

Rev. Soc. Esp. Dolor
5: 312-327; 2006

Fisiopatología y tratamiento del dolor neuropático: avances más recientes.

R. A. Cruciani¹, M. J. Nieto²

Cruciani R. A., Nieto M. J.

Physiopathology and treatment of neuropathic pain: recent developments.

SUMMARY

The underlying pathogenesis of neuropathic pain is very complex and despite the current pharmacological and non-pharmacological advances of recent years it continues to be an important reason for suffering in patients with chronic pain. Its complexity, variation in presentation and the lack of specific diagnostic tools may result in poor management of these patients. Although some patients experience improvement of their symptoms with the current available treatments it is a fact that a vast majority remains disabled and suffers of depression requiring a multidisciplinary approach. In the last few years it has been significant progress in the understanding of the underlying mechanisms of this type

of pain raising hope for new and more effective treatments in the near future.

Key words: Neuropathic pain, multidisciplinary blockades, anticonvulsants, antidepressants, opioids.

RESUMEN

El dolor de origen neuropático es muy complejo, y a pesar de los avances farmacológicos y no farmacológicos de los últimos años continúa siendo una causa de sufrimiento importante en pacientes con dolor crónico. Su complejidad, variación en su presentación y falta de estudios diagnósticos precisos, en muchos casos inducen un mal tratamiento del paciente. Si bien hay un gran número de pacientes que experimentan mejoría con diversos tratamientos, hay también una cantidad considerable de ellos que permanecen discapacitados y sufren de depresión, requiriendo un enfoque multidisciplinario. En los últimos años se ha logrado comprender más los mecanismos subyacentes de estos síndromes, lo que eventualmente permitirá el desarrollo de estrategias más efectivas para su tratamiento. © Sociedad Española del Dolor. Publicado por la SED.

Palabras clave: Dolor neuropático, multidisciplinariedad, bloqueos, anticonvulsivos, antidepresivos, opioides.

¹ MD, PhD.

Director, División de Investigación
Departamento de Medicina del Dolor y Cuidados Paliativos
Centro Médico Beth Israel, Nueva York, NY.

Profesor Asistente, Departamentos de Neurología y Anestesiología

Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY.

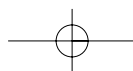
² MD.

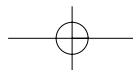
Departamento de Medicina del Dolor y Cuidados Paliativos
Centro Médico Beth Israel, Nueva York, NY. U.S.A.

Recibido: 21/12/05
Aceptado: 15/01/06

INTRODUCCIÓN

Inyecciones epidurales, bloqueos de nervios periféricos, bloqueos de ganglios o cadenas simpáticas, infiltraciones en articulaciones y otros procedimientos son herramientas muy efectivas en el tratamiento del dolor agudo; en cambio, el paciente con dolor crónico requiere una estrategia multidisciplinaria.





Son varias las disciplinas que desde diferentes perspectivas pueden beneficiar al paciente con dolor crónico (ej. anestesiología, neurología, rehabilitación, medicina interna y psiquiatría), pero, sin embargo, en USA, debido a la reducción drástica en el reintegro de servicios de prestación, un gran número de especialistas se dedican exclusivamente a hacer procedimientos y se han alejado de la farmacología, poniendo en compromiso las bases del tratamiento multimodal. Más aún, aunque tradicionalmente los anestesiólogos han tenido la exclusividad en el área de procedimientos, recientemente, debido a estos cambios, se les han sumado un gran número de fisiatras y neurólogos, particularmente para intervenciones como inyecciones epidurales e infiltraciones intraarticulares. Bajo esta visión más pragmática, el paciente que no mejora con este tipo de intervenciones es referido a otros centros, para evitar acumulación de pacientes que requieran tratamiento prolongado farmacológico. Este enfoque, en gran parte forzado por la nueva realidad económica en el área de la salud, si bien permite a ciertas prácticas mantenerse económicamente competitivas, resulta en un manejo subóptimo del paciente con dolor crónico. Con ánimo de volver a las bases, en esta revisión abordaremos ciertos temas farmacológicos de gran importancia en el tratamiento del paciente con dolor crónico de origen neuropático.

El tratamiento del paciente con dolor crónico con componente neuropático representa un verdadero desafío diagnóstico y terapéutico (1). La dificultad diagnóstica se origina principalmente a la presentación del cuadro clínico. Ciertamente, el diagnóstico de distrofia simpática refleja grado IV no requiere un elaborado grado de sofisticación de parte del observador, pero es frecuente que el grado I pase inadvertido (2). La otra causa es la gran variedad de factores que participan de la fisiopatología de este fenómeno. Sin duda que un diagnóstico preciso permitirá la elección de las estrategias más adecuadas y resultará en un mayor porcentaje de respuestas positivas.

Tipos de dolor

Se han descrito tres tipos principales de dolor: nociceptivo, neuropático y psicogénico. En esta revisión nos referiremos fundamentalmente a los dos primeros, por estar más relacionados a la disciplina de los lectores.

El dolor nociceptivo es la respuesta normal del organismo a una injuria y tiene por objetivo prevenir

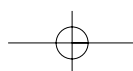
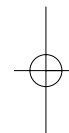
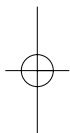
mayor daño (ej. retirar la mano de un objeto caliente luego del primer contacto). Por otro lado, dolor neuropático es una respuesta anormal e implica cambios en la fisiología de la respuesta. Se han descrito muchos tipos de dolor neuropático y no hay una clasificación que satisfaga totalmente. La más frecuentemente utilizada es la que se basa en la localización del generador del dolor, y se han descrito dos tipos:

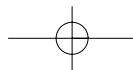
1) dolor de origen central (ej. accidente cardiovascular, esclerosis múltiple).

2) dolor de origen periférico (ej. neuropatía diabética, neuropatía inducida por agentes quimioterapéuticos). El dolor neuropático de origen periférico, con el tiempo puede desarrollar un componente central, lo cual se conoce como “centralización” y envuelve cambios plásticos en el asta posterior de la médula espinal. La distinción entre los dos es muy importante por las implicaciones terapéuticas. Ciertamente, el dolor de origen central es resistente a tratamiento (3), mientras que el periférico tiene una mejor respuesta y pronóstico.

Fisiología del dolor

El dolor nociceptivo ocurre como consecuencia de la activación de receptores específicos (“desnudos”) que no tienen protección mielínica ni estructuras adicionales especializadas y están ubicados en los tejidos (piel, músculos, dura, vísceras, articulaciones), incluyendo nervios (nervo nervorum) (4). Cuando se produce una lesión en un tejido se liberan elementos intracelulares (ej. K^+ , H^+ , ATP) (5) que activan o sensibilizan a los nociceptores exagerando la respuesta dolorosa. En adición, en presencia de una respuesta inflamatoria se activan mastocitos, los cuales liberan sustancias vasoactivas como histamina y sustancia P, que sensibilizan aún más a los nociceptores. El aumento de la magnitud de la respuesta a un estímulo doloroso se llama hiperalgesia, mientras que la disminución del umbral para que se produzca un impulso doloroso se conoce como hiperpatía (Tabla I). La activación de los nociceptores genera potenciales de acción que se propagan centripetamente hacia el cuerpo de la neurona pseudobipolar que se halla localizada en el ganglio de la raíz dorsal (GRD), para luego ser transmitidos hacia el asta posterior de la espina dorsal. El asta posterior está organizada en láminas de neuronas que reciben pro-





Hiperpatía	Aumento de la respuesta a un estímulo doloroso
Disestesias	Sensación dolorosa anormal en ausencia de estímulo (quemante, "shock eléctrico", cuchillada, ardor)
Hiperalgesia	Incremento de la percepción en la intensidad de un impulso doloroso
Hipoestesia	Reducción de la sensibilidad al tacto
Alodinia	Dolor inducido por un estímulo no doloroso (contacto con la ropa)

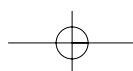
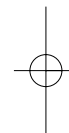
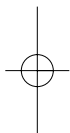
Tabla I. Definiciones de términos utilizados habitualmente en el campo del dolor neuropático.

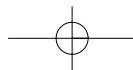
yecciones específicas de distintos tipos de fibras. Es así que las neuronas localizadas en las láminas I reciben información nociceptiva directamente mediante fibras de clase C (finas, multimodales, sin cubierta de mielina), mientras que las localizadas en láminas I y IV reciben información dolorosa directa e indirectamente mediante fibras C o A δ (gruesas, mielinizadas y específicas para estímulos mecánicos). Es en este nivel que los axones de las GRD hacen sinapsis con las neuronas de proyección. En condiciones normales la activación de un órgano por un estímulo doloroso resulta en la liberación de glutamato (6) y sustancia P, los cuales activan receptores específicos localizados en la postsinapsis. La cantidad de neurotransmisor (glutamato y sustancia P) liberada a este nivel es regulada positivamente por los neuropéptidos CGRP, CCK, VIP, SP (7,8) o negativamente por las encefalinas (9), las que se unen a receptores específicos ubicados en la pre y postsinapsis. Por lo tanto, las encefalinas no son los neurotransmisores que transmiten impulsos dolorosos, sino que modulan la respuesta. En la presinapsis las encefalinas bloquean la entrada de calcio extracelular disminuyendo su conductancia o indirectamente activando la conductancia al potasio. La entrada de calcio extracelular es necesaria para permitir que las vesículas que contienen glutamato y sustancia P se fusionen con la membrana del botón presináptico, permitiendo así su liberación a la biofase (10). El efecto sobre la postsinapsis es más complejo. La generación de un potencial de acción es el resultado de la sumatoria de pequeños cambios en el potencial de membrana, los que llevan el potencial de membrana a un valor menos negativo (ej. de -70 mV a -60), acercándolo al umbral de generación de un potencial de acción (10). Las encefalinas interfieren con la generación de estos potenciales postsinápticos miniatura y así previenen el disparo de potenciales de acción. En adición, las encefalinas alteran la permeabilidad de la membrana al potasio (haciendo su potencial de reposo más negativo), alejándola del umbral y dificultando aún

más la generación de potenciales de acción (11). Estas interneuronas liberadoras de encefalinas están reguladas por vías descendentes, las cuales normalmente están inhibidas por neuronas que contienen GABA (el neurotransmisor inhibitorio más abundante en el sistema nervioso central [SNC]) y están ubicadas en la sustancia gris periacueductal (12,13). Al producirse un estímulo doloroso se liberan endorfinas en la sustancia gris periacueductal, las cuáles inhiben a las neuronas inhibitorias (liberadoras de GABA). El resultado de esta doble inhibición es la facilitación de las vías descendentes, que eventualmente resultan en:

- 1) mayor liberación de encefalinas por las interneuronas ubicadas en el asta posterior;
- 2) disminución de la cantidad de glutamato y sustancia P en la biofase (neurotransmisores de las vías ascendentes de impulsos dolorosos);
- 3) consecuentemente, menor transmisión de impulsos dolorosos hacia el tálamo y desde éste a la corteza sensitiva. Estas vías descendentes tienen como mediadores los neurotransmisores serotonina y norepinefrina. Como estos neurotransmisores son regulados por los antidepresivos tricíclicos, los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI's) y los NSRI's (no selectivos), se ha especulado que el mecanismo analgésico (independiente del efecto antidepresivo) que presentan estos compuestos sea, al menos en parte, la desinhibición de esta vía descendente.

La unión específica del neurotransmisor al receptor ubicado en la postsinapsis (cuerpo celular de la neurona de proyección) resulta en la generación de un potencial de acción que viaja hacia el tálamo (núcleos posterior-medial-lateral [VPL] y ventro-postero-medial [VPM]), donde hace sinapsis con una tercera neurona que proyecta sobre la corteza sensi-





tiva. Una lesión en el tálamo (que involucre el VPM o VPL) puede causar dolor de origen central. Si bien esta lesión produce un síndrome que es considerado el dolor de origen central por excelencia (le syndrome thalamique descrito por Déjérine-Roussy [14] en 1906), lesiones del tallo cerebral, cápsula interna o de la subcorteza, también pueden causar dolor con este tipo de características (15). Una observación interesante es que el paciente con las vías talámicas intactas, pero con lesiones en la corteza sensitiva o de asociación, puede sentir dolor pero no puede localizarlo. Cuando se aplica un estímulo doloroso al área del cuerpo que proyecta sobre la zona de la corteza lesionada, el paciente presenta evidencia de dolor con gestos o sonidos, pero mueve el brazo en forma aleatoria sin poder reconocer el área donde el dolor se origina. Cuando las tres neuronas de la vía están intactas, el paciente puede sentir dolor y además puede localizarlo tratando de retirar el estímulo doloroso con su mano.

Fisopatología del dolor

El dolor neuropático se genera como resultado de cambios que ocurren en la transmisión normal del impulso doloroso. Estas alteraciones han sido detectadas en las terminaciones nerviosas periféricas, en el ganglio de la raíz dorsal (GRD), en el asta posterior de la espina dorsal y en la corteza somatosensorial (S1). Además de cambios en las neuronas afectadas, se observan modificaciones en las propiedades eléctricas de las neuronas normales remanentes. El aumento en la expresión de factores de crecimiento neural, citokinas y sus receptores producen actividad espontánea de estas neuronas, convirtiéndolas en posibles blancos de novedosas herramientas farmacológicas. Un ejemplo es NGF, el que regula la expresión de sustancia P. Inactivación de NGF, BDNF y T-3 reduce el desarrollo de alodinia mecánica en modelos animales.

Síndromes con dolor neuropático.

A. Síndrome doloroso regional complejo (SDRC)

Este síndrome se puede dividir en dos tipos:

Tipo I: Característicamente causado por trauma o inmovilización de un miembro y corresponde a lo que antes se llamaba distrofia simpática refle-

ja, descrita inicialmente en Alemania por Wolf (16) (1877) en pacientes con dolor crónico y alteraciones vasomotoras.

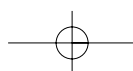
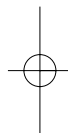
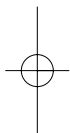
Tipo II: Este síndrome, descrito primeramente por Paget (17) en 1864 en heridos de la Guerra Civil (USA) y bautizado causalgia en 1867 por Mitchel (18), es similar en su presentación pero causado por lesiones de estructuras nerviosas.

Estos dos síndromes tienen las siguientes características en común:

- 1) dolor que no corresponde a una distribución anatómica (no es radicular, no sigue la distribución de un nervio periférico);
- 2) el miembro afectado puede o no presentar cambios de temperatura (elevada o por debajo de lo normal), lo que evidencia que el sistema nervioso simpático puede estar involucrado;
- 3) con el tiempo puede presentar cambios en el trofismo de la piel;
- 4) en el estadio avanzado se produce atrofia muscular (algunos pacientes pueden presentarse con la mano cerrada en puño con total imposibilidad de abrirla). Es importante tener en cuenta que la nueva clasificación (tipo I y II) no tiene en consideración la presencia de compromiso nervioso simpático. La única manera de determinar si este componente está presente es mediante el bloqueo de la inervación simpática de la zona afectada. En la mayoría de estos pacientes el síndrome afecta una extremidad superior, pero en una tercera parte la extremidad afectada es la inferior. Es frecuente que primeramente afecte a una extremidad y luego progresa para envolver la contralateral o las otras dos. Si bien es más común que se presente en las extremidades puede ocurrir en cualquier parte del cuerpo, incluyendo órganos intraabdominales o pélvicos (ej. SDRC de la vagina).

B. Dolor del miembro fantasma

Este tipo de dolor, identificado primeramente por el cirujano de guerra Mitchell en soldados sobrevivientes de la Guerra Civil (USA), se ve en amputaciones traumáticas o terapéuticas y no está sólo limitado a los miembros, sino que ha sido descrito en diversas regiones del cuerpo (19), incluyendo el ano,



en pacientes con cirugía abdominal o pélvica (20), y vejiga urinaria (21). Dolor fantasma de los senos ha sido reportado en 22% al 64% de las pacientes con cáncer de mama que fueron sometidas a mastectomía (22,23). En adición, dolor fantasma de ojo y pieza dental, aunque infrecuentes, también han sido reportados. Alrededor de 10-90% de los pacientes que sufren amputaciones desarrollan dolor fantasma, y en 80-90% de los casos se resuelve en un año (24). Si los síntomas continúan más allá de ese período, la posibilidad de resolución disminuye significativamente. La parte distal del miembro fantasma, con el tiempo, se acerca al muñón y eventualmente el paciente tiene la sensación de que ésta está pegada al mismo. Esta sensación de acortamiento de la extremidad fantasma se conoce como "telescoping" y es un indicador de buen pronóstico. El paciente puede presentar muchos síntomas diferentes en la extremidad fantasma (hormigueo, pinchazos, quemazón), pero raramente dolor en presencia de parestesias.

El dolor en pacientes con amputación de una extremidad es un modelo que permite apreciar la complejidad del dolor neuropático en toda su magnitud, ya que puede presentar varios tipos de dolor simultáneamente:

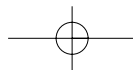
- 1) dolor fantasma;
- 2) SDRC sin o con componente simpático en el área del muñón;
- 3) dolor producido por neuromas.
- 4) dolor neuropático en el área de la cicatriz quirúrgica.

Todos estos diferentes tipos de dolor deben ser diferenciados porque pueden requerir estrategias terapéuticas diferentes. 1) El dolor de la extremidad fantasma puede evolucionar favorablemente en forma espontánea y requiere terapia física. El paciente puede encontrar dificultad con este tipo de ejercicios, ya que no puede visualizar la extremidad. La caja de espejos ha demostrado ser una herramienta útil para este tipo de pacientes. El paciente coloca la extremidad sana en esta caja especialmente diseñada, y por medio de espejos se crea una imagen simétrica en la posición que la extremidad amputada ocuparía. Esto ayuda al paciente a visualizar la extremidad y ejercitarla a pesar de no tenerla. 2) Cuando se sospecha un componente de dolor mediado simpáticamente, la

ejecución de bloqueos simpáticos está indicada. Si hay algún grado de respuesta está recomendado repetirlo cada vez que el paciente presente recrudescimiento de los síntomas. Si la respuesta es muy significativa en varias ocasiones, entonces interrupción quirúrgica de la inervación simpática del área puede ser considerada. 3) Neuroma es el producto de la regeneración caótica de un nervio que ha sido seccionado. En el segmento distal del nervio se produce degeneración walleriana (25), mientras que el proximal hace repetidos intentos infructuosos de regeneración, dando una imagen conocida como "cabeza de medusa". Inyecciones con anestésicos locales pueden ser beneficiosas, pero el efecto no dura demasiado. Exploración quirúrgica del área para "liberar" el nervio de tejido cicatrizal o para "enterrarlo" en el músculo y protegerlo de microtraumas y compresiones puede ser beneficioso. En ocasiones remover el neuroma puede mejorar los síntomas, pero tiende a recurrir. En una serie de casos se observó que la gran mayoría de los pacientes a quienes se les removió un neuroma tres o más veces, éste continúa regenerándose y los síntomas empeoran significativamente. 4) Este dolor tiende a ser superficial y quemante y puede mejorar con inyecciones en la herida quirúrgica o con aplicación tópica de analgésicos locales, vitamina E o con cremas o parches que contengan anestésicos locales.

C. Neuralgia postherpética (26)

La prevalencia de infección por herpes Zoster aumenta con la edad y estados de inmunodepresión (quimioterapia, AIDS). Las áreas más afectadas son los dermatomas torácicos (T5-T10) y la cara (la rama V1 del trigémino [herpes Zoster oftalmicus (27)]), pero puede afectar otras áreas del cuerpo como las extremidades inferiores (30% de los casos). Cuando afecta V1 existe riesgo de invasión de la córnea y la formación de lesiones que pueden producir ceguera, por lo que requiere intervención inmediata. Una presentación poco usual es la que envuelve al ganglio geniculado. Estos pacientes se presentan a la consulta con fuerte dolor de oído, vesículas en el conducto auditivo externo, alteraciones gustativas en la lengua y debilidad muscular (Bell's Palsy) del mismo lado de la lesión. A este síndrome se lo conoce como herpes Zoster óticus o Ramsay Hunt (28), en honor al neurólogo americano que lo describió en 1907. En ocasiones, las vesículas pasan inadvertidas y sólo se evidencian median-



te inspección de la membrana timpánica con un otoscopio. La infección inicial ocurre en la edad infantil y el agente que la produce es el virus varicela Zoster. Tiene las mismas características que un cuadro viral con vesículas en diferentes grados de evolución. El riesgo de contagio desaparece cuando se forman costras sobre las lesiones. El cuadro se resuelve pero el virus queda latente en los ganglios de la espina dorsal por muchos años. Cuando el sistema inmune se compromete se produce una reactivación y multiplicación en el ganglio que se acompaña de cambios histológicos de necrosis e infiltrado linfocitario. Si la infección se extiende centripetamente hacia el asta posterior de la médula espinal, las consecuencias pueden ser más severas. En ocasiones, el virus invade el líquido cefalorraquídeo y desde allí el parénquima cerebral, produciendo encefalitis viral. Más comúnmente viaja hacia la periferia y produce lesiones en la piel que siguen la distribución del dermatoma correspondiente al ganglio dorsal donde se produjo la reactivación viral. En el 16% de los casos puede involucrar más de un dermatoma (29). Las lesiones nunca cruzan la línea media y se resuelven con formación de costras en aproximadamente una semana. Este período puede ser muy doloroso y los pacientes se quejan de severo escozor. Si el dolor no se resuelve en 3 meses (algunos autores proponen 6 meses), la condición toma características de cronicidad, a la que se conoce como neuralgia postherpética (30). En 10% de los casos los pacientes se quejan de dolor en el tórax en distribución dermatomal, pero no se identifican lesiones. Este fenómeno se conoce como herpes Zoster sineherpete (31) (herpeticum) y tiene el mismo riesgo de progresar a neuralgia postherpética que la presentación común. El dolor es constante, intenso y algunos pacientes lo describen como lancinante, otros como quemante y otros como una combinación de ambos. Muchos pacientes no pueden tolerar el contacto de la ropa y el dolor es agravado por corrientes de aire y el aire acondicionado.

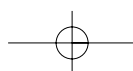
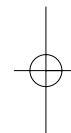
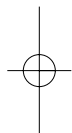
D. Dolor neuropático inducido por quimioterapia

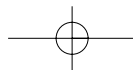
Pacientes con cáncer frecuentemente presentan neuropatía periférica con características específicas dependiendo del agente utilizado (32). En la mayoría de los casos, la neuropatía comienza por los dedos de los pies para luego comprometer los dedos de las manos, pero puede extenderse a las cuatro extremidades y ser de tal intensidad que puede ser invalidante. Los pacientes se pueden quejar de

dolor, pinchazos y agujas, vibración, y pérdida de propiocepción que puede interferir con la escritura y actividades básicas de la vida diaria, como sostener los cubiertos. El uso de cisplatino está limitado a cáncer de cabeza y cuello, debido a la severidad de la neuropatía dolorosa en los dedos de las manos y pies, que puede extenderse a las cuatro extremidades (33). Los síntomas, que pueden verse aún con dosis bajas, primeramente afectan los reflejos profundos y los síntomas pueden comenzar meses después de terminado el tratamiento. Oxaliplatin está molecularmente relacionado con cisplatino pero es menos tóxico, y por esto lo ha reemplazado en casi todos los protocolos, a excepción de los de cuello y cabeza, en los que cisplatino continúa utilizándose. Oxaliplatin puede producir parestesias y disestesias que son dosis-dependiente, y se resuelve rápidamente en el 85% de los casos (34), y probablemente refleje excitabilidad de los canales neuronales. El 60% de los pacientes tratados con paclitaxil a dosis de 250 mg/m² presentan parestesias de las manos y los pies, mientras que el 100% de los que reciben 1.000 mg/m² desarrollan neuropatía periférica de tipo sensorial y motora, que en la mayoría de los casos puede mejorar cuando se discontinúa el tratamiento (35). Talidomida ha sido recientemente introducida para el tratamiento de mieloma múltiple y puede producir una neuropatía axonal sensorial que se ve más comúnmente con dosis de 25 a 1.600 mg/día (36). Vincristina es la droga más neurotóxica de la familia de los alcaloides de la vinca y puede presentar una neuropatía motora-sensitiva que llega a interferir con los movimientos motores finos y puede requerir discontinuación del tratamiento. Característicamente produce debilidad de la dorsoflexión de los pies, dando al paciente una marcha típica. La toxicidad puede ser exacerbada por la administración simultánea de otros agentes quimioterapéuticos (ej. etoposide, teniposide) (37).

E. Dolor neuropático inducido por radiación

Pacientes que reciben radiación para el tratamiento de cáncer de seno o linfoma pueden desarrollar plexopatía del plexo braquial hasta seis meses después de terminado el tratamiento. El diagnóstico diferencial más importante es el de metástasis en esa área. Estudios de imágenes de resonancia magnética (IRM) pueden aclarar el diagnóstico. Usualmente, los síntomas secundarios a radiación corresponden primariamente a un compromiso de la parte superior del plexo, mientras que la enfermedad con metástasis





Medicamento	Dosis diaria (mg)	Intervalo entre dosis	Efectos adversos	Mecanismo de acción	Tipo de evidencia
Gabapentina	300-3.600 (6.000)	En tres o cuatro dosis	Sedación	$\alpha 2\delta$ subunidad voltaje-dependiente Ca^{++} canal	Control
Carbamazepina	100-1.600	En cuatro dosis	Hiponatremia, neutropenia	Canales de Na^+	Control
Valproato	400-1.200	En dos dosis	Náuseas, temblor, aumento de peso, alopecia, toxicidad hepática	Canales de Na^+	Código abierto
Fenitoína	100-300	Diaria	Ataxia, urticaria, sedación, neuropatía, hiperplasia de las encías, vello facial	Canales de Na^+	Control
Clonazepán	1-10	En tres dosis	Sedación, adicción, tolerancia, dependencia	Conductancia al Cl^-	Código abierto
Lamotrigina	150-500	En dos dosis	Urticaria, Steven-Johnson's	Canales de Na^+	Control
Topiramato	25-400	En dos dosis	Pérdida de peso, cálculos renales, acidosis, sedación, dificultades con memoria y atención	Canales de Na^+	Control
Pregabalina	300-600	En dos dosis	Somnolencia	$\alpha 2\delta$ subunidad voltaje-dependiente Ca^{++} canal	Control
Oxcarbazepina	300-2.400	En dos dosis	Hiponatremia, neutropenia	canales de Na^+	Código abierto

Tabla II. Anticonvulsivantes utilizados para el tratamiento del dolor neuropático.

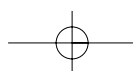
sis o invasión directa linfomatosa suele afectar la parte inferior.

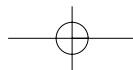
6. Tratamiento farmacológico del dolor de origen neuropático

A. Agentes anticonvulsivantes (Tabla II)

Gabapentina es ampliamente utilizada para el tratamiento de dolor neuropático de origen oncológico (38) o no oncológico (ej. neuropatía diabética [39], neuralgia postherpética [40], secundario a quimioterapia [41]), debido a su baja toxicidad, baja afinidad

por proteínas plasmáticas ya que no se metaboliza. Este anticonvulsivante, que actúa sobre la unidad $\alpha 2\delta$ de canales de calcio dependientes de voltaje, tiene absorción variable, por lo que el rango de dosis es extremo (300-3.600 mg/día). Un estudio clínico reciente muestra que la respuesta analgésica de la combinación de gabapentina y morfina es mayor que la suma de los efectos individuales en pacientes con dolor de origen neuropático (42). Más recientemente se ha introducido una molécula relacionada a gabapentina (pregabalina), pero que tiene una farmacocinética previsible, con una dosis terapéutica que oscila entre los 200 y 400 mg/día. Si bien el perfil de efectos adversos es similar a gabapentina (nistagmo





a extremos de la mirada lateral, incremento de peso, dificultad en concentración, balance, recordar nombres y sedación), por lo que también se la considera segura, puede producir síndrome de abstinencia y se ha descrito un caso de edema cerebral con su interrupción abrupta. Estudios doble ciego han demostrado que esta medicación es útil en el tratamiento de dolor neuropático (43), incluyendo neuropatía diabética (44), PHN (45) y fibromialgia. Lamotrigina parecería ser útil en el tratamiento de dolor neuropático (46). Datos experimentales preclínicos (47), como así también estudios clínicos en pacientes con neuropatía de origen periférico (neuropatía diabética y neuralgia del trigémino) y central (48,49) (accidente cardiovascular) demostraron una respuesta analgésica del 50%. Casos de hipersensibilidad severa, como Steven Johnson, pueden ocurrir en 1% de los pacientes tratados (50). Si la reacción cutánea (presente en 10% de los pacientes) no mejora con el tiempo y empeora en forma dosis-dependiente, si este efecto adverso es observado, la medicación debe discontinuarse rápidamente o rotarse a otro anticonvulsivante o un antidepresivo con actividad analgésica. Oxcarbazepina, metabolito de carbamazepina (51), tiene efectos adversos similares a la droga madre, pero es mejor tolerada. Lesiones de la

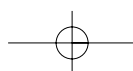
piel también pueden observarse. Asimismo, puede ocurrir caída en los niveles plasmáticos de sodio y neutrófilos. Cuando el paciente no experimenta mejoría con estas drogas, entonces levetiracetam, topiramato, zonisánida y tiagabina pueden ser utilizados (52).

B. Antidepresivos (Tabla III)

Estas drogas pueden ser muy beneficiosas porque la presencia de depresión es frecuentemente encontrada en pacientes con dolor crónico. Los antidepresivos que mostraron primeramente gran eficacia analgésica (independiente de su efecto antidepresivo) en el tratamiento de dolor neuropático de origen oncológico (53) y no oncológico (54) fueron los agentes tricíclicos (55-57). Su utilización en pacientes geriátricos es limitada debido a los efectos anticolinérgicos (confusión, retención de orina, hipotensión ortostática, ciclopejía, pérdida de equilibrio, somnolencia). Debido a la mayor tolerabilidad, recientemente se han introducido los SSRI y los NSRI. Entre estas opciones, las drogas con mecanismo de acción mixto (venlafaxina, paroxetina, duloxetine o bupropion [agonista dopaminérgico]) parecerían ser de mayor utilidad que los SSRI (sertrali-

Medicamento	Dosis diaria	Intervalo de dosis	Tipo de evidencia
Antidepresivos tricíclicos			
Aminas terciarias			
Amitriptilina	10-200 mg	Dividida en dos dosis	Control
Imipramina	10-200 mg	Dividida en dos dosis	Control
Aminas secundarias			
Nortriptilina	20-80 mg	Una o dos veces al día	Control
Desipramina	10-300 mg	Una o dos veces al día	Control
Agentes de segunda o tercera generación			
Trazodona	50-200 mg	Tres veces al día	Observación clínica
Maprotilina	25-225 mg	Diaria	Control
Bloqueantes selectivos de la recaptación de serotonina			
Citalopram	20-80 mg	Diaria	Control
Fluoxetina	20-80 mg	Diaria	Control
Paroxetina	20-80 mg	Diaria	Control
Sertralina	50-250 mg	Diaria	Código abierto
Bloqueantes no selectivos			
Citalopram	20-80 mg		Diaria control
Bupropion	75-150 mg	Dos veces al día	Control
Control: doble-cego. Código abierto: estudio con un solo brazo, sin control.			

Tabla III. Antidepresivos comúnmente utilizados en el tratamiento del dolor neuropático.



na, fluoxetina). Estudios doble ciego han sugerido que bupropion en dosis de 150 mg (acción prolongada) dos veces al día puede producir mejoría significativa en 50% de los pacientes (58), al igual que pacientes recibiendo duloxetina 30-60 mg/día (59). Paroxetina 30-70 mg/día también puede ser beneficiosa en neuropatía diabética (60). Es importante recordar que ausencia de respuesta a un anticonvulsivante o antidepresivo no implica falta de respuesta a otros medicamentos de las mismas o diferentes familias farmacológicas (61). Más recientemente se ha descrito que venlafaxina y topiramato pueden reducir el dolor secundario a quimioterapia (62).

C. Anestésicos locales (Tabla IV)

Los anestésicos locales pueden ser de utilidad en crisis dolorosas de origen neuropático debido a enfermedad oncológica (63) o no oncológica. Cuando el paciente no responde a terapias convencionales se puede admitir al hospital para infusión intravenosa continua de lidocaína (64). Los resultados son variables y antes de comenzar la infusión es recomendado verificar los niveles plasmáticos de las enzimas hepáticas, realizar un EKG y verificar que el paciente no tenga severa hipotensión. Luego, bajo monitoreo cardíaco, se administran 1-2 mg/kg de lidocaína por vía endovenosa en no menos de 30 min. La dosis puede ser repetida a intervalos de 10

min. hasta alcanzar una dosis total de 100 mg (en el paciente adulto). El efecto puede durar de 3-21 días. En los pacientes que experimentan mejoría significativa se puede considerar infusión subcutánea continua de lidocaína en una cantidad de 1-2 mg/h, tratando de alcanzar niveles plasmáticos de 2,5 µg/ml. Los efectos adversos más comunes incluyen parestias, temblor, náuseas de origen central, distorsión del habla, arritmias cardíacas, y poco frecuentemente convulsiones. En pacientes con riesgo de arritmias cardíacas deben suspenderse los tricíclicos (ej. desipramina, amitriptilina, nortriptilina) antes de comenzar la infusión con lidocaína. Si el paciente experimenta una mejoría de alrededor del 50%, entonces mexiletina (65) (forma oral de anestésico local) puede comenzarse a 150 mg tres veces por día. Los efectos adversos incluyen náuseas, sequedad de mucosas, alteración del sueño, somnolencia.

D. Opiáceos en el tratamiento de dolor neuropático

Los opiáceos fueron proscritos del tratamiento de dolor neuropático hasta principios de la década del noventa, cuando un par de publicaciones mostraron 50% de mejoría en este tipo de pacientes (66,67). Trabajos más recientes, por Flor y colaboradores, no sólo confirmaron estas observaciones, pero sugirieron que el tratamiento agresivo del dolor podría revertir cambios plásticos en la corteza sensitivo-

Medicamento	Dosis diaria	Intervalo de dosis	Tipo de evidencia
Anestésicos locales			
Mexiletina	150-900 mg	En tres dosis	Control
Antagonistas NMDA			
Ketamina	1,5 mg/kg	Tres veces al día	Código abierto
Corticoesteroides			
Prednisona	10-20 mg	Una vez al día	Observación clínica
Dexametasona	2-4 mg	Una o dos veces al día	Observación clínica
Agonistas de receptores GABA			
Baclofeno	30-200 mg	Tres veces al día	Control
Benzodiazepinas			
Alprazolán	0,75-1,5 mg	Tres veces al día	Código abierto
Diazepán	5-20 mg	Dos veces al día	Control
Agonistas alfa-adrenérgicos			
Clonidina	0,1-0,2 mg	Tres veces al día	Control
	0,6 mg	Parche semanal	
Control: doble ciego. Código abierto: un solo brazo sin control.			

Tabla IV. Otras drogas comúnmente utilizadas para el tratamiento del dolor neuropático.

motora. Ciertamente, trabajos anteriores realizados por el mismo grupo y otros en pacientes con extremidades amputadas muestran que la representación sensitivo-motora de la extremidad se acorta y es invadida por la representación de áreas vecinas. En el caso de la mano, el dedo pulgar es vecino a los labios, los cuáles se expanden y avanzan sobre la representación de éste. Si bien los experimentos fueron realizados con morfina, es muy probable que los mismos resultados pudieran obtenerse con otros opiáceos.

Un opiáceo que merece mención aparte es la metadona porque en los últimos años, debido a su bajo costo y larga duración de acción, ha resurgido como un compuesto de primera línea para el tratamiento de dolor crónico (68). Los efectos adversos son comparables con el de otros opiáceos (constipación, sedación, dependencia física) y además, en una minoría de pacientes, se pueden observar movimientos extrapiramidales (69). Constipación es un síntoma que puede producir mucha incomodidad y frecuentemente responde a medicamentos que ablandan la consistencia de la materia fecal o laxantes de potencia moderada. Methylnaltrexona es un representante de una nueva familia de fármacos utilizados específicamente para el tratamiento de constipación inducida por opiáceos (70). Este compuesto es un derivado de naltrexona que tiene la habilidad de bloquear los receptores opiáceos a nivel del tracto digestivo. Debido a su estructura cuaternaria no cruza la barrera hematoencefálica, evitando así crisis dolorosas y síndrome de abstinencia. La vida media de metadona varía entre 4 y 150 horas, por lo cual, preferentemente, la dosis debe ajustarse a intervalos no menores de 4 días, excepto cuando el paciente está hospitalizado o se puede realizar un monitoreo más intenso. Si bien puede utilizarse por vía endovenosa y en forma de analgesia intravenosa controlada por el paciente (AIVCP), no es recomendable su uso en pacientes no previamente expuestos a opiáceos, debido a la posibilidad de acumulación y sobredosis. El hecho de que esta droga no sea metabolizada por el riñón la convierte en una excelente opción (junto con fentanilo) en pacientes con insuficiencia renal. Recientemente fue reportado (71) que metadona puede producir prolongación del intervalo QTc por encima de 500 ms (72) y varias muertes fueron asociadas a “torsades de pointes”, sumándose de esta manera a una larga lista de drogas que solas o en combinación pueden producir alteraciones del QTc (73). Es alarmante que, a pesar de la importancia del tema, todavía existe un gran grado de confusión al respecto (74). Un detallado examen de las características de los pacientes en este estudio

indican que varios tenían desarreglos electrolíticos que podrían haber precipitado ese desenlace. En Beth Israel Medical Center, New York, nosotros realizamos un estudio prospectivo de más de 100 pacientes con dosis de hasta 1,5 gr/día de metadona oral, y si bien vimos prolongación del QTc en hombres (no en mujeres) durante el primer año de tratamiento, no vimos ningún caso de “torsades de pointes” (75). Por otro lado, un estudio desarrollado en Sloan Kettering Cancer Center, New York, con metadone endovenosa en pacientes con dolor de origen oncológico mostró alteraciones electrocardiográficas, pero tampoco mostró “torsade de pointes” (76). Una complicación seria puede presentarse cuando se rota de otro opiáceo a metadona en pacientes que han recibido medicación en forma prolongada (77). Si bien la potencia de estos dos fármacos es similar, la recomendación es que una vez hecho el cálculo para la conversión se utilice solamente un 10-25% de la dosis total, debido a la ausencia de tolerancia cruzada (78,79). Este fenómeno es causado probablemente por el bloqueo de los receptores NMDA por el isómero d de la forma racémica de metadona, y por ese motivo no se observa cuando se cambia de metadone a otros opiáceos. Si no se toma esta precaución, estos pacientes podrían experimentar depresión respiratoria (80). El analgésico metadona fue sintetizado por los alemanes en preparación para la Segunda Guerra, luego de que el suministro de morfina por Inglaterra fuera suspendido. No fue hasta 1964 que este opiáceo comenzó a utilizarse como terapia de sustitución para pacientes con adicción a heroína (luego extendido al resto de los opiáceos). Dole (81,82) especuló que los adictos a heroína sufren de un desbalance neuroquímico (83) y que la adicción refleja una necesidad interna de sustituir este déficit. Con los años, metadona se convirtió en sinónimo de drogadicción y este estigma generó gran resistencia por parte de los pacientes y médicos para su uso como analgésico. En los últimos años se ha convertido una de las drogas de primera línea para aquellos pacientes que reciben metadona como terapia de sustitución y además padecen de dolor crónico. La recomendación es que el médico que maneja el dolor y el consejero del paciente en el programa de metadona deben trabajar en colaboración (84). En adición a la administración de metadona, estos programas proveen (o deben proveer) asistencia psicológica y estructura. Por este motivo el paciente debe continuar en el programa donde recibe la metadona para la dosis matutina, mientras que el médico que trata el dolor puede suplementar esa dosis con la cantidad que se requiera para tratar el dolor, dividida en tres dosis.

E. Antagonistas de los receptores NMDA

En USA la metadona se comercializa en su forma racémica (l y d). El isómero l presenta afinidad por receptores μ , los cuáles median la respuesta analgésica, mientras que el isómero d bloquea los receptores a glutamato. A los receptores de glutamato se les conoce como receptores NMDA por tener afinidad por N-methyl-D-aspartato. Trabajos preclínicos realizados por Trujillo y Akil a comienzos de la década del noventa con bloqueadores irreversibles de los receptores NMDA (MK-801), sugieren que estos receptores están envueltos en el desarrollo de hiperalgesia y también de tolerancia a opiáceos (85). Inturrisi y colaboradores, entre otros, propusieron, basados en estudios preclínicos, que el isómero d de metadona, debido a su afinidad por estos receptores, no sólo tiene propiedades analgésicas, sino también bloquea hiperalgesia y previene o disminuye el desarrollo de tolerancia a opiáceos (86). Esta teoría ganó gran popularidad rápidamente y muchos investigadores se volcaron a estudiar este fenómeno y a trasladarlo a la práctica clínica. A fines de la década del noventa, trabajos realizados por Nelson y colaboradores (87) sugirieron que dextrometorfano, un bloqueador de los NMDA receptores que ha sido utilizado extensivamente en la práctica clínica, produciría analgesia en neuropatía diabética, mientras no tendrían efecto en neuropatía postherpética. El diseño de este estudio permitía el aumento de la dosis de dextrometorfano hasta producirse analgesia o la observación de efectos adversos. A dosis analgésicas, la mayoría de los pacientes experimentaron efectos adversos, por lo que, basado en este y otros trabajos, se concluyó que su valor clínico sería limitado. Otros grupos realizaron experimentos similares con ketamina, la cual produce anestesia disociativa y es ampliamente utilizada en la práctica clínica. Estudios con capsaicina mostraron que ketamina es más efectiva que placebo para tratar hiperalgesia (88). Debido a los efectos adversos, el uso clínico de este compuesto también está limitado y es considerado un compuesto de tercera línea para el tratamiento de dolor neuropático. Sin embargo, en caso de una crisis dolorosa, ketamina puede administrarse por vía endovenosa y si hay respuesta al tratamiento se lo puede continuar por vía oral o subcutánea. La formulación oral puede agregarse al régimen que el paciente tenga en dosis de 0,5 mg/kg tres veces al día. Infusión continua intravenosa o subcutánea debe comenzarse a 2,5-5 mg/kg/24 h para ser gradualmente incrementada de 50-100 mg/24 h hasta un máximo

de 500 mg/24 hs. Memantina es un bloqueador de los receptores NMDA con mayor afinidad que dextrometorfano y ketamina. Hasta el momento hay tres estudios sobre la actividad analgésica de este compuesto y los resultados son controvertidos. Mientras que uno de los protocolos mostró beneficio, otro fue negativo, y el tercero no fue concluyente. Datos generados en el laboratorio del Dr. Birbaumer en ocho pacientes, no mostraron que memantina redujera el dolor neuropático en pacientes con dolor de extremidad fantasma, ni revirtiera los cambios en la representación cortical que se ha demostrado ocurre en estos pacientes (89). Nikolajsen y col observaron en un estudio a doble ciego que 19 pacientes con dolor crónico postquirúrgico secundario a lesión de nervios periféricos no mejoraron con 20 mg/día de memantina (90).

Trabajos preclínicos realizados por Mao y colaboradores (91) sugieren que la administración de dextrometorfano podría prevenir el desarrollo de tolerancia a morfina (92). Ratones fueron expuestos a morfina solamente o en presencia de dosis crecientes de dextrometorfano y demostraron que una relación de 1:1 podría prevenir el desarrollo de tolerancia a morfina. Estos resultados fueron coincidentes, aunque parcialmente, con los observados por otros laboratorios (93). Con el objetivo de probar esta hipótesis en el área clínica se diseñaron varios estudios a doble ciego en los que se trató a pacientes con dolor crónico con una dosis fija de morfina-dextrometorfano de 1:1. Un estudio que incluyó 2.200 pacientes mostró que esta combinación es tan segura como morfina: solamente (94). En adicción, en un estudio a doble ciego en pacientes recibiendo la misma combinación, se demostró menor requerimiento total de morfina (95). Sin embargo, a pesar de estos resultados promisorios, recientemente Galor y col realizaron un análisis simultáneo de los datos de los tres estudios y concluyeron que esta combinación, en proporción de 1:1, no es más efectiva en el tratamiento de dolor, reducción de efectos adversos o reducción en el desarrollo de tolerancia que cuando morfina es utilizada como único agente (96).

F. Potenciación de analgesia mediante antagonistas opiáceos.

Morfina y sus derivados ocupan los receptores μ que están localizados en el asta posterior de la médula espinal y disminuyen la liberación de neurotransmisores excitatorios (ej. glutamato) y sustancia P de la presinapsis, con la consiguiente disminución de potenciales de acción y decremento del impulso dolo-

roso. Un modelo muy utilizado para el estudio del efecto de morfina y congéneres sobre la transmisión de los impulsos dolorosos es el ganglio de la raíz dorsal donde se aloja el cuerpo neuronal de la neurona pseudobipolar que transmite los impulsos dolorosos desde la periferia hacia el asta posterior de la médula espinal. Los ganglios o las células dispersas pueden prepararse en cultivos para estudiar el efecto de los opiáceos sobre sus propiedades electrofisiológicas. La aplicación de un estímulo eléctrico de 10 mV resulta en el disparo de un potencial de acción de alrededor de 4-6 ms de duración. Cuando esta preparación es perfundida con una solución micromolar de morfina (u otros opiáceos), la duración del potencial de acción disminuye (2-3 ms) debido a incremento en la conductancia de canales de potasio. Este efecto inhibitorio sobre la duración del potencial de acción se correlaciona con disminución de liberación de neurotransmisores y el consecuente efecto analgésico. Por otro lado, cuando la preparación es irrigada con concentraciones muy bajas de morfina (u otros opiáceos) se produce prolongación de la duración del potencial de acción, efecto que llamamos excitatorio. La conductancia al potasio disminuye y se enlentece el retorno al equilibrio para ese anión, con la consiguiente prolongación del potencial de acción (8-10 ms) (97). Esta observación de que dosis ultrabajas de opiáceos pueden producir un efecto excitatorio, mientras que dosis altas producen un efecto inhibitorio, fue descrita por primera vez por Crain y Shen (98), y lo llamaron "respuesta dual". Normalmente el efecto inhibitorio producido por los opiáceos puede ser bloqueado con concentraciones micromolares de naloxona, como en el caso de sobredosis de heroína. Sin embargo, si se administran dosis suficientemente pequeñas se puede antagonizar el efecto excitatorio, viéndose el efecto inhibitorio (analgésico) (99) solamente. La consecuencia es que se requieren menos opiáceos para controlar el dolor, con la consiguiente disminución en la incidencia de efectos adversos. Inicialmente esta teoría encontró mucha resistencia porque iba en contra del sentido común, pero estudios posteriores realizados en ratones confirmaron estos datos primeramente observados *in vitro* (100). Nosotros reportamos un caso de mejoría importante del dolor al administrar dosis ultrabajas de naltrexona a un paciente tratado con metadona para su neuropatía de origen diabético (101). En el momento en que esta teoría se propuso por primera vez, los receptores opiáceos no estaban clonados y la posibilidad de que una misma droga pudiera producir efectos opuestos parecía poco probable. Con la clonación del receptor

δ por Evans (102) en California, e independientemente por Kieffer (103) en Francia (seguida luego por la clonación de los receptores μ y κ), se amplió el espectro de interpretaciones de las acciones de los opiáceos. El paso hacia adelante más significativo, luego de la clonación de los distintos subtipos de receptores, fue el de la descripción de "splice variants". Durante el proceso de síntesis del receptor se produce ARNm, el cuál está compuesto de intrones y exones. El exón es la parte de la molécula que participa de la síntesis proteica, mientras que el intrón no tiene esta función. En cierto momento del proceso de maduración de la molécula de ARNm, los intrones son separados del resto y los exones son conectados entre sí (a este proceso se le llama "splicing"). Dependiendo de cuántos exones son reconectados tendremos entonces una gran variedad de productos finales. Por ejemplo, para el receptor μ se han descrito 24 "splice variants" (104). La afinidad de las diferentes "splice variants" del receptor por los diferentes ligandos varía, como así también su distribución en el SNC. Esto sugiere una diversidad de acciones e introduce el concepto de que un mismo ligando pudiera mediar diferentes respuestas. Es así que morfina podría mediar analgesia mediante la activación de ciertas "variantes de ataduras", mientras que tolerancia o adicción a las drogas podría estar mediado por otras variantes. Si además tomamos en consideración que dos receptores del mismo (105) o distinto tipo (106,107) pueden combinarse entre sí para formar dímeros (ej. dos receptores μ o un receptor μ con un receptor δ), las posibilidades se multiplican. Ciertamente, la heterodimerización de receptores μ y δ ha sido asociada con incremento de la respuesta analgésica a morfina (108,109). En vista de estos novedosos conceptos, no es tan sorprendente que naloxona y naltrexona, a dosis ultrabajas, puedan bloquear hiperalgesia y desarrollo de tolerancia, mientras que a dosis más altas puedan bloquear analgesia. Esta estrategia, si bien muy interesante, todavía está en el terreno experimental.

CORRESPONDENCIA:

Ricardo A. Cruciani, MD, PhD
Vice-Chairman
350 E 17th Street, 12th floor
Department of Pain Medicine and Palliative Care
Beth Israel Medical Center
New York, NY, 10003
Teléfono: 212-844-1390
Fax: 212-844-1503

BIBLIOGRAFÍA

1. Paice JA. Mechanisms and management of neuropathic pain in cancer. *J Support Oncol*, 2003; 1(2): 107-20.
2. Portenoy RK, Cruciani RA. Pain Management Secrets. En prensa.
3. Mannion RJ, Woolf CJ. Pain mechanisms and management: a central perspective. *Clin J Pain*, 2000; 16(3 Suppl): S144-56.
4. Hanesch U, Heppelmann B, Messlinger K, Schmidt RF. Hyperalgesia and Allodynia, Nueva York: Raven Press, 1992; pp 81-106.
5. Lembeck F, Gamse R. Substance P in peripheral sensory processes. *Ciba Foundation Symposium*, 1982; 91:35-54.
6. Arbuthnott GW, MacLeod NK, Maxwell DJ, Wright AK. Distribution and synaptic contacts of the cortical terminals arising from neurons in the rat ventromedial thalamic nucleus. *Neurosci*, 1990; 38(1):47-60.
7. Murase K, Ryu PD, Randic M. Excitatory and inhibitory amino acids and peptide-induced responses in acutely isolated rat spinal dorsal horn neurons. *Neurosci Lett*, 1989; 103(1):56-63.
8. Dougherty PM, Willis WD. Enhancement of spinothalamic neuron responses to chemical and mechanical stimuli following combined micro-iontophoretic application of N-methyl-D-aspartic acid and substance P. *Pain*, 1991; 47(1):85-93.
9. Mudge AW, Leeman SE, Fischbach GD. Enkephalin inhibits release of substance P from sensory neurons in culture and decreases action potential duration. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1979; 76(1):526-30.
10. E. Kandel ER, Siegelbaum SA. Principles of Neural Science. Nueva York, McGraw Hill Companies, 2000; pp 253-280.
11. Yaksh TL, Noueihed R. The physiology and pharmacology of spinal opiates. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 1985; 25:433-62.
12. Yeomans DC, Proudfit HK. Projection of substance P- neurons located in the ventrodorsal medulla to the A7 noradrenergic nucleus of the rat demonstrated using retrograde tracing combined with immunocytochemistry. *Brain Res*, 1990; 616:200-10.
13. Enkephalin neurons that project to the A7 catecholamine cell group are located in nuclei that modulate nociception: ventromedial medulla. Holden JE, Proudfit HK. *Neurosci*. 1998; (3):929-47.
14. Déjérine J, Roussy G. Le syndrome thalamique. *Rev Neurol (Paris)*, 1906; 14:521-532.
15. MacGowan DJ, Janal MN, Clark WC, Wharton RN, Lazar RM, Sacco RL, Mohr JP. Central poststroke pain and Wallenberg's lateral medullary infarction: frequency, character, and determinants in 63 patients *Neurol*, 1997; 49(1):120-5.
16. Wolf J. Ueber einen Fall von Ellenbogengelenksreaktion. *Arch Klim Chir*, 1877; 20:771.
17. Paget J. Clinical lecture on some cases of local paralysis. *Med Times*, 1864; 1:331-332.
18. Mitchell SW. On the diseases of nerves, resulting from injuries. In: Flint A, ed. Contributions relating to the causation and prevention of disease, and to camp diseases. New York, US Sanitary Commission, 1867.
19. Katz J, Melzack R. Pain 'memories' in phantom limbs: review and clinical observations. *Pain*, 1990; 43(3):319-36.
20. Boas RA. Advances in Pain Research and Therapy. Vol 5. Nueva York, Raven Press, 1983; pp 947-51.
21. Brena SF, Sammons EE. Phantom urinary bladder pain-case report. *Pain*, 1979; 7(2):197-201.
22. Rothmund Y, Grusser SM, Liebeskind U, Schlag PM, Flor H. Phantom phenomena in mastectomized patients and their relation to chronic and acute pre-mastectomy pain. *Pain*, 2004; 107(1-2):140-6.
23. Jamison K, Wellisch DK, Katz RL, Pasnau RO. Phantom breast syndrome. *Arch Surg*, 1979; 114(1): 93-5.
24. Sunderland S. Nerves and Nerve injuries. Reino Unido: Livingstone, 1978.
25. Chen YY, McDonald D, Cheng C, Magnowski B, Durand J, Zochodne DW. Axon and Schwann cell partnership during nerve regrowth. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2005; 64(7):613-22.
26. Cruciani RA, Jabati S. Current therapy in neurologic disease, Vol 7. Nueva York, Mosby Inc., 2005. En prensa.
27. Opstelten W, Zaal MJ. Managing ophthalmic herpes zoster in primary care. *BMJ*, 2005; 331(7509):147-51.
28. Hunt JR. On herpetic inflammation of the geniculate ganglion. A new syndrome and its complication. *Journal of Nervous and Mental Disease*, Baltimore, 1907; 34:73-96.
29. Sterling JC, Kurtz JB. Textbook of Dermatology, Vol. 2. Oxford, Blackwell Science Publ, 1998; pp 1015-21.
30. Hanania MM, Brietstein D. Postherpetic neuralgia: a review. *Cancer Invest*, 1997; 15:165-76.
31. Lewis GW. Zoster sine herpette. *Br Med J*, 1958; 34(5093):418-21.
32. Posner JB. Neurologic complications of cancer. Philadelphia, Davis Company, 1995; pp 282-310.

33. Argyriou AA, Polychronopoulos P, Koutras A, Iconomou G, Iconomou A, Kalofonos HP, Chroni E. Peripheral neuropathy induced by administration of cisplatin and paclitaxel-based chemotherapy. Could it be predicted? *Support Care Cancer*, 2005; 13(8): 647-51.
34. Krishnan AV, Goldstein D, Friedlander M, Kiernan MC. Oxaliplatin-induced neurotoxicity and the development of neuropathy. *Muscle Nerve*, 2005; 32(1):51-60.
35. Mielke S, Sparreboom A, Steinberg SM, Gelderblom H, Unger C, Behringer D, Mross K. Association of Paclitaxel pharmacokinetics with the development of peripheral neuropathy in patients with advanced cancer. *Clin Cancer Res*, 2005; 11(13):4843-50.
36. Chaudhry V, Cornblath DR, Corse A, Freimer M, Simmons-O'Brien E, G Vogelsang. Thalidomide-induced neuropathy. *Neurol*, 2002; 59:1872-5.
37. Quasthoff S, Hartung HP. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *J Neurol*, 2002; 249(1):9-17.
38. Caraceni A, Zecca E, Martini C, et al. Gabapentin as an adjuvant to opioid analgesia for neuropathic cancer pain. *J Pain and Symptom Manag*, 1999; 17: 441-5.
39. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA*, 1998; 280: 1831-6.
40. Rowbotham M, Harden N, Stacey B, et al. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA*, 1998; 280:1837-42.
41. Bosnjak S, Jelic S, Susnjar S, et al. Gabapentin for relief of neuropathic pain related to anticancer treatment: a preliminary study. *J Chemother*, 2002; 14: 214-9.
42. Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Weaver DF, Houlden RL. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med*, 2005; 352(13):1324-34.
43. Hadj Tahar A. Pregabalin for peripheral neuropathic pain. *Issues Emerg Health Technol*, 2005; (67):1-4.
44. Richter RW, Portenoy R, Sharma U, Lamoreaux L, Bockbrader H, Knapp LE. Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo-controlled trial. *J Pain*, 2005; 6(4): 253-60.
45. Freynhagen R, Strojek K, Griesing T, Whalen E, Balkenohl M. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible and fixed-dose regimens. *Pain*, 2005; 115(3): 254-63.
46. Brodie MJ. Lamotrigine. *Lancet*, 1992; 339:1397-00.
47. Nakamura-Craig M, Follenfant RL. Effect of lamotrigine in the effect of acute and chronic hyperalgesia induced by PGE2 and in the chronic hyperalgesia in rats with streptozotocin-induced diabetes. *Pain*, 1995; 63:33-7.
48. Canavero S, Bonicalzi V. Lamotrigine control of central pain. *Pain*, 1996; 68(1):179-81.
49. Vestergaard K, Andersen G, Gottrup H, Kristensen BT, Jensen TS. Lamotrigine for central poststroke pain: a randomized controlled trial. *Neurology*, 2001; 56(2):184-90.
50. Mockenhaupt M, Messenheimer J, Tennis P, Schlingmann J. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in new users of antiepileptics. *Neurology*, 2005; 64(7):1134-8.
51. Sobotka JL, Alexander B, Cook BL. A review of carbamazepine's hematologic reactions and monitoring recommendations. *DICP*, 1990; 24:1214-1219.
52. Guay DR. Oxcarbazepine, topiramate, zonisamide, and levetiracetam: potential use in neuropathic pain. *Am J Geriatr Pharmacother*, 2003; 1(1):18-37.
53. Eija K, Tiina T, Neuvonen Pertti J. Amitriptyline effectively relieves neuropathic pain following treatment of breast cancer. *Pain*, 1995; 64:293-302.
54. Morello CM, Lechband SG, Stoner CP, et al. Randomized double blind trial of gabapentin with amitriptyline in diabetic peripheral neuropathy pain. *Arch Intern Med*, 1999; 59:1931-7.
55. Max MB, Lynch SA, Muir J et al. Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med*, 1992; 326: 1250-6.
56. Watson CPN, Vernich L, Chipman M, et al. Amitriptyline versus nortriptyline in postherpetic neuralgia: a randomized trial. *Neurology*, 1998; 51: 1166-71.
57. Ansari A. The efficacy of newer antidepressants in the treatment of chronic pain: a review of current literature. *Harvard Rev Psychiatry*, 2000; 7:257-77.
58. Semenchuk MR, Sherman S, Davis B. Double-blind, randomized trial of bupropion SR for the treatment of neuropathic pain. *Neurology*, 2001; 57(9): 1583-8.
59. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain*, 2005; 116(1-2):109-18.
60. Sindrup SH, Grodum E, Gram LF, Beck-Nielsen H. Concentration-response relationship in paroxetine

- treatment of diabetic neuropathy symptoms: a patient-blinded dose-escalation study. *Ther Drug Monit*, 1991; 13(5):408-14.
61. Farrar JT, Portenoy RK. Neuropathic cancer pain: the role of adjuvant analgesics. *Oncology (Williston Park)*. 2001; (11):1435-42.
 62. Durand JP, Alexandre J, Guillevin L, Goldwasser F. Clinical activity of venlafaxine and topiramate against oxaliplatin-induced disabling permanent neuropathy. *Anticancer Drugs*, 2005; 16(5):587-91.
 63. Chong SF, Bretscher ME, Mailliard JA, Tschetter LK, Kimmel DW, Hatfield AK, Loprinzi CL. Pilot study evaluating local anesthetics administered systemically for treatment of pain in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manag*, 1997; 13:112-7.
 64. Mao J, Chen LL. Systemic lidocaine for neuropathic pain relief. *Pain*, 2000; 87:7-17.
 65. Galer BS, Harle J, Rowbotham MC. Response to intravenous lidocaine infusion predicts subsequent response to oral mexiletine: a prospective study. *J Pain Symptom Manag*, 1996; 12:161-7.
 66. Portenoy RK, Foley KM, Inturrisi CE. The nature of opioid responsiveness and its implications for neuropathic pain: New hypotheses derived from studies of opioid infusions. *Pain*, 1990; 43:273-86.
 67. Cherny NI, Thaler HT, Friedlander-Klar H, et al. Opioid responsiveness of cancer pain syndromes caused by neuropathic or nociceptive mechanisms: a combined analysis of controlled, single-dose studies. *Neurology*, 1994; 44:857-61.
 68. Cruciani RA, B Lobban, D Lussier. Peer Viewpoint on "Mechanism and Management of Neuropathic Pain in Cancer" by Judith A. Paice. *J Support Oncol*, 2003; 1(2):117-19.
 69. Lussier D, RA Cruciani. Choreiform movements after a single dose of methadone. *J Pain Symp*, 2003; 26(2):688-91.
 70. Cruciani RA. Peer Viewpoint on "Methylnaltrexone, a new agent to prevent and manage opioid-induced side effects" by Chun- Su Yuan. *J Support Oncol*, 2004; 2(2):121-22.
 71. Krantz MJ, Kutinsky IB, Robertson AD, Mehler PS. Dose-related effects of methadone on QT prolongation in a series of patients with torsade de pointes. *Pharmacotherapy*, 2003; 23(6):802-5.
 72. Krantz MJ, Lewkowicz L, Hays H, Woodroffe MA, Robertson AD, Mehler PS. Torsade de pointes associated with very-high-dose methadone. *Ann Intern Med*, 2002; 137(6):501-4.
 73. Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med*, 2004; 350(10):1013-22.
 74. Cruciani RA, Portenoy RK, Homel P. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med*, 2004; 350(25):2618-21.
 75. Cruciani RA, R Sekine, P Homel, Y Yap, Y Suzuki, D Lussier, J Lapin, P Schweitzer, S Yancovitz, R Portenoy. QTc measurements in patients on methadone. *J Pain Symp Manag*, 2005; 29(4):385-91.
 76. Kornick CA, Kilborn MJ, Santiago-Palma J, Schulman G, Thaler HT, Keefe DL, Katchman AN, Pezzullo JC, Ebert SN, Woosley RL, Payne R, Manfredi PL. QTc interval prolongation associated with intravenous methadone. *Pain*, 2003; 105(3):499-506.
 77. Estfan B, LeGrand SB, Walsh D, Lagman RL, Davis MP. Opioid rotation in cancer patients: pros and cons. *Oncology (Williston Park)*, 2005; 19(4):511-6.
 78. Mercadante S. Opioid rotation for cancer pain. Rationale and clinical aspects. *Cancer*, 1999; 86: 1856-66.
 79. Mercadante S, Cacuccio A, Fulfarò F, et al. Switching from morphine to methadone to improve analgesia and tolerability in cancer patients: A prospective study. *J Clin Oncol*, 2001; 19:2898-904.
 80. Cruciani RA, Portenoy RK. Commentary on "Opioid rotation: pros and cons" by Estefan B, LeGrand S, Walsh D, Lagman R, Davis M. *Oncology*, 2005; 18(4):521-27.
 81. Dole VP, Nyswander M. A medical treatment for diacetylmorphine (heroin) addiction. A clinical trial with methadone hydrochloride. *JAMA*, 1965; 23; 193:646-50.
 82. Nyswander M, Dole VP. The present status of methadone blockade treatment. *Am J Psychiatry*, 1967; 123(11):1441-2.
 83. Dole VP. Implications of methadone maintenance for theories of narcotic addiction. *JAMA*, 1988; 260(20):3025-9.
 84. Cruciani RA, C Coggins. Peer Viewpoint on "Current perspectives on Pain in AIDS, Part 2" by W Breitbart and Lucia DiBiase. *Oncology*, 2002; 16(7):980-2.
 85. Trujillo KA, Akil H. Inhibition of morphine tolerance and dependence by the NMDA receptor antagonist MK-801. *Science*, 1991; 251(4989):85-7.
 86. Davis AM, Inturrisi CE. d-Methadone blocks morphine tolerance and N-methyl-D-aspartate-induced hyperalgesia *J Pharmacol Exp Ther*, 1998; 289(2): 1048-53.
 87. Nelson KA, Park KM, Robinovitz E, Tsigos C, Max MB. High-dose oral dextromethorphan versus placebo in painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia. *Neurology*, 1997; 48(5):1212-8.
 88. Park KM, Max MB, Robinovitz E, Gracely RH, Bennett GJ. Effects of intravenous ketamine, alfentanil

- tanil, or placebo on pain, pinprick hyperalgesia, and allodynia produced by intradermal capsaicin in human subjects. *Pain*, 1995; 63(2):163-72.
89. Wiech K, Kiefer RT, Topfner S, Preissl H, Braun C, Unertl K, Flor H, Birbaumer N. A placebo-controlled randomized crossover trial of the N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonist, memantine, in patients with chronic phantom limb pain. *Anesth Analg*, 2004; 98(2):408-13.
 90. Nikolajsen L, Gottrup H, Kristensen AG, Jensen TS. Memantine (a N-methyl-D-aspartate receptor antagonist) in the treatment of neuropathic pain after amputation or surgery: a randomized, double-blinded, cross-over study. *Anesth Analg*, 2000; 91(4):960-6.
 91. Mao J, Price DD, Caruso FS, Mayer DJ. Oral administration of dextromethorphan prevents the development of morphine tolerance and dependence in rats. *Pain*, 1996; 67(2-3): 361-8.
 92. Manning BH, Mao J, Frenk H, Price DD, Mayer DJ. Continuous co-administration of dextromethorphan or MK-801 with morphine: attenuation of morphine dependence and naloxone-reversible attenuation of morphine tolerance. *Pain*, 1996; 67(1):79-88.
 93. Hoffmann O, Wiesenfeld-Hallin Z. Dextromethorphan potentiates morphine antinociception, but does not reverse tolerance in rats. *Neuroreport*, 1996; 7(3): 838-40.
 94. Goldblum R. Long-term safety of Morphidex. *J Pain Symptom Manag*, 2000; 19(1 Suppl):S50-6.
 95. Katz NP. Morphidex (MS:DM) double-blind, multiple-dose studies in chronic pain patients. *J Pain Symptom Manag* 2000; 19(1 Suppl): S37-41.
 96. Galer BS, Lee D, Ma T, Nagle B, Schlagheck TG. Morphidex (morphine sulfate/dextromethorphan hydrobromide combination) in the treatment of chronic pain: three multicenter, randomized, double-blind, controlled clinical trials fail to demonstrate enhanced opioid analgesia or reduction in tolerance. *Pain*, 2005; 115(3):284-95.
 97. Shen KF, Crain SM. Dual opioid modulation of the action potential duration of mouse dorsal root ganglion neurons in culture. *Brain Res*, 1989; 491(2): 227-42.
 98. Crain SM, Shen KF. Opioids can evoke direct receptor-mediated excitatory effects on sensory neurons. *Trends Pharmacol Sci*, 1990; 11(2):77-81.
 99. Crain SM, Shen KF. Antagonists of excitatory opioid receptor functions enhance morphine's analgesic potency and attenuate opioid tolerance/dependence liability. *Pain*, 2000; 84(2-3):121-31.
 100. Crain SM, Shen KF. Ultra-low concentrations of naloxone selectively antagonize excitatory effects of morphine on sensory neurons, thereby increasing its antinociceptive potency and attenuating tolerance/dependence during chronic cotreatment. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995; 92(23):10540-4.
 101. Cruciani RA, Lussier D, Miller-Saultz D, D. Arbuck. Ultra-low dose oral naltrexone decreases side effects and potentiates the effect of methadone. *J. Pain Symp Manag*, 2003; 25(6):491-4.
 102. Evans CJ, Keith DE Jr, Morrison H, Magendzo K, Edwards RH. Cloning of a delta opioid receptor by functional expression. *Science*, 1992; 258(5090): 1952-5.
 103. Kieffer BL, Befort K, Gaveriaux-Ruff C, Hirth CG. The delta-opioid receptor: isolation of a cDNA by expression cloning and pharmacological characterization. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992; 89(24): 12048-52.
 104. Cruciani RA. *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy*. Eighteenth edition. Nueva Jersey, Merck Research Laboratories, 2005. En prensa.
 105. Pascal G, Milligan G. Functional complementation and the analysis of opioid receptor homo-dimerization. *Mol Pharmacol*, 2005; 68(3):905-15.
 106. Law PY, Erickson-Herbrandson LJ, Zha QQ, Solberg J, Chu J, Sarre A, Loh HH. Heterodimerization of mu and delta-opioid receptors occurs at the cell surface only and requires receptor-G protein interactions. *J Biol Chem*, 2005; 280(12):11152-64.
 107. Wang D, Sun X, Bohn LM, Sadee W. Opioid receptor homo and heterodimerization in living cells by quantitative bioluminescence resonance energy transfer. *Mol Pharmacol*, 2005; 67(6):2173-84.
 108. Gomes I, Gupta A, Filipovska J, Szeto HH, Pintar JE, Devi LA. A role for heterodimerization of mu and delta opiate receptors in enhancing morphine analgesia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004; 101(14): 5135-9.
 109. Gomes I, Jordan BA, Gupta A, Trapaidze N, Nagy V, Devi LA. Heterodimerization of mu and delta opioid receptors: A role in opiate synergy. *J Neurosci*, 2000; 20(22):RC110.