

# Fisiopatología del dolor neuropático

## NEUROPATHIC PAIN PHYSIOPATHOLOGY

Raimundo Carlos García

*Catedrático de la Facultad de Medicina. Universidad de Granada*

### Resumen

El dolor neuropático constituye un importante problema para el médico debido a su relativa frecuencia y a su difícil tratamiento. Surge como consecuencia de distintas enfermedades o lesiones del sistema somatosensorial central o periférico, determinantes de una serie de alteraciones funcionales que conllevan una disminución del umbral de excitación de los nociceptores para distintos estímulos, la génesis de impulsos ectópicos, una inadecuada conexión sináptica o un fallo en los mecanismos de control endógeno del dolor, tanto de carácter inhibitorio o facilitador de la transmisión dolorosa. También surgen cambios estructurales reflejados en una neurogénesis anormal o incluso la propia muerte de células nerviosas. Los mecanismos por los cuales se producen estas alteraciones son muy complejos, pero en muchas ocasiones tienen una importante base en la reacción inflamatoria e inmunológica que acompaña a los procesos etiológicos de este dolor. Como consecuencia de tal reacción se promueven modificaciones en estructuras moleculares de naturaleza proteica, algunas de las cuales conforman canales iónicos y receptores de membrana que juegan un importante papel en la nocicepción. Además, en algunos casos, para que aparezca el dolor neuropático, junto a las lesiones nerviosas, es necesaria la concurrencia de factores genéticos que dan lugar a polimorfismos, responsables de la presencia de subtipos no fisiológicos de canales y receptores y también de cambios en la biodegradación de los fármacos, hechos que pueden explicar que la sensación dolorosa sea muy variable de unos individuos a otros o que la respuesta analgésica sea también muy dispar. A pesar de que en los últimos años se han producido considerables avances en el conocimiento de los mecanismos de producción del dolor neuropático, será preciso profundizar más aún para saber cuáles son los responsables de las alteraciones funcionales o estructurales en humanos, con objeto de dirigir hacia ellas una terapéutica correctora más específica, para hacerla así, mucho más eficaz.

Palabras clave: Dolor neuropático, mecanismos, fisiopatología.

### Abstract

Neuropathic pain is a major problem for the physician due to its relative frequency and its difficult treatment. Arises from various diseases or injuries of the peripheral or central somatosensory system, determining a series of functional changes that involve a decrease in excitation threshold of nociceptors to other stimuli, the genesis of ectopic impulses, inadequate or faulty synaptic connection in the mechanisms of endogenous pain control, both inhibitory or facilitative nature of pain transmission. Structural changes occur also reflected in an abnormal neurogenesis or indeed the death of nerve cells. The mechanisms by which these alterations occur are very complex, but often have a strong base in the inflammatory and immunologic processes accompanying the etiology of this pain. As a result of this reaction are promoted changes in molecular structures of protein nature, some of which form ion channels and membrane receptors that play an important role in nociception. Moreover, in some cases, to display neuropathic pain, with nerve damage, is required the concurrence of genetic polymorphisms that lead to responsible for the presence of physiological subtypes of channels and receptors and changes in biodegradation of the drug facts can explain the sensation of pain is highly variable from one individual to another or that the analgesic response is also very uneven. Although in recent years have seen considerable progress in understanding the mechanisms of neuropathic pain, will require even deeper to find out which are responsible for structural or functional changes in humans, in order to head them a more specific corrective therapy to make it so much more effective.

Keywords: Neuropathic pain, mechanisms, physiopathology.

## 1. Introducción

El dolor neuropático constituye un problema clínico de primer orden debido a sus especiales características, referentes a la intensidad con la que se manifiesta, a su forma de presentación y a su cronicidad, así como a la escasa o moderada eficacia que tiene la medicación analgésica habitual, todo lo cual determina, en la mayoría de las ocasiones, un deterioro importante en la calidad de vida de los enfermos que lo padecen. A diferencia del dolor nociceptivo, el neuropático surge a menudo de forma espontánea, sin causa aparente que lo provoque, pudiendo ser continuo o intermitente y se describe habitualmente por los pacientes, como lancinante, quemante, o como descarga eléctrica; otras veces este dolor puede ser provocado por estímulos que en condiciones de normalidad no lo producen (alodinia) o bien puede manifestarse como una respuesta exagerada en relación a la intensidad del estímulo nociceptivo (hiperalgesia). Además es frecuente encontrar, junto al dolor, otros trastornos de sensibilidad como parestesias y disestesias y, paradójicamente, en algunos casos, hipoestesia en zonas adyacentes a las de hipersensibilidad. Al persistir a lo largo del tiempo, el dolor neuropático, deja de ser un síntoma para convertirse en enfermedad.

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (*IAPS*), definió al dolor neuropático como "dolor iniciado o causado por una lesión primaria del sistema nervioso" (1). Esta definición ha sido objeto de debate al considerar algunos autores su poca precisión para identificar ciertas formas del mismo. Por ello, recientemente, un grupo de investigadores de la misma Organización, (2) ha propuesto una nueva definición conceptuándolo como "un dolor que se presenta como consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta al sistema somatosensorial periférico o central", considerando así un amplio rango de situaciones clínicas que cursan con dolor de este tipo, comprendiendo desde el dolor que acompaña a las neuropatías periféricas hasta el que surge tras accidente cerebrovascular.

El dolor neuropático aparece con frecuencia en la práctica clínica, habiéndose referido que la incidencia de este padecimiento, entre la población general, oscila entre un 1.5% y un 8.2% (3,4), variabilidad debida, seguramente, a la diferente interpretación que se hace del mismo, consecuencia a su vez de la falta de

pruebas objetivas para su diagnóstico preciso. Las lesiones o enfermedades que pueden causar dolor neuropático son numerosas y de diversa naturaleza, pudiendo clasificarse en cuatro grandes apartados, atendiendo a la localización o distribución anatómica de las mismas (Tabla I).

<p><b>1. Lesiones asimétricas focales o multifocales del sistema nervioso periférico:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neuralgias craneales: trigeminal, glossofaríngea y laríngea</li> <li>• Compresión nerviosa: Postraumática, síndrome del túnel carpiano, compresión de raíces (herniación de discos intervertebrales).</li> <li>• Neuroma: Postraumático, postoperatorio, tras amputación, Neuralgia de Morton.</li> <li>• Neuropatías de plexo: Postraumáticas, neuritis idiopática del plexocervicobraquial ó lumbosacro; infiltrativas tumorales; posradiación.</li> <li>• Mono-oligoneuropatías diabéticas: Oftalmoplejia aguda; neuropatía toracoabdominal aguda; radiculoplexoneuropatía diabética aguda (amiotrofia aguda)</li> <li>• Neuropatías angiopáticas: Inflamatorias, oclusivas, isquémicas.</li> <li>• Neuropatías infecciosas: Postherpética, borreliosis, sífilis, pelagra, herpes simple, SIDA.</li> </ul> <p><b>1. Lesiones generalizadas del sistema nervioso periférico (polineuropatías):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Metabólicas: Diabetes, pelagra, beri-beri.</li> <li>• Tóxicas: Etanol, talio, arsénico, mercurio acrilamida, dinitrofenol, pentaclorofenol.</li> <li>• Medicamentosas: Citostáticos, isoniazida, antiretrovirales, disulfiram, isoniazida, nitrofurantoína, metiltiuracilo, cloranfenicol, metronidazol, sales de oro.</li> <li>• Postinfecciosas o inmunológicas: Neuropatías desmielinizantes inflamatorias agudas y crónicas; neuropatía asociada a enfermedad de Sjogren, amiloidosis adquirida asociada a crioglobulinas.</li> <li>• Hereditarias: Neuropatía amiloide; enfermedad de Fabry; neuropatía sensorial hereditaria.</li> <li>• Otras polineuropatías: Eritromelalgia</li> </ul>
<p><b>2. Lesiones del sistema nervioso central:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Isquemia, hemorragias o malformaciones arteriovenosas, (particularmente en tálamo, vía espinotalámica ó proyecciones talamocorticales).</li> <li>• Traumatismos medulares ó craneales.</li> <li>• Siringomielia y siringobulbia.</li> <li>• Enfermedades inflamatorias del SNC: (Esclerosis múltiple, mielitis, sífilis.</li> <li>• Tumores y abscesos.</li> </ul>
<p><b>3. Alteraciones neuropáticas complejas. (Sin lesión evidente):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndromes de dolor regional complejo tipos I y II (distrofia refleja simpática, causalgia).</li> </ul>

Tabla I: Enfermedades y lesiones que causan dolor neuropático.

Aunque en todos los procesos referidos en la misma el dolor es un síntoma predominante, es preciso señalar que esta sensación puede ser variable de unos enfermos a otros, a pesar de que la enfermedad ó lesión que lo origina sea la misma; por el contrario, el dolor puede manifestarse de una forma muy similar en enfermedades tan diferentes como la diabetes o el herpes zoster. Por ello, el dolor neuropático no puede explicarse contemplando únicamente el lugar o el tipo de lesión o enfermedad que lo produce; conviene hacer un análisis adicional desde una perspectiva fisiopatológica, intentando comprender los mecanismos subyacentes que en principio lo desencadenan y sobre todo los que propician su persistencia, puesto que ello puede ayudar no solo a una determinación mas precisa de su naturaleza, sino también, y sobre todo, a escoger y seleccionar su mejor terapéutica.

### **Consideraciones previas de carácter fisiológico:**

La sensación dolorosa se inicia normalmente por la activación de nociceptores periféricos incluidos en los terminales de fibras nerviosas amielínicas de tipo C que responden a diferentes estímulos: mecánicos, térmicos, químicos, sustancias mediadoras de la inflamación y capsaicina. Los axones de estas fibras conducen lentamente los impulsos dolorosos. El estímulo de otros receptores, situados en el origen de fibras mielinizadas de tipo Ad, también causa dolor en respuesta a la estimulación mecánica y a temperaturas superiores a 43° C, siendo la transmisión a través de estas fibras mucho mas rápida que la que acontece por las anteriores. Esta transmisión a diferente velocidad de los estímulos dolorosos, explica el por qué tras una lesión tisular el dolor se percibe en dos fases: Una inicial de escasa duración y de carácter punzante y otra posterior, más sorda y persistente, como consecuencia de la activación de los nociceptores de fibras Ad y C, respectivamente. Las neuronas periféricas de la vía nociceptiva conectan con otras ubicadas en el asta posterior de la medula, cuyos axones ascienden por los haces espinotalámicos hasta los núcleos talámicos, donde hacen sinapsis con otras que a su vez se proyectan sobre la corteza cerebral. Desde dichos haces también se establecen conexiones con elementos neuronales de la formación reticular medular, con el bulbo raquídeo, protuberancia y sustancia gris periacueductal; los estímulos nociceptivos que llegan a estas estructuras provocan las respuestas reflejas de carácter vegetativo así

como los efectos emocionales y desagradables que acompañan a la sensación dolorosa. Junto a estas vías por donde se conducen los estímulos dolorosos desde la periferia hasta los centros supraespinales, existen otras que, desde aquí, descienden hasta la medula contribuyendo de forma importante en la modulación del dolor. Las neuronas primarias de este sistema descendente se ubican en la corteza del lóbulo frontal, en el hipotálamo y en estructuras del sistema límbico, emitiendo axones que llegan al bulbo raquídeo y núcleos adyacentes de la formación reticular; en estos lugares hacen sinapsis con células nerviosas cuyas fibras descienden hasta el asta posterior de la medula, ejerciendo una influencia inhibitoria de la transmisión dolorosa a este nivel, aunque en circunstancias patológicas pueden, por el contrario, facilitar la dicha transmisión de los impulsos dolorosos que llegan desde la periferia hasta las neuronas secundarias espinales.

En principio, el dolor es un proceso fisiológico de defensa del organismo para prevenir un daño añadido al que causa la lesión inicial. En situación de normalidad, cuando los estímulos dolorosos decrecen en intensidad, dicha sensación va menguando progresivamente hasta desaparecer. Sin embargo, al producirse un daño neuronal, se operan cambios estructurales y funcionales en distintos puntos de la vía nociceptiva, que alteran la génesis y el procesamiento de los impulsos dolorosos y ello determina la permanencia del dolor, aun cuando dichos estímulos sean mucho menos intensos o incluso hayan desaparecido. Dichos cambios son numerosos y complejos; por ello, para una mejor comprensión, podemos considerar por separado los que ocurren en la porción periférica de las vías del dolor y aquellos otros que suceden en estructuras del SNC: en la medula y en los centros supraespinales.

## **2. Mecanismos de producción del dolor neuropático**

### **ALTERACIONES EN LA PERIFERIA DE LA VÍA NOCICEPTIVA**

Cuando se produce un daño de estas neuronas primarias de la vía nociceptiva, éstas responden ante estímulos nocivos de distinta naturaleza generando dolor de una manera anómala: Unas veces, tal respuesta dolorosa

es muy amplia en relación a la que normalmente producen tales estímulos; otras, tal respuesta surge espontáneamente, sin estímulo alguno y en otras ocasiones se desencadena por otros que habitualmente no originan dolor. Los cambios electrofisiológicos que acompañan a estas alteraciones en la respuesta dolorosa, han sido observados en neuronas aferentes primarias nociceptivas de tipo C tras lesiones nerviosas provocadas en experimentación animal, así como en los axones proximales de neuromas de pacientes amputados con dolor de miembro fantasma (5,6). Del mismo modo se ha referido que en fibras Ab dañadas se generan ráfagas de potenciales de acción de alta frecuencia, que llegan hasta la medula (7), atribuyéndose a esta alteración de la electrogénesis la aparición de parestesias y disestesias. Además, algunos de los potenciales registrados en las fibras nerviosas no se originan en los nociceptores periféricos sino, fuera de ellos, en el trayecto de los axones o en los cuerpos neuronales situados en los ganglios de las raíces dorsales correspondientes. Estos impulsos ectópicos no solo aparecen en las fibras lesionadas, sino también en fibras no dañadas (8), explicándose así el dolor espontáneo manifestado por los pacientes en territorios vecinos a los del nervio afectado (hiperalgesia secundaria). Las descargas repetitivas que tienen un punto de origen en el trayecto de un axón o en el propio cuerpo celular de una célula nerviosa primaria dañada, pueden alcanzar neuronas vecinas intactas, que de esta forma se despolarizan, produciéndose una especie de acoplamiento electrotónico interaxónico (9). Este fenómeno determina que un estímulo doloroso se conduzca por múltiples axones aferentes, e incluso eferentes. La comunicación anormal interneurononal puede darse, también, entre fibras aferentes primarias gruesas y delgadas, lo cual podría añadir una explicación adicional al por qué del dolor producido por excitación de aferentes táctiles (alodinia). En definitiva, tras el daño de un nervio periférico, se produce un estado de hipersensibilidad de las neuronas nociceptivas que provoca la génesis de impulsos dolorosos con estímulos por debajo del umbral de excitación de los nociceptores o bien el nacimiento de otros impulsos fuera de estos receptores.

Para dilucidar los mecanismos que conducen a este estado de hipersensibilidad de las neuronas periféricas de la vía nociceptiva, han sido llevadas a cabo numerosas

investigaciones, fundamentalmente en modelos de experimentación animal; de ellas se puede deducir que tales mecanismos de producción son complejos y variados, aunque en conjunto se integran en el proceso conocido como plasticidad neuronal que representa la capacidad de respuesta, funcional y morfológica, que tienen estas células para suplir las deficiencias funcionales provocadas por la lesión nerviosa. El dolor neuropático expresaría una deficiente adaptación de la neuroplasticidad a la situación promovida por dicha lesión (10).

En el desarrollo del dolor neuropático acontecen a nivel periférico tres procesos trascendentes: La reacción inflamatoria e inmunológica, la neurogénesis anormal y las alteraciones en las estructuras moleculares de las neuronas primarias nociceptivas, que afectan esencialmente a canales iónicos y receptores de membrana.

**Reacción inflamatoria e inmunológica.** La sensibilización de neuronas aferentes periféricas se desarrolla temporalmente obedeciendo a diferentes mecanismos que se van involucrando entre sí de forma progresiva para perpetuar la sensación dolorosa. Poco después de producirse una lesión nerviosa se desencadena en torno a la misma una reacción inflamatoria e inmunológica, que conlleva la infiltración del foco lesivo por células próximas al nervio. Estos hechos, aunque han sido referidos mas frecuentemente en trabajos efectuados utilizando distintos modelos de dolor neuropático experimental en animales, se pueden corresponder con los que suceden en el hombre. En este sentido, es preciso señalar que aproximadamente la mitad de los casos clínicos de dolor neuropático, están asociados con infección o inflamación de nervios periféricos, procesos que implican la activación del sistema inmunológico. Por todo ello, algunos autores proponen que este tipo de dolor debe considerarse como un trastorno neuro-inmune (11), que conllevaría, aparte de la activación del complemento, la participación de distintas células: unas, que acudirían al área de la lesión nerviosa desde la circulación general, como neutrófilos, macrófagos y linfocitos y otras, mas cercanas al nervio, como células endoteliales, mastocitos y células de Schwann.

La reacción inflamatoria se inicia con la activación de los distintos componentes del complemento, proceso importante para que

se produzca la desmielinización, un prerrequisito para la regeneración nerviosa (12). En las primeras horas tras el daño nervioso se promueve la degranulación de los mastocitos, la infiltración por neutrófilos y la activación de células de Schwann, todo lo cual conlleva la liberación de distintos mediadores de la inflamación tales como, histamina, prostaglandinas, factor de necrosis tumoral (TNF) e interleucinas (IL-1b, IL-2 y IL-6) sustancias todas ellas que incrementan la sensibilidad al dolor de los nociceptores (13). Las diferentes células mencionadas tienen además alguna participación particular. Así, los neutrófilos contribuyen adicionalmente en la respuesta inflamatoria mediante la producción de radicales superóxido y otras especies reactivas al oxígeno (14). Las células de Schwann, tras las lesiones de nervios periféricos, adquieren la capacidad de proliferar, migrar y secretar otros mediadores, tales como factor de crecimiento nervioso (NGF)(15) y el factor neurotrófico glial (GDNF)(16) que contribuyen a la degeneración walleriana y a la subsiguiente regeneración nerviosa(17). Los macrófagos infiltran a los nervios dañados en los primeros días tras la lesión y ello conlleva la liberación de otros mediadores quimiotácticos que intervienen en los procesos de fagocitosis e infiltración celular de las fibras nerviosas. Estas células, además, presentan antígenos en superficie capaces de activar linfocitos T. Las fibras nerviosas dañadas quedan infiltradas por linfocitos a los dos o tres días de producirse dicho daño, un proceso que persiste varias semanas después, lo que puede significar que este fenómeno de infiltración linfocitaria es trascendente en el establecimiento de la cronicidad del dolor neuropático. A este respecto se conoce que algunos de estos linfocitos (Th1 y Th17) producen citocinas proinflamatorias, aunque también se ha referido que otros (Th2) originan la liberación de citocinas antiinflamatorias y de péptidos opiáceos endógenos (18, 19).

La activación inmunológica no queda restringida al trayecto axonal de nervios periféricos, sino que también alcanza a los cuerpos celulares de neuronas sensoriales situadas en los ganglios de las raíces dorsales. Estos ganglios contienen otras células próximas a los cuerpos celulares neuronales, como células satélites derivadas de la glía, células dendríticas, macrófagos y células endoteliales. Las células derivadas de la glía cuando se activan pueden liberar aminoácidos

excitadores y L-arginina, que son el sustrato para la producción neuronal de óxido nítrico, así como de citocinas proinflamatorias y factores de crecimiento neuronal. Esta activación alcanza un máximo a las dos ó tres semanas de producirse la lesión y persiste durante más de dos meses, periodo durante el cual también se constata la infiltración del cuerpo de estas neuronas ganglionares, por neutrófilos, macrófagos y linfocitos T(20) cuya activación desencadena los efectos anteriormente mencionados.

En definitiva, como consecuencia de la lesión de un nervio periférico y tejidos vecinos se produce una reacción neuroinflamatoria que, en ciertos casos, se perpetúa por la activación de células inmunocompetentes de distinto tipo, produciéndose en exceso varias sustancias químicas con capacidad para incrementar la excitabilidad de las membranas neuronales. Entre estos neuromoduladores juegan un papel importante citocinas proinflamatorias tales como TNF, IL-1 e IL-6. Así, se ha referido que la aplicación de TNF en nervios intactos de animales de experimentación, da lugar a descargas de potenciales ectópicos en fibras Ad, Ab y C así como a un descenso del umbral de excitación mecánica requerido para activar fibras C (21, 22). También se ha observado que, junto a estos cambios electrofisiológicos, la aplicación de TNF provoca hiperalgesia térmica y alodinia mecánica (23). Son varios los mecanismos invocados para explicar estos efectos de TNF: Por un lado, la activación del factor nuclear kappa B que induciría transcripción de genes que modulan la producción de citocinas proinflamatorias (24). También se ha descrito que este factor activaría ciertas cinasas, lo que conduciría a una mayor entrada de Na en las neuronas, razón última para disminuir el umbral de excitación y desencadenar la descarga de potenciales ectópicos(25). De estas distintas investigaciones se puede deducir que el TNF induce cambios en estructuras moleculares del núcleo o de las membranas neuronales que a su vez alteran la producción y características fisiológicas de ciertos neurotransmisores, receptores y canales iónicos, no solo en las fibras dañadas sino también en las no lesionadas, resultando de todo ello la manifestación clínica de esta sensación anormal del dolor (26). Algunas experiencias hechas administrando anticuerpos anti-NGF han mostrado la eficacia terapéutica de estos compuestos, lo cual sería la contrapueba para corroborar la

trascendente participación de esta sustancia en la génesis y mantenimiento del dolor neuropático, después de producirse un daño nervioso periférico (27). De una manera similar otras interleucinas tales como la interleucina  $1\beta$  incrementan la excitabilidad neuronal; se ha comprobado que esta sustancia aumenta el flujo de Na a través de canales voltaje dependientes (28); algunos autores refieren, también, que esta interleucina incrementa la entrada de Ca y/o inhibe la salida de K de células nerviosas en el SNC (29). Otras interleucinas y quimocinas pueden contribuir, además, retroalimentando la infiltración y activación de células inmunitarias en el sitio de la lesión.

Estas alteraciones bioquímicas en el entorno a los aferentes primarios dañados, también propicia cambios fenotípicos neuronales que determinan la producción anómala de ciertos neuromoduladores. Así ocurre, por ejemplo, con la sustancia P que, en condiciones de normalidad, sólo se libera desde las fibras delgadas de tipo C que alcanzan las neuronas nociceptivas ubicadas en las láminas superficiales del asta dorsal de la medula; sin embargo, cuando se produce una lesión nerviosa, esta sustancia también se genera en las fibras gruesas de tipo Ab que hacen sinapsis con neuronas de capas espinales más profundas y ello puede contribuir a que se promuevan respuestas dolorosas ante estímulos que normalmente resultan indoloros (30,31). De una manera similar, tras lesiones de nervios periféricos, se ha observado que determinadas neuronas de los ganglios de la cadena dorsal producen, de manera extraordinaria, sustancias como péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y factor neurotrófico derivado cerebral (BDNF), que favorecen el incremento de la sensibilidad de las neuronas espinales (32,33).

**Neurogénesis anormal.** Es bien conocido que tras la lesión parcial de una fibra nerviosa, algunos axones degeneran y otros desarrollan brotes distales para formar un neuroma; algunos de estos brotes siguen creciendo en el mismo sentido, hasta alcanzar antiguos territorios periféricos, superponiéndose de esta manera las zonas de inervación por fibras intactas con otras ahora inervadas por los distintos axones regenerados, lo cual posibilita la génesis de un mayor número de mensajes nociceptivos (34). Este proceso de regeneración nerviosa está comandado por el factor de crecimiento nervioso (NGF) de

manera que cuando se administran sustancias que se comportan como anti-NGF se impide la formación de estos brotes nerviosos y con ello alteración de la electrogénesis antes citada (35). En esta remodelación nerviosa periférica, tiene también particular relevancia las ramificaciones que emiten las neuronas de carácter simpático hasta alcanzar las neuronas dañadas. En tal sentido, hay que reseñar que cuando se produce tal daño nervioso, las fibras simpáticas postganglionares invaden el neuroma y se ramifican en otro sentido hasta los ganglios raquídeos afectados, donde rodean a los somas de las neuronas gruesas que recogen la sensibilidad (36). Estos cambios en la disposición de las neuronas adrenérgicas están acompañados de un aumento del número y de la sensibilidad de  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$  adrenoreceptores en las fibras aferentes dañadas. Se genera, por tanto, una hiperactividad adrenérgica en la zona nerviosa lesionada que contribuye a incrementar la afluencia de impulsos dolorosos, espontáneos y provocados, que arriban hasta el asta dorsal de la medula. Algunas observaciones clínicas soportan esta idea de hiperactividad adrenérgica. Así, en pacientes amputados, la administración de noradrenalina alrededor del neuroma produce un intenso dolor y por el contrario la guanetidina un alivio del mismo (37, 38). También en las neuralgias postherpéticas y postraumáticas la aplicación de noradrenalina a dosis fisiológicas en el área de la piel dolorosa provoca un incremento del dolor espontáneo y una hiperalgesia mecánica (39).

Alteraciones en estructuras moleculares celulares: Canales iónicos y receptores de membrana. La hipersensibilidad de las neuronas primarias nociceptivas registrada en el dolor neuropático se sustenta de forma fundamental en alteraciones de la síntesis de proteínas enzimáticas o de otras que conforman canales iónicos o receptores de membrana. Este proceso de la síntesis proteica es controlado por numerosos genes; al producirse un daño nervioso, sobreviene un elevado número de cambios transcripcionales que determinan la modificación de dichas estructuras proteicas. Al respecto se sabe que la génesis de impulsos ectópicos, esta asociada a un incremento en la expresión de mRNA para canales de Na voltaje dependientes. El mayor número de estos canales junto al cambio en las propiedades intrínsecas de algunos de ellos, pueden ser las razones principales del descenso del umbral

de excitación y la consecuente hiperactividad neuronal en fibras nerviosas dañadas (40). Esto ocurre no solo en el punto de lesión nerviosa sino también en los cuerpos celulares ubicados en los ganglios de la cadena dorsal (41). El papel que juegan estas estructuras proteicas que conforman los canales sódicos en la génesis del dolor neuropático es, sin duda, importante, aunque no está suficientemente aclarado cual es el que desempeñan de forma particular los distintos subtipos de los mismos. Los estudios de biología molecular nos han aportado algunos datos que nos permiten conocer la existencia de dos grupos principales de canales de Na, según sean sensibles ó no a la tetodotoxina (TTX); de los primeros, a su vez, se han identificado siete subtipos que se localizan en neuronas nociceptivas y no nociceptivas; de los segundos, los resistentes a TTX, se conocen dos subtipos principales: canales Nav8 y Nav9, que se ubican en las neuronas nociceptoras periféricas, particularmente en fibras de tipo C, activables sólo con estímulos nociceptivos de suficiente intensidad, en condiciones de normalidad. Cuando surge una lesión de una fibra nerviosa, además de incrementarse el número de estos canales "fisiológicos", se altera su distribución a lo largo de la misma, disminuyendo en el soma celular y aumentando en las proximidades del área nerviosa lesionada. Además, en estas fibras lesionadas, se activan algunos subtipos de canales sódicos, como el Nav3, que normalmente permanecen silentes en organismos adultos. Todos estos fenómenos se relacionan con el incremento de la excitabilidad nerviosa y más concretamente con la aparición de potenciales ectópicos (42). De una forma indirecta se ha puesto en evidencia la participación de los canales de Na en la presentación de estas alteraciones electrofisiológicas, mediante el bloqueo de los mismos con lidocaína, lo que da lugar a un alivio del dolor a dosis que no afectan a otra sensibilidad (43). El papel crucial de los canales de Na en la producción del dolor neuropático también se pone de manifiesto en la eritromelalgia, una enfermedad hereditaria que cursa con dolor intenso particularmente en miembros inferiores. Se sabe que ello es debido principalmente a una mutación genética que codifica un subtipo especial de canal de Na voltaje dependiente, Nav7. En estos pacientes se ha observado, mediante registros microneurográficos, una actividad ectópica en aferentes nociceptivos sin que, previamente, se haya producido una lesión física de los mismos (44). Por el contrario, otra

mutación distinta de este mismo canal sódico, ha sido descrita recientemente como causante del síndrome de Indiferencia Congénita al Dolor, que cursa con falta de respuesta dolorosa ante distintos estímulos nociceptivos (45).

La presentación de descargas ectópicas en aferentes primarios dañados también tiene relación con la sobreexpresión de canales de Ca (46), lo cual determina un aumento de los niveles intracelulares de este elemento con el consiguiente incremento en la liberación de neurotransmisores en la sinapsis de las neuronas aferentes con las células del asta posterior, fenómeno que facilitaría la transmisión de los impulsos dolorosos a este nivel. El efecto analgésico, de sustancias como gabapentina, y pregabalina que se fijan de forma selectiva a la subunidad  $\alpha_2\delta_1$  de estos canales, bloqueando los mismos e interrumpiendo así el paso de Ca a la célula, se justifica por esta acción (47).

Algunos autores han descrito la participación de otros canales iónicos en la producción del dolor neuropático. Así se ha referido el importante papel que juega otro tipo de canales que regulan corrientes de entrada de Na y K, tras la hiperpolarización de la membrana y que son activados por nucleótidos cíclicos (receptores HCN) (48). Recientemente se ha detallado que un subtipo de estos canales (HCN2), son los que participan de una forma mas importante en la producción de dicha alteración electrofisiológica, abriéndose así otra posibilidad mas especifica en la terapéutica del dolor neuropático mediante el bloqueo selectivo de esta isoforma de canales HCN2 (49).

La hipersensibilidad de las neuronas primarias nociceptivas a los distintos estímulos nocivos puede ser debida también a otras alteraciones en la estructura molecular de sus membranas. Así, se ha demostrado que con la lesión nerviosa se origina una superproducción de ciertas proteínas que conforman receptores de membrana. A este respecto, se conoce que en las fibras nerviosas nociceptivas existen receptores para la capsaicina o vaniloides (TRPV1) que fisiológicamente se activan y originan dolor por estímulos de temperatura superiores a 43°C(50). En estudios realizados con modelos de dolor neuropático en animales, se ha referido una disminución de estos receptores en los aferentes dañados y al mismo tiempo

una superproducción de los mismos en fibras C no lesionadas así como en fibras de tipo A (51,52). La constatación, por otra parte, de que en ratones mutados con deficiencia de receptores TVRP1 no desarrollan hiperalgesia térmica tras inflamación tisular, refuerza la idea de que estos cambios en su densidad y distribución, pueden contribuir a la sensibilización de los nociceptores C y a la citada hiperalgesia (53).

Otro tipo de canales proteicos, activables por mentol (TRPM8), con ubicación preferente en la membrana del soma de neuronas nociceptivas de pequeño tamaño, son participantes importantes en la producción de dolor al estimularse por frías temperaturas. La mayor producción de los mismos observada tras lesión nerviosa puede dar lugar a la sensibilización de nociceptores C, explicándose de esta manera el fenómeno de la hiperalgesia al frío (54).

### **ALTERACIONES EN EL TRAYECTO DE LA VIA NOCICEPTIVA POR EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.**

Cuando se produce un daño de un nervio periférico, las descargas continuadas de los aferentes primarios nociceptivos conducen a un estado de hiperexcitabilidad en neuronas del sistema nervioso central, fundamentalmente en las ubicadas en el asta posterior de la médula, que se constata por un incremento de su actividad espontánea, una reducción del umbral de excitación para estímulos periféricos nociceptivos y una ampliación de receptividad para otros de naturaleza no dolorosa. Similares alteraciones electrofisiológicas también pueden registrarse en algunas otras células nerviosas situadas a nivel supraespinal, cambios que, en conjunción con los anteriores, podrían ser determinantes en el mantenimiento del dolor, aún en ausencia de señales provenientes de la periferia, alcanzándose, entonces, la situación que ha sido denominada como "centralización del dolor" (55).

**Alteraciones en la medula espinal.** El aumento de la excitabilidad en las neuronas espinales ocurre como consecuencia de los cambios en varios sistemas mediadores/receptores que intervienen en la transmisión de los impulsos entre neuronas de primer y segundo orden de la vía nociceptiva. En condiciones fisiológicas, el estímulo de los aferentes nociceptivos da lugar a la liberación

de distintos neurotransmisores que traducen la intensidad, frecuencia y calidad del dolor de forma precisa, generando en la segunda neurona un impulso eléctrico que llega hasta los centros superiores en donde se identifica si tales estímulos son inocuos e indoloros (tacto, presión, calor o frío) o nocivos o dolorosos. De dichos neurotransmisores, el aminoácido glutamato es el principal excitador, liberándose como respuesta fisiológica a un estímulo nocivo. Esta sustancia actúa sobre receptores específicos existentes en las neuronas del asta dorsal, de tipo AMPA (amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-propionate), acción que produce la entrada de sodio al interior celular, causando una despolarización modesta y la génesis de potenciales de acción muy rápidos y de corta duración, que llevan información al cerebro acerca de la localización del estímulo, de su intensidad y persistencia (56). Otro transmisor a este nivel es la sustancia P que se genera fundamentalmente en las fibras de tipo C y se comporta también como excitador. Tras su liberación interactúa sobre receptores propios (receptores NK-1) situados en la membrana de las neuronas espinales, causando una despolarización postsináptica más duradera (57). Cuando existe un daño neuronal y se acrecienta el número de estímulos que llegan a las neuronas del asta posterior, se origina una liberación mucho más abundante, tanto de glutamato como de sustancia P. La mayor cantidad de glutamato en la sinapsis, llega a saturar los receptores AMPA y produce una despolarización acumulativa de la neurona postsináptica, lo cual a su vez origina un desplazamiento de magnesio ( $Mg^{2+}$ ), ión éste que, en condiciones fisiológicas, ocupa y deja "silentes" a otros receptores para glutamato diferentes a los anteriores, los de tipo NMDA (N-methyl-D-aspartate), que están asociados a canales de calcio, (58,59). El desplazamiento del  $Mg^{2+}$  de estos últimos receptores provoca, por tanto, su activación por el glutamato, incrementándose por ello la entrada de calcio al interior de las neuronas del asta medular. Por otra parte, la despolarización mantenida de la membrana postsináptica provoca por sí misma, la apertura de canales de calcio voltaje dependientes existentes, lo cual acrecienta aún más el número de moléculas de este ión que alcanzarían el interior de la célula nerviosa.

Al mismo tiempo, el glutamato actúa sobre otros receptores metabotrópicos ligados a proteínas G, acción determinante para la



liberación de  $\text{Ca}^{2+}$  desde los depósitos del retículo endoplásmico y en consecuencia se produce un aumento adicional de los niveles citoplasmáticos del mismo (60). Los mayores niveles de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular también aumentan la liberación de sustancia P, incluso desde fibras nociceptivas más gruesas, así como de CGRP, (péptido relacionado con el gen de la calcitonina) y de BDNF (Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro) (61), que potencian la acción de la sustancia P conllevando todo ello a una despolarización prolongada de la membrana postsináptica (62). El incremento en la excitabilidad de las neuronas medulares se debe también a la liberación, desde la terminación presináptica de los aferentes primarios hiperexcitados, de otra serie de sustancias tales como prostaglandinas, óxido nítrico, colecistokina (CCK), y péptido intestinal vasoactivo (VIP)).

Esta fase de hiperexcitabilidad espinal se establece con prontitud aunque es poco duradera si no hay persistencia de la hiperestimulación periférica; sin embargo, si dicho estado se mantiene y la frecuencia de estímulos nociceptivos que llegan a la medula es superior a uno por segundo, puede presentarse el fenómeno conocido como "sensibilización uso-dependiente" (o "wind-up") caracterizado por un incremento progresivo de la respuesta para cada entrada subsiguiente, lo que se manifiesta en la clínica por el aumento de la intensidad del dolor tras la repetición del mismo estímulo.

Después de la lesión nerviosa, surgen a más largo plazo otras alteraciones a nivel molecular, referidas a la transcripción de genes y síntesis de nuevas proteínas; estas alteraciones son responsables, seguramente, de la persistencia del dolor aun después de resueltos los trastornos periféricos. En efecto, la elevación tan importante de los niveles de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular, puede originar la génesis de una serie de segundos y terceros mensajeros intracelulares, (fundamentalmente proteincinasas activadas por mitógenos), que promueven transformaciones importantes en estas neuronas nociceptivas, tales como la fosforilización de los propios receptores NMDA que incrementan así, de forma rápida, su eficiencia para el transporte de  $\text{Ca}^{2+}$  (63,64). La expresión de nuevos receptores AMPA en la superficie de estas neuronas o la misma fosforilización de canales de K provoca una disminución de la corriente del mismo hacia el exterior de la célula, factores ambos, determinantes del incremento de la

excitabilidad de la membrana, (65,66). La activación de la proteincinasa C (PKC) contribuye al incremento de la excitabilidad de las neuronas nociceptivas reduciendo el bloqueo por  $\text{Mg}^{2+}$  de los receptores NMDA, así como atenuando la transmisión inhibitoria de la sensación dolorosa mediada por GABA y glicina (67,68).

Junto a las citadas alteraciones en las propias neuronas de la vía nociceptiva, se producen otras de carácter estructural que conforman una reorganización sináptica del asta posterior de la medula, conducente a una facilitación de la transmisión interneuronal de los impulsos dolorosos a este nivel. En tal sentido es preciso señalar que cuando se produce una lesión nerviosa, que conlleva una degeneración de algunos aferentes nociceptivos, las fibras mielinizadas de tipo Ab, que normalmente llegan hasta las neuronas situadas en láminas profundas del asta posterior, emiten terminaciones que alcanzan a las neuronas de segundo orden situadas en las capas más superficiales del asta posterior (69) y en consecuencia los estímulos inocuos que se transmiten por estas fibras, se introducen en la vía nociceptiva convirtiéndose en dolorosos. Estas fibras mielínicas experimentan además cambios fenotípicos que dan lugar a la producción de sustancia P y péptido intestinal vasoactivo (VIP), cambios que junto a los anteriores justifican el por qué, tras la activación de mecanorreceptores de bajo umbral, pertenecientes a fibras de este tipo, se desencadena una respuesta dolorosa por estímulos que normalmente no causan dolor, como expresión clínica particular del dolor neuropático (70).

En el aumento de la sensibilidad de las neuronas nociceptivas medulares contribuyen otras alteraciones celulares. Así se ha comprobado que tras lesiones nerviosas experimentales se origina una activación de la microglia, lo que comporta un incremento en la liberación de varios inmunoneuromoduladores, citocinas y quimocinas, de carácter proinflamatorio que, como antes hemos señalado, contribuirían al incremento de la excitabilidad neuronal (71); así mismo, la activación de células gliales podría provocar la muerte neuronal por el incremento en la producción de citocinas proapoptóticas, como el factor de necrosis tumoral, y/o por la disminución en la recaptación de glutamato (72).

El aumento del "trafico" de señales dolorosas observado en las neuronas del asta posterior de la medula puede deberse también a un fallo en los mecanismos de control que operan a este nivel. A este respecto, se conoce el papel inhibitorio que ejercen interneuronas de tipo gabaérgico y, también, es un hecho demostrado que en animales a los que se produjo una lesión parcial de un nervio periférico se produce apoptosis en estas células ubicadas en las capas superficiales de la medula (73). Por otra parte, se ha observado que, en las lesiones periféricas de las fibras C, disminuyen los niveles extracelulares de GABA en estas interneuronas espinales (74). En relación con estos hechos se ha referido que previniendo la muerte celular de estas interneuronas, se atenúa la hiperalgesia térmica y mecánica (75). Mas recientemente se ha propuesto un mecanismo alternativo de pérdida de la función inhibitoria por GABA tras una lesión nerviosa, consistente en una reducción en la expresión de canales transportadores de potasio (KCC2) ubicados en la membrana de neuronas de la lamina I del asta posterior, lo que alteraría el gradiente aniónico al aumentar la concentración de cloro intracelular, situación que daría lugar a que el GABA invirtiera su acción y se comportara, paradójicamente, como un aminoácido excitador (76).

**Alteraciones supraespinales.** La investigación animal acerca de los mecanismos supraespinales que intervienen en el dolor neuropático es menos abundante que la referida a los que operan a nivel periférico y espinal; no obstante, ofrece también datos de interés que conjugados con los obtenidos en la investigación humana, indican la participación importante de distintas estructuras cerebrales en la producción de este tipo de dolor. Así, en experimentos con animales, se ha descrito la afectación del sistema de control descendente de modulación nociceptiva constituido por neuronas del tronco cerebral cuyos axones descienden hasta los núcleos del trigémino y los cordones posteriores medulares, ejerciendo un doble papel, inhibitorio y facilitador de la transmisión nociceptiva. Las lesiones nerviosas periféricas pueden afectar en un sentido u otro las funciones de este sistema. Por ejemplo, se ha observado que la inhibición tónica de dicha transmisión promovida por la activación de las vías noradrenérgicas se reduce considerablemente después de dichas

lesiones, así como el control que en el mismo sentido ejercen los sistemas espinales mediados por los opioides endógenos (77). También la función inhibitoria que, en condiciones de normalidad, desempeñan las vías serotoninérgicas, puede afectarse tras distintas neuropatías periféricas predominando, entonces, los efectos facilitadores (78). El papel de la serotonina, como neurotransmisor de este sistema descendente y su contribución en la sensibilización central y a la cronificación del dolor, ha sido ratificado con un estudio reciente en el que se demuestra que la depleción molecular de este neurotransmisor, produce una reversión de la hipersensibilidad térmica y mecánica establecidas tras la lesión de un nervio periférico en ratas (79). Estos hechos experimentales también sirven para explicar la eficacia terapéutica de los fármacos antidepressivos inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina.

En algunas estructuras cerebrales, como la región rostroventrolateral del bulbo raquídeo (RVM), se han descrito alteraciones que, seguramente, juegan un papel importante en el mantenimiento del síndrome neuropático durante semanas o meses; al respecto se sabe que los impulsos que en número e intensidad exagerados ascienden hasta aquí desde la zona hiperexcitable de la medula espinal, inducen cambios en alguna de sus neuronas (posiblemente las llamadas "células-on"), que consisten esencialmente en una activación local de receptores para colecistocinina (CCK), lo cual provocaría la génesis de impulsos descendentes facilitadores de la transmisión dolorosa medular, cerrándose así un circuito de retroalimentación positiva que acentuaría mas aún la hiperalgesia (80). Esta actividad facilitatoria descendente no intervendría en el desarrollo inicial de la alodinia, pero si en su mantenimiento (81). Los influjos bulboespinales son igualmente capaces de activar las neuronas simpáticas postsinápticas contribuyendo ello al mantenimiento del dolor neuropático (82).

En otras investigaciones se ha reportado un incremento de la sensibilidad en neuronas del tálamo y cortex somatosensorial tras lesión de nervios periféricos. Así, se ha constatado que en distintas neuropatías periféricas provocadas, bien por ligadura parcial de un nervio periférico o por lesión espinal en roedores, se produce una hiperexcitabilidad celular que conduce a un aumento de la

actividad espontánea en neuronas talámicas somatosensoriales y a un incremento de la respuesta evocada por estímulos periféricos (83, 84). Por otra parte, en otro estudio realizado en ratas con neuropatía diabética inducida por estreptozotina se revela que, además del incremento en la excitabilidad neuronal a estímulos periféricos, se produce una expansión del área de neuronas receptoras en el tálamo (85). Otras investigaciones llevadas a cabo en animales a los que se les practicó rizotomía, han puesto de manifiesto que en los núcleos somatosensoriales laterales y medios, también se origina una actividad neuronal anormal expresada por la presentación, en los registros electrofisiológicos, de descargas de potenciales de acción de alta frecuencia (86).

La investigación de los mecanismos patogénicos que intervienen en la producción del dolor neuropático a nivel del SNC en el hombre está menos desarrollada que la efectuada con animales, como consecuencia, sin duda, de las limitaciones metodológicas que entraña la experimentación a dicho nivel en humanos. Sin embargo, algunos estudios recientes, empleando técnicas de neuroimagen funcional, tales como la Tomografía por emisión de positrones (PET), la Resonancia magnética funcional (fMRI) ó la Espectroscopia de resonancia magnética, han aportado un mejor conocimiento de las alteraciones morfológicas y funcionales que se producen en el SNC en relación a este tipo de dolor. Así, utilizando la primera de las técnicas citadas, se observó que en el tálamo contralateral al dolor neuropático se reduce la perfusión sanguínea así como el metabolismo glucídico, revelando todo ello una disminución de la actividad neuronal en este lugar, contrariamente a lo que ocurre en otras zonas como la ínsula o el cortex cingulado anterior (87). Por otra parte los estudios con fMRI han revelado que, en pacientes con dolor por neuropatía diabética, se produce un incremento en la actividad sináptica entre neuronas del tálamo y otras localizadas en áreas cerebrales anejas (88). Con este método de estudio se ha podido comprobar también como el fenómeno de la alodinia se acompaña de una reorganización cortical, estableciéndose una red de interconexión entre áreas nociceptivas, motoras y cognitivas (89). Algunos de estos métodos de neuroimagen también permiten detectar cambios en la neuroquímica cerebral. Así, mediante espectroscopia de resonancia magnética se ha podido cuantificar el

descenso en los niveles de un marcador de la integridad neuronal, el N-acetilaspártato, en el tálamo contralateral de pacientes con dolor neuropático de distinta etiología (90), interpretándose este hallazgo como la expresión de una actividad neuronal reducida o una degeneración de estas células nerviosas. Por otra parte los estudios con PET, utilizando ligandos específicos del sistema opioide, han permitido conocer que existe una disminución en la fijación de los mismos en distintas áreas cerebrales como el tálamo, ínsula o cortex prefrontal medio, en pacientes con neuralgia del trigémino (91), pudiéndose atribuir este fenómeno a una disminución del número de receptores ó a una menor afinidad de los mismos para los citados ligandos.

### 3. Conclusión

El dolor neuropático es el reflejo de una mala adaptación del sistema nervioso a lesiones o enfermedades del sistema somatosensorial periférico o central, lo cual da lugar a múltiples alteraciones estructurales y funcionales en el mismo. Estos cambios se traducen, esencialmente, en un incremento de la excitabilidad o de la sensibilidad de las neuronas que se integran en la vía nociceptiva. Los mecanismos por los cuales se llega a este estado son variados y complejos y han sido objeto de numerosas investigaciones con la finalidad de identificarlos mejor y de esta manera hacer una terapéutica analgésica más específica. Los estudios utilizando modelos de dolor neuropático en animales han proporcionado datos que nos aproximan al conocimiento de los mecanismos por los que se producen tales alteraciones; no obstante, tales datos siempre hay que aplicarlos con reserva cuando con ellos se quiere hacer una interpretación de lo que sucede en el dolor neuropático en el hombre y a modo de ejemplo puede servir la discrepancia observada acerca de la eficacia analgésica de un antagonista de receptores de sustancia P, comprobada en animales y ausente en el hombre. (92). Indudablemente, las características específicas de la sensación dolorosa en el hombre, difícilmente puede homologarse con las del dolor provocado en animales. Es preciso tener en cuenta, además, que una misma manifestación dolorosa puede ser desencadenada por varios mecanismos. Así, por ejemplo, en el dolor neuropático de origen periférico la alodinia al frío puede ser causada por una pérdida desproporcionada de fibras Ad y/o por una hipersensibilización de receptores al frío (93).

Sin embargo esta misma manifestación dolorosa al frío no puede explicarse por el mismo mecanismo en el dolor neuropático central. La posibilidad de que una manifestación clínica de dolor neuropático se produzca por varios mecanismos puede explicar también que fármacos distintos con diferentes acciones farmacológicas, puedan producir de forma independiente un alivio del mismo. Así las crisis de dolor paroxístico están relacionadas con una actividad anormal de los canales de Na en fibras periféricas y en consecuencia deben responder, y lo hacen de forma favorable, a sustancias bloqueantes de los canales sódicos. Sin embargo, esta misma manifestación dolorosa cuando surge en pacientes con dolor por desafrenciación, en donde se implica un mecanismo de producción central, tales fármacos suelen ser ineficaces y en cambio pueden aliviarse los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de la recaptación de serotonina. Por otro lado, hay que considerar que el sistema nociceptivo es un sistema dinámico y por ello, los acontecimientos neurobiológicos pueden variar con el tiempo. Así, la sensibilización central iniciada por el aumento de excitabilidad de los nociceptores, al cabo del tiempo puede hacerse independiente de estas entradas periféricas (94). Un hecho irrefutable en la clínica es la variabilidad que se observa respecto en la sensibilidad a los estímulos dolorosos de unos individuos a otros, en el riesgo distinto de desarrollar dolor crónico ante las mismas lesiones y en la diferente respuesta a la medicación analgésica ante un dolor con parecidas características. Esta variabilidad en la presentación del dolor neuropático tiene, sin duda, una base genética. La síntesis de proteínas que conforman unas, canales y receptores de membrana y otras, de carácter enzimático. Algunas alteraciones genéticas, pueden promover cambios en las estructuras moleculares citadas y en consecuencia determinan la presentación de una particular sintomatología dolorosa; otras, dan lugar a cambios de carácter enzimático, determinantes de polimorfismos en la biodegradación de los fármacos, condicionando así la desigualdad en el efecto analgésico de los mismos. Por ello, una parte de las investigaciones futuras deberán ir dirigidas a definir la influencia del genotipo individual en el desarrollo de este tipo de dolor y en la respuesta al tratamiento. También se deberá avanzar para identificar y caracterizar mejor los mecanismos moleculares (canales iónicos, enzimas, transcriptores de genes) que desencadenan la sintomatología específica en cada paciente, como dianas más precisas para su terapéutica.

## Referencias

1. Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain: Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. In: Merskey H, Bogduk N editors. Classification of chronic pain. Seattle: IAPS press, 1994; pag 180-1.
2. Treede R D, Jensen T S, Campbell J N, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008; 18:1630-5.
3. Taylor RS. Epidemiology of refractory neuropathic pain. *Pain Practice* 2006; 6:22-26
4. Torrance N, Smith B H, Bennett MI, Lee AJ. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. *J Pain* 2006; 7:281-9.
5. Wall PD, Devor M. Sensory afferent impulses originate from dorsal root ganglion as well as from the periphery in normal and nerve ligate rats. *Pain* 1983; 17:321-39.
6. Nyström BB., Hagbarth KE. Microelectrode recordings from transected nerves in amputees with phantom limb pain. *Neurosci Lett* 1981; 27:211-6.
7. Campbell JN, Raja SN, Meyer RA, Mackinnon SE. Myelinated afferents signal the hyperalgesia associated with nerve injury. *Pain* 1988; 32:89-94.
8. Yoon YW, Na HS, Cheng JM. Contributions of injured and intact afferents to neuropathic pain in an experimental rat model. *Pain* 1996; 64:27-36.
9. Wu G, Ringkamp M, Hartke T, Murinson B, Campbell J, Griffin J, et al. Early onset of spontaneous activity in uninjured C-fiber nociceptors after injury to neighboring nerve fibers. *J Neurosci* 2001; 21:RC140.
10. Costigan M, Scholz J, Woolf C. Neuropathic pain: A maladaptive response of the nervous system to damage. *Annu Rev Neurosci* 2009; 32:1-32.
11. Austin PJ, Moalem-Taylor GG. The neuro-immune balance in neuropathic pain: Involvement of inflammatory immune cells, immune-like glial cells and cytokines. *J Neuroimmunol* 2010; 229:26-50.
12. de Jonge R, van Schaik I, Vreijling JP, Troost D, Baas F. Expression of complement components in the peripheral nervous system. *Hum Mol Gene* 2004;13:295-302
13. Sommer C, Kress M. Recent findings on how proinflammatory cytokines cause pain: Peripheral mechanisms in inflammatory and neuropathic hyperalgesia. *Neurosci Lett* 2004; 361:184-7.
14. Nathan C. Neutrophils and immunity: Challenges and opportunities. *Nature reviews. Immunology* 2006; 6:173-82.
15. Lindholm D, Heumann R, Meyer M, Thoenen H. Interleukin-1 regulates synthesis of nerve growth factor in non-neuronal cells of rat sciatic nerve. *Nature* 1987;330:658-9
16. Hammarberg H, Piehl F, Cullheim S, Fjell J, Hökfelt T, Fried K. GDNF mRNA in Schwann cells and DRG

satellite cells after chronic sciatic nerve injury. *Neuroreport* 1996;7:857-60.

17. Reichert F, Rotshenker S. The cytokine network of wallerian degeneration: Tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1alpha, and interleukin-1beta. *J Neurosci* 2002; 22:3052-60.

18. Mosmann TR, Sad S. The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more. *Immunol Today* 1996; 17:138-46.

19. Labuz D, Schreiter A, Schmidt Y, Brack A, Machelska H. T lymphocytes containing beta-endorphin ameliorate mechanical hypersensitivity following nerve injury. *Brain Behav Immun* 2010; 24:1045-53.

20. Hu P, McLachlan EM. Macrophage and lymphocyte invasion of dorsal root ganglia after peripheral nerve lesions in the rat. *Neurosci* 2002; 112:23-38.

21. Zhang JM, Li H, Liu B, Brull SJ. Acute topical application of tumor necrosis factor alpha evokes protein kinase A-dependent responses in rat sensory neurons. *J Neurophysiol* 2002; 88:1387-92.

22. Ozaktay AC, Kallakury S, Takebayashi T, cavanaugh JM, Asik I, DeLeo JA et al. Effects of interleukina-1 beta, interleukina-6, and tumor necrosis factor on sensitivity of dorsal root ganglion and peripheral receptive fields in rats. *Eur Spine J* 2006; 15: 1529-37.

23. Homma Y, Brull SJ, Zhan JM. A comparison of chronic pain behavior following local application of tumor necrosis factor alpha to the normal and mechanically compressed lumbar ganglion in the rat. *Pain*, 2002; 95:239-46.

24. Ledebner A, Gamanos M, Lai W, Martin D, mair SF, Watkins LR, Quan N. Involvement of spinal cord nuclear factor activation in rat models of proinflammatory cytokine-mediated pain facilitation. *Eur J Neurosci* 2005; 22: 1977-86.

25. Czeschik JC, Hagenacker T, Schafers M, Busselberg D. TNF-alpha differentially modulates ion channels of nociceptive neurons. *Neurosci Lett* 2008; 434: 293-8.

26. Wu G, Ringkamp M, Hartke TV, Murinson B, Campbell JN, Griffin JW et al. Early onset of spontaneous activity in uninjured C-fiber nociceptors after injury to neighboring nerve fibers. *J Neurosci* 2001; 21:RC140.

27. Wild K, Bian D, Zhu D, Davis J, Bannon AW, Zhang TJ et al. Antibodies to nerve growth factor reverse established tactile allodynia in rodent models of neuropathic pain without tolerance. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 322:282-7.

28. Liu I, Yang Tm, Liedtke W, Simon SA. Chronic IL-1beta signaling potentiates voltage-dependent sodium currents in trigeminal nociceptive neurons. *J Neurophysiol* 2006; 95: 1478-90

29. Desson SE, Ferguson AV. Interleukin 1-beta modulates rat subfornical organ neurons as result of activation of a non-selective cationic conductance. *J Physiol* 2003; 550: 113-22.

30. Noguchi, K, Kawai, Y, Fukuoka, Senba, E, Miki, K. Substance P induced by peripheral nerve injury in primary afferent sensory neurons and its effect on dorsal

column nucleus neurons. *J Neurosci* 1995; 5: 7633-43.

31. Malcangio M, Ramer MS, Jones MG, McMahon SB. Abnormal substance P release from the spinal cord following injury to primary sensory neurons. *Eur J Neurosci* 2000; 12:397-9.

32. Ma W, Ramer MS, Bisby MA. Increased calcitonin gene-related peptide immunoreactivity in gracile nucleus after partial sciatic nerve injury: Age-dependent and originating from spared sensory neurons. *Exp Neurol*. 1999; 159:459-73.

33. Michael GJ, Averill S, Shortland PJ, Yan Q, Priestley JV. Axotomy results in major changes in BDNF expression by dorsal root ganglion cells: BDNF expression in large trkB and trkC cells, in pericellular baskets, and in projections to deep dorsal horn and dorsal column nuclei. *Eur J Neurosci*. 1999; 11:3539-51.

34. Devor M, Schonfeld D, Seltzer Z, Wall PD. Two modes of cutaneous reinnervation following peripheral nerve injury. *J Comp Neurol* 1979; 185: 211-20.

35. Ro L, Chen S, Tang LM, Chang HS. Local application of anti-NGF blocks the collateral sprouting in rats following chronic constriction injury of the sciatic nerve. *Neurosci Lett* 1996; 218: 87-90.

36. Chung K, Lee B, Yoon Y, Chung J M. Sympathetic sprouting in the dorsal root ganglia of the injured peripheral nerve in a rat neuropathic pain model. *J Comp Neurol*. 1996; 376:241-52.

37. Lin E, Horasek S, Agarwal S, Wu CL, Christopher L, Raja S. Local administration of norepinephrine in the stump evokes dose-dependent pain in amputees. *Clin J Pain* 2006; 22: 482-6.

38. Neil A, Attal N, Guilbaud G. Effects of guanethidine on sensitization to natural stimuli and self-mutilating behaviour in rats with a peripheral neuropathy. *Brain Res* 1991; 565:237-46.

39. Choi B, Rowbotham MC. Effect of adrenergic receptor activation on post-herpetic neuralgia pain and sensory disturbances. *Pain* 1997; 69:55-63.

40. Devor, M. Sodium channels and mechanism of neuropathic pain. *J Pain* 2006; 7(Suppl 1): S3-S12.

41. Amir R, Kocsis JD, Devor M. Multiple interacting sites of ectopic spike electrogenesis in primary sensory neurons. *J Neurosci* 2005; 25: 2576-85.

42. Word JN, Boorman JP, Okuse K, Baker MD. Voltage-gated sodium channels and pathways. *J Neurobiol* 2004; 61: 55-71

43. Meier TT, Wasner GG, Faust MM, Kuntzer TT, Ochsner FF, Hueppe MM, et al. Efficacy of lidocaine patch 5% in the treatment of focal peripheral neuropathic pain syndromes: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 2003;106:151-8

44. Cummins TR, Dib-Hajj SD, Waxman SG. Electrophysiological properties of mutant Nav1.7 sodium channels in a painful inherited neuropathy. *J Neurosci* 2004; 24: 8232-6.

45. Cox JJ, Reimann FF, Nicholas AK, Thornton GG, Roberts EE, Springell KK, et al. An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience

pain. *Nature* 2006; 444: 894-8.

46. McGivern JG. Targeting N-type and T-type calcium channels for the treatment of pain. *Drug Discov Today* 2006; 11:245-53

47. Boroujerdi A, Kim HK, Lyu YS, Kim DS, Figueroa KW, Chung JM et al. Injury discharges regulate calcium channel  $\alpha 2\delta 1$  subunit upregulation in the dorsal horn that contributes to initiation of neuropathic pain. *Pain* 2008; 139:358-66.

48. Chaplan SR, Guo HQ, Lee DH, Luo L, Liu C, Kuei C, et al. Neuronal hyperpolarization-activated pacemaker channels drive neuropathic pain. *J Neurosci* 2003; 23: 1169-78.

49. Emery EC, Young GT, Berrocoso EM, Chen L, McNaughton PA. HCN2 ion channels play a central role in inflammatory and neuropathic pain. *Science* 2011; 333: 1462-6.

50. Baron R. Capsaicin and nociception: From basic mechanisms to novel drugs. *Lancet* 2000; 356: 785-7.

51. Hudson LJ, Bevan S, Wotherspoon G, Gentry C, Fox A, Winter J. VR1 protein expression increases in undamaged DRG neurons after partial nerve injury. *Eur J Neurosci*. 2001; 13:2105-14.

52. Hong S, Wiley JW. Early painful diabetic neuropathy is associated with differential changes in the expression and function of vanilloid receptor 1. *J Biol Chem* 2005; 280:618-27.

53. Caterine MJ, Leffler A, Malmberg AB, Martin WJ, Trafton J, Petersen-Zeitz KR et al. Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. *Science* 2000; 288: 306-13.

54. Wasner G, Schattschneider J, Binder A, Baron R. Topical mentol- a human model for cold pain by activation and sensitization of C nociceptors. *Brain* 2004; 127: 1159-71.

55. Devor M. Centralización, central sensitization and neuropathic pain. Focus on "sciatic chronic constriction injury produces cell-type-specific changes in the electrophysiological properties of rat substantia gelatinosa neurons". *J Neurophysiol* 2006; 96:522-3.

56. Antal M, Fukazawa Y, Eordogh M, Muszil D, Molnar E, Itakura M, Takahashi M, Shigemoto R. Numbers, densities, and colocalization of AMPA- and NMDA-type glutamate receptors at the individual synapses in the superficial spinal dorsal horn of rats. *J Neurosci* 2008; 28: 9692-701.

57. Afrah AW, Fiska A, Gjerstad J, Gustafsson H, Tjolsen A, Olgart L, Stiller CO, Hole K, Brodin E. Spinal substance P release in vivo during induction of long-term potentiation in dorsal horn neurons. *Pain* 2002; 96: 49-55.

58. Wolf CJ, Thompson SW. The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation: Implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity status. *Pain* 1991; 44:293-9)

59. Mayer ML, Westbrook GL, Guthrie PB. Voltage-dependent block by  $Mg^{2+}$  of NMDA responses in

spinal cord neurons. *Nature* 1984; 309: 261-3

60. Luo C, Seeburg PH, Sprengel R, Kuner R. Activity-dependent potentiation of calcium signals in spinal sensory networks in inflammatory pain status. *Pain* 2008; 140: 358-67.

61. Sun RQ, Lawand NB, Willis WD. The role of calcitonin gene related peptide (CGRP) in the generation and maintenance of mechanical allodynia and hyperalgesia in rats after intradermal injection of capsaicin. *Pain* 2003; 104:201-8.

62. Slack SE, Pezet S, McMahon SB, Thompson SW, Malcangio M. Brain-derived neurotrophic factor induces NMDA receptor subunit one phosphorylation via ERK and PKC in the rat spinal cord. *Eur J Neurosci* 2004; 20: 1769-78.

63. Leonard AS, Hell JW. Cyclic AMP-dependent protein kinase and protein kinase C phosphorylate N-methyl-D aspartate receptors at different sites. *J Biol Chem*. 1997; 272: 12107-15.

64. Ultenius C, Linderoth B, Meyerson BA, Tallin J. Spinal NMDA receptor phosphorylation correlates with the presence of neuropathic signs following peripheral nerve injury. *Neurosci Lett* 2006; 399:85-90.

65. Galan A, Laird JM, Cervero F. In vivo recruitment by pain stimuli of AMPA receptor subunits to the plasma membrane of spinal cord neurons. *Pain* 2004; 112:315-23.

66. Hu HJ, Gerdau RW. ERK integrates PKA and PKC signaling in superficial dorsal horn neurons: Modulation of neuronal excitability. *J Neurophysiol* 2003; 90: 1680-8.

67. Chen L, Huang LY. Protein kinase C reduce  $Mg^{2+}$  block of NMDA-receptor channels as a mechanism of modulation. *Nature* 1992; 356:521-3.

68. Ling Q, Peng YB, Willis WD. Inhibition of primate spino-thalamic tract neurons by spinal glycine and GABA is reduced during central sensitization. *J Neurophysiol* 1996; 76: 1005-14.

69. Lekan HA, Carlton SM, Coggeshall RE. Sprouting of A beta fibers into lamina II of the rat dorsal horn in peripheral neuropathy. *Neurosci Lett* 1996; 208: 147-50.

70. Wordbury CJ, Kullmann FA, McIlwrath SI, Koeber HR. Identity of myelinated sensory neurons projecting to nociceptive laminae following nerve injury in adult mice. *J Comp Neurol* 2008; 508: 500-9.

71. Watkins LR, Milligan ED, Maier SF. Glial activation: A driving force for pathological pain. *Trends Neurosci* 2001; 24: 450-5.

72. Tilleus S, Hermans E. Neuroinflammation and regulation of glial glutamate uptake in neurological disorders. *J Neurosci Res* 2007; 85:2059-70.

73. Moore KA, Cono T, Karchewski LA, Scholz J, Baba H, Wolf CJ. Partial peripheral nerve injury promotes a selective loss of GABAergic inhibition in the superficial dorsal horn of the spinal cord. *J Neurosci* 2002; 22:6724-31.

74. Castro-Lopes JM, Tavares I, Coimbra A. GABA decrease in the spinal cord dorsal horn after

peripheral neurectomy. *Brain Res* 1993; 620:287-91.

75. Scholz J, Broom DC, Youn DH, Mills CD, Kohno T, Suter MR, Moore KA, Decosterd I, Coggeshall RE, Wolf CJ. Blocking caspase activity prevents transsynaptic neuronal apoptosis and the loss of inhibition in lamina II of the dorsal peripheral nerve injury. *J Neurosci* 2005; 25: 7317-23.

76. Coull JA, Beggs S, Boudreau D, Biovin D, Tsuda M, Inoue K, Gravel C, Salter MW, De Koninck Y. Transsynaptic shift in anion gradient in spinal lamina I neurons as a mechanism of neuropathic pain. *Nature* 2003; 424: 938-42.

77. Zimmermann M. Pathobiology of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol* 2001; 429:23-37)

78. Suzuki R, Rygh LG, Dickenson AH. Bad news from de brain: Descending 5-HT pathways that control spinal pain processing. *Trends Pharmacol Sci* 2004; 25: 613-7.

79. Wei F, Dubner R, Zou S, Ren K, Bai G, Wei D, Guo W. Molecular depletion of descending serotonin unmasks its novel facilitatory role in the development of persistent pain. *J Neurosci* 2010; 30: 8264-36.

80. Vanegas H, Schabible HG. Descending control of persistent pain: inhibitory or facilitatory? *Brain Res Rev* 2004; 46: 295-309.

81. McMahon SB, Wall PD. Descending excitation and inhibition of spinal cord lamina I projection neurons. *J Neurophysiol* 1988; 59: 1204-19.

82. Johnson RD, Hubscher CH. Brainstem microstimulation activates sympathetic fibers in pudendal nerve motor branch. *Neuroreport* 2000; 11:379-82.

83. Guilbaut G, Benoist JM, Jazat F, Gautron M. Neuronal responsiveness in the ventrodorsal thalamic complex of rats with an experimental peripheral mononeuropathy. *J Neurophysiol* 1990; 64: 1537-54.

84. Gerke MB, Duggan AW, Xu L, Siddall PJ. Thalamic neuronal activity in rats with mechanical allodynia following contusive spinal cord injury. *Neuroscience*. 2003; 117:715-22

85. Fischer TZ, Tan AM, Waxman SG. Thalamic neuron hyperexcitability and enlarged receptive fields in the STZ model of diabetic pain. *Brain Res* 2009; 1268: 154-61.

86. Vaculin S, Franek M, Rokyta R. Dorsal rhizotomy changes the spontaneous neuronal activity of nuclei in the medial thalamus. *Physiol Res* 2000; 49: 279-83.

87. Idarola, MJ, Max MB, Berman KF, Byas-Smith MG, Coghill RC, Gracely RH, Bennett GJ. Unilateral decrease in thalamic activity observed with positron emission tomography in patients with chronic neuropathic pain. *Pain* 1995; 63: 55-64.

88. Cauda F, Sacco K, Cocito D, D'Agata F, Gemianini GC, Canavero S. Altered resting state in diabetic neuropathic pain. *Plos ONE* 2009; 4:e4542.

89. Maihofner C, Handwerker HO, Birklein F. Functional imaging of allodynia in complex regional pain syndrome. *Neurology* 2006; 66: 711-7.

90. Fukui S, Matsuno M, Inubushi T, Nosaka S. N-Acetylaspartate concentrations in the thalami of neuropathic pain patients and healthy comparison subjects measured with (1)H-MRS. *Magn Reson Imaging* 2006; 24: 75-79.

91. Sprenger T, Henricksen G, Valet M, Plazter S, Berthele A, Tolle TR. Positron emission tomography in pain research. From the structure to the activity of the opiate receptor system. *Schmerz*. 2007; 21: 503-13.

92. Hill R. NK1 (substance P) receptor antagonist- why are they not analgesic in human? *Trends Pharmacol Sci* 2000; 21: 244-46.

93. Jorum E, Warncke T, Stubhaug A. Cold allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: the effect of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist ketamine--a double-blind, cross-over comparison with alfentanil and placebo. *Pain* 2003; 101. 229-35.

94. Terence J, Coderre TJ, Katz J. Peripheral and central hyperexcitability: Differential signs and symptoms in persistent pain. *Behav Brain Sci* 1997; 20:404-19