A, Watts DE, Saha C, Tuman KJ. "Upregulation of cerebrospinal fluid and peripheral prostaglandin E2 in a rat postoperative pain model". *Anesth Analg*. 2006; 103: 334-343.
  86. LaMotte R. H. *Secondary cutaneous dysaesthesiae in Neurobiology of nociceptors*. Eds Belmonte, C. & Cervero, F. Oxford University Press, Oxford 1996; 390-417.

87. Lenz F. A., Gracely R. H., Baker F. H., Richardson R. T., Dougherty P. M. "Reorganization of sensory modalities evoked by microstimulation in region of the thalamic principal sensory nucleus in patients with pain due to nervous system injury". *J Compar Neurol.* 1998; 399: 125-138.
88. Lesser H., Sharma U., LaMoreaux L., Poole R. M. "Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy". *Neurology* 2004; 63: 2104-2110.
89. Lewis RA, Said G. "Tackling neuropathic pain. Different perspectives of clinicians and investigators". *Neurology* 2008; 70: 1582-1583.
90. Li Y., Dorsi M. G., Meyer M. A., Belzberg A. J. "Mechanical hiperalgesia after L5 spinal nerve lesion in the rat is not depending on input from injured nerve fibres". *Pain.* 2000; 85: 493-502.
91. Llorca, G. J.; Muriel, C. ; González-Tablas, M. M. "Relación entre características del dolor crónico y los niveles de depresión". *Rev Soc Esp Dolor.* 2007;1:26 -35.
92. Lockman La., Hunninghake D. B., Krivit W., Desnick Rl. "Relief of pain of Fabry 's F disease by diphenylhydantoin". *Neurology.* 1973; 23: 871-875.
93. Loeser I. D., Treede R. D. "The Kyoto protocol of IASP basic pain terminology". *Pain.* 2008; 137: 473-477.
94. López-Correa, T., Vargas, M. C.; Doménech, B.; Sánchez-Montero, F. J.; Santos, J. I.; Muriel, C.; "Lamotrigina en el dolor neuropático: revisión bibliográfica". *Rev Soc Esp Dolor* 2006; 6 :410-420.
95. Lötsch J., Flühr K., Neddermayer T., Doehring A., Geisslinger G. "The consequence of concomitantly present functional genetic variants for the identification of functional

- genotype-phenotype associations in pain”. *Clin Pharmacol Ther.* 2009; 85:25-30.
96. Ma W., Eisenach J. C. “Intraplantar injection of a cyclooxygenase inhibitor ketorolac reduces immunoreactivities of substance P, calcitonin gene-related peptide, and dynorphin in the dorsal horn of rats with nerve injury or inflammation”. *Neuroscience.* 2003; 121: 681-90.
  97. Marchand F., Perretti M., McMahon S. B. “Role of the immune system in chronic pain”. *Neuroscience.* 2005; 6: 521-532.
  98. Marchettini P., Lacerenza M., Marangoni C. “Lidocaine test in neuralgia”. *Pain.* 1992; 48: 377-382.
  99. Marcia I., “Defining Women’s Health: A dozen messages from more than 150 ethnographies”. En: *Medical Anthropology Quarterly*, 2006: 345-378.
  100. Markowitz J. S., Patrick K. S. “Venlafaxine-tramadol similarities”. *Med Hypotheses.* 1998; 51: 167-168.
  101. Martin C. R. “Wellcome to nanomedicine”. *Nanomedicine* 2006; 1: 5, European Science Foundation nanomedicine report. [www.esf.org/publication/214/Nanomedicine.pdf](http://www.esf.org/publication/214/Nanomedicine.pdf).
  102. Mata M., Hao S., Fink D. “Gene therapy directed at the neuroimmune component of chronic pain, with particular attention to the role of TNF”. *Neurosci Lett.* 2008; 437:209-213.
  103. Max M. B., Giiron I. H. “Antidepressivos, relajantes musculares y antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato”. En: *Loeser 3D*, Butier S. H., Richard Chapman C., Turk D. C., eds. Bonica. McGraw- Hill Interamericana S.A., México 2003: 2026-2046.



104. Max M. B. "Clarif the definition of neuropathic pain". *Pain* 2002; 96: 406-407.
105. McHugh J. M., McHugh W. B. "Pain: neuroanatomy, chemical mediators, and clinical implications". *AACN Clin Issues* 2002; 11: 168-178.
106. McMahan S. B. "Neuropathic pain mechanisms". En: Giamberardino M. A., cd. *Pain. 2002-An Updated Review: Refresher Course Syllabus*. Seattle: IASP Press, 2002: 155-163.
107. McNally E. G., Wilson D. J., Ostlere S. J. "Limited magnetic resonance imaging in low back pain instead of plain radiographs: experience with first 1000 cases". *Clinical Radiology*. 2001; 56: 922-925.
108. Ménigaux C., Adam F., Guignard B., Sessler D. I., Chauvin M. "Preoperative gabapentin decreases anxiety and improves early functional recovery from knee a surgery". *Anest Analg*. 2005, 100: 1394-1399.
109. Milligan E. D., Watkins L. R. "Pathological and protective roles of glia in chronic pain". *Nat Rev Neurosci*. 2009;10:23-36.
110. Moalem G., Tracey D. J. "Immune and inflammatory mechanisms in neuropathic pain". *Brain Res Rev*. 2006; 51: 240-264.
111. Mohamed S. A., Mohamed K., Borsook D. *Elección del abordaje farmacoterapéutico: analgésicos no opioides y adyuvantes*. En: Borsook D., LeBel A. A., McPeck B., eds. Massachusetts General Hospital tratamiento del Dolor Marbán, S.L. Madrid 1999: 76-104.
112. Mpofo S., Fatima F., Moots R. J. "Anti-TNF-alpha therapies: they are all the same (aren't they?)". *Rheumatology (Oxford)*. 2005; 44:271-273.

113. Muriel C. *Dolor crónico. Diagnóstico, clínica y tratamiento*. Eds. ELA. 1995 (Segunda edición). Madrid (España).
114. Muriel C. *Medicina del dolor*. Eds. Masson, 1997, Madrid (España).
115. Muriel C. *Plan nacional para la enseñanza y formación en técnicas y tratamiento del dolor*. Edit. Aran ediciones. 2001 Madrid (España).
116. Muriel C. *Dolor neuropático*. Edit F. Grunenthal 2004 Madrid (España).
117. Muriel C., Failde I., Mico J. A., Neira M., Sánchez-Magro I. "Effectiveness and tolerability of the buprenorphine transdermal system in patients with moderate to severe chronic pain: a multicenter, open-label, uncontrolled, prospective, observational clinical study". *Clin Ther*. 2005;27: 451-462.
118. Muriel C. y Madrid J. L. *Estudio y Tratamiento del dolor agudo y crónico*. Eds. Aran ediciones 2007. Madrid (España).
119. Muriel Villoria C., Sánchez Magro I., Neira Álvarez M. "Effectiveness and safety of transdermal buprenorphine for chronic Pain treatment in the elderly: a prospective observational study". *Med Clin (Barc)*. 2007;128:204-210.
120. Muriel C. *Aspectos socio-económicos del dolor*. Edit F. Grunenthal 2007-Madrid (España).
121. Naik A. K., Tandan S. K., Kumar D., Dudhgaonkar S. P. "Nitric oxide and its modulators in chronic constriction injury-induced neuropathic pain in rats". *Eur J Pharmacol* 2006; 530: 59-69.
122. Naik A. K., Tandan S. K., Kumar D., Dudhgaonkar S. P. "Nitric oxide and its modulators in chronic constriction injury-induced neuropathic pain in rats". *Eur J Pharmacol* 2006; 530: 59-69.

123. Nakamura S., Atsuta Y. "Electrophysiological study on primary afferent properties of a chronic constriction nerve injury model in spinal rats". *J Orthop Sci* 2004; 9:386-391.
124. Nakatsuka T., Chen M., Takeda D., King C., Ling J., Xing H., Ataka T., Vierck C., Yezierski R, Gu JG. "Substance P-driven feed-forward inhibitory activity in the mammalian spinal cord". *Mol Pain*. 2005; 1: 20-29.
125. Narita M., Miyoshi K., Narita M., Suzuki T. "Changes in function of NMDA receptor NR2B subunit in spinal cord of rats with neuropathy following chronic ethanol consumption". *Life Sci*. 2007; 80: 852-859.
126. Nicholson B., Verma S. "Comorbidities in chronic neuropathic pain". *Pain Medicine*. 2004; 5: S19-S27.
127. Nicholson B. "Differential diagnosis: nociceptive and neuropathic pain". *Am J Manag Care*. 2006;12: S256-S262.
128. Ochoa J. L. "Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes". *Neurology* 2009; 72: 1282-1283.
129. Omana-Zapata I., Khabbaz M. A., Hunter J. C., Clarke D. E., Bley K. R. "Tetrodotoxin inhibits neuropathic ectopic activity in neuromas, dorsal root ganglia and dorsal horn neurons". *Pain* 1997; 72: 41-49.
130. Ossipov M. H., Porreca F. "Challenges in the development of novel treatment strategies for neuropathic pain". *NeuroRx*. 2005; 2:650-661
131. Pandey C. K., Navkar D. V., Giri P. J., Raza M., Beban S., Singh R. B. *et al*. "Evaluation of the optimal preemptive dose of gabapentin for postoperative pain relief after lumbar discectomy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study". *J Neurosurg Anesthesiol* 2005; 17: 65-68.

132. Pardo-Fernández J. E. Gutiérrez-Rivas B., Montero-Homs C., en representación del grupo de estudio PREVADO. “Tratamiento del dolor neuropático en las consultas de neurología. Estudio PREVADOL”. *Rev Neurol.* 2006; 42: 451-454.
133. Park K. “Nanotechnology: What it can do for drug delivery”. *J Control Release.* 2007; 16: 1–3.
134. Paster Z., Morris C. M. “Treatment of the localized pain of postherpetic neuralgia”. *Postgrad Med.* 2010 ; 122: 91-107.
135. Pérez C., Gálvez R., Insausti J., Bennet M., Rejas J. “Adaptación lingüística y validación al español de la escala LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs) para el diagnóstico diferencial del dolor neuropático”. *Medic Clin.* 2005; 125: 221-229.
136. Peroutka S. J. “Genetic basis of migraine”. *Clin Neurosci.* 1998;5: 34-37.
137. Peyron R., García-Larrea L., Gregoire M. C, Convers P, Richard A., Lavenne F, Barral F. G., Mauguiere F, Michel D., Laurent B. “Parietal and cingulate processes in central pain. A combined positron emission tomography (PET) and functional magnetic resonance imaging (MRI) study of an unusual case”. *Pain.* 2000; 84: 77-87.
138. Pío Baroja *El dolor.estudio-psicofisico.* Eds. Real Academia de Medicina de Salamanca, 1980.
139. Polgar E., Gray S., Riddell J. S., Todd A. J. “Lack of evidence for significant neuronal loss in laminae I-III of the spinal dorsal horn of the rat in the chronic constriction injury model”. *Pain.* 2004; 111: 144-50.
140. Pud D., Eisenberg E., Spitzer A., *et al.* “The NMDA receptor antagonist amantadine reduces surgical neuro-

- pathic pain in cancer patients: a double randomized, placebo-controlled trial". *Pain*, 1998; 75: 349-354.
141. Pullman S. L., Goodin D. S., Marquinez A. I., Tabbal S., Rubin M. "Clinical utility of surface EMG". *Neurology* 2000;55:171-177.
  142. Qian A., Antonov S., Johnson J. "Modulation by permeant ions of Mg<sup>2+</sup> inhibition of NMDA activated whole-cell currents in rat cortical neurons". *J Physiol*, 2002; 538: 65-77.
  143. Qian A., Johnson J. "Channel gating of NMDA receptors". *Physiol Behav.* 2002; 85: 577-582.
  144. Raghavendra V., Rutkowski, DeLeo J. "The role of spinal neuroimmune activation in morphine tolerance/hyperalgesia in neuropathic and sham-operated rats". *J Neuros.* 2002; 22: 9980-9989.
  145. Raghavendra V., Tanga F, Rutkowski M. D., DeLeo, J. A. "Anti-hyperalgesic and morphine-sparing actions of propentofylline following peripheral nerve injury in rats: mechanistic implications of spinal glia and proinflammatory cytokines". *Pain.* 2003; 104: 655-664.
  146. Rasmussen P. V., Sindrup S. H., Jensen T. S., Bach F. W. "Symptoms and signs in patients with suspected neuropathic pain". *Pain.* 2004; 110: 461-469.
  147. Rice A. S., Maton G. "Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomised, double blind, placebo controlled study". *Pain.* 2001; 94: 215-224.
  148. Rosenstock J., Tuchman M., LaMoreaux L., Sharma U. *Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo controlled trial.* *RAM* 2004; 110: 628-638.

149. Rowbotham M. C., Davies Ps.; Verkempink C., Galer B. S. "Lidocaine patch: double blind controlled study of a new treatment method for post-herpetic neuralgia". *Pain*. 1996; 65: 39-44.
150. Rowbotham M. C., Fie H. L. "Topical lidocaína reduces pain in postherpetic neuralgia". *Pain*. 1989; 38: 297-301.
151. Rowbotham M. C., Petersen K. L. "Anticonvulsivos y anestésicos locales". En: Loeser D., But S. H., Richard Chapman C., Turk D. C., eds. *Bonica. Terapéutica del dolor*. McGraw-Hill Interamericana S.A., México 2003: 2047-2057.
152. Rowbotham M. C., Reisner-Keller L. A., Fields H. L. "Both intravenous lidocaína and morphine reduce the pain of postherpetic neuralgia". *Neurology*. 1991; 41: 1 004- 1028.
153. Rowbotham M. C. "Neuropathic pain: from basic science to evidence-based treatment". En: Giamberardino M. A., ed. *Pain 2002-An Updated Review: Refresher Course Syllabus*. Seattle: IASP Press, 2002: 165-176.
154. Sabatowski R., Gálvez R., Cherry D. A., Jacquot F., Vincent E., Maisonobe P. *et al.* "Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomised, placebo-controlled clinical trial". *Pain*. 2004; 109: 26-35.
155. Sánchez R., Sánchez Magro I., Tornero Molina J., Gamero Ruiz F., Carbonell Abello J. "El dolor en las consultas de Reumatología españolas: estudio epidemiológico EPIDOR". *Revista Clínica Española*. 2005; 205:157-163
156. Sang C. N. "A placebo-controlled trial of dextromethorphan and memantine in diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia". *American Pain Society*. 1997; (abst): S56-S70.

157. Scholtz J., Woolf C. J. "The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia". *Nat Neurosci* 2007; 10: 1361-1368.
158. Serpell M. Neuropathic pain: an introduction. Neuropathy Trust. Neurocentre.com. 2003.
159. Shields S. D., Eckert W. A., Basbaum AI. "Spared Nerve Injury Model of Neuropathic Pain in the Mouse: A Behavioral and Anatomic Analysis". *J Pain*. 2003; 4: 465-470.
160. Skyba D. A., Lisi T. L., Sluka K. A. "Excitatory amino acid concentrations increase in the spinal cord dorsal horn after repeated intramuscular injection of acidic saline". *Pain*. 2005; 119: 142-149.
161. Smith D. G., Ehde D. M., Hanley M. A., Campbell K. M., Jensen M. P., Hoffman A. J., *et al*. "Efficacy of gabapentin in treating chronic phantom limb and residual limb pain". *J Rehabil Res Dev*. 2005; 42: 645-654.
162. Sun, Q., Tu H., Xing G., Hans J., Wan Y. "Ectopic discharges from injured nerve fibers are highly correlated with tactile allodynia only in early, but not late, stage in rats with spinal nerve ligation". *Exp Neurol*. 2005; 191: 128-136.
163. Tandrup T., Woolf C. J., Coggeshall R. E. "Delayed loss of small dorsal root ganglion cells after transection of the rat sciatic nerve". *J Comp Neurol*. 2000; 422: 172-180.
164. Tassorelli C., Greco R., Wang D., Sandrini G., Nappi G. "Prostaglandins, glutamate and nitric oxide synthase mediate nitroglycerin-induced hyperalgesia in the formalin test". *Eur J Pharmacol*. 2006; 534: 103-107.
165. Tomiyama M., Furusawa K., Kamijo M., Kimura T., Matsunaga M., Baba M. "Upregulation of mRNAs coding for AMPA and NMDA receptor subunits and metabotropic glutamate receptors in the dorsal horn of the spinal

- cord in a rat model of diabetes mellitus". *Brain Res Mol Brain Res* 2005; 136: 275-282.
166. Tortorici V. "Fisiopatología del dolor neuropático". En; *Consenso Venezolano de Dolor Neuropático*. Eds Asociación Venezolana para el Estudio del Dolor (AVED). Caracas 2008; 11-28.
  167. Treede R. D., Jensen T. S., Campbell J. N., Cruccu G., Dostrovsky J. O., Grif J. W. "Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research diagnostic pm-poses". *Neurology*. 2008; 70: 1630-1635.
  168. Treede R. D., Jensen T. S., Campbell J. N., Cruccu G., Dostrovsky J. O., "Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research diagnostic pm-poses". *Neurology* 2008; 70: 1630-1635.
  169. Tuncer S., Bariskaner H., Reisli R., Sarkilar G., Cicekci F., "Otelcioglu 5. Effect of gabapentin on postoperative pain: a randomized, placebo-controlled clinical study". *The Pain Clinic*. 2005; 17: 95-99.
  170. Turan A., White P. F., Karamanlioglu B., Memis D., Tasdogan M., Pamukcu Z., "A Gabapentin: an alternative to the cyclooxygenase-2 inhibitors for perioperative pain management". *Anesth Analg*. 2006; 102: 175-181.
  171. Ultenius C., Linderoth B., Mcyerson B., Wallin J. "Spinal NMDA receptor phosphorylation correlates with the presence of neuropathic signs peripheral nerve injury in the rat". *Neuroscienc Lett*. 2006; 222: 85-70.
  172. Van Seventer E., Feister H. A., Young Jr S. P., Stoker M., Versavel M., Rigaudy L. "Efficacy and tolerability of twice-daily pregabalin for treating pain and related sleep interference in postherpetic neuralgia: a 13-week, randomized trial". *Curr Med Res Opin*. 2006; 22: 375-384.



173. Vanderah T. W. "Delta and kappa opioid receptors as suitable drug targets for pain". *Clin J Pain*. 2010; 10:S10-S15.
174. Watson Cp., Tyler K. I., Bickers D. R. "A randomized vehicle-controlled trial of ropical capsaicin in the treatment of postherpetic neuralgia". *Clin Ther*. 1993; 15: 510-526.
175. Wasner G., Schattschneider J., Binder A., Baron R. "Complex regional pain syndrome. Diagnostic, mechanism, CNS involment and theraphy". *Spinal Cord*. 2003; 41: 61-75.
176. Watson C. P., Babul N. "Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: a randomiz trial in postherpetic neuralgia". *Neurology*. 1998; 50: 1837-1841.
177. Weber W. E. J. "Randomised controlled trial of gabapentin in Complex Regional pain Syndrome type I". *BMC Neurol*. 2004; 4:1186-1217.
178. Wilhelm I. R., Tzabazis A., Likar R., Sittl R., Grieinger N. "Long-term treatment of neuropathic pain with a 5% lidocaine medicated plaster". *Eur J Anaesthesiol*. 2010; 27:169-73.
179. Williams H. "Assessing, diagnosing and managing neuropathic pain". *Nurs Times*. 2006;1102:22-24.
180. Woessner J. "A conceptual model of pain: measurement and diagnosis". *Practical Pain Manag*. 2002;6: 27-35.
181. Woolf C. J., Mannion RJ. "Neuropathic pain: aetiology, syptoms, mechanisms, and management". *Lancet*. 1999; 353: 1959-964.
182. Woolf C. J., Ma Q. "Nociceptors-noxious stimulus detectors". *Neuron*. 2007; 55: 353-364.
183. Woolf C. J., Salter M. W. "Neuronal plasticity: increasing the gain in pain". *Science*. 2000 ;288:1765-1768.

184. Woolf C. J. "Dissecting out mechanisms responsible for peripheral neuropathic pain: Implications for diagnosis and therapy". *Life Sci.* 2004; 74:2605-2610.
185. Woolf C. J. "Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management". *Ann Intern Med.* 2004; 140: 441-451.
186. Wu H. E., Schwansinger E. T., Hong J. S., Tseng L. F. "Pretreatment with antiserum against dynorphin, substance P, or cholecystikinin enhances the morphine-produced anti-allodynia in the sciatic nerve ligated mice". *Neurosci Lett.* 2005; 386: 46-51.
187. Xiao W. H., Beimett G. J. "C-fiber spontaneous discharge evoked by chronic inflammation is suppressed by a long-term infusion of Lidocaine yielding nanogram per milliliter plasma levels". *Pain.* 2008; 137: 218-228.
188. Zakrzewska J. M., Chaudhry Z., Nurmikko T. J., Patton D. W., Mullens E. L. "Lamotrigine (Lamictal) in refractory trigeminal neuralgia: results from a double blind placebo control". Ed. Erossover Tria, *Pain.* 1997; 73: 223-230.
189. Zhuang Z. Y., Kawasaki Y., Tan P. H., Wen Y. R., Huang J., Ji R. R. "Role of the CX3CR1/p38 MAPK pathway in spinal microglia for the development of neuropathic pain following nerve injury-induced cleavage of fractalkine". *Brain Behav Immun.* 2007; 21: 642-651.
190. Zimmermann M. "Pathobiology of neuropathic pain". *Eur J Pharmacol.* 2001; 429: 23-37.

DISCURSO DE CONTESTACIÓN  
DEL  
EXCMO. DR. D. MIGUEL ÁNGEL NALDA FELIPE



Excelentísimo Señor Presidente.  
Ilustrísima Señora e Ilustrísimos Señores Académicos.  
Dignísimas Autoridades.  
Señoras y Señores.  
Amigos todos.

Es ésta una muy importante efeméride en tanto en cuanto esta Real Academia acoge en su seno a un especialista en Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor, enriqueciendo y completando con un nuevo color su paleta mágica, en la que figuraban ya los de otras ramas de ese frondoso y constantemente revitalizado árbol de las Ciencias de la Salud por mor de la continua pluralización de nuestros saberes.

A fuer de hombre de bien no debo seguir adelante sin manifestar mi emoción y mi agradecimiento a esta Real Academia por haber permitido ustedes que sea yo, un académico foráneo, el que asuma la comprometida misión de contestar al discurso del nuevo académico; ello quizá se deba a que, como dijo el profesor Rozman en este mismo lugar y en ocasión semejante: “difícilmente habrían podido encontrar en España a otro que haya defendido con tanta pasión esta modalidad del ejercicio médico”, permitiéndome yo completar esta frase con un añadido propio: y que tenga mayor amor, agradecimiento y reconocimiento a Salamanca, a lo salmantino y a los salmantinos, pues en esta ciudad ha vivido los años más maravillosos de su existir.

Pero estas palabras mías, como cualquier figura de la oratoria, están reguladas por una metodología y parece pertinente aplicarla desde este momento para no pecar de prolijo.

El profesor Clemente Muriel nació en Ledesma (Salamanca) hace ahora sesenta y cuatro años, hijo de guardia civil y ama de casa. Estudió el bachillerato en el Instituto Fray Luis de León de Salamanca y la licenciatura de medicina en esta misma ciudad entre los cursos 1964-1965 y 1970-1971, obteniendo en 1973 en el examen para el grado de Licenciado la calificación de Sobresaliente por unanimidad.

Completó el tercer ciclo de sus estudios universitarios presentando y defendiendo su Tesis Doctoral que yo había dirigido y que mereció la calificación de Premio Extraordinario del curso 1975-1976.

Inició su actividad profesional en 1971, en cuyo verano trabajó como médico de APD en Aranda de Duero (Burgos) para trasladarse posteriormente a Villarmayor de Ledesma (Salamanca).

En septiembre de 1972 supo tomar una decisión teóricamente arriesgada, buscando sin duda el auténtico significado de su vida profesional, alumbrando una nueva vocación, un absoluto cambio de rumbo que posiblemente podría conducirle a la epifanía de algo distinto, ignorado hasta ese momento en el que acudió a mi despacho de la cátedra de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del dolor de esta Facultad de Medicina, ilusionado en iniciar su formación y aprendizaje en dicha especialidad.

Su tenacidad, dedicación y confianza le llevaron a crear su propio destino, forjándose a sí mismo con tesón y perseverancia que le encaminaron a esa meta, entonces quizá lejana e indefinida, pero alcanzable para un espíritu fuerte; a esa tierra fértil sobre la que hoy traza su existir, satisfecho sin duda alguna de su trayectoria y lleno de proyectos de futuro.

Fue paso a paso, sin prisas pero sin pausas ni desfallecimientos, por dos caminos paralelos, el de la docencia y el de

asistencia: Colaborador de la cátedra en 1973; Ayudante de Clases Prácticas en 1974; Profesor Adjunto Interino en 1978; Profesor Titular en 1985 y Catedrático Numerario de Universidad en 1995.

En lo asistencial fue primero Residente 1 en 1972; Médico Adjunto Interino en 1975; Jefe de Sección en 1976 y, por fin Jefe de Servicio en 1983.

Hoy el Ministerio de Educación y Ciencia le tiene reconocidos cuatro tramos de investigación y seis de docencia.

Becado en el curso 1976-1977, acude a Seattle (Washington) EE UU para completar y perfeccionar su formación en algología, teniendo allí el privilegio de aprender de maestros tales como Bonica, Moore y Furman.

Escritor compulsivo tiene publicados o editados veintidós libros, uno de los cuales camina ya por su tercera edición, y más de cien trabajos en revistas científicas extranjeras y nacionales, colaborando, además, con quince capítulos en libros de otros autores.

Ha dictado más de cien conferencias magistrales en el extranjero y/o en España, siendo veinticinco veces ponente en Congresos Internacionales y cincuenta y dos veces en Nacionales. En aquéllos moderó veintidós Mesas Redondas, y en éstos diez más.

A los internacionales aportó doscientas veinticinco Comunicaciones Libres y a los nacionales sesenta y una.

De las veintidós Tesis Doctorales que ha dirigido, dos han sido galardonadas con Premio Extraordinario.

Ha sido galardonado en diversas ocasiones: Premio Pagés de la Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor en 1979; Premio de la European Society of Regional Anaesthesia (Sección catalana) en 1991; Premio de la Asociación Española contra el Cáncer, también en 1991; y

Premio Nacional a la labor investigadora en dolor (Caja Rural) en 2006.

Es miembro Distinguido de la Academia Medicina-Quirúrgica de Orense, desde 1977; fue Académico Correspondiente de esta Real Academia en 2002; y es la propia Real Academia salmantina la que lo asciende a Académico Numerario en 2009.

Como maestro suyo que fui, me enorgullezco de él, y de haber encaminado su superespecialización hacia la algilogía, pues gracias a ello y a sus capacidades, el profesor Muriel es hoy uno de los más reconocidos maestros internacionales en el tratamiento del dolor, que pese a todo, todavía hoy es el azote de la humanidad.

Y ahora, excelentísimo señor presidente, con su venia y antes de comenzar a glosar el Discurso de Ingreso del profesor Muriel, deseo dedicarle unas palabras de ex-maestro, de hermano, de amigo:

Supiste aprender para enseñar, y lo has hecho y lo sigues haciendo con las capacidades didácticas que solamente cumplen algunos privilegiados y que representan la entraña del compartir los conocimientos con los que sedientos y esperanzados acuden a nuestras fuentes.

En esta Academia te espera un nuevo desafío, pero sabrás bien con tus serenos conceptos y tus claros criterios, enriquecerla y dignificarla con una colaboración congruente y constructiva, sin la cual su evolución y progreso resultarían imposibles o, al menos, muy difíciles.

Acepta un muy fuerte abrazo de quien en otros momentos de tu trayectoria vital, docente, asistencial e investigadora, intentó comprender y modular todas y cada una de tus inquietudes, ansias, virtudes y posibilidades, y que hoy se ve honrado por el honor que le has hecho con tu invitación y abrumado



por las palabras que le dedicas en tu panegírico del proemio de tu Discurso, quizá no totalmente merecidas.

El Discurso de Ingreso que ha preparado para esta efeméride el Profesor Muriel es como un maravilloso ejemplo polivalente de sus sabidurías y de sus experiencias en la lucha contra el dolor, paradigma de la maldición divina y amargura desestabilizante para quienes tienen la enorme desgracia de aquejarlo.

Resulta sumamente gratificante para mí, pues él me considera su maestro y yo lo tengo por mi alumno ejemplar, tener la íntima y gozosa satisfacción de comprobar tras la lectura reposada de sus doce capítulos o grandes apartados y de su epílogo final, dos importantes hechos:

El primero, reconocer su magnífica elección del tema, lógica si consideramos su dedicación al estudio y tratamiento del dolor, ocupándose aquí con un dominio absoluto de todos y cada uno de los aspectos múltiples, difíciles e incluso esquivos, de la problemática del dolor neuropático y de todas y cada una de las telas que constituyen su nefasto mosaico, incapacitante y esquivo a responder a los tratamientos y terapéuticas más vanguardistas y evolucionadas.

El segundo, reconocer asimismo, desde la serenidad maravillosa de mi tercera edad, con la máxima satisfacción y una muy juiciosa alegría y orgullo, que el discípulo ha emulado y superado amplia, digna y científicamente los saberes del maestro, respondiendo así, honesta y rectamente, a las esperanzas en él depositadas en aquellos momentos de adoctrinamiento universitario y hospitalario.

Ya en el título del Discurso, el profesor Muriel demuestra su perspicacia al considerar al dolor neuropático como un problema teórico y un desafío terapéutico.

Al utilizar la palabra “teórico” podríamos pensar que el tema iba a ser tratado entre hipótesis, suposiciones y conocimientos más o menos pendientes de confirmación, pero al utilizar “desafío terapéutico” y tras la lectura sosegada de texto tan enjundioso, complejo y denso, por científico puro, comprendemos que el nuevo académico tiene muy clara, muy conocida, muy estudiada y muy asimilada la problemática y la realidad diaria del dolor neuropático que trata con auténtica disquisición para, a través de ella hacérselo de más fácil comprensión y captación.

Como el tema es profundo, denso y complejo, él nos lo va presentando paso a paso, comenzando en su primer capítulo por llevarnos de la mano a través de conceptos y de revisiones históricas y bibliográficas, conduciéndonos serenamente hacia las partes más densas del problema, de la angustia, de los dolores neuropáticos.

Nos expone en el segundo, “Concepto y discusión”, todo lo necesario para un mejor conocimiento de los dos grandes tipos de dolor, nociceptivo y neuropático, con una claridad encomiable capaz de permitir una perfecta comprensión de ambos dolores, para, tras ello, en el capítulo siguiente, el tercero, hacernos conocer sin ningún género de duda, la importancia y la dimensión real del problema contemplado como productor de absentismo laboral, o como incapacitante para el ciudadano de a pie o el ama de casa, recordando que “alrededor del 45% de las consultas de una Unidad del Dolor están relacionadas con el dolor neuropático”.

Estudia a continuación, capítulo 4, los mecanismos moleculares del dolor, y lo hace de una forma sumamente didáctica y de sencilla captación para el lector incluso lego en la materia.

Relaciona seguidamente los modelos experimentales del dolor neuropático, utilizando como refuerzo bibliografía muy actualizada, 2006, para comentar y comparar los diferentes

modelos a que recurren los diversos autores preocupados por el tema.

Tras ello, se ocupa de forma muy brillante de presentarnos los mecanismos periféricos y/o centrales que pueden generar dolor neuropático, demostrando aquí, una vez más, la riqueza y validez actualizada de sus referencias, pues cita publicaciones de 2008, 2007 y 2006. Los focos ectópicos, la importancia de las alteraciones de la permeabilidad de los canales de sodio y calcio, la liberación de glutamato, de sustancia P, de óxido nítrico... nada se queda en el tintero.

Se detiene después en la contemplación de la relación dolor neuropático y sistema inmunitario, confirmando lo dicho en el capítulo anterior: “son diversos los mecanismos que participan en el dolor neuropático, agrupándose en mecanismos periféricos y centrales”.

Cita a continuación, capítulo 9, la importancia de los factores genéticos, relatando cómo estudios en animales de experimentación han demostrado que “algunos aspectos del dolor son hereditarios, como la sensibilidad a los opiáceos, la analgesia en las pruebas de estrés y la autotomía”.

Se detiene, tras ello, en el dolor neuropático y genética en modelos animales y en clínica, citándose a sí mismo, ARMERO; MURIEL, 2005, en el estudio que demuestra que “la caracterización de genes asociados con procesos funcionales o patológicos se lleva a cabo habitualmente mediante dos métodos complementarios: a) Estudio de ligamiento, y b) Estudio de asociación”, revisando el receptor de capsaicina, las interleucinas, el sistema opioide, el catecolaminérgico, el serotoninérgico, el aminoacidérgico, la síntesis de óxido nítrico, etc., etc.

Menciona aquí a su grupo de trabajo: Cátedra de Biología Molecular del profesor González Sarmiento, y Unidad del Dolor del profesor Muriel, y detalla los estudios que están realizando

conjuntamente, a los que auguramos un futuro maravilloso con hallazgos de resonancia internacional. “Estamos ante un momento en el que la investigación de la relación entre la genética y el dolor ha traspasado el campo del terreno meramente experimental y se está trasladando al paciente” dice el profesor Muriel en uno de los párrafos de este capítulo 9.

Abordamos el capítulo décimo, “Clínica y diagnóstico”, que es de una belleza de expresión encomiable, en el que utilizando, una vez más, bibliografía de la máxima actualidad, 2007, 2006, 2005 y 2004, se nos presenta toda la cadencia de actuaciones, exploraciones complementarias, pruebas de diagnóstico por imagen, RMN, estudios neurofisiológicos, EMG, test de QST, potenciales evocados somatosensoriales, y hasta la biopsia de piel, sin olvidar los estudios genéticos, son de indiscutible utilidad en el diagnóstico y para el pronóstico y tratamiento del dolor neuropático.

Y así, prendidos de la magia científica de este Discurso, del que desgraciadamente solo una parte podrá ser expuesta oralmente por mor del tiempo disponible, llegamos a los capítulos 11 y 12. “Manejo del dolor neuropático” y “Nuevas dianas y métodos terapéuticos”, parte muy delicada y discutida de este tema, y ya casi al comienzo podemos leer: “Leer, entender y asumir lo que otros ya han hecho con anterioridad, es la base para el avance en cualquier disciplina”.

Esta afirmación del profesor Muriel traduce perfectamente el por qué de su capacidad profesional y científica, de su amor al estudio y su saber valorar, apreciar y respetar todo lo que de bueno, válido y aprovechable hayan hecho otros investigadores antes o a la par que él mismo.

Estos capítulos finales son obligadamente extensos ya que han de contemplar desde los antidepresivos a los anticonvulsivantes y anestésicos locales, los bloqueadores de los canales

del sodio, la carbamazepina, la fenitoina, la lamotrigina, el topiramato, el ácido valproico, el clonazepam, la gabapentina y la prepalalina, la lidocaína intravenosa, la mexiletina, la tocainida, la flecainida, los opiáceos, medicamentos tópicos, antiinflamatorios no esteroideos (AINES), aspirina, lidocaína tópica, capsaicina tópica, antagonistas de los receptores NMDA (ketamina, dextrometorfán, amantidina y memantina), inhibidores del TNF alfa, etc.

Pudiera pensarse que esta relación es demasiado extensa e incluye fármacos de muy diversas familias y actividades terapéuticas, pero como dice GUINDON, 2007, y cita Muriel: “Una de las dificultades en el tratamiento del dolor neuropático de distinta/s etiología/s, es la aparición de sensibilización nociceptiva (central y periférica) y la falta de fármacos específicos para su prevención y tratamiento”.

No es que sea imposible, es que resulta muy difícil y se piensa ya incluso en la utilización de células madre en el tratamiento del dolor neuropático, o incluso en la transferencia de genes al sistema nervioso central, y dice el profesor Muriel para concluir el capítulo: “la aplicación de fármacos a través de la nanotecnología representa una opción futura”.

Hemos acompañado al profesor Muriel en este momento tan emotivo y estelar en su trayectoria hasta llegar al epílogo y consideraciones finales de su Discurso, coincidiendo con lo que nos dice en uno de sus últimos párrafos: “El dolor neuropático tiene muy difícil tratamiento, pues se muestra rebelde incluso a los analgésicos más potentes hasta ahora conocidos, lo que supone un importante desafío terapéutico”.

Esperemos con fe y confianza en que un día no muy lejano el dolor neuropático y todos y cualesquier otro tipo posible de dolor desaparezcan de nuestro diario vivir, sumidos en la más abismal de las simas por el ímpetu de los progresos de nuestras

Ciencias Médicas y los humanos puedan vivir sin sentir la amenaza, la espada de Damocles, del dolor sobre sus sufridas y resignadas cabezas.

Debemos, para terminar, agradecerle este maravilloso Discurso/estudio lleno de la sabiduría que solamente pueden proporcionar el estudio y la praxis diaria junto a los que aquejan dolor de uno u otro tipo.

Gracias, muchísimas gracias por él y por haberme permitido acompañarte junto a tus seres queridos, Rosa y Jorge, tus discípulos, tus colaboradores y tus amigos, una vez más en la culminación intelectual de tu vivir como hombre-médico-universitario.

Muchísimas felicidades.

He dicho.