

DEPARTAMENT DE CIRURGIA

EFICACIA DE LA ADMINISTRACIÓN DE
ANTIOXIDANTES, SOLOS Y EN COMBINACIÓN CON
GABAPENTINA, EN UN MODELO EXPERIMENTAL DE
DOLOR NEUROPÁTICO EN RATAS.

MARÍA ARCOS SEGURA

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA
Servei de Publicacions
2010

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 18 de febrer de 2010 davant un tribunal format per:

- Dr. Clemente Muriel Villoria
- Dr. Raimundo Carlos García
- Dr. Francisco Javier Romero Gómez
- Dr. Maria Jose Sanchez Ledesma
- Dr. Carlos Barrios Pitarque

Va ser dirigida per:

Dr. José María Palanca Sanfrancisco

©Copyright: Servei de Publicacions
María Arcos Segura

Dipòsit legal: V-2076-2011

I.S.B.N.: 978-84-370-7807-6

Edita: Universitat de València
Servei de Publicacions
C/ Arts Gràfiques, 13 baix
46010 València
Spain
Telèfon:(0034)963864115

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

FACULTAT DE MEDICINA I ODONTOLOGIA

Departament de Cirurgia



***“EFICACIA DE LA ADMINISTRACIÓN DE
ANTIOXIDANTES, SOLOS Y EN
COMBINACIÓN CON GABAPENTINA, EN UN
MODELO EXPERIMENTAL DE DOLOR
NEUROPÁTICO EN RATAS”***

Tesis Doctoral presentada por

María Arcos Segura

Valencia, 2009

JOSÉ MARÍA PALANCA SANFRANCISCO, Catedrático de Anestesiología y Reanimación del Departamento de Cirugía de la Facultat de Medicina i Odontologia de la Universitat de València,

C E R T I F I C A:

Que el trabajo presentado por D^a María Arcos Segura, titulado **“Eficacia de la administración de antioxidantes, solos y en combinación con gabapentina, en un modelo experimental de dolor neuropático en ratas”**, ha sido realizado bajo mi dirección para optar al Grado de Doctor.

Y para que así conste, firmo el presente certificado en Valencia a veinte de octubre de dos mil nueve.

Fdo. Dr. José M. Palanca Sanfrancisco

A mis padres
A Miguel y Minerva

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo no habría salido a la luz sin la colaboración espléndida y el apoyo de muchas personas. Deseo expresar mi más profundo agradecimiento a quienes ayudaron en enorme medida a materializar este esfuerzo.

Al Prof. José María Palanca, Catedrático de Anestesiología y Reanimación de la Universitat de València y director de la tesis, por la fe depositada en mí desde el primer momento, sabia dirección e inestimable ayuda, sin la cual este estudio no hubiera llegado a su fin.

Al Prof. Francisco Montes, Catedrático de Estadística e Investigación Operativa de la Universitat de València, por la realización del análisis estadístico y la paciencia que ha tenido con mis dudas y dificultades.

Al Dr. Miguel Cerdá, Profesor Titular de Anatomía Patológica de la Universitat de València, por la valiosa aportación de los resultados histopatológicos y su constante ánimo en la última fase del estudio.

A Juan Ezquer, Profesor Asociado de la Facultat de Farmàcia de la Universitat de València, por su colaboración en la dosificación de los fármacos administrados.

Al Dr. Joaquín Carrasco, Técnico de Investigación del Laboratorio del Departament de Cirurgia de la Facultat de Medicina de València, por su ayuda insustituible durante todos estos años, tanto en la realización del trabajo experimental como en cuantas sugerencias útiles le solicité.

A Amor García, Técnico de Investigación del Laboratorio del Departament de Cirurgia, por las mediciones experimentales y preparaciones histológicas.

A Raúl Sales, Técnico de Laboratorio del Departament de Cirurgia, por su tiempo en la obtención de imágenes y vídeos.

A Merche Ochando y José Muñoz, del Departament de Cirurgia, por su disponibilidad y apoyo desde los inicios de este proyecto.

A Inmaculada Noguera, Patricia Conde y Ana Díaz, Veterinarias responsables del animalario de la Unidad Central de Investigación de la Facultat de Medicina i Odontologia de València, por sus enseñanzas en el aprendizaje del manejo de los animales y su afectuosa acogida durante estos años de colaboración.

A Pilar Navarro, Carmen Ramos, Rocío Muñoz, Luisa Perales, Hortensia, Mati, Fani y demás personal del animalario de la UCIM, por su ayuda y buenos momentos pasados en su compañía.

A mis amigos especiales, Sacramento Ferrer, Julio Muelas, Amparo Olmos, Álvaro Bermejo, Jose Luís Miguel, Dolores Torres y Pau Ballester, por su sincera amistad, entusiasmo y valiosos consejos.

A mis compañeros Amelia Negueruela y José Sarrión que en todo momento me han animado a seguir adelante.

A Inmaculada Arcos, mi hermana del alma, por su tiempo en la informatización de los datos y ayuda incondicional día a día.

A Miguel y Minerva, por su cariño, alegría y buen humor.

Por último, a mis padres Maruja y Vicente, por todo el amor recibido de ellos.

ÍNDICE GENERAL

I. INTRODUCCIÓN	1
1. MECANISMOS DE DOLOR PERIFÉRICO Y PLASTICIDAD DE NOCICEPTORES.....	3
1.1. SISTEMA PERIFÉRICO.....	4
1.1.1. Nocicepción y antinocicepción	4
1.1.2. Nervios periféricos	6
1.1.3. Morfología de las neuronas aferentes primarias.....	9
1.2. ASPECTOS FISIOLÓGICOS DE LOS NOCICEPTORES	15
1.2.1. Sistemas de información en las neuronas periféricas.....	15
1.2.2. Propiedades fisiológicas básicas.....	20
1.2.3. Sensibilización e hiperalgesia	23
1.3. RECEPTORES POLIMODALES	25
1.4. ASPECTOS FARMACOLÓGICOS Y MODULACIÓN DE LA NOCICEPCIÓN	27
1.4.1. Farmacología molecular	27
1.4.2. Modulación de la nocicepción.....	34
1.4.3. Factor de crecimiento nervioso y otros factores de crecimiento neurotróficos	37
2. MECANISMOS MEDULARES Y SUPRAMEDULARES DE LA NOCICEPCIÓN	40
2.1. CARACTERÍSTICAS ANATÓMICAS DE LA MÉDULA ESPINAL.....	40
2.2. PROYECCIONES MEDULARES DE LAS FIBRAS PERIFÉRICAS	41
2.3. ASTA DORSAL	42
2.4. MEDIADORES BIOQUÍMICOS.....	45
2.4.1. Neurotransmisión mediada por aminoácidos excitatorios.	46
2.4.2. Efectos de los péptidos	49
2.5. PLASTICIDAD DE LA NEUROTRANSMISIÓN	50
2.6. SISTEMAS ASCENDENTES HACIA EL ENCÉFALO.....	52
2.6.1. Tracto espinotalámico (STT).....	53
2.6.2. Tracto espinohipotalámico (SHT)	54
2.6.3. Tracto espinorreticular (SRT)	55
2.6.4. Tracto espinomesencefálico (SMT)	55
2.6.5. Nervios craneales	55
2.7. MECANISMOS SUPRAMEDULARES DE LA NOCICEPCIÓN.....	56
2.7.1. Relevos reticulares específicos	57
2.7.2. Relevos bulbares, protuberanciales y mesencefálicos.....	58
2.7.3. Relevos talámicos	59
2.7.4. Relevos hipotalámicos	60

2.7.5. Relevos límbicos	60
2.7.6. Relevos corticales	60
2.8. MECANISMOS ENDÓGENOS DE LA MODULACIÓN DEL DOLOR	61
2.8.1. Controles segmentarios	61
2.8.2. Controles supramedulares	63
3. DOLOR NEUROPÁTICO	67
3.1. INTRODUCCIÓN, DEFINICION Y TAXONOMÍA	67
3.2. CLASIFICACIÓN	75
3.3. MECANISMOS DE DOLOR NEUROPÁTICO	78
3.3.1. Dolor neuropático en modelos animales	78
3.3.2. Cambios en las neuronas sensoriales periféricas	85
3.3.3. Cambios en el procesamiento sensorial espinal	89
3.3.4. Cambios inmunitarios	90
3.4. CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO DEL DOLOR NEUROPÁTICO	93
3.4.1. Examen neurológico	94
3.4.2. Estudios e investigaciones de laboratorio	97
3.5. TRATAMIENTO DEL DOLOR NEUROPÁTICO	99
3.5.1. Principios generales	99
3.5.2. Antidepresivos	100
3.5.3. Anticonvulsivos y anestésicos locales	102
3.5.4. Opioides	119
3.5.5. Medicamentos tópicos	121
3.5.6. Antagonistas de receptores NMDA	125
3.5.7. Agentes antioxidantes	129
4. SINDROMES DE DOLOR REGIONAL COMPLEJO	145
4.1. INTRODUCCIÓN Y PERSPECTIVA HISTÓRICA	145
4.2. DEFINICIÓN Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS	147
4.3. DOLOR PERPETUADO POR MECANISMOS SIMPÁTICOS	149
4.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS	150
4.5. ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS	152
4.6. CUADRO CLÍNICO	156
4.7. PLANTEAMIENTO DE OBJETIVOS TERAPÉUTICOS	161
4.8. TRATAMIENTO RECOMENDADO	162
II. HIPÓTESIS DE TRABAJO	163
III. OBJETIVOS	167

IV. MATERIAL Y MÉTODO.....	171
1. ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN.....	173
2. TÉCNICA EXPERIMENTAL DE DOLOR NEUROPÁTICO.....	175
3. MATERIAL QUIRÚRGICO, DE LABORATORIO Y FÁRMACOS	183
4. DESCRIPCIÓN DE LOS GRUPOS	185
5. VALORACIÓN DE LA HIPERSENSIBILIDAD MECÁNICA	187
6. VALORACIÓN DE LA HIPERSENSIBILIDAD TÉRMICA.....	189
7. VALORACIÓN DE LA SEDACIÓN Y EFECTOS SECUNDARIOS.....	190
8. VALORACIÓN HISTOPATOLÓGICA.	191
9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	194
V. RESULTADOS	197
1. RESULTADOS DE LA HIPERALGESIA MECÁNICA Y TÉRMICA	199
1.1. ANÁLISIS DE DESCRIPTIVOS DE LAS RESPUESTAS MECÁNICA Y TÉRMICA.....	199
1.2. EFECTO DE LOS FACTORES INTRASUJETO, DÍA Y PATA.	207
1.3. EFECTO DE LOS FACTORES ENTRE SUJETOS, TRATAMIENTO Y SEXO.....	217
1.4. ANÁLISIS DEL EFECTO INMEDIATO DEL TRATAMIENTO	228
1.5. ANÁLISIS DE LA RESPUESTA MECÁNICA Y TÉRMICA EN LOS TRES ÚLTIMOS DÍAS..	230
2. EVOLUCIÓN DEL PESO	237
3. RESULTADOS DE LA SEDACIÓN Y OTROS EFECTOS.....	240
4. RESULTADOS HISTOPATOLÓGICOS.....	241
VI. DISCUSIÓN	261
VII. CONCLUSIONES	301
VIII. BIBLIOGRAFÍA	305

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	79
Tabla 2.	81
Tabla 3.	83
Tabla 4.	194
Tabla 5.	200
Tabla 6.	201
Tabla 7.	202
Tabla 8.	203
Tabla 9.	207
Tabla 10.	209
Tabla 11.	217
Tabla 12.	221
Tabla 13.	225
Tabla 14.	226
Tabla 15.	229
Tabla 16.	230
Tabla 17.	232
Tabla 18.	232
Tabla 19.	233
Tabla 20.	236

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.	7
Figura 2.	10
Figura 3.	13
Figura 4.	14
Figura 5.	15
Figura 6.	17
Figura 7.	26
Figura 8.	29
Figura 9.	32
Figura 10.	39
Figura 11.	48
Figura 12.	53
Figura 13.	65
Figura 14.	82
Figura 15.	103
Figura 16.	104
Figura 17.	112
Figura 18.	130
Figura 19.	131
Figura 20.	132
Figura 21.	133
Figura 22.	134
Figura 23.	135
Figura 24.	137
Figura 25.	138
Figura 26.	138
Figura 27.	139
Figura 28.	140
Figura 29.	173
Figura 30.	174

Figura 31.	175
Figura 32.	176
Figura 33.	176
Figura 34.	178
Figura 35.	178
Figura 36.	179
Figura 37.	179
Figura 38.	180
Figura 39.	180
Figura 40.	181
Figura 41.	181
Figura 42.	182
Figura 43.	182
Figura 44.	183
Figura 45.	184
Figura 46.	184
Figura 47.	188
Figura 48.	188
Figura 49.	189
Figura 50.	192
Figura 51.	193
Figura 52.	193
Figura 53.	204
Figura 54.	204
Figura 55.	205
Figura 56.	205
Figura 57.	208
Figura 58.	210
Figura 59.	211
Figura 60.	212
Figura 61.	213
Figura 62.	214

Figura 63.	215
Figura 64.	216
Figura 65.	218
Figura 66.	219
Figura 67.	220
Figura 68.	222
Figura 69.	223
Figura 70.	224
Figura 71.	231
Figura 72.	231
Figura 73.	237
Figura 74.	238
Figura 75.	239
Figura 76.	242
Figura 77.	242
Figura 78.	243
Figura 79.	243
Figura 80.	244
Figura 81.	244
Figura 82.	245
Figura 83.	245
Figura 84.	246
Figura 85.	246
Figura 86.	247
Figura 87.	247
Figura 88.	248
Figura 89.	248
Figura 90.	249
Figura 91.	249
Figura 92.	250
Figura 93.	250
Figura 94.	251

Figura 95.	251
Figura 96.	252
Figura 97.	252
Figura 98.	253
Figura 99.	253
Figura 100.	254
Figura 101.	254
Figura 102.	255
Figura 103.	255
Figura 104.	256
Figura 105.	256
Figura 106.	257
Figura 107.	257
Figura 108.	258
Figura 109.	258
Figura 110.	259
Figura 111.	259
Figura 112.	260
Figura 113.	260

ABREVIATURAS

5-HT: serotonina

AAE: aminoácidos excitatorios

ADN o DNA: ácido desoxirribonucleico

AIDS: síndrome de inmunodeficiencia adquirida

AMH: nociceptores mecanocalóricos de fibras A

AMPA: ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiónico (= Glu R₁₋₃)

AMT: 2-amino-5,6-dihidro-6-metil-4H-1,3-tiazina hidrocloreto

AP: potencial de acción

ATP: trifosfato de adenosina

BDNF: factor neurotrófico derivado del encéfalo.

BHE: barrera hematoencefálica

C: enzima catalasa

CaMKII: cinasa dependiente del complejo calcio-calmodulina de tipo II

cAMP: monofosfato cíclico de adenosina

Ca_v: canales de calcio voltaje dependientes

CCK: colecistocinina

cGMP: monofosfato cíclico de guanosina

CGRP: péptido relacionado con el gen de la calcitonina

CMH: nociceptores mecanocalóricos de fibras C

CRPS: síndrome de dolor regional complejo

CuZnSOD: isoforma citoplasmática de la enzima superóxido dismutasa

DAG: diacilglicerol

DMPO: 5,5-dimethylpyrroline-N-oxide

DREZ: zona de entrada de la raíz dorsal.

DRG: ganglio de la raíz dorsal

EMG: electromiografía

eNOS: óxido nítrico sintetasa endotelial

G: gabapentina

GABA: ácido gamma-aminobutírico

GDNF: factor neurotrófico derivado de la glía.

Glu R₄₋₇: receptor de kainato
GSSG: glutatión oxidado
H₂O₂: peróxido de hidrógeno
HCN: canales dependientes de la hiperpolarización activada por nucleótidos cíclicos.
HSN: neuropatía sensorial hereditaria
HVA: canales de calcio activados por alto voltaje
IASP: “*International Association for the Study of Pain*”
IECAs: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
I_h: canales de corriente catiónica activados por hiperpolarización
IL-1 β : interleucina 1 β
IL-6: interleucina 6
iNOS: óxido nítrico sintetasa inducible
IP₃: inositol trifosfato
IR: intervalo refractario
K_{ATP}: canales de potasio sensibles al ATP
L-NAME: ester hidrocloreto metil N^G-nitro-L-arginina
L-NIL: N-(1-iminoetil)-L-lisina hidrocloreto
LVA: canales de calcio activados por bajo voltaje
mGlu R1: receptor metabotrópico de glutamato tipo 1
mGlu R₁₋₄: receptores metabotrópicos de glutamato
MnSOD: isoforma mitocondrial de la superóxido dismutasa
Na_v: canales de sodio voltaje dependientes
NBZ: nitrosobenzeno
NCV: velocidad de conducción nerviosa
NGF: factor de crecimiento nervioso.
NK1: receptor de neurocinina 1
NMDA: N-metil-D-aspartato
nNOS: óxido nítrico sintetasa neuronal
NO: óxido nítrico
NOS: óxido nítrico sintetasa
NPH: neuralgia postherpética

NS: neuronas nociceptivas específicas
O₂⁻: radical superóxido
OH•: radical hidroxilo
ONOO⁻: peroxinitrito
PBN: phenyl-N-tert-butylnitron
PK: proteincinasas
PKA: proteincinasa A
PKC: proteincinasa dependiente de calcio
PKG: proteincinasa G
PN₃: canal de sodio resistente a la tetrodotoxina
pNR1: fosforilación de la subunidad 1 del receptor NMDA
RNOS: especies reactivas de nitrógeno oxígeno
ROS: especies reactivas de oxígeno
RSD: distrofia simpática refleja
SG: sustancia gelatinosa
SHT: tracto espino hipotalámico.
S-I: corteza sensorial primaria
S-II: corteza sensorial secundaria
SMP: dolor perpetuado por mecanismos simpáticos
SMT: tracto espinomesencefálico
SNC: sistema nervioso central.
SOD: enzima superóxido dismutasa
sP: sustancia P
SRT: tracto espino reticular
SSRIs: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
STT: tracto espino talámico
TCA: antidepresivos tricíclicos
TENS: estimulación nerviosa eléctrica transcutánea
Trk A: receptor de tirosincinasa A
Trk: receptores de tirosina cinasa
TRP: canales “*transient receptor potencial*”
TRPV1: receptor vaniloide o de capsaicina

TTX: tetrodotoxina

VAS: escala visual analógica

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

VIP: péptido intestinal vasoactivo

VR₁: receptor vaniloide

WDR: neuronas de intervalo dinámico amplio

WGA-HRP: peroxidasa de rábano picante, ligada a aglutinina de germen de trigo.

XO: enzima xantínoxidasa

I. INTRODUCCIÓN

1. MECANISMOS DE DOLOR PERIFÉRICO Y PLASTICIDAD DE NOCICEPTORES

Hasta principios de 1980, los componentes periféricos del dolor se explicaban en términos de un sistema específico de doble “cableado”, según los conceptos de Sherrington¹: los nociceptores A- δ para el *primer dolor*, más agudo y rápido, y las fibras C de conducción más lenta de la molestia sorda, o *segundo dolor*. Sin embargo, innovadores como Lewis² y Bonica³, al analizar el dolor crónico y cuadros como causalgia y otros dolores mediados por mecanismos simpáticos, advirtieron las discordancias de dicho esquema aferente simple y la naturaleza compleja del dolor clínico.

Desde entonces, se han producido avances extraordinarios en la comprensión de las interacciones celulares, la neuroplasticidad y los mecanismos moleculares que sirven a las funciones del sistema nervioso en general. Muchos de los mecanismos en que se basan los aspectos periféricos de la nocicepción aguda, el dolor inflamatorio crónico, el neuropático, las funciones eferentes de nervios sensoriales, las interacciones simpáticas y de la inflamación, las defensas inmunitarias y la cicatrización, se conocen con mejor claridad⁴⁻⁷.

El descubrimiento de la compleja regulación del desarrollo de nociceptores y su maduración funcional por acción de un factor de crecimiento, hace pensar que existen dos clases de fibras C: a) los receptores polimodales regulados por el factor de crecimiento nervioso (NGF) y b) los nociceptores más específicos, regulados por un factor neurotrófico derivado de la glía (GDNF)⁸; los primeros se afectan más por la inflamación hística, y los segundos, por la lesión de nervios^{9,10}.

Los nociceptores actúan como guardianes de compuertas que supervisan los estímulos periféricos que viajarán al sistema nervioso central (SNC). Numerosas moléculas específicas en las membranas de los nociceptores modifican la generación de señales, y sus acciones excitan o inhiben las terminaciones, a fin de aportar un cuadro

completo de las situaciones hísticas a través de señales que llegan al ganglio de la raíz dorsal y al SNC.

Teniendo en cuenta los aspectos anatómicos, fisiológicos, bioquímicos y farmacológicos de la nocicepción, hemos organizado los mecanismos de dolor periférico y la plasticidad de los nociceptores en secciones que tratan sobre: a) sistema nervioso periférico; b) aspectos fisiológicos de los nociceptores; c) receptores polimodales; d) aspectos farmacológicos y modulación de la nocicepción.

1.1. SISTEMA PERIFÉRICO

1.1.1. Nocicepción y antinocicepción

La *International Association for the Study of Pain (IASP)*^{11,12} define al dolor como: “experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada con lesión real o potencial de tejidos o descrita en términos de dicho daño”.

El dolor es un conjunto complejo de experiencias sensoriales, emocionales y psíquicas desagradables, así como determinadas respuestas del sistema autónomo y de tipo psíquico y conductal, desencadenadas por el daño a los tejidos. La lesión a ellos, constituye un estímulo nocivo y origina disgregación celular con liberación de sustancias bioquímicas; éstas, a su vez, activan en los nociceptores, receptores especiales que pueden ser sensibles a calor, frío, estímulos mecánicos o mediadores químicos. Todos los tejidos también están inervados por receptores C y A- δ polimodales, que poseen: a) ramificaciones extensas de sus terminaciones periféricas; b) una gama amplia de estímulos eficaces; c) intervalo dinámico amplio que incluye umbrales no nocivos; d) innumerables funciones neuroefectoras no percibidas, que regulan la homeostasis hística y que intervienen en la inflamación y la cicatrización, y e) capacidad polifacética de cambiar su fenotipo funcional y citoquímico con arreglo a los trastornos en los tejidos¹³.

Además, todos los tejidos tienen también muchas aferencias que no reaccionan en situaciones normales, pero que se activan durante la inflamación, son los

nociceptores silentes o inactivos^{14,15}, y algunas fibras A- β que se tornan quimiosensibles durante la inflamación y que modifican las vías de dolor en el SNC¹⁶. Todas estas fibras de nervios periféricos muestran “plasticidad” que puede ser rápida (segundos) o tardía (horas o días), y que depende de propiedades electrofisiológicas, factores de crecimiento, citocinas u otros factores hísticos.

La actividad nociceptiva se subdivide en tres niveles de lesión: *transitoria* (sin daño hístico o nervioso relevante); *reversible* (daño moderado a tejidos, nervios o ambas estructuras, pero donde hay curación o regeneración en días o semanas, gracias a mecanismos de defensa locales y sin dolor persistente) e *irreversible* (inflamación hística persistente, pérdida histológica, lesión neurológica que induce alteraciones persistentes en los nervios periféricos y centrales, y en los mecanismos de dolor, o los tres procesos en conjunto).

Los impulsos nociceptivos y polimodales provenientes de tejidos situados por debajo de la cabeza son transmitidos por fibras de nervios espinales (raquídeos) y por el nervio neumogástrico, que establece sinapsis con neuronas internunciales o de segundo orden en el asta dorsal de la médula espinal. La información aferente que proviene de la cabeza y relacionada con el dolor, viaja por fibras que establecen sinapsis con neuronas de los núcleos sensoriales del trigémino, en particular el subnúcleo caudal espinal. En esta primera sinapsis, los impulsos nociceptivos son sometidos a otras influencias que provienen de la periferia, de neuronas internunciales de la médula espinal o de subnúcleos trigeminales, y de sistemas de control supramedulares, todos los cuales determinan el procesamiento ulterior de estas señales aferentes nacidas de lesión hística.

Algunos de los impulsos nociceptivos, después de ser sometidos a influencias moduladoras en el asta dorsal, pasan de manera directa o por neuronas internunciales a las neuronas ventrales y ventrolaterales de los mismos segmentos medulares o de otros vecinos, en los cuales estimulan neuronas somatomotoras y preganglionares simpáticas, respectivamente, y desencadenan respuestas reflejas nocifensivas segmentarias.

Los impulsos nociceptivos también activan otras neuronas, cuyos axones constituyen los sistemas ascendentes que pasan al tallo cerebral y encéfalo, para desencadenar respuestas reflejas suprasegmentarias, potentes impulsos motivacionales y

afectivos desagradables, reacciones psíquicas, y activación de sistemas motores que rigen la conducta. Estas interacciones son moduladas de manera compleja durante la inflamación hística persistente, el daño neuropático o las metabolicopatías, con cambios profundos en los mecanismos neurales en tejidos, nervios, ganglios, raíces y terminaciones centrales, ganglios del sistema autónomo e inmunitario aferente, asta dorsal o núcleos del trigémino, y sistemas supramedulares y moduladores¹⁷.

De la misma forma que el SNC posee sistemas moduladores que facilitan o inhiben el dolor, las aferencias primarias periféricas, además de enviar señales del daño hístico y sensibilizarse por acción de mediadores inflamatorios, también pueden ser inhibidas por mecanismos analgésicos endógenos. Este fenómeno ha sido llamado *antinocicepción*, y se sabe que existen diversas categorías de agentes antinociceptivos endógenos como los endocannabinoides, los péptidos opioides, la adenosina y el factor inhibidor leucocitario de citosina. Las fibras aferentes primarias también generan péptidos que antagonizan su propia hipersensibilidad y excitotoxicidad, como la galanina, el péptido intestinal vasoactivo y el neuropéptido Y¹⁷.

1.1.2. Nervios periféricos

Los nervios periféricos están formados por los axones motores somáticos, los del sistema autónomo y los sensoriales aferentes (somáticos y viscerales) que están unidos al sistema nervioso central por las raíces dorsales o ventrales (figura 1). El corte transversal de un nervio periférico muestra la presencia de axones mielínicos únicos de diverso calibre (el diámetro externo varía de 1.5 a 20 μ), y axones amielínicos agrupados (con diámetro de 0.2 a 2 μ), cada uno de ellos con una lámina basal fuera de la célula de Schwann y la colágena del endoneuro, además de los capilares endoneurales y una barrera de perineuro especial alrededor de cada fascículo. La vaina más externa, el epineuro, protege y amortigua el nervio, y contiene filamentos laxos de colágeno, vasos sanguíneos, grasa y una inervación importante, los *nervi nervorum*, compuestos de fibras simpáticas noradrenérgicas y axones de receptores polimodales peptidérgicos^{18,19}. Los *nervi nervorum* tienen un cometido importante en el dolor neuropático y en la neuritis^{17,20,21}.

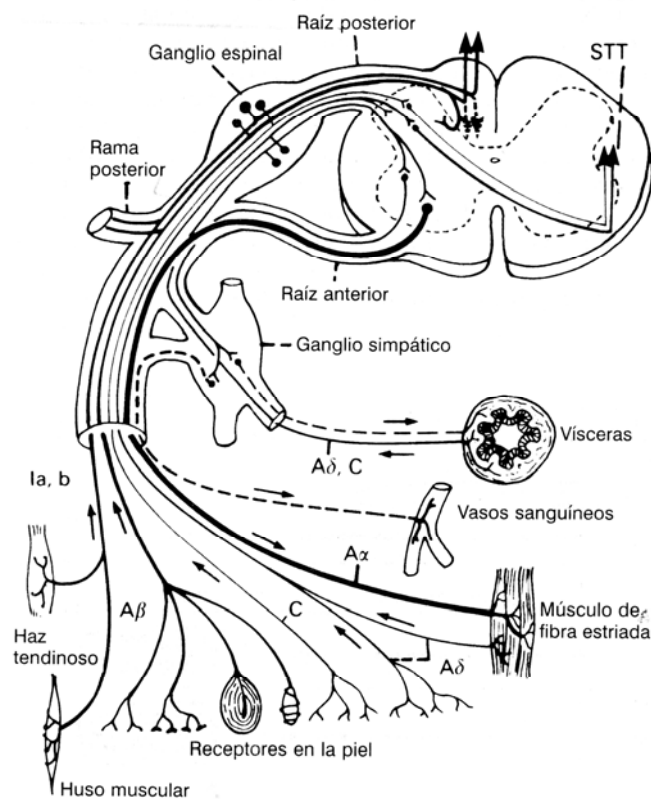


Figura 1. Esquema simplificado de un nervio raquídeo. STT, haz espinotalámico. (Reproducida de Loeser JD, Butler SH, Richard Chapman C, Turk DC, eds. *Bonica. Terapéutica del dolor* Vol. 1, 3ª edición, McGraw-Hill Interamericana S.A., México 2003, pag. 34)

Los diferentes nervios periféricos tienen diversa proporción de axones somáticos nociceptivos, polimodales y no nociceptivos, así como axones sensoriales viscerales, motores somáticos y de tipo autonómico; de manera que estas diferencias generan perfiles distintos de expresión de péptidos en los nervios normales²². Por ello, una lesión afecta a una población muy diferente de axones, según el nervio afectado y el sitio en su trayecto en donde se produjo el daño.

Las células de Schwann de apoyo para axones amielínicos rodean grupos de éstos, en tanto que las destinadas a fibras mielínicas rodean sólo un axón; además, las que están en contacto con terminaciones receptoras se denominan *células de Schwann terminales*. Las células especiales derivadas de las células de Schwann que rodean al pericarion y su axón, reciben el nombre de *células satélites*. Una vez que el axón llega al SNC se rodea de células gliales¹⁷.

Las fibras motoras somáticas poseen pericarion multipolares situados en el asta anterior de la médula espinal o en los núcleos motores de los pares craneales, y sus axones discurren en sentido distal en la raíz ventral de los nervios raquídeos, o en las raíces motoras de los nervios craneales, hasta las placas motoras terminales, en los músculos de fibra estriada. La función de esos músculos depende de las señales sensoriales que llegan de las fibras anuloespirales y de receptores sensoriales secundarios en los husos y los órganos tendinosos de Golgi. El funcionamiento muscular también requiere de fibras motoras eferentes gamma hasta los husos musculares, para ajustar la tensión del huso por contracción de las fibras musculares intrahusales, y necesita innumerables fibras sensoriales en el músculo y el tendón, lo que incluye muchos receptores polimodales finos^{23,24}.

Las neuronas preganglionares del sistema simpático autónomo tienen su pericarion en el asta intermedia lateral de la médula toracolumbar y transcurren en sentido distal, en la raíz ventral de los nervios de ese tramo medular, y en forma sucesiva a través de los nervios integrados, las ramas blancas comunicantes y la cadena de ganglios simpáticos paravertebrales hasta establecer sinapsis en este sitio (o en los ganglios prevertebrales) con neuronas simpáticas postganglionares.

Las principales fibras preganglionares parasimpáticas cursan por los pares craneales III, V, VII, IX, y X o nervios sacros, hasta sus neuronas postganglionares en diversos tejidos craneales, viscerales, vasculares o urogenitales. Las neuronas de tipo autonómico preganglionares y postganglionares son multipolares, de tamaño y forma variables, y también varían en el número y longitud de sus prolongaciones. Las acciones simpáticas y parasimpáticas se equilibran entre sí para lograr el control homeostático de funciones involuntarias como la circulación, la respiración, la digestión, la eliminación y la secreción exocrina¹⁷.

Las fibras sensoriales somáticas tienen el pericarion unipolar en el ganglio de la raíz dorsal de un nervio raquídeo, y envían cilindroejes a los receptores sensoriales en la periferia y a las terminaciones presinápticas en el asta dorsal. Fibras aferentes sensoriales viscerales provenientes del corazón, pulmones, vías gastrointestinales, órganos urogenitales y vísceras sólidas constituyen componentes importantes del nervio neumogástrico; el pericarion de las fibras sensoriales somáticas correspondientes a este

nervio está en el ganglio superior (yugular), y los cuerpos celulares de neuronas sensoriales viscerales están en el ganglio grande inferior (nodoso). También se encuentra en la raíz del glossofaríngeo (ganglio inferior) otro ganglio auxiliar de tipo sensorial visceral. Otras fibras aferentes viscerales son parte de los ganglios del facial y del trigémino, y las fibras aferentes viscerales generales comprenden el 10 % del ganglio de la raíz dorsal¹⁷.

Un componente adicional del sistema nervioso periférico es el llamado *sistema entérico*, en la pared de las vías gastrointestinales; y se ocupa más bien de la regulación del peristaltismo, la digestión, la captación de nutrientes y el intercambio de líquidos¹⁷.

Por último, existen paraganglios en algunos nervios periféricos, en particular en el neumogástrico, que participan en la modulación del dolor al reaccionar a las citocinas liberadas durante las respuestas inmunitarias, como la interleucina-1 β , para después activar fibras aferentes por conexiones sinápticas directas, o de manera indirecta para modificar el comportamiento hacia el dolor y la enfermedad²⁵.

1.1.3. Morfología de las neuronas aferentes primarias:

Pericarion de neuronas sensoriales

Las neuronas aferentes primarias detectan situaciones normales y patológicas fuera del sistema nervioso, y transforman los estímulos en señales que indican al SNC, el modo de estimular la supervivencia, la maduración y la reproducción del organismo.

El pericarion de cada neurona aferente primaria afronta una serie de obstáculos para conservar la integridad de la neurona: a) debe mantener el tráfico preciso de macromoléculas desde las organelas del pericarion hasta las regiones especializadas, con la velocidad precisa y dirigido a los sitios exactos; b) debe conservar las interacciones adecuadas con las células de Schwann de apoyo para la transmisión fidedigna de señales desde la periferia, al pericarion y al SNC; c) debe conservar el grado preciso de integración entre los receptores sensoriales y el tejido de destino; d) debe establecer y conservar las terminaciones centrales apropiadas, que suelen rebasar

los 1000 botones sinápticos²⁶; e) también dirige cambios en el fenotipo farmacológico, funcional y estructural, para equiparar las situaciones que privan en el tejido innervado, y las influencias excitatorias o inhibitorias en el axón y en las terminaciones centrales presinápticas¹⁷.

Al comienzo de su desarrollo, las neuronas sensoriales somáticas asumen una forma bipolar, pero el pericarion se torna unipolar (sin dendritas) con una conexión corta en el tramo inicial, entre el pericarion y las principales ramas axónicas periféricas y centrales (figura 2). El pericarion de las neuronas sensoriales viscerales maduras a menudo sigue siendo bipolar, y se localiza en los ganglios raquídeos y craneales, o están en el ganglio geniculado, el petroso o el nodoso de los pares craneales VII, IX o X, respectivamente¹⁷.

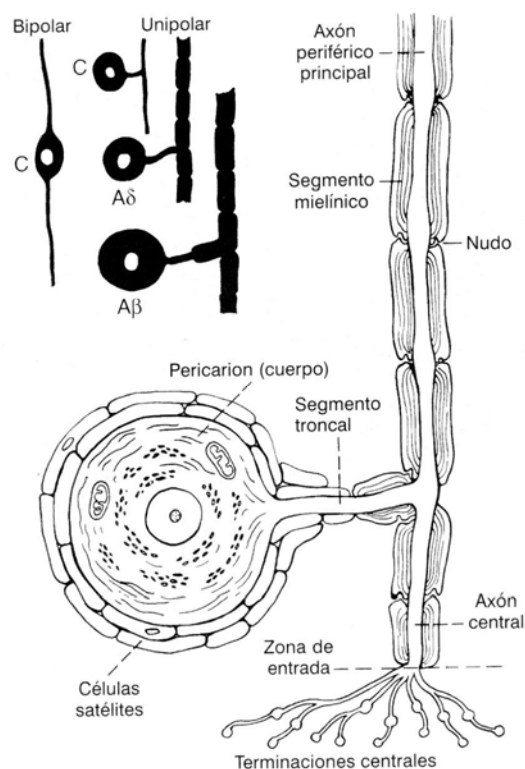


Figura 2. Formas del pericarion de las neuronas aferentes primarias. Esquema de las relaciones de una fibra A con células satélites, segmento inicial del axón, ramas periféricas y centrales del axón principal, segmentos mielínicos, y zona de entrada en el sistema nervioso central. (Modificada de Loeser JD, Butler SH, Richard Chapman C, Turk DC, eds. *Bonica. Terapéutica del dolor* Vol. I, 3ª edición, McGraw-Hill Interamericana S.A., México 2003, pag. 36).

El pericarion de las neuronas sensoriales muestra una variación importante en su tamaño, pero puede dividirse en dos grandes grupos. Las neuronas de tipo A son grandes y apenas captan colorantes, emiten fibras mielínicas de gran diámetro y el diámetro de su pericarion es de 60 a 120 μ . Las neuronas de tipo B son pequeñas (10 a 30 μ de diámetro), se tiñen más intensamente y dan origen a axones aferentes primarios mielínicos y amielínicos de diámetro fino. De la población total de las neuronas en los ganglios de la raíz dorsal, 60 a 70 % son de tipo pequeño¹⁷.

Terminaciones de receptores periféricos

Desde la bifurcación del primer tramo del axón (proximal), la porción periférica de un axón raquídeo o craneal, sigue dos vías hasta llegar a sus terminaciones sensoriales. Casi todas ellas lo hacen a través de un nervio raquídeo (en sus ramas dorsal o ventral), hasta llegar a las terminaciones sensoriales (receptores) en un tejido somático como piel, tejido subcutáneo, músculos, huesos o articulaciones, son las fibras sensoriales somáticas.

El resto acompaña a nervios simpáticos o parasimpáticos periféricos hasta llegar a las vísceras u órganos urogenitales, y se les llama fibras aferentes viscerales. A pesar que este último tipo de fibras usan vías del sistema autónomo, su pericarion está en los ganglios de la raíz dorsal de la columna, el ganglio del trigémino y los ganglios sensoriales viscerales de los pares craneales VII, IX y X¹⁷.

Las terminaciones periféricas sensoriales al llegar a su destino final (piel y otros tejidos somáticos o viscerales), se ramifican en grado variable y forman terminaciones encapsuladas, libres o parcialmente cubiertas¹⁷.

Las terminaciones de las fibras A- δ y C no elaboran receptores encapsulados en sus tejidos periféricos, sino más bien se ramifican de manera extensa como terminaciones libres y conservan una célula de Schwann y una barrera de lámina basal entre ellas y el tejido.

En cambio, los mecanorreceptores de Ruffini para el estiramiento, forman grandes terminaciones en ligamentos, vainas articulares, paredes de vasos y tejido

profundo, a partir de las cuales extienden ramas hasta el contacto con la colágena hística, por lo que parecen tener máximo contacto con el tejido subepitelial²⁷.

Terminaciones centrales

Raíz dorsal. A partir de la bifurcación en la zona proximal del axón, las terminaciones centrales pasan por las raíces dorsales y de ahí al asta dorsal, donde emiten ramas extensas, fibras terminales esferoides y muchas terminaciones sinápticas en láminas específicas del asta dorsal. Muchos axones sensoriales llegan al SNC sin emitir ramas, pero otros forman más de un axón central. En muchos casos el axón también envía una o más ramas a la raíz ventral.

En el siglo XIX, Lissauer y Bechterew advirtieron que las fibras mielínicas más finas se congregaban en la porción lateral de las raíces dorsales, en el punto de entrada a la médula, en tanto que los axones de mayor calibre estaban en la porción central y medial de dichas raicillas²⁸.

En el ser humano, Sindou et al.²⁹ observaron que en la raicilla las fibras finas y gruesas están situadas en forma irregular o desordenada, pero al acercarse a la zona de entrada de la raíz dorsal (DREZ) las fibras finas se sitúan en la superficie, más bien en la región lateral, aunque algunas lo hacen en la región medial.

En la DREZ, las fibras finas de la mitad medial cruzan la línea media para unirse con las del fascículo lateral y penetrar en el fascículo de Lissauer (figura 3). Esto planteó las bases de la rizotomía posterior selectiva¹⁷.

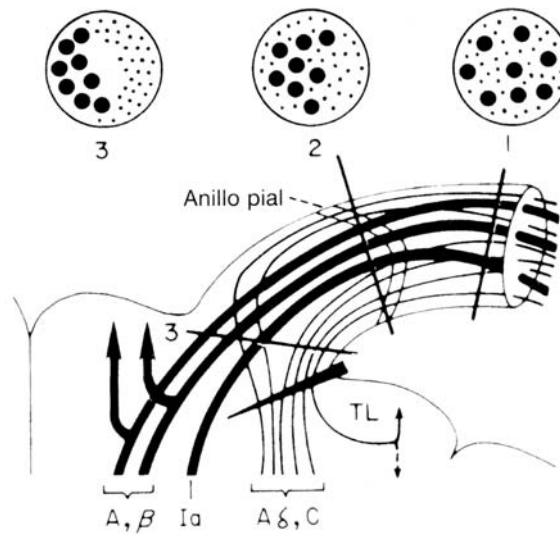


Figura 3. Esquema de la zona de penetración de la raíz dorsal. En la porción periférica de la raíz (corte 1), las fibras gruesas y finas están entremezcladas. En el anillo pial (corte 2), las fibras aferentes finas están situadas en la superficie de la raicilla, predominantemente en la porción ventrolateral. En la zona de penetración (corte 3), las fibras C y A- δ se entrecruzan con grandes fibras mielínicas en fascículos y siguen un trayecto oblicuo para penetrar en el fascículo de Lissauer (TL) y el asta dorsal. Algunas de las grandes fibras A están situadas en el centro y siguen hasta el asta anterior, en tanto que otras están en sentido interno y prosiguen hacia las columnas dorsales. (Reproducida de Loeser JD, Butler SH, Richard Chapman C, Turk DC, eds. *Bonica. Terapéutica del dolor* Vol. I, 3ª edición, McGraw-Hill Interamericana S.A., México 2003, pag.40)

Raíz ventral. En el siglo XIX, Bell y Magendie postularon que las raíces ventrales contienen axones de fibras motoras y que las raíces dorsales los tienen de fibras sensoriales. Casi todas las fibras cumplen con dicha ley, pero posteriormente se ha demostrado que también existen fibras aferentes en las raíces ventrales¹⁷. Coggeshall et al.³⁰ utilizaron la microscopía electrónica y la electrofisiología para demostrar que las raíces ventrales tienen una gran proporción de axones amielínicos que representan incluso un 30% del total de fibras. Muchas de estas fibras aferentes amielínicas de la raíz ventral son nociceptoras, y tienen su pericarion en el ganglio de la raíz dorsal y penetran en la médula por dicha raíz. Las terminaciones en cuestión poseen neuropéptidos que muestran concordancia con las propiedades de nociceptores polimodales. En algunos casos, los axones se doblan y retroceden para penetrar en la médula por la raíz dorsal, pero en otros también ingresan a través de la raíz ventral. Gran parte de la inervación vascular y extravascular de la pía en la médula, al parecer

proviene de estas aferentes sensoriales en las raíces ventrales. Las fibras sensoriales de la raíz ventral poseen importantes funciones en cuadros de dolor agudo y crónico, en el dolor por inflamación y neuropático, y en la regeneración^{17,31,32}.

Fascículo de Lissauer. El fascículo mencionado está compuesto por fibras finas de trayecto longitudinal, en un tronco densamente empacado que va desde la periferia del asta dorsal hasta la superficie de la médula. La concepción original es que este fascículo estaba compuesto predominantemente de fibras finas aferentes primarias, que se dirigían a las terminaciones sinápticas en el asta dorsal; sin embargo, estudios posteriores indicaron que sólo 25% de las fibras eran aferentes (situadas en la porción más interna del fascículo), en tanto que el resto eran propioespinales^{17,28}.

Terminaciones centrales somáticas y viscerales. Las fibras A- β terminan predominantemente en la lámina III, pero también en menor grado, en las láminas IV a IX. Las fibras nociceptivas A- δ tienen vías y terminaciones diferentes, y su curso termina más bien en las láminas I, II₀, V y X. Los nociceptores somáticos C sensibles a capsaicina, y los termorreceptores, terminan predominantemente en la lámina II, y las fibras C viscerales, en la lámina V (figuras 4 y 5)¹⁷.

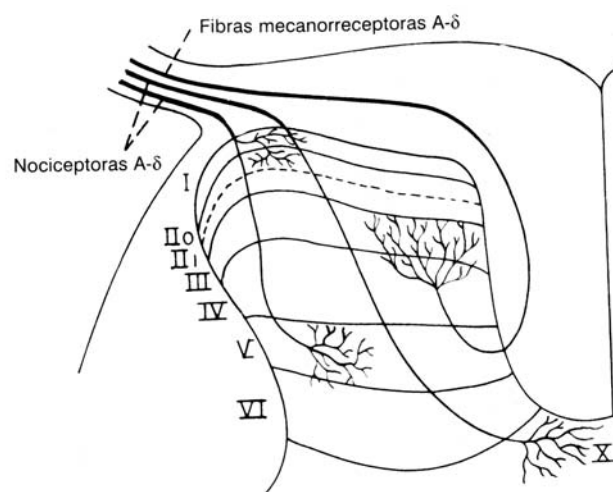


Figura 4. Esquema de trayectoria y terminación de las colaterales de las fibras A- δ en el asta dorsal de la médula espinal. (Reproducida de Loeser JD, Butler SH, Richard Chapman C, Turk DC, eds. *Bonica. Terapéutica del dolor* Vol. I, 3ª edición, McGraw-Hill Interamericana S.A., México 2003, pag.42).

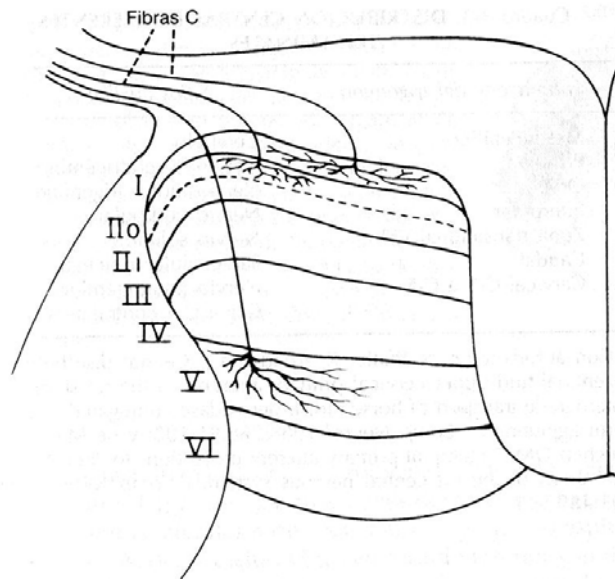


Figura 5. Esquema del trayecto y terminación de las colaterales de aferentes amielínicos C en el asta dorsal. (Reproducida de Loeser JD, Butler SH, Richard Chapman C, Turk DC, eds. *Bonica. Terapéutica del dolor* Vol. I, 3ª edición, McGraw-Hill Interamericana S.A., México 2003, pag. 43)

1.2. ASPECTOS FISIOLÓGICOS DE LOS NOCICEPTORES

1.2.1. *Sistemas de información en las neuronas periféricas*

Los sistemas de detección de las aferentes primarias son transformadas en cuatro vías de información intraneuronales diferentes: a) señales electrofisiológicas rápidas que cursan por medio de potenciales de acción, y sus mecanismos de canales iónicos; b) sistemas más lentos de “difusión” citoquímica, por medio de transporte axónico; c) señales de fosforilación retrógradas rápidas que provienen de las terminaciones nerviosas y llegan al pericarion, y d) difusión de moléculas a las que es permeable la membrana, como el óxido nítrico¹⁷.

Información electrofisiológica

Las neuronas sensoriales han sido llamadas aferentes primarias, pero sus potenciales de acción pueden desplazarse en dirección aferente (de los tejidos hacia el ganglio y el SNC) o eferente (del centro hasta las terminaciones periféricas), según el tipo y sitio del estímulo. Podemos considerar cinco ejemplos de desplazamiento de los potenciales de acción en las neuronas sensoriales (figura 6; A):

a) El reflejo axónico, en el cual la estimulación de algunas ramas de una arborización periférica reverbera en forma retrógrada hasta llegar a ramas no estimuladas.

b) La estimulación mecánica o eléctrica de un nervio genera potenciales de acción que siguen direcciones aferente y eferente, alejándose del estímulo.

c) La estimulación del pericarion de la neurona sensorial origina desplazamiento de potenciales de acción hasta las terminaciones periféricas y también centrales.

d) Los estímulos que llegan al asta dorsal generan señales que siguen una dirección retrógrada hasta el axón periférico, situación llamada *reflejo de la raíz dorsal*.

e) La generación espontánea y endógena de señales en el pericarion sensorial envía potenciales de acción hasta las terminaciones periféricas y centrales. Cuando los potenciales eferentes llegan a las terminaciones periféricas, el cambio de voltaje libera neuropéptidos que en ese momento poseen efectos paracrinos en células vecinas, efectos autocrinos en las neuronas sensoriales, o ambas acciones.

Un hecho interesante en el desplazamiento de los potenciales de acción en las neuronas sensoriales es que las señales se bifurcan para ser transportadas por el tramo inicial del axón hasta el pericarion, cuando pasan por el ganglio, y así el pericarion tiene un “registro” del tráfico eléctrico en la porción principal del axón, y reacciona a dicho tráfico con ajustes importantes en la expresión y transcripción de genes¹⁷.

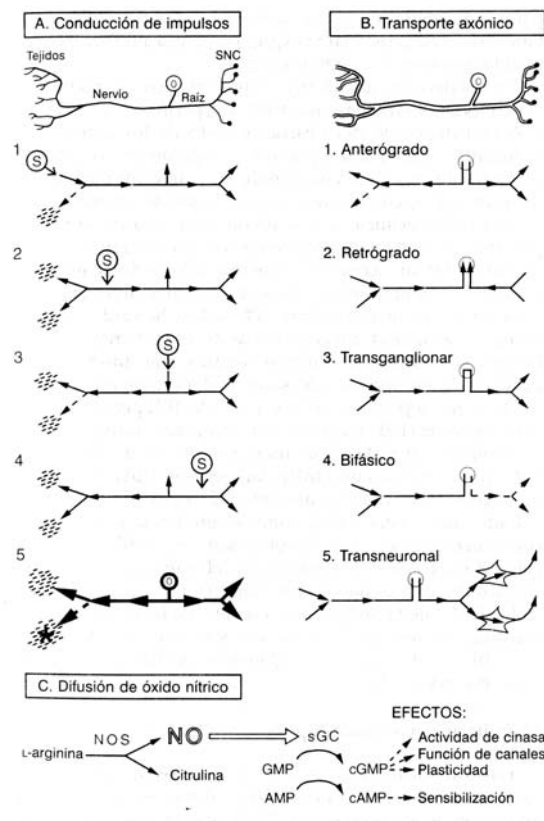


Figura 6. Esquema del flujo de información en las neuronas periféricas. **A.** Por potenciales de acción. **B.** Por transporte axónico. **C.** Por difusión de óxido nítrico. (Reproducida de Loeser JD, Butler SH, Richard Chapman C, Turk DC, eds. *Bonica. Terapéutica del dolor* Vol. I, 3ª edición, McGraw-Hill Interamericana S.A., México 2003, pag. 47)

Transporte por el axón

Las señales electrofisiológicas se desplazan de un extremo de la neurona a otro en segundos, pero las señales histoquímicas transportadas por el axón tardan horas o días en llegar a su destino en el interior de la neurona. Se sabe que existen por lo menos cinco vías para el transporte de la información axónica en las neuronas aferentes primarias (figura 6; B):

a) Anterógrada. Las moléculas que viajan en sentido anterógrado van del pericarion, a través del axón, hasta la periferia y las terminaciones receptoras, y desde el interior del axón central hasta las terminaciones sinápticas centrales.

b) Retrógrada. Ocurre transporte retrógrado desde los receptores en los tejidos periféricos de regreso al pericarion, o desde las terminaciones centrales presinápticas de regreso a éste.

c) Transganglionar. Los materiales transportados a través de los ganglios son captados por las terminaciones periféricas y se desplazan en todo el trayecto hasta llegar a las terminaciones sinápticas centrales.

d) Bifásica. Ocurre el relevo bifásico de señales, en el cual moléculas como NGF son transportadas en sentido retrógrado desde el sitio de lesión periférica o desde el SNC al pericarion, donde desencadenan la expresión de otra neurotrofina, el factor neurotrófico derivado del encéfalo (*brain-derived neurotrophic factor*, BDNF), que es transportado de forma anterógrada hasta las terminaciones periféricas y centrales^{33,34}. Es posible que la llegada de BDNF a las terminaciones centrales constituya un elemento trófico clave para “conducir” la plasticidad persistente en el asta dorsal, porque su expresión y llegada ocurrirán sólo cuando ocurre lesión notable que impulsa un mayor transporte retrógrado de NGF³³.

e) Transneuronal. Por último, se advierte transporte transneuronal cuando se desplazan a la siguiente neurona en el SNC materiales transportados como WGA-HRP (peroxidasa de rábano picante ligada a aglutinina de germen de trigo) o el virus herpético, que son captados en el tejido periférico como la córnea o la pulpa dental^{17,35,36}.

Fosforilación retrógrada rápida

Hasta mediados del decenio de 1990 se pensaba que las cascadas de señales en las neuronas maduras en respuesta a la aplicación de ligandos (como NGF) en las terminaciones nerviosas, necesitaban el transporte retrógrado de vesículas endocitóticas que contenían el ligando y el receptor para el pericarion. Sin embargo, se ha demostrado que la señalización retrógrada ultrarrápida por los receptores de tirosincinasa A fosforilados (trkA) para el NGF, produce reacciones moleculares en el pericarion con velocidades que tienen como mínimo un orden de magnitud más de lo que es posible por transporte retrógrado ordinario. Además de trkA, otras proteínas del pericarion

también son fosforiladas con celeridad en reacción a NGF en las terminaciones nerviosas. Al parecer este mecanismo evita la internalización de los complejos ligando-receptor, un proceso que requiere de un largo tiempo para que se logren los efectos observados. Por el contrario, de alguna forma inicia una señal propagada que puede abarcar mecanismos en los que interviene el calcio³⁷. El transporte retrógrado más lento de las vesículas, que ejerce su efecto sólo cuando llegan al pericarion horas más tarde, también es un fenómeno importante, pero desencadena un conjunto distinto de respuestas biológicas al del sistema de fosforilación ultrarrápido¹⁷.

Oxido nítrico intracelular

El óxido nítrico (NO) es un gas difusible con innumerables acciones biológicas locales, que pueden ser intracelulares, como la estimulación de cinasas dependientes de monofosfato cíclico de guanosina (cGMP), canales iónicos o fosfodiesterasa; o extracelulares, como la relajación neurógena del músculo de fibra lisa en vasos, el envío de señales anterógradas y retrógradas entre las unidades presináptica y postsináptica, o la intensificación de descargas espontáneas en neuronas lesionadas en que participan células satélites e interacciones neuronales³⁸⁻⁴¹.

El NO es generado cuando su sintetasa (NOS), en presencia de la calmodulina, cataliza la conversión de L-arginina en citrulina y con ello libera el gas mencionado (figura 6; C). A partir de ese momento el NO se difunde en tramos cortos de citosol o en las de membranas cercanas para activar enzimas de guanilciclase solubles. Estas últimas generan cGMP, con lo que estimulan actividades que dependen de cGMP en la célula donante, en células destinatarias cercanas o en ambas¹⁷.

Investigaciones más recientes indican que el NO también intensifica la hiperalgesia por nociceptores inducida por prostaglandina E₂, adenosina o serotonina, al activar los mecanismos que dependen de la prostaglandina del monofosfato cíclico de adenosina intracelular (cAMP) y la proteincinasa A. El óxido nítrico generado en sitios de inflamación o isquemia proviene de diversos tipos celulares (tejido nervioso, endotelial o inmunitario) y puede potenciar los efectos de otros agentes como las prostaglandinas en concentraciones pequeñas, pero ejerce sus propios efectos directos en concentraciones mayores⁴².

Queda mucho por descubrir de las funciones locales específicas del NO en las neuronas nociceptivas, pero se sabe que interviene en la intensificación de la sensibilización de las terminaciones periféricas⁴²; en mayores descargas desde los ganglios de nervios lesionados³⁹; en efectos retrógrados que dependen de la actividad sobre funciones del cGMP presináptico en terminaciones centrales⁴³, y en la inhibición de la excitotoxicidad activada por *N*-metil-D-aspartato (NMDA)^{40,41}. Las neuronas lesionadas diferirán de las normales no sólo en su cantidad de NO, sino también en las reacciones impulsadas por cGMP o cAMP y que dependen de manera específica del NO, y en la dinámica del tráfico del transporte axónico¹⁷.

1.2.2. Propiedades fisiológicas básicas

Estas propiedades se presentan en las neuronas aferentes primarias y en las neuronas centrales, pero con mecanismos e importancia diferentes en cada nivel sucesivo de las vías del dolor.

Potenciales de acción

Se generan potenciales de acción (AP) cuando la despolarización gradual del potencial de membrana permite un influjo suficiente de sodio por los canales apropiados, hasta alcanzar el umbral en que se produce el potencial de acción del “todo o nada”. En este momento ocurre la apertura transitoria de los canales de sodio regulados por voltaje y penetra dicho mineral, lo que cambia pronto el potencial de membrana hasta alcanzar un valor positivo; a ello sigue el cierre de los canales de sodio y la apertura de los canales de potasio regulados por voltaje. La salida ulterior de iones potasio devuelve el potencial de membrana a su nivel de reposo, con participación importante de las corrientes de calcio y cloruro en la posthiperpolarización que antecede al reajuste y reposición del potencial normal de reposo; y de las corrientes de calcio para una inflexión en la fase de descenso de algunos de los potenciales de acción de las fibras A- δ y C. La apertura sucesiva de los canales de sodio regulados por voltaje permite que por el axón se propague el potencial de acción con velocidades características¹⁷.

Los mecanismos de los potenciales de acción son muy semejantes en todas las neuronas, pero en lo relativo a los potenciales de reposo, magnitud y forma de los AP surgen importantes variaciones en neuronas y en situaciones fisiológicas diferentes, como sería en el sueño⁴⁴⁻⁴⁶ o después de lesiones⁴⁷. Por ejemplo, la inflamación induce cambios en las propiedades de conducción de las fibras nociceptivas C, A- δ y A- β . Además, las fibras activadas pueden excitar en forma cruzada muchas de sus fibras cercanas, y los factores de crecimiento neurotróficos modifican las propiedades de conducción de manera importante^{48,49}.

Adaptación

El término *adaptación* se refiere a la duración de la respuesta fisiológica de la neurona sensorial respecto al estímulo. En el caso de muchas fibras C, su adaptación es lenta y puede durar más que el estímulo, lo cual permite la sumatoria temporal y espacial y explica muchos de los signos del dolor en la inflamación y en situaciones patológicas¹⁷.

Estímulo adecuado

Para cada receptor somatosensorial se identifica un tipo preferente de energía del estímulo (mecánica, térmica, citoquímica o combinaciones de ellas) al que es más sensible la neurona, y que recibe el nombre de *estímulo adecuado*. Se han identificado canales receptores mecanosensibles y termosensibles (calor o frío) específicos⁵⁰, y también receptores quimiosensibles. El estímulo adecuado depende del conjunto de mecanismos moleculares en la membrana de las aferentes primarias, y difiere de los diversos estados funcionales (fenotipos) de una neurona nociceptiva debidos a cambios en las propiedades químicas de la membrana¹⁷.

Intervalo dinámico

Se llama *intervalo dinámico* a la gama de intensidades del estímulo a las cuales reacciona la neurona sensorial. En el caso de los receptores polimodales abarca desde un nivel inocuo hasta niveles tóxicos de estimulación, en tanto que los nociceptores específicos tienen su intervalo dinámico más estrechamente limitado por los límites nocivos. El intervalo dinámico de las neuronas centrales puede ser amplio o específico

de nociceptores, y es modificado por el desenmascaramiento de estímulos auxiliares durante la inflamación periférica¹⁷.

Campo de recepción

El *campo de recepción* denota la región del cuerpo a partir de la cual se activa una neurona sensorial o central particular. El campo de recepción de una neurona aferente primaria depende de la distribución de sus terminaciones, las propiedades de sus receptores, la presencia o ausencia de agentes inflamatorios y el tipo y sitio del estímulo⁵⁰. Los campos de neuronas centrales son mucho mayores que los de las aferentes primarias y se amplían si se inflama el tejido de destino, por la integración de muchos estímulos aferentes periféricos y mecanismos centrales¹⁷.

Descarga espontánea

El término se refiere a los potenciales de acción generados, por lo común en el pericarion de la neurona sensorial, sin estimulación exógena. Una vez generados estos potenciales, se propagan en sentido distal y al SNC, para modificar la actividad de las terminaciones periféricas y centrales. Estas descargas espontáneas se intensifican después de una lesión neuropática o de inflamación, y suele acaecer en andanadas de señales, con periodos de inactividad intercalados (*quiescentes*)¹⁷.

Modalidades de estímulos

Las modalidades de energía mecánica, calórica, de frío y química activan neuronas sensoriales por medio de canales iónicos o receptores específicos. Existen fibras C nociceptivas específicas para cada una de las modalidades en cuestión, y también un gran grupo que reacciona a los estímulos mecánicos y calóricos nocivos (*nociceptores mecanocalóricos de fibras C* o “*C- fiber mechanoheat nociceptors*”, CMH). Otras fibras C reaccionan a estímulos químicos, mecánicos y calóricos, y se han denominado *nociceptores polimodales*.

El tipo de nociceptor de fibra A más común, reacciona a estímulos mecánicos con un umbral alto en la piel normal y se torna también sensible al calor después de una lesión (*nociceptores mecanocalóricos de fibra A*, AMH). También existen fibras A

polimodales que reaccionan a sustancias químicas como la capsaicina, además de tener sensibilidad térmica, mecánica o de ambos tipos.

Muchas fibras y neuronas aferentes primarias de tipo A- δ y C no pueden ser activadas por estímulos mecánicos en el tejido sano (*nociceptores silentes*), pero se activan en el tejido inflamado^{15,50}, y sería mejor considerarlas detectores de inflamación¹⁷.

Sumatoria

Los cambios en el potencial de membrana no se propagan de manera activa, sino que se disipan en un tramo corto. Los potenciales sucesivos se combinan para generar un potencial de membrana progresivamente más positivo (excitatorio) o más negativo (inhibitorio), con integración de múltiples estímulos de entrada que modifican la generación de potenciales de acción en el axón. Las terminaciones nociceptivas muestran particularmente una duración grande y distancia eficaz, por lo cual las sumatorias temporal y espacial constituyen mecanismos importantes por los cuales “valoran” la intensidad de los fenómenos nocivos o inflamatorios y con base a ello “ajustan” su frecuencia de señales¹⁷.

1.2.3. Sensibilización e hiperalgesia

Sensibilización

Ocurre *sensibilización periférica* cuando disminuye el umbral de una neurona nociceptiva para un estímulo, y el estímulo y la curva de respuesta se desplazan hacia la izquierda¹⁷. Actualmente se define como sensibilidad aumentada y umbral reducido de los nociceptores a la estimulación de sus campos receptivos¹². Con estimulación repetida, las fibras C polimodales con umbral alto presentan mayor sensibilidad, disminución en su umbral para que actúe el estímulo, y postdescarga mayor y prolongada⁵⁰. Casi todas las fibras C y A- δ son sensibilizadas por mediadores inflamatorios, y también algunas fibras A- β ^{15,16}. Otros agentes, como los péptidos opioides y los endocannabinoides, disminuyen la reactividad nociceptiva y por ello

desensibilizan a las neuronas. Clínicamente la sensibilización sólo puede inferirse indirectamente desde fenómenos como la hiperalgesia y la alodinia¹².

También ocurre *sensibilización central* después de lesión de tejidos o nervios, en una forma que depende de la actividad⁵¹. Se define como sensibilización aumentada de las neuronas nociceptivas en el sistema nervioso central a una entrada aferente normal o subumbral¹². Participan en tal situación receptores NMDA que dependen del voltaje y receptores metabotrópicos, y se necesita la actividad de la proteincinasa C para que de manera característica aumente la concentración de calcio intracelular^{52,53}. Los estímulos de fibras C repetitivos que originan la hiperreactividad neuronal (incremento en la amplitud de la respuesta neuronal central) estimulan la sensibilización central, pero otros mecanismos que incrementan el calcio intracelular, como sería la sumatoria de potenciales sinápticos por debajo del umbral de desencadenamiento de estímulos, también causan sensibilización central¹⁷.

Hiperalgesia

La hiperalgesia se define como sensibilidad aumentada al dolor¹².

La *hiperalgesia primaria* entraña alteraciones funcionales y farmacológicas de las terminaciones sensoriales, y es desencadenada por mediadores inflamatorios o estímulos nocivos persistentes. Se caracteriza por disminución del umbral, mayor rapidez de los potenciales de acción, actividad espontánea y mayor sensación dolorosa a los estímulos que están por encima del umbral. Sus características específicas dependen de la energía que causó la lesión, el tipo de tejido y el tiempo transcurrido desde la lesión^{2,50}. La hipoalgesia es el fenómeno contrario, en el cual aumenta el umbral de las terminaciones sensoriales aferentes primarias y disminuye el dolor que nace del tejido estimulado.

La *hiperalgesia secundaria* comprende intensificación del dolor y alodinia desde el tejido sano que rodea a la lesión. Es desencadenada principalmente por mayor excitabilidad de las neuronas centrales a través de receptores NMDA activados, incremento del calcio intracelular y mayor sensibilidad al glutamato. Sus mecanismos

comparten muchas de las respuestas de plasticidad de neuronas centrales, con hiperalgesia irradiada o de tipo neuropático¹⁷.

1.3. RECEPTORES POLIMODALES

Estos receptores, llamados también *nociceptores polimodales* o *neuroefectores*, participan en la regulación de la homeostasis hística, junto con los sistemas nervioso, autonómico y endocrino, por medio de la liberación eferente de neuropéptidos y el transporte aferente de citocinas y factores de crecimiento, a fin de informar al pericarion de neuronas sensoriales y al SNC acerca de las condiciones que privan en los tejidos.

El sistema de receptores polimodales interactúa con tipos celulares muy diversos para vigilar y facilitar las funciones locales y cambiar el comportamiento nervioso en formas que estimulen la salud y la normalidad, la regeneración y la cicatrización (figura 7). Las características clave de estos receptores son:

- a) Axones preterminales de ramificación amplia y terminaciones dispersas en el tejido de destino.
- b) Gran variedad de estímulos adecuados.
- c) Intervalo dinámico amplio, de los umbrales no nocivos a los nocivos.
- d) Numerosas funciones eferentes (neuroefectoras) que estimulan la regulación de la homeostasis hística, la inflamación y la cicatrización por medio de neuropéptidos.
- e) Capacidad de cambiar diversos fenotipos funcionales según el entorno del tejido.

Las propiedades y proporciones de receptores polimodales en los distintos tejidos (como vísceras, articulaciones, piel y músculo) son diferentes y se adaptan a las necesidades homeostáticas y de defensa de cada región. Se identificaron por primera vez por medios electrofisiológicos en la piel, a causa de sus altos umbrales a estímulos mecánicos y calóricos y su sensibilidad a productos algésicos.

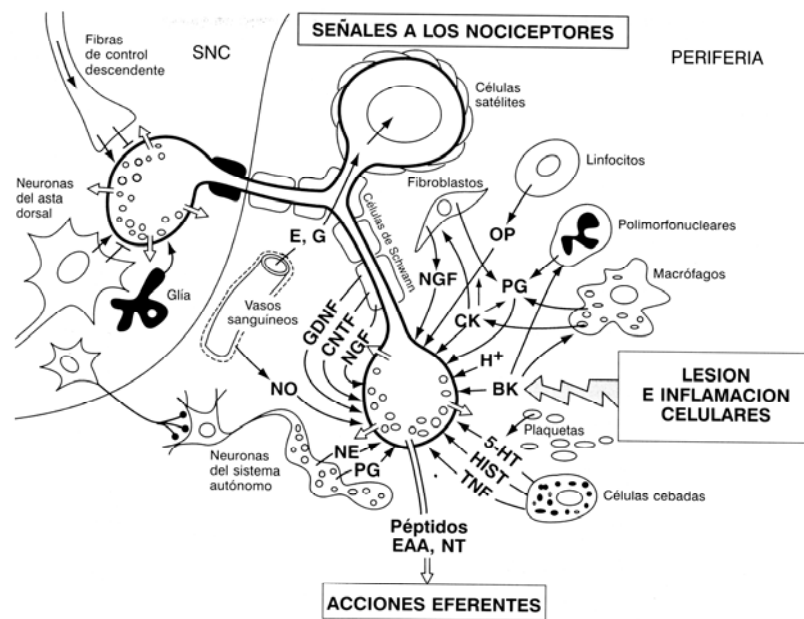


Figura 7. Esquema de células y factores periféricos que interactúan con los nociceptores. Las señales aferentes que llegan a la neurona provienen de las células señaladas, las cuales son afectadas por la liberación eferente de neuropéptidos, aminoácidos excitatorios (EAA) y neurotransmisores provenientes de las neuronas. Hormonas sistémicas como estrógeno (E) o glucocorticoides (G) regulan la función neuronal por medio de receptores en el citoplasma del pericarion. En el sistema nervioso central se suceden interacciones con las neuronas centrales y la glía, así como con fibras descendentes de control. BK, bradicinina; CK, citocinas; CNTF, factor neurotrófico ciliar; GDNF, factor neurotrófico derivado de la glía; H^+ , protones; Hist, histamina; NE, noradrenalina; NGF, factor de crecimiento nervioso; NO, óxido nítrico; OP, péptidos opioides; PG, prostaglandinas; TNF, factor de necrosis tumoral; 5-HT, serotonina. (Reproducida de Loeser JD, Butler SH, Richard Chapman C, Turk DC, eds. *Bonica. Terapéutica del dolor* Vol. I, 3ª edición, McGraw-Hill Interamericana S.A., México 2003, pag. 61)

Las neuronas de receptores polimodales liberan neuropéptidos para fomentar las actividades de muchas células que son importantes para la defensa hística y la reparación, incluidas arteriolas (vasodilatación), venillas (extravasación de proteínas plasmáticas y células), células cebadas (liberación de histamina), macrófagos (fagocitosis), monocitos (liberación de citocinas), neutrófilos (quimiotaxia), linfocitos T (proliferación y liberación de citocinas), fibroblastos (proliferación y formación de cicatrices). Además, ejercen efectos potentes en neuronas del neuroeje (hiperexcitación), así como en fibras de nervios periféricos, tanto autonómicos como sensoriales, y poseen efectos autocrinos en sus propias terminaciones periféricas^{13,54}.

1.4. ASPECTOS FARMACOLÓGICOS Y MODULACIÓN DE LA NOCICEPCIÓN

1.4.1. *Farmacología molecular*

Todas las neuronas, incluidas las nociceptoras periféricas, utilizan un enorme repertorio molecular para detectar cambios en su entorno y reaccionar de manera apropiada. Las terminaciones periféricas de las neuronas nociceptivas se comunican continuamente con células de la inflamación, vasculares, inmunitarias y locales, y analizan el entorno bioquímico de los tejidos (pH, K⁺, ATP, productos de degradación celular), la matriz extracelular, sus propios productos y los de otras neuronas, así como señales endocrinas y sistémicas de otra índole, y reaccionan a ellos. También sintetizan, transportan y liberan neuropéptidos y neurotransmisores por medio de mecanismos moleculares exocíticos específicos, que a su vez afectan a estructuras vecinas. Esta “conversación” citoquímica interactiva está en flujo constante y opera a diferentes niveles, según las circunstancias en cada tejido.

Por supuesto, las terminaciones centrales de las neuronas sensoriales también influyen en las células del SNC y reaccionan a ellas por medio de mecanismos similares, pero utilizando un grupo distinto de agentes, receptores y canales de membrana.

Por último, las neuronas aferentes primarias también están en comunicación molecular con las células de apoyo que les corresponden, como las células de Schwann terminales en la periferia y en el trayecto de sus axones periféricos, células satélites del ganglio, y la glía del SNC en sus ramas centrales^{8,17,55-58}.

En esta sección hablaremos brevemente de la detección de señales y de los mecanismos por los cuales éstas son producidas.

Detección de señales

Receptores. Entre los factores que interactúan con los nociceptores a través de receptores de membrana (figura 8) están: a) sustancias endógenas (productos de degradación hística como protones, ATP o bradicinina); b) metabolitos del ácido

araquidónico (leucotrieno B₄ , prostaglandina E₂); c) sustancias exógenas (capsaicina y otros agentes vaniloides); d) agentes excitatorios [glutamato, aspartato, ácido gamma aminobutírico (GABA), noradrenalina, ATP, histamina, serotonina]; e) agentes inhibitorios (péptidos opioides); f) agentes sensibilizantes (IL-1 β o IL-6, histamina, serotonina, NGF), y g) agentes desensibilizantes (factor inhibidor leucocitario, interferón gamma y péptidos opioides).

Muchos de los receptores inician el flujo iónico después de unirse a su ligando (ionotrópicos) y son un tipo de canal iónico; mientras otros convierten los estímulos extracelulares en respuestas intracelulares por medio de sistemas de segundo mensajero activados por proteína G (metabotrópicos) o a través de mecanismos trk que inducen una serie de fosforilaciones proteínicas. Este último tipo se observa en muchos factores de crecimiento, como la familia de las neurotrofinas.

Muchos ligandos poseen receptores ionotrópicos y metabotrópicos, y se muestran con abreviaturas sistemáticas indicadas por X en los subtipos ionotrópicos y por Y en los metabotrópicos (por ejemplo, P2X_{1-n} y P2Y_{1-n} para el conjunto de receptores del ATP). Sin embargo, la nomenclatura es menos sistemática para muchos ligandos descubiertos con anterioridad; por ejemplo, entre los receptores de glutamato ionotrópicos se incluyen como mínimo: de *N*-metil-D-aspartato (NMDA)_{-1,2}, de ácido 2-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiónico (AMPA) (GluR₁₋₃) y de kainato (GluR₄₋₇); en tanto que los receptores de glutamato metabotrópicos han sido llamados mGluR₁₋₄ e inducen efectos por medio de proteínas G¹⁷.

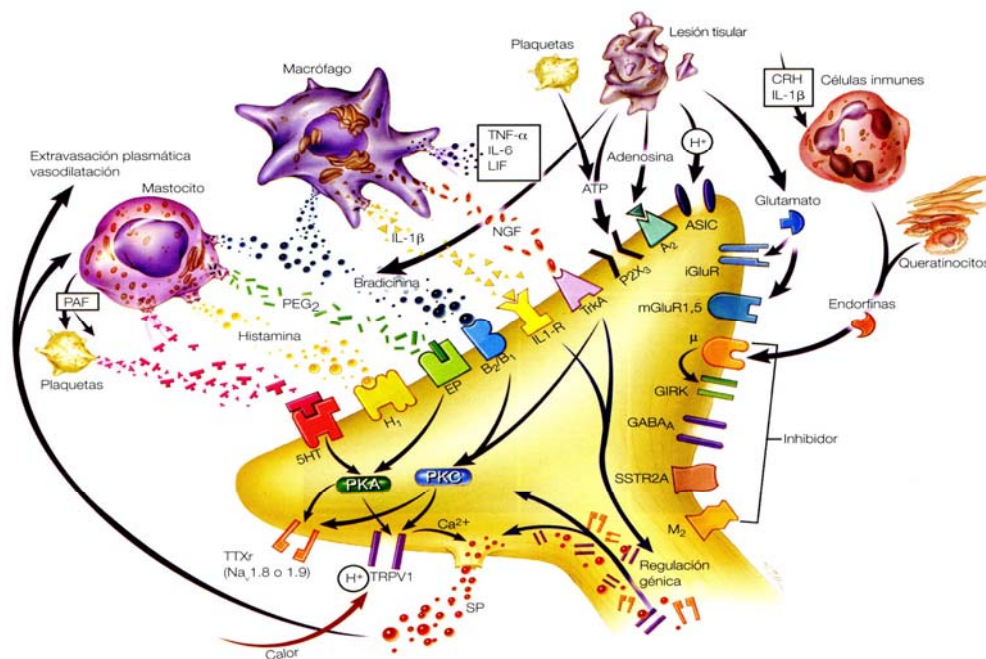


Figura 8. Mediadores periféricos potenciales de sensibilización periférica. La inflamación desencadena la liberación de numerosos productos químicos de mastocitos, macrófagos, células inmunes y células lesionadas, que pueden actuar directa o indirectamente en la alteración de la sensibilidad de las terminaciones nerviosas periféricas. ASIC, canal iónico sensibilizado por ácido; CRH, hormona liberadora de corticotropina; GIRK, canal rectificador de potasio asociado internamente a proteína G; iGluR, receptor ionotrópico de glutamato; IL-1 β , interleucina-1 β ; IL-6, interleucina-6; mGluR, receptor metabotrópico del glutamato; NGF, factor de crecimiento nervioso; PAF, factor activador de plaquetas; PGE₂, prostaglandina E₂; PKA, proteína cinasa A; PKC, proteína cinasa C; SSTR2A, receptor 2^a de la somatostatina; TNF- α , factor de necrosis tumoral α ; TrkA, receptor de la tirosina cinasa A; TTXr, canal de sodio resistente a la tetrodotoxina; μ , receptor opioide mu; M₂, receptor muscarínico; 5HT, serotonina; LIF, factor inhibidor de la leucemia. (Diseño gráfico de Ian Suk, Johns Hopkins University, adaptado de Woolf & Costigan 1999. Reproducida de McMahon SB, Koltzenburg M, eds. *Wall y Melzack Tratado del Dolor*. 5^a edición, Elsevier España S.A., Madrid, España 2007)

Canales y transportadores de iones. Los cuatro tipos principales de canales iónicos voltaje dependientes (sodio, potasio, cloruro y calcio), permiten que los iones fluyan siguiendo sus gradientes electroquímicos cuando están abiertos, en tanto que los transportadores bombean de manera activa iones contra dicho gradiente. Para cada familia de canales o transportadores, existen muchos isomorfos, mecanismos de activación diferentes, voltajes y tipo de flujo iónico. Las familias se subdividen en los canales voltaje dependientes, como los de sodio, potasio y calcio; y los receptores ionotrópicos controlados por ligando, como glicina, GABA_A y receptores de glutamato NMDA.

Los de sodio, cuando están abiertos, permiten la entrada de este ión en la célula, aumenta el potencial de membrana y la neurona se acerca al umbral de descarga. En las membranas axónicas, esa apertura breve constituye la fase positiva inicial de los potenciales de acción (AP) del todo o nada. Sin embargo, en las membranas receptoras postsinápticas se inducen potenciales excitatorios locales que se extienden distancias y lapsos variables antes de disiparse, y forman los componentes excitatorios de la sumación temporal y espacial.

Las neuronas que reaccionan a estímulos nocivos en tejidos normales, expresan fundamentalmente canales de sodio sensibles a tetrodotoxina (TTX), y la inflamación la variedad resistente a TTX, importante en las fibras nociceptivas silentes activadas por la misma. La familia de la lidocaína, entre los anestésicos locales, actúa principalmente por bloqueo de los canales de sodio sensibles a TTX¹⁷.

Los canales de potasio permiten la salida pasiva de estos iones desde la célula, y su apertura tardía después de comenzar el AP es el factor que permite al potencial de membrana axónico volver al nivel negativo de hiperpolarización, que originó un período refractario después de cada potencial de acción, antes de recobrar el potencial de reposo. La duración de la posthiperpolarización es regulada por diferentes canales de potasio⁴⁶, y pueden cambiar sus propiedades durante la inflamación¹⁷.

Prácticamente todas las respuestas celulares al flujo de iones y cambios del potencial de membrana, implican modificaciones de las concentraciones citoplasmáticas de calcio, por penetración desde fuera de la célula o liberación de los compartimentos de almacenamiento. El calcio es el transductor clave de los cambios del potencial de membrana, que se transforman en acciones celulares específicas. Por ejemplo, el acoplamiento de las vesículas sinápticas con la membrana para permitir la exocitosis de neurotransmisores o neuropéptidos requiere de un incremento en la concentración del calcio local y también la neuroplasticidad impulsada por glutamato o aspartato, por medio del receptor de NMDA ionotrópico^{46,52}.

En los transportadores iónicos, se ha observado que la conductancia de membrana es regulada en forma importante a través de la actividad del transportador^{58,59}, por lo cual la modulación de su actividad contribuiría también a los

tratamientos antinociceptivos. Entre los transportadores de iones⁴⁶ están la bomba de sodio y potasio, la de calcio, el intercambio de sodio / calcio, y el de $\text{Cl}^- / \text{HCO}_3^-$.

Disposiciones macromoleculares. Casi todos los receptores de membrana, canales iónicos y enzimas vinculadas están agrupados y corregulados; de manera que las interacciones de receptores, proteínas G y sistemas de segundo mensajero integran innumerables señales en una sola respuesta, o transforman una sola señal en efectos múltiples. La expresión diferencial de las moléculas componentes y su regulación por factores de crecimiento y hormonas, impone enorme complejidad a la capacidad de la membrana para integrar la información y reaccionar específicamente a las señales¹⁷.

Transducción de señales y segundos mensajeros. Los receptores ionotrópicos experimentan cambios conformacionales después de unirse a su ligando, y desencadenan el flujo específico de iones para originar un efecto celular local (figura 9).

Los receptores metabotrópicos inducen inicialmente un cambio de conformación en la estructura de la proteína G, lo que origina cascadas de segundos mensajeros específicos para respuestas metabólicas específicas (figura 9). Los segundos mensajeros en cuestión comprenden: cAMP, cGMP, iones calcio, diacilglicerol, trifosfato de inositol, ácido araquidónico y sus metabolitos, y óxido nítrico. Los receptores metabotrópicos también inducen el flujo de corriente de manera indirecta, al activar canales iónicos vinculados con ellos, como cuando el receptor de opioides μ y su proteína G desencadenan el flujo de potasio para inhibir las descargas neuronales².

En el caso de los receptores trk, la unión del ligando desencadena la fosforilación de trk, lo que origina una serie de fosforilizaciones proteínicas por múltiples vías. Una situación interesante es que muchas de las cascadas de señales que intervienen en la génesis del dolor neuropático siguen la vía de la proteincinasa C- γ . De esta manera, cuando en los ratones hay depleción de dicha proteincinasa, se inhiben o desaparecen las respuestas de dolor neuropático, a pesar de que hay aún una respuesta específica a estímulos nocivos agudos⁶⁰.

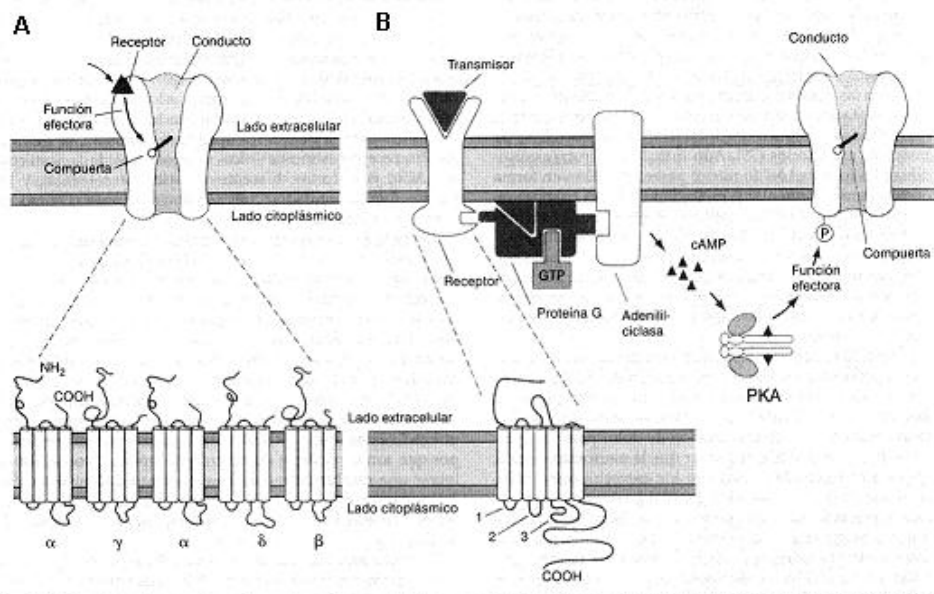


Figura 9. Receptores ionotrópicos y metabotrópicos de neurotransmisores. **A.** Los receptores ionotrópicos demuestran control por compuerta de ligando sobre un canal iónico que es parte del complejo de proteínas receptoras; las cuales están compuestas de cuatro o cinco subunidades, cada una de las cuales contiene de cuatro a cinco regiones helicoidales alfa que abarcan toda la membrana. **B.** Los receptores metabotrópicos muestran complejos de unión y efectores, separados. Cuando el receptor es activado por el transmisor, activa a su vez una proteína de unión con GTP (proteína G) que transduce un cambio en una molécula efectora (adenilciclase en este caso); la adenilciclase transforma ATP en AMP (segundo mensajero) que activa la proteincinasa dependiente de cAMP (PKA), la cual fosforila un canal iónico (P) y hace que cambie la función del conducto. La típica proteína G que se liga a receptores es un compuesto de proteína única y siete regiones helicoidales alfa que abarcan toda la membrana y que se unen al ligando dentro del plano de esta última. (Modificada de Loeser JD, Butler SH, Richard Chapman C, Turk DC, eds. *Bonica. Terapéutica del dolor* Vol. I, 3ª edición, McGraw-Hill Interamericana S.A., México 2003, pag. 104)

Factores de transcripción, los terceros mensajeros. El efecto último de señales que inducen alteraciones en la expresión génica es la activación de factores de transcripción, que a su vez activan o desactivan genes; como por ejemplo, las funciones de los factores de transcripción como c-fos, c-jun y $NF_{\kappa}B$ para activar la plasticidad de nociceptores y del asta dorsal. Los nociceptores cambian los fenotipos funcionales y citoquímicos dependiendo de las condiciones de su tejido de destino (o en el nervio, el ganglio o el SNC), y dichos cambios necesitan la activación de los factores de transcripción^{44,45,51,61}.

Producción de señales

Un aspecto importante de la actividad de los nociceptores es el envío eferente de señales de neuropéptidos y neurotransmisores al tejido periférico y al SNC; ello implica la síntesis de moléculas, el empaque en vesículas, la dirección hacia el destino y la llegada a la región exacta, la regulación del sitio y el momento de la exocitosis, y la recaptación y recirculación. Se han identificado en gran medida los detalles moleculares de la exocitosis, y es clara la importancia de la concentración de calcio para desencadenar la fusión final de la vesícula y la membrana^{17,44}.

Otro tipo de señales incluye la participación del óxido nítrico. El óxido nítrico difunde fácilmente desde las células donantes a las células destinatarias cercanas, y es un regulador intracelular fundamental de las reacciones de defensa de tipo nervioso, vascular, inflamatorio e inmunitario^{38,40}. Los niveles del mismo aumentan pronto en el tejido inflamado, con la activación de la sintetasa de óxido nítrico, y desencadenan acciones complejas. Es un agente importante en la regulación eferente de la vasodilatación por neuronas sensoriales (p. ej., en las arterias cerebrales)⁶², de modo que en las etapas iniciales de la inflamación, el óxido nítrico nervioso y endotelial ejerce efectos importantes en el flujo de sangre y la extravasación de plasma. En las primeras horas su acción es protectora, con acciones antioxidantes, pero más adelante se torna citotóxico (daño oxidativo, inhibición del metabolismo energético y daño del DNA)⁴¹. El equilibrio de las acciones protectora y tóxica dependerá de la intensidad y las etapas de la inflamación, y los blancos disponibles de óxido nítrico. La importancia de la producción de señales de óxido nítrico se advierte en la inhibición del comportamiento del dolor neuropático, en diversos modelos animales, cuando se inhibe por medios farmacológicos la acción de dicha sustancia⁶³.

Localización, concentración, sincronización y plasticidad de las señales

Como ocurre con todos los agentes farmacológicos, reviste gran importancia el sitio y la concentración de los receptores y la duración de sus respuestas. La dirección diferencial de moléculas dentro de la neurona aferente primaria es un fenómeno en extremo complejo y específico.

La complejidad de los aspectos farmacológicos del dolor suele incluir acciones contrarias de cada agente en concentraciones distintas, como ocurre cuando el NO potencia las acciones de las prostaglandinas si está en baja concentración, en tanto que muestra acciones inhibitorias si está en concentraciones más altas. En otros casos, dos agentes diferentes afectan y modifican las acciones mutuas, por interacciones en el mismo sistema de segundo mensajero, en un punto corriente abajo respecto de la unión de su receptor habitual, como ocurre con la antinocicepción a base de opioides y adenosina⁴².

Para cada señal, existen aspectos cronológicos importantes en cuanto a la duración de la actividad del agente y la duración de la respuesta nerviosa. Por ejemplo, la sustancia P se degrada pronto en el tejido normal por acción de una endopeptidasa específica, de manera que su actividad dura sólo unos minutos; sin embargo, si también está presente el neuropéptido CGRP, la peptidasa queda bloqueada durante unos 30 minutos, con lo cual se prolonga la acción de la sustancia P⁶⁴.

1.4.2. Modulación de la nocicepción

Las fibras nociceptivas y en particular los receptores polimodales se encuentran en un estado de “conversación” química con sus células vecinas, como células epiteliales, fibroblastos, macrófagos, células cebadas, endotelio vascular, monocitos, paraneuronas y otras neuronas sensoriales y células de Schwann. También reaccionan a señales que provienen de la matriz extracelular, del líquido intersticial y del entorno bioquímico de tejidos, agentes circulantes, hormonas y patógenos invasores (figura 8). Esta información permite la participación nerviosa en acciones celulares coordinadas, para reducir el daño y facilitar la reparación¹⁷.

Modulación del potencial de membrana de nociceptores

Las terminaciones receptoras periféricas de los nociceptores no conducen normalmente potenciales de acción, pero la integración de los impulsos excitatorios o inhibitorios que llegan a su membrana sensorial es el elemento que determina si habrá

suficiente sumatoria de deflexiones positivas en el potencial de membrana, para que el axón rebase su umbral de despolarización y genere un potencial de acción prolongado.

Entre los factores excitatorios que despolarizan las terminaciones nociceptivas están aminoácidos excitatorios, acetilcolina y ATP. También algunos mediadores de la inflamación como bradiquinina, serotonina, NGF o pH bajo. Además, los nociceptores térmicos y polimodales son activados por calor o compuestos vaniloides en el receptor VR1 ¹⁷.

Entre los agentes inhibitorios se encuentran los péptidos opioides, cuyos receptores están vinculados con los canales de potasio y que ocasionan cambios negativos en su potencial, cuando la unión con dicho receptor opioide abre dichos canales.

Factores sensibilizantes y desensibilizantes

Otros factores inducen cambios moleculares en las terminaciones, y por ello es posible excitarlas con mayor facilidad (sensibilizarlas) o menor facilidad (desensibilizarlas). Tales efectos requieren de minutos u horas para que sucedan y de esta forma aumentar o disminuir en forma eficaz la ganancia del sistema. Las terminaciones cambian a un nivel más cercano al del umbral de membrana, cuando son sensibilizadas por agentes inflamatorios como serotonina, histamina, prostaglandina, bradiquinina, IL-1 β o NGF, o cuando es desplazado todavía más dentro del intervalo de hiperpolarización por factores como el factor inhibidor leucocitario, adenosina o IL-6 ¹⁷.

Péptidos neuroprotectores

En caso de lesión o inflamación prolongadas, algunos tipos de neuronas aferentes primarias incrementan la síntesis de neuropéptidos, como galanina, neuropéptido Y o péptido intestinal vasoactivo, que tienen propiedades neuroprotectoras. El momento de dichos cambios puede ser muy variable, como la expresión transitoria de galanina en grandes neuronas, en comparación con su incremento prolongado (varios meses) en neuronas de menor tamaño, después de lesión neuropática ^{17,65,66}.

Interacciones intersensoriales

Las fuentes de muchos de los ligandos que modifican la actividad nociceptora, son otras neuronas nociceptoras o los efectos autocrinos que ejercería la neurona en sí misma. Estas interacciones nociceptor-nociceptor siguen a la liberación exocitótica de neuropéptidos, neurotransmisores y otros agentes desde fibras nerviosas normales o lesionadas. Ocurren en la periferia, a lo largo de potenciales de acción eferentes (reflejo axónico u otros mecanismos); en el nervio, en los sitios de daño o inflamación; en los ganglios nerviosos; o en la raíz central y el asta dorsal^{17,67}.

Interacciones simpáticas con aferentes primarias

El sistema nervioso simpático es capaz de desencadenar o mantener el dolor después de diversas lesiones nerviosas y durante la inflamación. Los síntomas clínicos, como dolor ardoroso, alodinia, hiperalgesia e hiperestesia durante la causalgia y otros síndromes de dolor regional complejo, sin duda implican la participación simpática.

Después de la lesión de un nervio periférico, ocurren cambios en las interacciones sensoriales-simpáticas, algunos de los cuales dependen del tipo de lesión. Por ejemplo, tras la ligadura de un nervio, las aferentes de fibras A incrementan su actividad adrenergica α_2 y en consecuencia, se sensibilizan a la liberación general o local de noradrenalina. El inicio o perpetuación de algunos síndromes dolorosos regionales complejos se debe principalmente a esta alteración. Dichas neuronas, atraen ramificaciones de fibras simpáticas intraganglionares que forman terminaciones alrededor de su pericarion, aunque no se sabe si estas fibras simpáticas en proceso de gemación contribuyen a la activación sensorial o poseen otra función. Cuando el extremo seccionado de un nervio queda atrapado en un neuroma, muchas yemas sensoriales que formarán axones, desarrollan sensibilidad a la estimulación simpática^{17,68}.

En las lesiones parciales de nervios, cerca de un tercio de fibras C polimodales, cuyos filamentos no fueron lesionados, intensifican su actividad adrenergica α_2 para sensibilizarse al calor y a la noradrenalina, como lo demuestran sus reacciones a la

administración local de dicha catecolamina y la inhibición de los efectos por antagonistas α_2 ^{67,69}.

En muchas lesiones neuropáticas habría efectos de ligadura en algunas fibras, de lesión parcial en otras, y quizá neuromas pequeños y neuritis local por diversos mecanismos que inducen activación simpática de las fibras sensoriales. Surgen situaciones más complejas, en las terminaciones centrales de las aferentes primarias, donde también se detectan receptores α_2 ; sin embargo, su actividad es inhibida parcialmente por respuestas de hiperpolarización a fibras noradrenérgicas descendentes en el asta dorsal^{17,70}.

Al inflamarse los tejidos, las fibras simpáticas intensifican su liberación de noradrenalina, iniciando un efecto de retroalimentación autocrina que estimula la producción y liberación de prostaglandina I₂ de las terminaciones simpáticas, lo cual sensibiliza a las fibras aferentes. Además, la bradiquinina en el tejido inflamado estimula a la fibra simpática para producir y liberar prostaglandina E₂, que sensibiliza todavía más la fibra aferente y agrava la extravasación plasmática desde las venas postcapilares^{65,66}.

1.4.3. Factor de crecimiento nervioso y otros factores de crecimiento neurotróficos

Se conoce la importancia del NGF para estimular la proliferación y supervivencia de nervios, durante el desarrollo de las fibras simpáticas y sensoriales, gracias a las investigaciones de Hamburger, Levi-Montalcini y Cohen realizadas entre 1930 y 1960⁷¹; y se han hecho esfuerzos fructíferos para identificar los factores que estimulan la plasticidad neuronal y el dolor persistente, en particular al NGF y otros factores de crecimiento neurotróficos^{9,10,72,73}.

Los estudios en ratones han permitido advertir que el desarrollo de cada tipo de fibra nerviosa periférica, depende de miembros específicos de la familia del factor de crecimiento neurotrófico y sus correspondientes receptores trk de alta afinidad, así

como del receptor neurotrófico p75 de baja afinidad⁷⁴⁻⁷⁷. Estudios experimentales indican que NGF, BDNF, y GDNF influyen en grupos distintos de aferencias primarias nociceptivas⁷⁸, mediante regulaciones sutiles de las propiedades de conducción y de los canales de sodio^{9,10,72}.

Muchos efectos neuroplásticos de la lesión e inflamación de nervios dependen de alteraciones en los valores, origen y distribución del factor de crecimiento nervioso (NGF) (figura 10). Por supuesto, la lesión de los nervios interrumpe la llegada de NGF y otras señales provenientes de los tejidos, y después del corte del axón, las más afectadas son las neuronas nociceptoras que expresan trkA, sustancia P y CGRP. Por el contrario, en los tejidos inflamados se advierte un gran incremento del valor de NGF, elaborado en particular por fibroblastos locales⁷². El trastorno de la distribución y funcionamiento de los canales de sodio, son mecanismos notables que intervienen en el dolor neuropático⁷⁹, y la investigación indica que el factor de crecimiento nervioso regula la expresión y actividad de dicho canal⁹. El NGF también interviene de manera directa en el dolor agudo⁸⁰⁻⁸³; así, cuando en los animales hay un agotamiento de dicho factor por autoinmunización, termina por presentarse hipoalgesia térmica, en circunstancias que también alteran los canales de sodio^{84,85}.

Además del sistema NGF/trkA que regula el sistema de fibras finas A- δ y C, con abundantes neuropéptidos; otro grupo importante de fibras C nociceptivas expresan isolecitina IB4, no poseen abundantes neuropéptidos, tienen receptores específicos de GDNF y podrían comprender cerca del 33% de la población nociceptiva^{8,78}. El GDNF es producido por las células de Schwann y su concentración aumenta después de lesiones nerviosas, en tanto sus receptores son elaborados por neuronas dependientes de GDNF y son afectados en las neuronas lesionadas^{86,87}.

El factor neurotrófico ciliar es una neurocina con estructura molecular y acciones semejantes a las propias de la citocina IL-6 y factor inhibidor de leucocitos, y tiene acciones importantes a través del receptor GP130, después de lesión nerviosa y desmielinización^{7,88-91}.

Además de los factores de crecimiento neurotrófico hay muchos otros, como los factores de crecimiento de fibroblastos e insulinoformes, que poseen efectos

reguladores en algunas aferentes primarias durante el desarrollo, la inflamación y regeneración nerviosa. Los mecanismos moleculares de las neurotrofinas tienen gran importancia en la regulación de fenotipos periféricos de nocicepción, estando en marcha investigaciones para conocer sus funciones y crear farmacoterapias orientadas a los mismos^{7,17}.

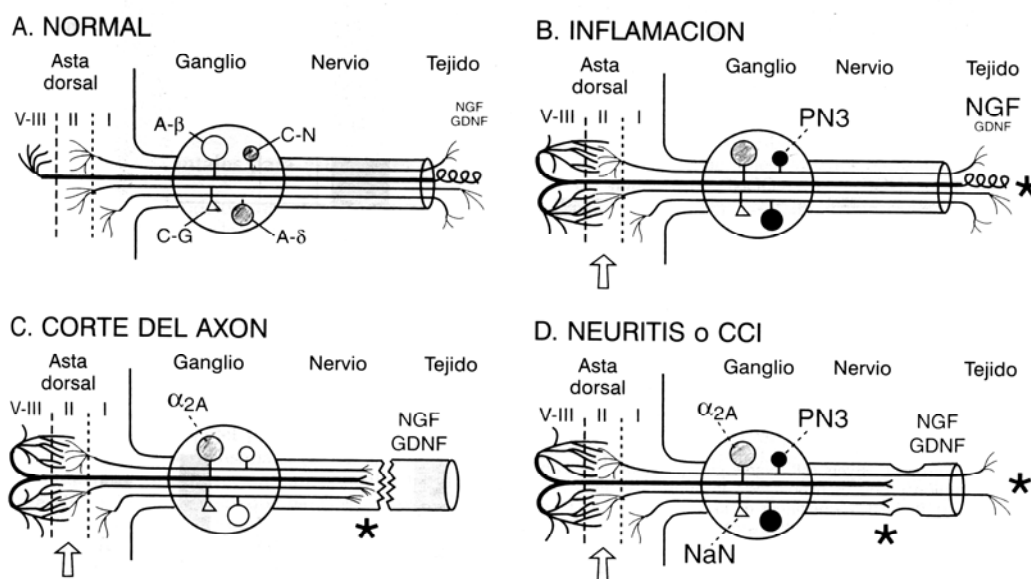


Figura 10. Papel del factor de crecimiento nervioso y otros factores de crecimiento neurotrofinicos. Esquema de cuatro neuronas sensoriales distintas, A-β, A-δ, C-N [fibras C dependientes del factor de crecimiento nervioso (NGF)] y C-G [fibras C dependientes del factor neurotrófico derivado de la glía (GDNF)] y su expresión de péptidos alterada (esquemas grises), o la expresión de NaN o canales de sodio resistentes a la tetrodotoxina (PN3), que corresponderían a cuatro situaciones diferentes: **A**, normal; **B**, inflamación de tejidos; **C**, corte de axón, y **D**, constricción crónica del nervio con neuritis. Los niveles de expresión de péptidos en el pericarion están expresados como poco o nada (*zonas claras*); moderadas (*grises*) o expresión alta (*negro*). Los factores de crecimiento alterados en sitios periféricos (*) alteran la expresión del gen neuronal por medio del transporte axónico. En las tres situaciones patológicas se han identificado la formación de “brotes” o de arborizaciones centrales A-β (flecha) en la lámina II. (Reproducida de Loeser JD, Butler SH, Richard Chapman C, Turk DC, eds. *Bonica. Terapéutica del dolor* Vol. I, 3ª edición, McGraw-Hill Interamericana S.A., México 2003, pag. 71)

2. MECANISMOS MEDULARES Y SUPRAMEDULARES DE LA NOCICEPCIÓN

2.1. CARACTERÍSTICAS ANATÓMICAS DE LA MÉDULA ESPINAL

La estructura interna de la médula espinal comprende la sustancia blanca externa y la sustancia gris interna, y en el centro el pequeño conducto ependimario. El espesor de las sustancias mencionadas cambia en función del segmento medular implicado.

En términos generales, la sustancia blanca está compuesta por los fascículos ascendentes y descendentes de la médula espinal que comunican con el encéfalo, y en menor magnitud, entre segmentos medulares entre sí. Por tanto, no es de extrañar que sea cada vez más gruesa cuanto más se acerca al encéfalo, porque representa todas las fibras aferentes al mismo y las eferentes que salen a un número creciente de segmentos medulares caudales⁹².

En cambio, la sustancia gris constituye la región de actividad sináptica de la médula y además de contener axones neuronales, también incluye dendritas y terminaciones sinápticas, dentro de una matriz de glía y capilares. No es sorprendente que el espesor de la sustancia gris sea mayor en las zonas con máximo procesamiento de impulsos en la médula; es decir, los segmentos que representan a las extremidades. Las características anatómicas de la sustancia gris recuerdan la forma de la letra H, donde las astas dorsal y ventral están separadas por la barra horizontal de la misma, en cuya parte media se ubica el conducto central o epéndimo⁹².

De manera específica, Rexed⁹³ dividió la sustancia gris medular en 10 láminas. Las láminas I a VI integran el asta dorsal; las VII a IX, el asta ventral, y la lámina X está compuesta de columnas de células agrupadas alrededor del epéndimo. En resumen, la lámina I del asta dorsal, recibe el nombre de *capa marginal*. Posee el mayor número de células que envían axones al tálamo, así que forma gran parte de la sustancia blanca denominada fascículo o haz espinotalámico. Dicho haz tiene máxima importancia para

la transmisión de estímulos nociceptivos de la médula espinal al encéfalo. También se observa que las neuronas de la lámina V envían prolongaciones al encéfalo a través de este haz. Las células de la lámina II rara vez envían prolongaciones al tálamo u otras estructuras fuera de un segmento medular particular, de ahí su nombre de *neuronas internunciales* o *interneuronas*, y modulan la actividad de las células de las láminas I y V. Está subdividida en porciones externa (II_0) e interna (II_i), llamadas originalmente *sustancia gelatinosa* (SG), por su aspecto gelatinoso a simple vista. Unos cuantos autores aún siguen la descripción original de Rolando e incluyen las láminas I y II en la sustancia gelatinosa, en tanto que otros consideran a esta última una estructura que incluye las láminas II y III²⁸. Actualmente la lámina I corresponde a la capa marginal, la II a la sustancia gelatinosa (SG) y las III a V al núcleo propio. Las láminas de Rexed abarcan toda la médula espinal, y las del asta dorsal se fusionan con estructuras semejantes en el bulbo raquídeo, llamadas asta dorsal bulbar⁹².

2.2. PROYECCIONES MEDULARES DE LAS FIBRAS PERIFÉRICAS

Las aferencias primarias nociceptivas tienen prolongaciones periféricas distribuidas en piel, músculos o vísceras y su pericarion se sitúa en el ganglio de la raíz dorsal, estableciendo comunicación con la médula espinal por medio de la raíz dorsal que corresponde a dicho ganglio⁹².

Las fibras A- β , que transportan informaciones táctiles y propioceptivas, envían sus axones hacia la sustancia gris medular del asta posterior, donde terminan predominantemente en la lámina III, pero también, en menor grado, a las láminas IV a IX⁹²; y por los cordones posteriores, hacia los núcleos correspondientes situados en la parte caudal del bulbo. Se trata de los núcleos gracilis (de Goll), donde llegan las informaciones procedentes de los miembros inferiores y del tronco, y cuneatus (de Burdach), que recibe la información procedente de los miembros superiores, cuello y región occipital. Las neuronas de estos núcleos envían sus axones hacia la parte lateral del tálamo, a través del lemnisco medial, tras haberse cruzado en el bulbo. Las neuronas del tálamo lateral se proyectan hacia la corteza somestésica primaria. Se trata de un

sistema de comunicación muy rápido donde la información somatotópica relativa al cuerpo, la intensidad y duración del estímulo, llegan a la corteza cerebral con tan sólo dos relevos⁹⁴.

Las fibras mielínicas finas A- δ terminan en la lámina I, por vías flexuosas y en arborizaciones terminales en las láminas I y II₀, y otras penetran más profundamente hasta terminar en las láminas V y X⁹².

Las fibras finas C penetran en la sustancia gris dorsal y al parecer terminan exclusivamente en las láminas I, II y V. Por medio de técnicas inmunohistoquímicas, se ha observado que la subpoblación de fibras C en la lámina II_i, difiere en sus características bioquímicas de las fibras C de las láminas I y II₀. Las que terminan en la lámina II_i, al parecer no contienen el péptido relacionado con el gen de calcitonina (CGRP) o la sustancia P, y en vez de él, captan selectivamente la fosfatasa ácida resistente a fluoruro y la monofosfatasa de tiamina, así como el sitio de unión de la lectina IB4⁹².

Las fibras mecanorreceptoras viscerales A- δ hacen sinapsis en la lámina I y V; y las fibras viscerales nociceptivas C en muchas láminas incluyendo I, II, IV, V y X^{92,95}.

Hay pues, dos amplias generalizaciones sobre la terminación central de las fibras aferentes nociceptivas periféricas en el asta dorsal: fibras aferentes nociceptivas que terminan en las láminas I, II y V de Rexed; y las nociceptoras viscerales en láminas más profundas⁹⁵.

2.3. ASTA DORSAL

Las láminas I-VI son las que forman el asta posterior y las más involucradas en el proceso nociceptivo.

La **lámina I**, es la llamada zona o capa marginal, y contiene neuronas de diversos tipos, entre ellas las grandes células de Waldeyer, cuyas dendritas parecen seguir un curso paralelo a la superficie de la lámina. La lámina I posee una función especial en la nocicepción, al ser la zona de terminación de las aferentes nociceptivas y

contener neuronas que reaccionan sólo a estímulos nocivos, llamadas *neuronas nociespecíficas*, *neuronas nociceptivas específicas (NS)* o *neuronas de clase 3*. Sus campos de recepción son pequeños y sólo se activan por efecto de las fibras A- δ , C o ambas⁹⁵. Otras neuronas de la lámina I reaccionan sólo a estímulos térmicos inocuos (*neuronas de clase 1*); y un tercer tipo reacciona a estímulos nocivos e inocuos, y diferencian entre unos y otros al emitir descargas de frecuencia más alta con los primeros⁹². Estas últimas células se denominan *neuronas de intervalo dinámico amplio* (*wide dynamic range, WDR*), o *neuronas de clase 2*. En la lámina I hay menos neuronas WDR que en la lámina V. Sumadas a las neuronas NS y de WDR, los tipos celulares más abundantes en la lámina I son las proyecciones celulares, algunas de las cuales forman las vías ascendentes y otras hacen sinapsis con interneuronas. En los primates, la lámina I constituye el principal punto de origen de axones del haz espinotalámico^{92,95}.

La **lámina II**, se llama sustancia gelatinosa por su aspecto. Al igual que en la lámina I, hay neuronas NS y de WDR. En la lámina II₀, se han identificado células NS y WDR, pero en la lámina II_i se han señalado únicamente células nociceptivas WDR y neuronas mecánicas de bajo umbral. Otros dos tipos de células, descritas en la primera mitad del siglo XX por Santiago Ramón y Cajal son las “células en tallo” y las “células isletas”, que son respectivamente, excitatorias e inhibitorias. Éstas son importantes en la parada de impulsos procedentes de otras fibras aferentes primarias hacia las células de proyección situadas en la lámina I⁹⁶. Todavía hay otras células que contribuyen a formar los tractos ascendentes. En contraste con las fibras ascendentes primarias, las fibras aferentes no viscerales terminan en la lámina II^{92,95}.

La **lámina III**, está formada por muchos axones mielinizados y dendritas procedentes de láminas más profundas, y por neuronas *de antena* que parecen ser las células de origen del haz espinocervical y cuyas dendritas se dividen en sentido horizontal antes de penetrar en sentido dorsal en la lámina II^{92,97}. La mayoría de los investigadores coinciden en considerar la lámina III como una zona de transición entre las láminas II y IV; pero los estudios de Bennet et al.⁹⁸ han demostrado que las células son particularmente reactivas a los impulsos aferentes de bajo umbral que terminan en esta región. La formación de yemas de las terminaciones aferentes de bajo umbral procedentes de la lámina III y su penetración en las zonas más superficiales del asta

dorsal (con frecuencia vinculadas a la nocicepción), puede ser un mecanismo de la génesis del dolor neuropático⁹².

La **lámina IV** contiene algunas células grandes que envían dendritas a las capas más superficiales del asta dorsal. Con mucho, el tipo celular más común es el mecanorreceptor de bajo umbral, que responde a estímulos inocuos táctiles y térmicos. Estas células son activadas por fibras A- β ^{92,95}.

La **lámina V** es importante en el dolor porque recibe estímulos de nociceptores A- δ y C, y contiene neuronas cuyo axón contribuye a los fascículos ascendentes largos, espinotalámico y espinomesencefálico, y en menor magnitud a los espinoreticulares⁹². Las neuronas más comunes en la lámina V son de WDR. Por definición, reaccionan a diversos estímulos de bajo o alto umbral y son de tipo mecánico, térmico y químico, por medio de fibras aferentes gruesas y finas. Las neuronas de WDR suelen tener grandes campos de recepción cutánea, con una zona central que reacciona a estímulos táctiles y nocivos, rodeada de otra mayor y de bordes poco precisos, que reacciona sólo a estímulos nocivos. El campo receptivo excitatorio es rodeado por otro inhibitorio. Algunas neuronas de la lámina V poseen otras propiedades reactivas, entre ellas respuestas táctiles y nociespecíficas (NS)⁹².

La **lámina VI** posee células que según Rexed⁹³ aparecen únicamente en algunos niveles de la médula; están en los abultamientos lumbosacro y cervical, pero no en la mayor parte de los segmentos de la médula torácica ni en la zona inferior de los segmentos sacros y coccígeos. Wall⁹⁹ las definió como reactivas a aferentes musculares de bajo umbral y a aferentes cutáneas de umbral bajo y alto⁹².

La **lámina X** comprende un grupo de neuronas especializadas dispuestas alrededor del epéndimo, algunas de las cuales reaccionan a estímulos bilaterales de gran intensidad y han sido consideradas como nociceptivas específicas (NS). Las células de la lámina X son particularmente sensibles a estímulos nociceptivos viscerales⁹².

2.4. MEDIADORES BIOQUÍMICOS

Las sustancias neuroquímicas que modulan la nocicepción a nivel del asta dorsal pueden incluir agentes excitatorios e inhibitorios liberados desde tres orígenes: 1) fibras aferentes primarias, 2) neuronas internunciales o interneuronas, y 3) proyecciones axónicas descendentes que vienen de sitios supramedulares. Aunque la neuroquímica del asta posterior es muy complicada, hay que pensar si estas sustancias son neuropéptidos, o los neurotransmisores más clásicos.

Los neurotransmisores, generalmente, tienen acciones rápidas de corta duración, mientras que los neuropéptidos tienen un inicio de acción más lento y efectos más prolongados. Los neuropéptidos podrían actuar como neuromoduladores, es decir, como sustancias endógenas que modulan los efectos excitatorios o inhibitorios de los neurotransmisores. Además cada grupo se puede clasificar por sus efectos funcionales excitatorios o inhibidores⁹⁵.

Entre los mediadores neuroquímicos **excitadores** están: los aminoácidos glutamato y aspartato, y los péptidos como sustancia P, sustancia K (neuroquinina A), péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), péptido intestinal vasoactivo (VIP) y colecistoquinina (CCK)^{92,95}.

Entre los **inhibidores** están opioides endógenos (encefalina, dinorfina y endorfina), somatostatina, serotonina (5-HT), norepinefrina, ácido gamma-aminobutírico (GABA), y galanina^{92,95}.

La liberación de los neurotransmisores y neuromoduladores depende, sobre todo, de la concentración de calcio presináptico que, a su vez, depende de las corrientes de calcio que recorren canales específicos. En el asta posterior de la médula existen canales de calcio voltaje dependientes de umbral alto L-, N-, y P/Q-. Los dos últimos son muy abundantes en las fibras aferentes primarias. Los canales L- o “estacionarios” son sensibles a algunos agonistas y antagonistas derivados de la dihidropiridina (nifedipino), mientras que los canales N- o “intermedios” son bloqueados por la w-conotoxina y los canales P/Q- por la w-agatoxina⁹⁴.

2.4.1. Neurotransmisión mediada por aminoácidos excitatorios.

A semejanza de casi todos los casos de transmisión excitatoria en el SNC, la transmisión de esta índole en el asta dorsal y específicamente la que interviene en la nocicepción, es mediada en gran medida por aminoácidos excitatorios (ácidos glutámico y aspártico).

El primero, o glutamato, es liberado desde las terminaciones aferentes primarias despolarizadas en el asta dorsal; se liga a nivel postsináptico a receptores, para despolarizar las neuronas de segundo orden del asta mencionada y así transmitir la señal nociceptiva al SNC. Las concentraciones de glutamato en el espacio sináptico, están controladas con enorme precisión por los transportadores activos de dicho ácido, situados en las membranas de las terminaciones de las aferentes primarias y en los astrocitos que las rodean, y que pronto lo eliminan de la sinapsis. Estos últimos lo transforman en glutamina, liberada y a continuación recapturada de manera activa por las fibras aferentes primarias, que la vuelven a transformar en glutamato. Los efectos del glutamato en la neurotransmisión tienen lugar a través de diversos receptores caracterizados que se ligan a él ⁹².

Todos los receptores se clasifican, en general, dentro de dos grandes categorías funcionales: ionotrópicos y metabotrópicos. Los primeros forman un canal iónico en la membrana de la célula, y cuando un agonista se liga a ellos, se produce un cambio de conformación que permite el paso de iones (como el sodio o el cloro) a través de la membrana celular. El desplazamiento iónico mencionado cambia la diferencia de cargas eléctricas a uno y otro lado de la membrana (despolarización o hiperpolarización). La magnitud y el sentido de dicha despolarización dependen de la permeabilidad del receptor a iones específicos, y también de gradientes eléctricos y de concentración iónica a uno y otro lado de la membrana ⁹².

Los tres receptores ionotrópicos de glutamato (figura 11) han recibido su nombre de los compuestos que se ligan a ellos con mayor selectividad, a saber: cainato, propionato de alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol (AMPA) y el *N*-metil-D-aspartato (NMDA) ⁹². Los receptores AMPA y cainato median la activación a corto plazo de las neuronas de segundo orden, y actúan por tanto rápidamente. El receptor

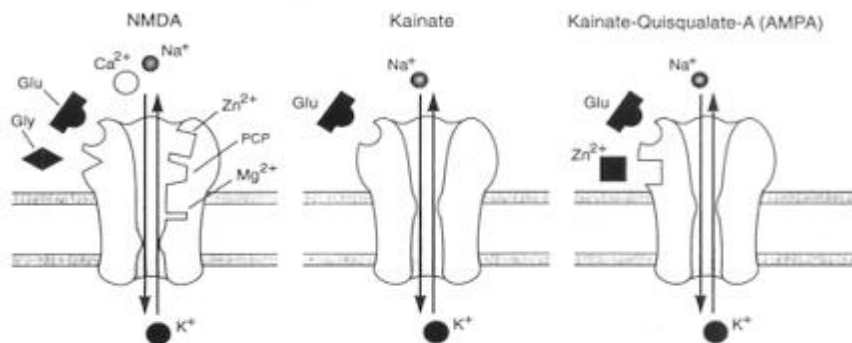
AMPA representa un mecanismo común de transmisión excitatoria en el encéfalo y en la médula espinal. Diversos estudios han demostrado la importancia del glutamato al actuar en los receptores AMPA y mediar la neurotransmisión rápida en láminas I, II y V por mecanismos electrofisiológicos^{100,101}.

El receptor NMDA ha sido objeto de atención porque, en reposo, está bloqueado por el ión magnesio, y no permite que a través de él pasen iones. Sólo cuando hay despolarización, el receptor de NMDA deja de estar bloqueado y puede ser activado por el glutamato. En esta situación, los efectos del NMDA tienden a aparecer después de un periodo de despolarización o de varios fenómenos excitatorios, en una sucesión de estímulos de este tipo.

A diferencia de la mayor parte de las acciones de los receptores de glutamato, como kainato y AMPA, en los que el sodio es el ión más importante que pasa por los mismos, los iones calcio tienen importancia máxima al pasar por un receptor NMDA abierto.

El calcio constituye una importante señal iónica intracelular, no sólo por su carga eléctrica, sino también por sus efectos en las enzimas que dependen de él y que son importantes en el metabolismo celular. Se atribuye al receptor NMDA una función esencial en la hiperalgesia de origen central y en la evolución del dolor hacia la cronicidad, debido a que su estimulación provoca modificaciones a largo plazo de la excitabilidad de las neuronas del asta posterior medular^{92,94}.

RECEPTORES IONOTRÓPICOS DE GLUTAMATO



RECEPTOR METABOTRÓPICO DE GLUTAMATO

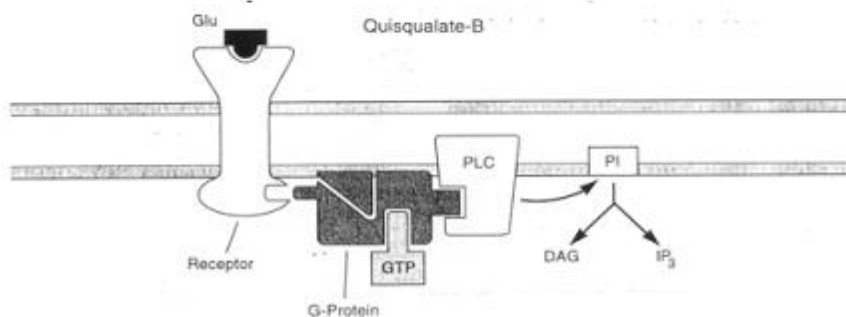


Figura 11. Cuatro clases de receptores de glutamato. Receptores ionotrópicos: Gly, glicina; Glu, glutamato. Receptor metabotrópico: PLC, fosfolipasa C; IP_3 , inositol-1,4,5-trifosfato; DAG, diacilglicerol; PI, fosfatidilinositol-4,5-bifosfato. (Reproducida de Loeser JD, Butler SH, Richard Chapman C, Turk DC, eds. *Bonica. Terapéutica del dolor* Vol. I, 3ª edición, McGraw-Hill Interamericana S.A., México 2003, pag. 106)

Los receptores metabotrópicos, a diferencia de los ionotrópicos, no median de manera directa los flujos iónicos a través de membranas excitables, sino que actúan sobre procesos metabólicos intracelulares. Muchos de sus efectos son transducidos por proteínas que se ligan al nucleótido guanosina (proteínas G), las cuales actúan en una molécula efectora, a menudo una enzima como la adenilciclase⁹². El receptor metabotrópico de glutamato (figura 11) ha sido clasificado según su estructura molecular en ocho subtipos. Algunos de ellos (mGluR1 y mGluR5) se encuentran en las membranas pre y postsinápticas y se asocian a una cadena de reacciones intracelulares de excitación⁹⁴: a) activación de una fosfolipasa C que produce 1,4,5-trifosfato de inositol y diacilglicerol, lo que desencadena la liberación de las reservas de calcio

intracelular y activa la proteincinasa dependiente de calcio (PKC), respectivamente; seguida de la fosforilación del receptor NMDA; b) producción de AMP cíclico, activación de una proteincinasa A (PKA) y fosforilación posterior del receptor AMPA/cainato. En conjunto, estos receptores metabotrópicos producen un aumento del calcio citosólico y una amplificación de los efectos de los receptores ionotrópicos del glutamato. Los efectos por lo general más lentos de los receptores metabotrópicos, hacen que sea más probable que intervengan en la modulación del dolor, que en la transmisión rápida nociceptiva por sí sola ⁹².

2.4.2. Efectos de los péptidos

La liberación de *sustancia P* (sP) con la estimulación de fibras finas y sus potentes efectos despolarizantes en las neuronas del asta central (200 veces más potente que el glutamato, sobre bases equimolares), hicieron que fuera un candidato obvio para ser un neurotransmisor nociceptivo. Sin embargo, el comienzo relativamente lento de acción y la disipación de sus efectos también en forma pausada, en relación con el glutamato, sugieren que la *sustancia P* actúa como modulador de la nocicepción y no como un transmisor en sí mismo.

Ha sido difícil definir la intervención precisa de la *sustancia P* en la nocicepción, por el hecho de no contar con antagonistas específicos del receptor de neurocinina 1 (NK1) al cual se liga. Sin embargo, es verosímil que intervenga en la modulación de la transmisión sináptica a través de una proteincinasa C, fosforilando los receptores NMDA ⁹⁴. Es muy probable, que la *sustancia P* sea liberada de las aferentes primarias por estímulos intensos o prolongados ¹⁰², no sólo en cantidades mayores, sino también por un número mayor de aferentes primarias durante cuadros nocivos duraderos.

Después de la inflamación, por ejemplo, las fibras gruesas A- β , además de las finas (A- δ y C), producen y liberan *sustancia P* ¹⁰³, contribuyendo a la hiperalgesia inflamatoria. Mantyh et al. ¹⁰⁴, en una serie de investigaciones sobre la “internalización” de los receptores de la *sustancia P*, aportaron datos nuevos y trascendentes sobre las funciones de dicha *sustancia*. La internalización del receptor de *sustancia P* ocurre

después de estimulación repetida de fibras C ^{104,105}, fundamentalmente en la lámina I; pero después de procesos inflamatorios, la internalización alcanza su punto máximo en dicha lámina y se propaga a las láminas III a IV ¹⁰⁶. Esta propagación muy probablemente depende de incrementos en la liberación y difusión de la sustancia P a láminas más profundas, lo que se denomina *transmisión volumétrica*. Parece ser pues, que la sustancia P desempeña un papel importante en la sensibilización central, por lo menos durante la inflamación. Además, la interacción sinérgica entre glutamato y los receptores NK1, puede explicar la sensibilización mencionada.

Los péptidos (sP, CGRP, somastostatina, CCK, VIP, neuropéptido Y, bombesina y galanina) implicados en la transmisión nociceptiva a nivel del asta dorsal de la médula espinal, actuarían como moduladores de los aminoácidos excitatorios (AAE) a nivel de la sinapsis primaria. El mejor estudiado es la sustancia P que incrementa el efecto excitatorio del glutamato, contribuyendo a los cambios prolongados inducidos por el mismo cuando interacciona con receptores NMDA. Podría decirse que los AAE y los péptidos “cooperan” para originar los cambios neuronales necesarios con el fin de llevar a cabo la transmisión nociceptiva ⁹².

2.5. PLASTICIDAD DE LA NEUROTRANSMISIÓN

Hasta finales de 1980, se encontraba el concepto preestablecido de que el SNC en general, y los circuitos de transmisión nociceptivos en particular, mostraban muy pocos cambios durante la vida adulta del organismo y esencialmente eran circuitos “poco plásticos”. Desde esas fechas, la investigación en ciencias neurológicas ha demostrado la plasticidad extraordinaria del encéfalo y la médula espinal del adulto. Desde la teoría de control por compuerta de Melzack-Wall¹⁰⁷ en 1965, los investigadores de dolor en fase preclínica, han creado y analizado diversos métodos innovadores y modelos de experimentación, para demostrar que los circuitos nociceptivos básicos descritos hasta ahora, pueden experimentar complejas influencias moduladoras.

En las aferencias primarias se producen innumerables cambios neuroquímicos después de la inflamación, lesión neural o ambas situaciones, que las hacen más reactivas a los estímulos nociceptivos (hiperalgesia) o producen una respuesta nociceptiva a estímulos que normalmente no lo son (alodinia). Los cambios también se suceden en la médula espinal en las neuronas aferentes y raquídeas primarias. En forma global tales cambios han sido llamados “*sensibilización central*”, y explican la enorme *plasticidad* de la actividad neuronal ⁹².

La concepción del sistema nervioso como una red dinámica, se hace ineludible cuando se considera el hecho de que los campos receptores excitadores (zonas del cuerpo que provocan actividad neuronal) de las neuronas nociceptivas pueden modificarse. En efecto, en condiciones fisiológicas normales, un estímulo nociceptivo no sólo activa de manera patente un grupo de neuronas (que emitirán potenciales de acción), sino también, de manera subliminal, un numeroso conjunto de neuronas adyacentes (en las que la despolarización será insuficiente para que emitan potenciales de acción). En situaciones patológicas, este conjunto de neuronas en reposo, puede despolarizarse lo suficiente como para emitir potenciales de acción y amplificar, por tanto, la transferencia de información.

La sensibilización de los mecanismos excitatorios o la deficiencia de los mecanismos inhibitorios, producirá a la vez un aumento de la actividad y del tamaño de la población de neuronas activadas por el foco doloroso. Esta información, elaborada en la médula, se transmite de inmediato al cerebro, donde se descodifica en forma de *hiperalgesia*. Por tanto, la hiperalgesia secundaria podría explicarse por un aumento de la convergencia de los impulsos aferentes periféricos hacia las neuronas del asta posterior, con la consiguiente hiperexcitabilidad neuronal. Este mecanismo de “sensibilización central”, reforzaría entonces los mecanismos periféricos de reclutamiento suplementario de las fibras adyacentes en el foco primario, basados en el reflejo axonal. Por otra parte, la deficiencia de los mecanismos inhibitorios podría permitir que estímulos anodinos provocasen una considerable actividad neuronal. Esta información, elaborada en la médula y transmitida después al cerebro, se descodificaría en forma de *alodinia* ⁹⁴.

Los fenómenos de “sumatoria espacial” se complementan con otros de “sumatoria temporal”. Desde un punto de vista experimental, cuando un estímulo nociceptivo (en general eléctrico) se repite con una frecuencia rápida ($>0,3$ Hz), la respuesta neuronal aumenta de un estímulo al siguiente, al menos en las primeras respuestas. El origen de este fenómeno denominado “*wind-up*” (*hiperreactividad de las neuronas del asta dorsal*)⁹², debe buscarse en el hecho de que los potenciales postsinápticos generados por la activación de las fibras C son lentos y que, por tanto, la llegada de un nuevo impulso aferente produce su efecto antes de que la membrana de la neurona haya recuperado por completo su potencial de reposo. Así, la sucesión de impulsos aferentes se traduce en una despolarización cada vez mayor. Por analogía con la potencialización a largo plazo observada en el hipocampo, a la que se atribuye una función significativa en la memoria, y teniendo en cuenta la importancia de los receptores NMDA en el fenómeno de “*wind-up*”, algunos autores atribuyen una función central a este mecanismo en el dolor crónico⁹⁴.

Entre los mecanismos que pueden explicar la mayor sensibilización central de las neuronas nociceptivas espinales, están: a) un incremento de la actividad de las sinapsis excitatorias; b) un incremento en las conexiones de dichas sinapsis (por ejemplo, por “formación de yemas” o “gemación” de nuevos axones); y c) una disminución del tono inhibitorio de la médula espinal⁹².

2.6. SISTEMAS ASCENDENTES HACIA EL ENCÉFALO

Las vías ascendentes implicadas en la transmisión nociceptiva emergen principalmente de las láminas I, II y V; pero otras láminas también pueden contribuir (figura 12). Estas vías incluyen al tracto espinotalámico, tracto espinohipotálamico, tracto espinoreticular y tracto espinopontomesencefálico⁹⁵.

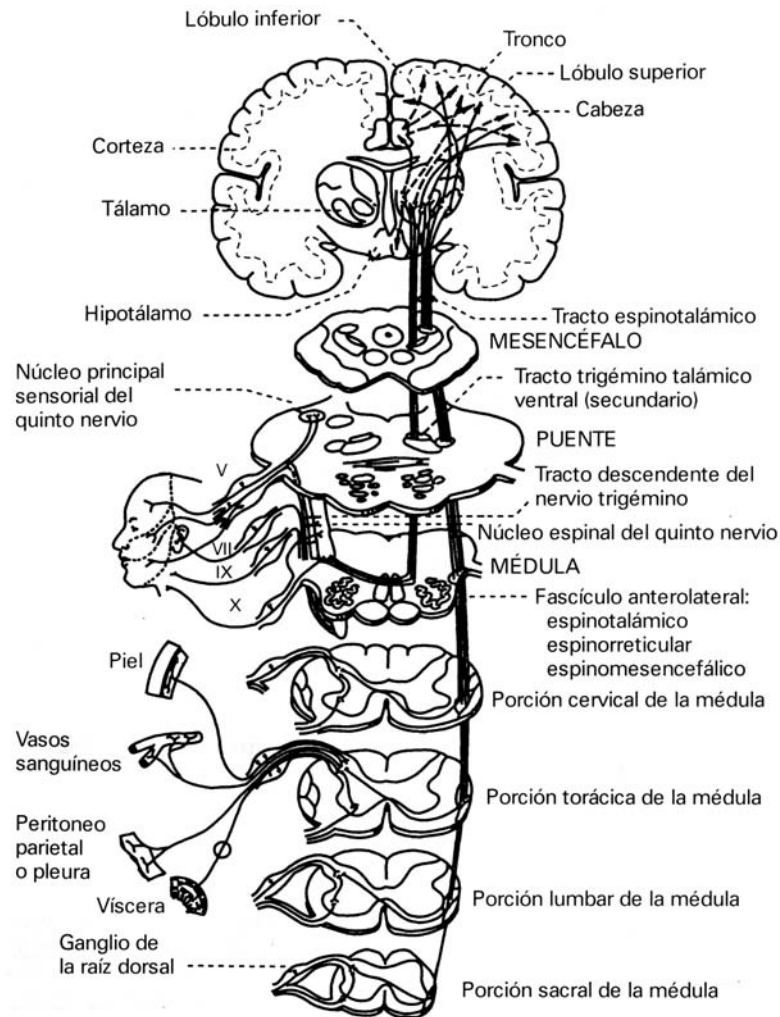


Figura 12. Vías dolorosas ascendentes. (Reproducida de Borsook D, LeBel AA, McPeck B, eds. *Massachusetts General Hospital tratamiento del Dolor* Marbán, S.L., Madrid 1999, pag. 16)

2.6.1. Tracto espinotalámico (STT)

El **tracto espinotalámico** es la vía ascendente más importante en la transmisión del estímulo nociceptivo y está localizada en el cuadrante anterolateral de la médula espinal. La mayoría de los axones que se originan en el asta dorsal, cruzan en la comisura blanca anterior de la médula espinal para ascender en el cuadrante anterolateral opuesto; sin embargo, algunos permanecen ipsilaterales. Las neuronas de las regiones más distales del cuerpo (p. ej., la región sacra) están en situación más lateral, mientras que las neuronas procedentes de regiones más proximales (p. ej., la región cervical) se localizan en situación más medial en el tracto espinotalámico

conforme este asciende. Las neuronas del tracto espinotalámico se dividen en proyección **medial** y **lateral** hacia el tálamo.

Las neuronas que se proyectan hacia el **tálamo lateral** (núcleo ventro-postero-lateral y grupo posterior) emergen de las láminas I, II y V, y aquí hacen sinapsis con fibras que se proyectan hacia la corteza somatosensorial. Se cree que estas fibras están involucradas en los aspectos sensoriales y discriminativos del dolor.

Las neuronas que se proyectan hacia el **tálamo medial** tienen su origen en las láminas más profundas VI y IX. Estas neuronas envían proyecciones colaterales hacia la formación reticular del tronco cerebral y cerebro medio, la sustancia gris periacueductal y el hipotálamo, o directamente, a otras áreas de la base del cerebro y de la corteza cerebral. Se piensan que están involucradas en las respuestas reflejas autonómicas, en el estado de excitación y en los aspectos emocionales del dolor^{94,95}.

2.6.2. Tracto espinohipotálamico (SHT)

La información nociceptiva y no nociceptiva procedente de neuronas situadas en el asta posterior converge hacia estructuras diencefálicas, como el hipotálamo, dirigida por una vía descubierta recientemente, el tracto espinohipotálamico. Esta vía se proyecta a la región cerebral (hipotálamo) involucrada en las funciones autonómicas como el sueño, apetito, regulación de la temperatura, respuesta al estrés, etc. Se forma así el sustrato anatómico que permite las reacciones autonómicas reflejas del estímulo doloroso. Algunas de estas conexiones (p. ej. las del núcleo supraquiasmático, que controla parcialmente el patrón sueño/vigilia) pueden tener importancia en comportamientos tales como la dificultad para dormir en condiciones de dolor, particularmente en el dolor crónico. La mayoría de estas neuronas responden, preferentemente, a estímulos nociceptivos mecánicos, y en menor número, a estímulos térmicos dolorosos.

Las vías ascendentes de la médula espinal y la mayoría de las neuronas (60%) se proyectan hacia el hipotálamo contralateral medial o lateral, y se piensa que juegan un papel importante en la respuesta autonómica y neuroendocrina al estímulo doloroso. Se ha demostrado que estas fibras se cruzan en la decusación supraóptica⁹⁵.

2.6.3. Tracto espinorreticular (SRT)

En las mismas regiones de la sustancia gris medular se encuentran las neuronas espinorreticulares, cuyos axones viajan también por el cuadrante anterolateral, hasta la formación reticular. Por tanto, es un error semántico considerar como equivalentes los términos haz espinotalámico y cuadrante anterolateral. Las regiones diana son los núcleos gigantocelular y reticular lateral, que reciben las fibras procedentes del asta anterior, y una región muy caudal, denominada subnúcleo reticular dorsal, que recibe las fibras procedentes de las láminas I y V-VII. De hecho, la formación reticular envía proyecciones descendentes de carácter inhibitorio que participan en los mecanismos de modulación del dolor. Recordemos que aunque la participación de esta vía en procesos discriminativos sensoriales no parece ser fundamental, sí que lo es en el componente afectivo emocional del dolor⁹⁴.

2.6.4. Tracto espinomesencefálico (SMT)

Los haces espinopontomesencefálicos se proyectan sobre todo en dos estructuras del tronco cerebral: la sustancia gris periacueductal y el área parabraquial situada en la región dorsolateral de la protuberancia. El área parabraquial recibe informaciones procedentes de la capa I de la médula, que viajan con las fibras del cordón posterolateral. La tendencia actual más apropiada, es denominarlo espinomesencefálico. Estos últimos tractos, el SRT y el SMT, parecen estar implicados en la perpetuación del dolor crónico en muchos individuos^{92,94}.

2.6.5. Nervios craneales

La transmisión del dolor de la cabeza, al igual que en el resto del cuerpo, mantiene las características del sistema nociceptivo. La cara y la cavidad oral están ricamente inervadas con nociceptores. Las fibras aferentes primarias nociceptivas de la cabeza tienen su origen, principalmente, en el par craneal V, y también en los pares craneales VII, IX y X. Los nervios cervicales superiores también pueden contribuir. Las fibras aferentes primarias de estos nervios craneales se proyectan al sistema del núcleo trigeminal, mientras que los nervios cervicales superiores se proyectan al asta dorsal de la médula espinal. Desde aquí, los estímulos se proyectan al sistema supraespinal.

El sistema trigeminal consta de tres núcleos sensoriales, los cuales tienen los cuerpos celulares localizados en el ganglio del trigémino, y una estructura similar al ganglio de la raíz dorsal. Los tres núcleos son: el núcleo mesencefálico trigeminal, el núcleo sensorial principal, y el núcleo espinal trigeminal, que se divide en subnúcleo oral, subnúcleo interpolar y subnúcleo caudal.

El subnúcleo caudal, también conocido como asta dorsal medular, se extiende caudalmente desde el bulbo raquídeo hasta los segmentos cervicales superiores de la médula espinal. El núcleo trigeminal recibe aferencias procedentes de las tres divisiones del nervio trigémino (oftálmico, maxilar y mandibular), de la duramadre y de los vasos de una gran parte de los dos tercios anteriores del cerebro.

Los axones de los cuerpos celulares del núcleo sensitivo principal y del subnúcleo oral se proyectan, o bien ipsilateralmente, formando el tracto trigeminotalámico dorsal; o contralateralmente, formando el tracto trigeminotalámico ventral. Ambos terminan en el tálamo. El subnúcleo caudal contribuye también a formar los tractos trigeminotalámicos, pero también tiene proyecciones directas hacia el tálamo, la formación reticular y el hipotálamo ⁹⁵.

2.7. MECANISMOS SUPRAMEDULARES DE LA NOCICEPCIÓN

La integración del dolor en los centros superiores es compleja. En un nivel básico de integración y procesamiento del estímulo doloroso, se pueden distinguir las siguientes categorías:

Componente discriminatorio: Éste es específico somatotópicamente e involucra a la corteza sensorial primaria (SI) y a la secundaria (SII). Este nivel de integración permite al cerebro definir la localización del estímulo doloroso. La integración del dolor somático, en oposición al dolor visceral, también tiene lugar a este nivel. Las cortezas primaria y secundaria reciben aferencias, predominantemente, del complejo ventrobasal del tálamo, el cual está también organizado somatotópicamente.

Componente afectivo: La integración del componente afectivo del dolor es muy compleja e involucra a varias estructuras del sistema límbico. En particular, el cíngulo, que recibe aferencias del núcleo talámico parafascicular y que se proyecta a varias regiones del sistema límbico; está relacionado con los componentes afectivos del dolor. La amígdala también está involucrada en la integración del estímulo doloroso.

Componentes de memoria del dolor: Recientemente se ha demostrado que el estímulo doloroso activa regiones del SNC, como la ínsula anterior.

Control motor y dolor: El área motora suplementaria está relacionada con la integración de la respuesta motora al dolor⁹⁵.

Anteriormente hemos señalado la variedad de vías ascendentes a través de las cuales pueden llegar al cerebro los mensajes nociceptivos. La etapa mejor estudiada es, sin duda, la del tálamo, donde se encuentran los relevos importantes de todas las informaciones sensoriales que se dirigen hacia la corteza cerebral. Los mensajes que generan las *sensaciones táctiles y propioceptivas* hacen una entrada en los núcleos de los cordones posteriores y otra en el tálamo lateral (núcleos ventro-postero-lateral para el cuerpo y ventro-postero-medial para la región trigeminal), desde donde, por último, de manera somatotópica se proyectan hacia la corteza somestésica. Por su parte, los *mensajes nociceptivos* llegan al tálamo directamente, a través de las vías espinotalámicas, o de forma indirecta, tras un relevo en la formación reticular, a través de las vías espino-retículo-talámicas. Sin embargo, los relevos bulbares y pontomesencefálicas intervienen en gran medida en el proceso de tratamiento de la información nociceptiva⁹⁴.

2.7.1. Relevos reticulares específicos

La formación reticular contiene numerosas neuronas que se activan por estimulación nociceptiva, pero también por otro tipo de estímulos sensoriales, por ejemplo, visuales o auditivos. Sin embargo, el subnúcleo reticular dorsal, situado en la parte caudal del bulbo, podría tener una función específica en el dolor. Sus neuronas se activan casi exclusivamente por estímulos nociceptivos, con independencia de la naturaleza de éstos o la parte del cuerpo de la que procedan. La información

somatotópica se pierde, pero la intensidad del estímulo se codifica de manera fiel. Las neuronas de este núcleo se proyectan de forma masiva hacia el tálamo medio, de ahí que constituyan el eslabón intermedio de las vías espino-retículo-talámicas. También emiten axones hacia todos los segmentos de la médula, por lo que desempeñan un papel importante en los mecanismos de regulación espino-bulbo-espinosos. Conviene destacar su posición estratégica a este respecto, casi en la unión entre la médula y el encéfalo, lo que les confiere una misión de centro de distribución de la información nociceptiva hacia las regiones craneales y caudales del SNC. Esta función se encuentra controlada por regiones bien delimitadas de la corteza frontal, parietal e insular⁹⁴.

2.7.2. Relevos bulbares, protuberanciales y mesencefálicos

Aunque en la formación reticular y en la sustancia gris periacueductal existen neuronas que responden a los estímulos nociceptivos, la región pontomesencefálica más interesante a este respecto es, sin duda, el área parabraquial lateral, que recibe de forma directa las informaciones procedentes de la lámina I del asta posterior de la médula. En esta área existen numerosas neuronas nociceptivas cuyos campos son de tamaño variable, pero sin organización somatotópica o con una organización muy grosera. Estas neuronas se proyectan sobre todo al núcleo central de la amígdala y al hipotálamo, por lo que tienen una función significativa en los procesos vegetativos, emocionales y endocrinos relacionados con el dolor.

Las informaciones nociceptivas también llegan a la porción ventrolateral del bulbo, que controla las neuronas preganglionares simpáticas y el núcleo del tracto solitario, fuente principal de regulación del sistema parasimpático a través de los núcleos ambiguo y motor dorsal del vago. En conjunto, el tronco cerebral es el lugar de un estrecho entrecruzamiento de los sistemas nociceptivos y vegetativo, lo que sugiere la posibilidad de que la nocicepción forme parte de un sistema homeostático más amplio. Así, la presión arterial no depende sólo de barorreceptores y quimiorreceptores, sino también del sistema sensorial y de estados mentales y emocionales, por intermediación de la amígdala.

Las dos regiones medias, que son la sustancia gris periacueductal y la región bulbar craneoventral, redistribuyen la información nociceptiva hacia algunas metas

privilegiadas, en especial hacia la médula. El área parabraquial y la amígdala pueden influir, además, en el eje hipotálamo-hipofisario corticotropo, lo que subraya una vez más, la estrecha relación entre el estrés y el dolor⁹⁴.

2.7.3. Relevos talámicos

El tálamo es una estructura compleja que actúa como centro de relevo para los estímulos nociceptivos aferentes. De forma esquemática, se distinguen dos divisiones importantes, según sus propiedades funcionales. La primera es la **división lateral**, formada por el complejo ventrobasal, con el cual los estímulos específicos nociceptivos procedentes de las neuronas NS y de WDR sinaptan. Está organizado somatotópicamente y se proyecta hacia la corteza somatosensorial. Clásicamente, se admite que el componente discriminativo del dolor se expresa gracias a las neuronas de los núcleos ventro-postero-lateral para el cuerpo, y ventro-postero-medial para el área trigeminal. La segunda es la **división medial**, formada por el núcleo posterior y el centrolateral. Se cree que estos núcleos se proyectan hacia las estructuras límbicas relacionadas con el componente afectivo del dolor, ya que no hay información específica nociceptiva conducida por ellos hacia regiones corticales superiores⁹⁵.

El **tálamo ventrobasal** se organiza somatotópicamente y puede ser subdividido en: 1) **núcleo ventral posterior lateral**, que recibe aferencias, principalmente, del tracto espinotalámico, pero también del sistema columnar dorsal y de la corteza somatosensorial, a la cual se proyecta, y 2) el **núcleo ventral posterior medial**, que recibe aferencias de la cara por vía del tracto trigéminotalámico y que se proyecta a las regiones corticales somatosensoriales de la cara.

El **núcleo medial e intralaminar**, reciben aferencias de muchos tractos ascendentes, en particular del espinotalámico, y de la formación reticular. Hay poca organización somatotópica en estos núcleos.

El **tálamo posterior** recibe aferencias, principalmente, del tracto espinotalámico, tracto espinocortical, y núcleo columnar dorsal. El campo receptivo es grande y bilateral y carece de organización somatotópica. Se proyecta hacia la corteza somatosensorial y parece tener un papel en la experiencia sensorial del dolor.

El **núcleo centrolateral** también recibe proyecciones del tracto espinotalámico, y parece estar involucrado en la actividad motora ⁹⁵.

2.7.4. Relevos hipotalámicos

El hipotálamo recibe estímulos nociceptivos e inocuos de todo el cuerpo, incluyendo tejidos profundos como las vísceras. Estas neuronas no están organizadas somatotópicamente y, además, no proporcionan aspectos discriminatorios y de localización del dolor. Algunos núcleos hipotalámicos envían proyecciones a la glándula pituitaria por la vía del tallo hipofisario, del tallo cerebral y de la médula espinal. La glándula regula tanto el sistema nervioso autónomo como la respuesta neuroendocrina al estrés, incluyendo el dolor ⁹⁵.

2.7.5. Relevos límbicos

El sistema límbico consta de partes subcorticales del telencéfalo, mesencéfalo y diencéfalo. Recibe aferencias del tracto espinotalámico, del tálamo y de la formación reticular, y se proyecta a varias zonas de la corteza cerebral, particularmente, a la corteza frontal y a la temporal. Está relacionado con los aspectos motivacionales y emocionales del dolor, incluyendo el humor y la experiencia ⁹⁵.

2.7.6. Relevos corticales

La **corteza somatosensorial** y la **corteza del cíngulo** son regiones de la corteza cerebral relacionadas con el dolor.

La **corteza somatosensorial** es el área más importante de la corteza cerebral relacionada con la nocicepción y se localiza posteriormente en el surco central del cerebro. Recibe aferencias de varios núcleos del tálamo. La corteza somatosensorial está organizada citoarquitectónicamente y tiene un importante papel en el aspecto discriminativo y en el aspecto de la localización del dolor. Las fibras eferentes de la corteza somatosensorial viajan de vuelta al tálamo y forman parte del sistema descendente.

La **corteza cingular** es parte del gran sistema límbico que recibe al sistema sensorial y a los impulsos corticales, y que activa a los efectores viscerales y somáticos que contribuyen a la expresión fisiológica del comportamiento y de la emoción. El sistema límbico incluye a las circunvoluciones subcallosa, a la del cíngulo, la parahipocámpica y a la formación hipocámpica, así como a los siguientes núcleos subcorticales: amígdala, núcleo septal, hipotálamo, núcleo talámico anterior, y núcleos de los ganglios basales. La lesión de la corteza del cíngulo se ha utilizado con el fin de aliviar el dolor y el sufrimiento ⁹⁵.

2.8. MECANISMOS ENDÓGENOS DE LA MODULACIÓN DEL DOLOR

Los fenómenos de modulación se clasifican según el origen de los mecanismos de inhibición de los que derivan, pudiéndose distinguir controles segmentarios y controles de origen supramedular.

2.8.1. Controles segmentarios

La activación de fibras aferentes cutáneas de gran tamaño responsables de las sensaciones táctiles, puede deprimir las respuestas de las neuronas medulares a los estímulos nociceptivos. En general, se admite que estos fenómenos se desencadenan debido a la activación de fibras A- β aisladas, pero es la activación de las fibras A- δ la que determina las inhibiciones más potentes. Estos efectos, de origen sobre todo metamérico, proceden de forma directa de las propiedades de los campos receptores de neuronas del asta posterior. Unos son excitadores y otros inhibidores. Los estímulos naturales no nociceptivos aplicados en éstas últimas zonas de forma repetida, pueden inhibir las respuestas provocadas por la estimulación de la parte excitadora del campo receptor.

Para formarse una idea del mecanismo por el que la organización espacial de convergencia interviene en la elaboración de los mensajes emitidos por esa clase de neuronas (neuronas de convergencia o de WDR), conviene tener en cuenta la

superposición de los campos excitadores e inhibidores. En efecto, la aplicación de estímulos no nociceptivos sobre una gran superficie corporal, no sólo activa el centro de los campos excitadores, sino también numerosos campos inhibidores, cuya función radica en atenuar la respuesta global. Por tanto, es probable que la organización espacial de la convergencia de las influencias excitadoras e inhibidoras, tenga una participación esencial en la elaboración fisiológica de los mensajes emitidos por este tipo de neuronas. Sin embargo, los procesos patológicos pueden desorganizar por completo este equilibrio, sobre todo cuando implican una disminución de los controles inhibidores, deficiencia de una actividad neuronal relevante frente a estímulos anodinos y, en definitiva, de los fenómenos de alodinia ⁹⁴.

Cualesquiera que sean los mecanismos de organización de los campos inhibidores segmentarios, éstos permiten explicar los efectos hipoalgésicos de métodos físicos de estimulación, como el frote o la estimulación eléctrica, en una superficie corporal vecina a un foco doloroso. En realidad, la interacción de las actividades aferentes entre las fibras de diámetro grande y pequeño, se conocía desde mucho antes, pero fueron Melzack y Wall¹⁰⁷ quienes propusieron esta idea, con su teoría de la compuerta medular (“gate control theory of pain”).

Según esta teoría, la transmisión nociceptiva está regulada por el equilibrio entre las influencias excitadoras e inhibidoras, y el dolor sólo se produce cuando se rompe dicho equilibrio a favor de los mensajes excitadores. Las interneuronas situadas en las láminas II y III, inhiben la transmisión de los impulsos aferentes nociceptivos hacia las neuronas de convergencia (de WDR) situadas en las láminas más profundas. El mecanismo propuesto es el de una acción inhibitoria presináptica, sobre las fibras aferentes que alimentan las neuronas de convergencia.

La activación de las fibras aferentes de gran calibre aumentaría la actividad de las interneuronas, mientras que la activación de las fibras finas deprimiría este tono inhibitorio, y así facilitaría la invasión por los mensajes procedentes de la periferia a las neuronas de convergencia, y después a las estructuras supramedulares de integración. Para desarrollar por completo esta teoría, es necesario añadir que el conjunto de estos mecanismos se encuentra sometido a controles de origen supramedular, que se ponen en marcha por la activación de fibras de gran diámetro. Diversos aspectos de esta teoría

sólo se han confirmado en trabajos experimentales, lo que llevó a Wall a modificar su esquema inicial. A pesar de las numerosas controversias, hay que reconocer que la teoría de la compuerta impulsó numerosos estudios terapéuticos de neuroestimulación antálgica, como la “estimulación nerviosa eléctrica transcutánea” (*TENS*, “*transcutaneous electrical nerve stimulation*”) ⁹⁴.

Es probable que estos controles segmentarios se ejerzan a través de aminoácidos intermediarios inhibidores del tipo glicina o GABA, ya que la administración intratecal de sus antagonistas (estricnina, biculina) en dosis subconvulsivas produce fenómenos de alodinia. Además, las capas superficiales del asta posterior son muy ricas en receptores de opioides, que se encuentran en número significativo en las terminaciones de las fibras aferentes primarias. Algunas interneuronas de estas mismas capas contienen ligandos endógenos de los receptores de opioides, sobre todo para los derivados de la proencefalina A y de la prodinorfina (encefalinas, dinorfina). Se ha demostrado que la inyección intratecal a animales, de dosis bajas de morfina o de otros opioides endógenos, produce una potente analgesia. Los estudios realizados en el ser humano confirmaron por completo dichos resultados ⁹⁴.

2.8.2. Controles supramedulares

La evidencia de controles descendentes en la modulación del dolor, venía de dos observaciones básicas. La primera, era que las neuronas del asta posterior de animales descerebrados respondían más al estímulo doloroso con bloqueo de la médula espinal. La segunda observación, a finales de los años 80, era que la estimulación eléctrica de la sustancia gris periacueductal aliviaba el dolor en animales. Tan importante fue la analgesia producida por estimulación que la cirugía se podía realizar en estos animales sin dolor aparente. Además, estudios posteriores demostraron que pequeñas dosis de morfina, inyectadas en la sustancia gris periacueductal, producían analgesia significativa.

En el cerebro hay numerosas regiones involucradas en la modulación intrínseca del estímulo doloroso. Éstas incluyen a la corteza somatosensorial, al hipotálamo (núcleo paraventricular, hipotálamo lateral), el mesencéfalo, la sustancia gris periacueductal, áreas del puente, incluyendo el área tegmental lateral y el rafe magnus.

La estimulación eléctrica de estas regiones en humanos (algunos casos) y en animales, produce analgesia.

Las fibras de estas estructuras centrales descienden (figura 13), directa o indirectamente (p. ej., la sustancia gris periacueductal hacia el rafe magnus), por el cordón dorsolateral a la médula espinal, enviando proyecciones a las láminas I y V. La activación del sistema analgésico descendente, tiene un efecto directo en la integración y el paso de la información nociceptiva en el asta posterior. El bloqueo del cordón dorsolateral (mediante frío o sección) aumenta la respuesta de las neuronas nociceptivas activadas por el estímulo doloroso. El sistema descendente tiene tres componentes mayores, interrelacionados funcionalmente.

El **sistema opioide** está involucrado en la analgesia descendente. Los precursores opiáceos (pro-opiomelanocortina, proencefalina, y prodinorfina), y sus respectivos péptidos (beta-endorfina, met- y leu-encefalina, y prodinorfina), están presentes en la amígdala, el hipotálamo, la sustancia gris periacueductal, el rafe magnus y asta posterior. Con la reciente clonación de receptores opiáceos, está aumentando el conocimiento de los lugares de acción de varios opiáceos.

En el **sistema noradrenérgico**, las neuronas noradrenérgicas se proyectan desde el locus coeruleus y otras células noradrenérgicas hacia la médula y el puente. Estas proyecciones se encuentran en el cordón dorsolateral. La estimulación de estas áreas produce analgesia, como lo hace la administración de un agonista de los receptores alfa 2, como la clonidina.

En el **sistema serotoninérgico (5-HT)**, muchas neuronas del rafe magnus contienen 5-HT, y envían proyecciones a la médula espinal por el cordón dorsolateral. El bloqueo farmacológico o la lesión del rafe magnus puede reducir los efectos de la morfina; la administración de 5-HT a la médula espinal produce analgesia⁹⁵.

Además, se ha observado que las neuronas del asta posterior pueden ser estimuladas o inhibidas por estimulación de la sustancia gris periacueductal. Por lo tanto, es necesario un mecanismo que describa los controles descendentes facilitadores e inhibidores para su explicación.

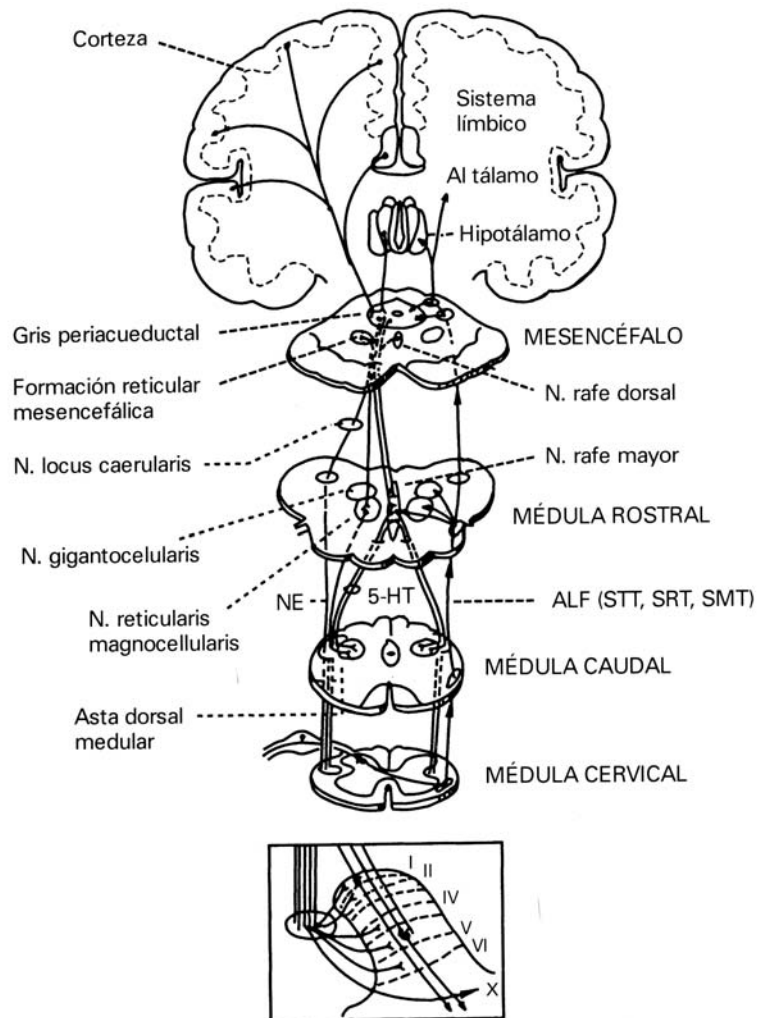


Figura 13. Vías dolorosas descendentes. 5-HT, serotonina; NE, entrada noradrenérgica; ALF, fascículo anterolateral; STT, tracto espinotalámico; SRT, tracto espinoreticular; SMT, tracto espinomesencefálico. (Reproducida de Borsook D, LeBel AA, McPeck B, eds. *Massachusetts General Hospital tratamiento del Dolor* Marbán, S.L., Madrid 1999, pag. 22)

Un modelo puede ser demostrado en el rafe magnus, y en otras áreas conocidas por su relación con la modulación descendente. Se han encontrado diferentes tipos de células en el rafe magnus, incluyendo células “on”, células “off” y células neutras⁹⁵.

Las **células “on”** se activan antes del reflejo de retirada y son estimuladas por estímulos dolorosos; se excitan por estimulación y se inhiben con morfina. Las células “on” facilitan la transmisión nociceptiva en el asta posterior.

Las **células “off”** permanecen cerradas antes del reflejo de retirada y se inhiben por el estímulo doloroso; se excitan por estimulación eléctrica y por morfina. Se ha postulado que los opioides actúan inhibiendo a las interneuronas inhibitoras (gabérgicas) que actúan en las células “off”, produciendo un efecto excitatorio en estas células. Estas células inhiben la transmisión nociceptiva en el asta posterior.

Las **células neutras** no responden a estímulos dolorosos.

Con todo esto, las fibras nerviosas eferentes que se originan en los núcleos involucrados en la modulación del dolor terminan en el asta posterior, predominantemente en las láminas I y II, pero también en otras láminas, incluyendo la IV, V, VI y X. Así, hay un circuito de proyección de neuronas actuando, directamente o indirectamente, por las interneuronas en las fibras aferentes, así como proyecciones de neuronas, como las neuronas del tracto espinotalámico.

Por último, es necesario realizar algunas consideraciones acerca de todo lo expuesto anteriormente. Los datos expuestos han sido obtenidos en determinadas condiciones experimentales, ideales, a fin de poder evaluar un determinado neurotransmisor o sistema nociceptivo. Para ello, o no se han considerado o se han intentado mantener invariables otros. Es importante tener en cuenta este hecho a la hora de la interpretación de datos aislados, y ser cautos al articular una teoría con ellos o de aceptar posibles teorías enunciadas en base a estos. Estas teorías suelen tener suficientes lagunas o puntos oscuros, como para ser discutidas. La teoría de la puerta de entrada medular¹⁰⁷ ha sido ampliamente cuestionada desde su elaboración, lo cual no significa en modo alguno, que no fuera útil en su momento. Otro ejemplo, son los sistemas endógenos inhibitorios del dolor, que aunque explican algunos hechos anatomofisiológicos y farmacológicos, también dejan sin explicar otros. Todo ello nos lleva a la conclusión de que, a pesar de haber aumentado considerablemente nuestros conocimientos acerca de la neurotransmisión, percepción y mecanismos de control del dolor en los últimos años, estamos aún lejos de tener un cuerpo de doctrina lo suficientemente sólido, y hay que recibir con expectación, pero con el adecuado criticismo, las nuevas innovaciones.

3. DOLOR NEUROPÁTICO

3.1. INTRODUCCIÓN, DEFINICION Y TAXONOMÍA

El *dolor* es una experiencia multidimensional desagradable que incluye no sólo un componente sensorial sino también un componente emocional, que se asocia a una lesión tisular concreta o posible o se describe en función de esa lesión. Aunque puede existir dolor sin un estímulo periférico o sin una lesión evidente, al cual algunos autores denominan *dolor psicógeno*, en la gran mayoría de los casos el dolor es producido por la activación de neuronas aferentes primarias específicas, los nociceptores, o por una lesión o disfunción de esos nociceptores o del sistema nervioso central. El dolor causado por la estimulación de los nociceptores, que inervan la piel, las articulaciones, las vísceras y otros órganos, se denomina *dolor nociceptivo*, mientras que el dolor producido por una lesión del sistema nervioso se denomina *dolor neuropático*.

El dolor neuropático es un dolor causado por daño, enfermedad o disfunción en el sistema nervioso, generalmente el sistema nervioso periférico¹⁰⁸. La *International Association for the Study of Pain (IASP)*¹¹ definió el “*dolor neuropático*” como dolor iniciado o causado por una lesión primaria o disfunción del sistema nervioso; y la “*neuropatía*” como perturbación del funcionamiento o cambios patológicos en un nervio; si es un solo cordón, se llama mononeuropatía; si abarca varios nervios mononeuropatía múltiple; si es difusa o bilateral, polineuropatía.

La idoneidad de la definición de dolor neuropático ha sido muchas veces discutida y ha creado un gran debate en la literatura¹⁰⁹⁻¹¹⁴; sin embargo, una definición de qué constituye el dolor neuropático, no sólo es necesaria como guía en la investigación básica o en el establecimiento del pronóstico clínico, sino también es importante para aproximaciones terapéuticas y diseños de tratamiento con nuevas drogas analgésicas. La mayoría de los neurólogos consideran que un dolor es neuropático sólo cuando existe una lesión evidente del sistema nervioso. Los problemas con la definición de la IASP empezaron a hacerse patentes después de la sugerencia de que los dolores neuropáticos deberían clasificarse atendiendo a los mecanismos

fisiopatológicos que los producían. La inclusión del término “disfunción” en la propia definición ha confundido y propiciado que patologías como la distrofia simpático-refleja (ahora denominada síndrome de dolor regional complejo de tipo I) o la fibromialgia sean consideradas, a veces, como dolor neuropático. De hecho, la definición restringida, esto es, sin la palabra disfunción, es más fácil de comprender. El debate sobre si la definición de dolor neuropático tiene que incluir o no el término disfunción, hace que existan iniciativas para revisar algunos de los términos usados por el Comité de Taxonomía de la IASP ^{12,113-115}.

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

que llegan al SNC, y por lo común, activación de la síntesis de hormonas del estrés y alteraciones sensoriales-simpáticas¹⁰⁹.

Otra línea de discusión se centra en cómo diagnosticar con certeza el dolor neuropático, en ausencia de una prueba diagnóstica inequívoca¹¹⁶. Podemos usar, como en otras enfermedades neurológicas, un sistema de puntuación que describa la probabilidad del diagnóstico correcto en base a resultados clínicos^{109,116}. Sería lógico restringir el diagnóstico de dolor neuropático, a aquellas situaciones en las que existe evidencia demostrable de lesión nerviosa periférica; sin embargo, esto puede ser problemático. En primer lugar, porque el examen clínico y las pruebas diagnósticas pueden no detectar las lesiones nerviosas. Por ejemplo, la neuralgia del trigémino es comúnmente clasificada como dolor neuropático sobre datos clínicos; sin embargo, el daño del nervio no puede ser verificado formalmente en la mayoría de los casos. En segundo lugar, el trauma tisular suele dañar las terminaciones nerviosas, sin estar claro cómo ha de ser el daño o qué lejos de la proyección de una neurona sensorial ha de situarse la lesión para que aparezca dolor neuropático. En tercer lugar, estudios en animales sugieren que las proyecciones de neuronas intactas dentro del nervio dañado, pueden causar síntomas de dolor neuropático. Estudios electrofisiológicos demuestran que dichas proyecciones, desarrollan un nivel bajo de descarga continua, y pueden adquirir sensibilidad a las catecolaminas¹¹⁷. Finalmente, aunque es posible demostrar una lesión nerviosa en pacientes que sufren dolor crónico, es más difícil establecer una relación causal entre la misma y el dolor en un paciente concreto. En cualquier caso, no conviene considerar exclusivamente el tratamiento sintomático, sin tener en cuenta el diagnóstico diferencial de las posibles causas subyacentes^{109,118}.

Una nueva definición de dolor neuropático fue propuesta en 2008 por el grupo de Treede RD y Jensen TS¹¹⁵ y aprobada e incluida en el Protocolo de Kyoto de Terminología básica de dolor de la IASP¹². Esta nueva definición considera al “*dolor neuropático*” como dolor que se presenta como consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta al sistema somatosensorial; pudiendo ser la afectación al sistema somatosensorial periférico (*dolor neuropático periférico*) o al central (*dolor neuropático central*). Esta definición revisada, se encuentra dentro de la nosología de enfermedades neurológicas, y la referencia al sistema somatosensorial deriva de un

amplio rango de condiciones de dolor neuropático que van desde las neuropatías dolorosas hasta el dolor neuropático central tras accidente cerebrovascular. Debido a la falta de una herramienta diagnóstica específica de dolor neuropático, un sistema de clasificación en “determinado”, “probable” y “posible” dolor neuropático ha sido propuesto. El grado de “posible” solo puede utilizarse como hipótesis de trabajo, mientras que los grados de “probable” y “determinado” requieren evidencia confirmada desde un examen neurológico. Este sistema de clasificación es propuesto para fines clínicos y de investigación¹¹⁵.

El término de “*dolor nociceptivo*” ha sido introducido en este protocolo de Kyoto¹², como el dolor que es generado por activación de los nociceptores, junto a otra secuencia de términos fisiológicos sobre nocicepción (estímulo nocivo, nociceptor, neurona nociceptiva, nocicepción, estímulo nociceptivo, sensibilización periférica y central). Se hace hincapié en diferenciar el término “*nocicepción*” (proceso neural de registro y procesamiento del estímulo nocivo) del término “*dolor*” (experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con daño tisular real o potencial, o descrita en términos de dicho daño), debido a que cada uno puede ocurrir sin el otro. Por ejemplo, después de anestesia local del nervio mandibular para procedimientos dentales, hay nocicepción periférica sin dolor, mientras en un paciente con dolor talámico, hay dolor sin nocicepción periférica.

Además de la definición de nuevos términos, otros ya existentes han sido modificados (como los de “*hiperalgesia*” y “*alodinia*”), creando nuevas opiniones y discusiones entre investigadores^{12,119-122} para el Comité de Taxonomía de la IASP. Los términos que utilizamos para comunicar detalles acerca de nuestras investigaciones, de nuestros pacientes y de su dolor son importantes para unificar conceptos y poder definirlos con mayor precisión. Por tal motivo, adjuntamos las definiciones de 1994¹¹ y las nuevas propuestas en el protocolo de Kyoto de 2008¹².

Dolor. Definición de 1994 y 2008: Experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a un daño tisular real o posible, o descrita en términos de dicho daño.

Nota: El concepto de dolor crónico como una enfermedad o desorden en su propio derecho, no requiere un cambio en la definición de dolor¹². El dolor es siempre subjetivo. Cada individuo aprende el significado de la palabra a través de experiencias relacionadas con daños sufridos en las etapas iniciales de la vida. Tiene un valor biológico, puesto que informa sobre una amenaza que puede dañar los tejidos, pero al ser una sensación siempre desagradable, se convierte en una experiencia emocional, en sufrimiento. La definición de la IASP incluye el dolor que no es originado por un daño tisular o que no tiene causa fisiopatológica, es decir, el dolor psicológico, ya que al ser una sensación subjetiva, no puede diferenciarse de la provocada por una lesión tisular. Esta definición evita atar el dolor al estímulo. La actividad inducida por un estímulo nocivo en el nociceptor y en las vías nociceptivas no constituye por sí sola dolor, el cual siempre implica un estado psicológico. No obstante, puede afirmarse que el dolor frecuentemente tiene una causa física próxima.

Estímulo nocivo. Definición 1994: Estímulo que produce daño en los tejidos normales. Definición 2008: Suceso que produce daño tisular real o potencialmente.

Nota: Éste era considerado como el denominador común de aquellos estímulos que pueden causar dolor. Sin embargo hay algunos tipos de daño tisular que no son detectados por ningún receptor sensorial, y así no causan dolor (ver “estímulo nociceptivo)¹².

Nociceptor. Definición 1994: Receptor especialmente sensible a un estímulo nocivo o a un estímulo que puede volverse nocivo, si se prolonga. Definición 2008: Receptor sensorial que es capaz de transducir y de registrar un estímulo nocivo.

Nota: Receptores no nociceptivos (por ejemplo, receptores táctiles, de calor) pueden responder a estímulos nocivos (mecánico o térmico respectivamente), cuando estos estímulos están por encima de sus respectivos umbrales. Pero sólo los nociceptores son capaces de registrar las propiedades importantes de aquellos estímulos (por ejemplo, nitidez, definición, agudeza o intensidad en el rango doloroso). Esto es para aclarar que un nociceptor es una terminación nerviosa periférica que actúa como receptor sensorial, donde la transducción en los potenciales generados y el registro de los trenes de potenciales de acción tienen lugar¹².

Neurona nociceptiva. Definición nueva, 2008: Neurona central o periférica que es capaz de registrar un estímulo nocivo.

Nota: Neuronas no nociceptivas (por ejemplo, neuronas de bajo umbral en la médula espinal) pueden responder a estímulos nocivos, debido a que estos estímulos están por encima de sus umbrales. Pero sólo las neuronas nociceptivas (neuronas de umbral alto, neuronas de rango dinámico amplio) son capaces de registrar las propiedades importantes de esos estímulos (intensidad en el rango doloroso, localización)¹².

Nocicepción. Definición nueva, 2008: Procesos neurales de registro y de tratamiento de los estímulos nocivos.

Nota: Explícitamente la distinción entre nocicepción y dolor debe llevar a mejoras en nuestra comunicación. Dolor es un fenómeno subjetivo, mientras la nocicepción es el objeto de la fisiología sensorial. Nocicepción es el centro de muchos estados dolorosos, pero el dolor puede ocurrir sin nocicepción periférica y viceversa¹².

Estímulo nociceptivo. Definición nueva, 2008: Suceso que produce daño tisular real o potencialmente, transducido y registrado por nociceptores.

Nota: Aunque el daño tisular real o potencial es el denominador común de aquellos estímulos que pueden causar dolor, hay algunos tipos de daño tisular que no son detectados por ningún receptor sensorial, y así no causan dolor (este fenómeno es bien conocido para órganos viscerales sólidos, pero también aplicable al daño de piel y tejidos somáticos profundos, por radiación ultravioleta o rayos X). Por lo tanto, no todos los estímulos nocivos son estímulos adecuados para los nociceptores. Los estímulos adecuados para los nociceptores son denominados “estímulos nociceptivos”, los cuales son un subtipo de estímulos nocivos¹².

Dolor nociceptivo. Definición nueva, 2008: Dolor que se presenta por activación de los nociceptores¹².

Dolor neuropático. Definición 1994: Dolor iniciado o causado por una lesión o disfunción primaria en el sistema nervioso. Definición 2008: Dolor que se presenta

como consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta al sistema somatosensorial.

Nota: Esta definición revisada, se encuentra dentro de la nosología de enfermedades neurológicas, y la referencia al sistema somatosensorial deriva de un amplio rango de condiciones de dolor neuropático que van desde las neuropatías dolorosas hasta el dolor neuropático central tras accidente cerebro-vascular. Debido a la falta de una herramienta diagnóstica específica de dolor neuropático, un sistema de clasificación de “determinado”, “probable” y “posible” dolor neuropático ha sido propuesto. El grado de “posible” solo puede utilizarse como hipótesis de trabajo, mientras que los grados de “probable” y “determinado” requieren evidencia confirmada desde un examen neurológico¹¹⁵. La definición de 1994 ha sido criticada por ser demasiado extensa. Específicamente, el término “desorden” carece de una definición clara y el término “sistema nervioso” no refleja el hecho de que el dolor neuropático requiere alguna alteración en el sistema somatosensorial¹².

Dolor neuropático periférico. Definición 1994: Dolor iniciado o causado por una lesión o disfunción primaria en el sistema nervioso periférico. Definición 2008: Dolor que se presenta como consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta al sistema somatosensorial periférico¹².

Dolor neuropático central. Definición 1994: Dolor iniciado o causado por una lesión o disfunción primaria en el sistema nervioso central. Definición 2008: Dolor que se presenta como consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta al sistema somatosensorial central¹².

Sensibilización. Definición nueva, 2008: Sensibilidad aumentada de las neuronas para su entrada normal o reclutamiento de una respuesta para entradas normalmente subumbrales¹².

Nota: Sensibilización incluye una caída en el umbral y un aumento en la respuesta supraumbral. Puede también ocurrir descargas espontáneas y aumentar el tamaño de los campos receptivos. Este es un término neurofisiológico que sólo puede ser aplicado cuando la entrada y la salida del sistema nervioso bajo estudio son

conocidas, por ejemplo controlando el estímulo y midiendo el suceso neural. Clínicamente, sensibilización sólo puede inferirse indirectamente desde fenómenos como la hiperalgesia y la alodinia¹².

Sensibilización periférica. Definición nueva, 2008: Sensibilidad aumentada y umbral reducido de los nociceptores a la estimulación de sus campos receptivos¹².

Sensibilización central. Definición nueva, 2008: Sensibilización aumentada de las neuronas nociceptivas en el sistema nervioso central a una entrada aferente normal o subumbral¹².

Alodinia. Definición 1994: Dolor causado por un estímulo que habitualmente no provoca dolor. Definición 2008: Dolor en respuesta a un estímulo no nociceptivo.

Nota: Este término sólo debe usarse, cuando se sabe que el estímulo testado no es capaz de activar nociceptores. La alodinia táctil dinámica para un estímulo suave tangencial, por ejemplo el paso suave sobre la piel de un cepillo, es actualmente el único ejemplo establecido. Investigaciones futuras pueden evidenciar otros tipos de alodinia. Siempre que no esté claro, si el estímulo testado puede o no activar nociceptores, la hiperalgesia es el término preferido¹².

Hiperalgesia. Definición 1994: Respuesta aumentada a un estímulo que habitualmente provoca dolor. Definición 2008: Sensibilidad aumentada al dolor.

Nota: La hiperalgesia puede incluir una disminución en el umbral y un aumento en la respuesta supraumbral. En muchos casos, puede ser difícil conocer si el estímulo testado es capaz de activar nociceptores. Por tanto, es útil tener este término como recurso para todos los tipos de sensibilidad aumentada al dolor¹².

Dolor, umbral. Definición 1994: La menor cantidad de dolor que un individuo puede percibir. Definición 2008: La intensidad mínima de un estímulo que es percibido como doloroso¹².

Dolor, nivel de tolerancia. Definición 1994: El mayor nivel de dolor que un individuo está preparado para tolerar. Definición 2008: La máxima intensidad de un

estímulo que provoca dolor y que un individuo está dispuesto a tolerar en una situación dada¹².

3.2. CLASIFICACIÓN

Desde un punto de vista clínico, parece útil distinguir entre dolores neuropáticos en los cuales las lesiones nerviosas pueden ser demostradas o inferidas por la típica presentación clínica, de aquellas otras situaciones en las cuales la lesión nerviosa no es tangible, como ocurre en el CRPS¹⁰⁹.

El dolor neuropático con lesión demostrable, pueden dividirse en *dolor neuropático central* y en *dolor neuropático periférico*, aunque en algunas circunstancias esta distinción no siempre es fácil.

Entre las condiciones en las cuales una lesión del SNC es la causa primaria del dolor¹⁰⁹, y que se engloban como causas etiológicas del *dolor neuropático central* están:

- 1) Isquemia, hemorragias o malformaciones arteriovenosas, típicamente localizadas en el tálamo, vía espinotalámica, o proyecciones talamocorticales.
- 2) Lesión de la médula espinal, por traumatismos, causa iatrogénica, neoplasias, alteraciones vasculares, esqueléticas o lesiones congénitas.
- 3) Enfermedades del SNC inflamatorias (esclerosis múltiple, mielitis, sífilis).
- 4) Siringomelia.

Las *neuropatías periféricas dolorosas* pueden clasificarse por su etiología, y también, para su diagnóstico diferencial, por su presentación clínica simétrica o asimétrica. Entre las *categorías etiológicas mayores*¹²³, tenemos las siguientes:

- 1) Toxicometabólicas: endocrinas (como diabetes); por quimioterapia (isoniazida); por exposición a sustancias químicas; nutricionales (como el beriberi).
- 2) Postraumáticas: síndromes de dolor regional complejo de tipos I y II.
- 3) Por compresión: síndrome de atrapamiento de nervios (el del túnel carpiano).
- 4) Autoinmunitarias: vasculíticas, desmielinizantes, paraneoplásicas y parainfecciosas.
- 5) Infecciosas: virales (como el síndrome de inmunodeficiencia humana, o el herpes zoster); por espiroquetas (como la enfermedad de Lyme); enfermedad de Guillain-Barré.
- 6) Hereditarias: síndrome de Fabry; por amiloide.

Entre las *neuropatías dolorosas asimétricas y focales*¹⁰⁹ están:

- 1) Neuralgias craneales: neuralgia trigeminal, glossofaríngea y laríngea.
- 2) Compresión de nervio: postraumático, síndrome del túnel carpiano, meralgia parestética, compresión de raíces (herniación de discos intervertebrales).
- 3) Neuroma: postraumático, postoperatorio, tras amputación, neuralgia de Morton.
- 4) Neuropatías de plexo: postraumáticas; neuritis idiopática del plexo cervicobraquial o lumbosacro; por infiltración de tumor; inducidas por radiación.
- 5) Mono-/oligoneuropatías diabéticas: oftalmoplegia aguda; neuropatía toracoabdominal aguda; radiculoplexoneuropatía diabética aguda (amiotrofia diabética).

- 6) Neuropatías angiopáticas: inflamatorias, oclusivas, isquémicas.
- 7) Neuropatías infecciosas: postherpética, borreliosis, sífilis, herpes simple, AIDS.

Las *polineuropatías dolorosas simétricas*¹⁰⁹, pueden ser:

- 1) Metabólicas: diabetes mellitus, pelagra (déficit de niacina), beriberi (déficit de tiamina).
- 2) Tóxicas: etanol, citostáticos, isoniazida, talio, arsénico, mercurio.
- 3) Inmunes: neuropatías desmielinizantes inflamatorias crónicas y agudas, neuropatía asociada a enfermedad de Sjögren, amiloidosis adquirida, asociada a crioglobulinas.
- 4) Hereditarias: neuropatía sensorial hereditaria (HSN), enfermedad de Fabry.

Mientras estas listas de clasificación son guías útiles para el diagnóstico diferencial en pacientes concretos, con frecuencia no sabemos por qué un grupo de pacientes con una determinada enfermedad desarrollan dolor y otros no. Además, tampoco está claro por qué los síntomas en pacientes con una misma etiología pueden ser tan diversos¹⁰⁹. Podemos analizar el dolor neuropático dentro de una variedad de síntomas e intentar identificar los mecanismos implicados en cada uno de ellos. Muchos estudios en pacientes que sufren dolor neuropático, han mostrado que los diferentes síntomas implican diferentes mecanismos subyacentes^{124,125}. Esta aproximación basada en mecanismos y síntomas, es complementaria al actual diagnóstico diferencial en base a su distribución anatómica y etiología. Los síntomas probablemente reflejan los mecanismos fisiopatológicos. Este esfuerzo por describir, definir y clasificar los diferentes componentes de los síntomas de dolor neuropático, se debe a la necesidad de establecer una aproximación basada en los mecanismos subyacentes, para seleccionar tratamientos farmacológicos específicos a ellos^{109,116,118,124-127}.

3.3. MECANISMOS DE DOLOR NEUROPÁTICO

3.3.1. Dolor neuropático en modelos animales

El desarrollo de modelos animales ha sido un factor esencial, en combinación con estudios moleculares y clínicos, para comprender los mecanismos fisiopatológicos de muchas enfermedades. El estudio del dolor se ha beneficiado enormemente con los modelos mencionados, ya que son útiles para ampliar conocimientos sobre las características particulares del mismo, su tratamiento, y obtención de nuevas terapéuticas farmacológicas^{17, 118, 127}.

Por supuesto, sería posible esclarecer innumerables dudas en cuanto a los mecanismos de dolor si se utilizaran paradigmas *in vitro*, como la preparación aislada de piel y nervios, o cultivos de neuronas ganglionares sensoriales. De hecho, están descubriéndose muchos mecanismos moleculares relacionados con la neuroplasticidad y el dolor, en organismos simples como el nematodo *Caenorhabditis elegans*, en ovocitos o en otras células *in vitro*, o mediante el empleo de la tecnología con medición de potenciales microzonales (micropipeta), para estudiar canales iónicos en membranas celulares aisladas^{17, 46}.

Sin embargo, se han necesitado estudios de dolor y de analgesia en animales, para conocer aspectos neurobiológicos de las interacciones entre el sistema nervioso periférico y central, y sus efectos en el comportamiento *in vivo*. Los estudios mencionados imponen las dificultades especiales del cuidado de los mismos, porque suele ser inevitable algún grado de dolor, y a veces no es posible administrar analgésicos cuando sus efectos se oponen a los objetivos del experimento. Como mínimo, los investigadores deben seguir los principios éticos para la investigación en dolor promulgados por la International Association for the Study of Pain (IASP)^{128, 129} y que se recogen en la tabla 1. Por razones de reproductibilidad y simplicidad, la mayoría de estudios de dolor neuropático utilizan la lesión traumática de un nervio periférico, usualmente en roedores, y comparten el hecho común, de degeneración de algunas, pero no todas, las fibras sensoriales¹⁷.

Principios éticos para la investigación experimental del dolor del Committee for Research and Ethical issues de la International Association for the Study of Pain

-
- La investigación debe justificar de manera clara su importancia potencial y su beneficio para los seres humanos
 - Un comité ético en investigación animal de la institución formado por científicos y legos debe evaluar los objetivos del estudio y la idoneidad de la metodología
 - El protocolo debe establecer el procedimiento para reconocer la desviación de la conducta del animal de los patrones normales de comportamiento
 - Cuando sea posible, el investigador debería probar en sí mismo el estímulo doloroso
 - El modelo debe emplear los mínimos estímulos dolorosos en intensidad y duración que sean necesarios para los objetivos del estudio
 - El empleo de fármacos o procedimientos analgésicos debe ser obligatorio a menos que interfiera en el objetivo de la investigación
 - La duración del estudio debe ser lo más corta posible y el número de animales debe mantenerse en el mínimo compatible con la certeza experimental
-

Tabla 1. Principios éticos para la investigación experimental del dolor. (Reproducida de J. Serra Catafau, ed. *Tratado de dolor neuropático*. Editorial Médica Panamericana, S.A., Madrid 2007, pag. 58)

Existen diferencias en síntomas, persistencia y neuroplasticidad para cada uno de los modelos experimentales. Estos principalmente son: a) el modelo de neuroma, en casos de analgesia dolorosa y dolor de miembro fantasma^{68,130}; b) la lesión por constricción crónica con lesión parcial del nervio e inflamación^{131,132}; c) la ligadura parcial del nervio¹³³; d) la ligadura muy ajustada y degeneración de L5, L6 o ambos nervios raquídeos, conservando los componentes de L4 del nervio ciático¹³⁴; e) la neuritis periférica¹³⁵; f) la lesión crioneurolítica¹³⁶ y, g) la neuropatía de origen diabético¹³⁷. Además, los modelos de lesión medular¹³⁸ afectan a las terminaciones centrales de las fibras sensoriales, en los segmentos medulares lesionados, y la rizotomía dorsal también destruye las terminaciones centrales provocando comportamiento neuropático. Cada una de estas lesiones se asemejan a cuadros clínicos específicos y, las diferencias entre dichos modelos, ayudan a crear fármacos específicos para los mismos^{17, 108}.

En los mecanismos de dolor neuropático intervienen importantes consideraciones anatómicas. En primer lugar, la zona de lesión nerviosa desencadena respuestas de diferente intensidad y neuroplasticidad, dependiendo de si la misma está en la periferia, en el tronco nervioso, en el ganglio, raíz, o terminaciones centrales de la médula. En segundo lugar, los nervios periféricos tienen proporciones variadas de fibras somatosensoriales y polimodales y, en consecuencia, presentan formas diferentes de reaccionar a la misma. Por último, la zona dolorosa difiere según la distribución del nervio lesionado. Este hecho depende tanto de mecanismos centrales, como de colaterales periféricas sanas que penetran en el territorio lesionado¹³⁹. Se considera que el dolor crónico es un fenómeno de maladaptación, tiende a persistir y es refractario a los tratamientos convencionales^{17, 140}.

Entre la gran variedad de modelos existentes en la literatura¹²⁹ (tabla 2), el propuesto por Seltzer¹³³, implica la ligadura parcial del nervio ciático (figura 14). Un tercio o la mitad del mismo, se anuda de forma apretada con una sutura de seda. Como las fibras sensoriales en el nervio ciático se entremezclan unas con otras, este modelo no produce una denervación total sino parcial en todo el territorio inervado por el ciático. Ello provoca dolor espontáneo, alodinia mecánica e hiperalgesia térmica¹²⁹.

Otro modelo, derivado del anterior, es el de Decosterd y Woolf¹⁴¹ (figura 14). Consiste en ligar una o más de las ramas del nervio ciático. Las fibras sensoriales dañadas inervan un área más restringida en este caso, pero debido al solapamiento de territorios nerviosos, hay zonas limítrofes de inervación parcial que exhiben signos neuropáticos¹⁰⁸.

Principales modelos de dolor neuropático experimental

<i>Modelo</i>	<i>Referencia</i>
Sistema nervioso central	
Rizotomía posterior	Basbaum y Wall, 1976
Síndrome disestésico	Levitt, 1991
Infarto medular por eritrosina activada por láser.	Hao y cols., 1991
Neurotoxicidad por administración de ácido quiscuálico	Yeziarski y Park, 1993
Nervio periférico	
<i>Lesión mecánica</i>	
Neuroma o síndrome de autotomía (sección nerviosa)	Wall y cols., 1979
Constricción nerviosa crónica de ciático (ligadura laxa)	Bennett y Xie, 1988
Ligadura nerviosa parcial de ciático (ligadura apretada)	Seltzer y cols., 1990
Ligadura de nervios espinales	Kim y Chung, 1992
Neuropatía por constricción con manguito de polietileno	Mosconi y Kruger, 1996
<i>Lesión física</i>	
Lesión criogénica (crioneurolisis)	DeLeo y cols., 1991
Lesión por láser de argón	Kupers y cols., 1998
<i>Lesión por alteración metabólica</i>	
Neuropatía diabética por estreptozocina	Ahlgren y Levine, 1993
<i>Lesión por neurotoxicidad</i>	
Neuropatía por vincristina	Authier y cols., 1999
Neuropatía por paclitaxel	Polomano y cols., 2001
Neuropatía por cisplatino	Authier y cols., 2003
<i>Lesión por neuroinflamación</i>	
Neuropatía por aplicación local de ACF o carragenina	Eliav y cols., 1999
Neuropatía por administración de TNF	Wagner y Myers, 1996
Neuropatía por administración de NGF	Ruiz y cols., 2004

Tabla 2. Principales modelos de dolor neuropático experimental. ACF, adyuvante completo de Freund; NGF, factor de crecimiento nervioso; TNT, factor de necrosis tumoral. (Reproducida de J. Serra Catafau, ed. *Tratado de dolor neuropático*. Editorial Médica Panamericana, S.A., Madrid 2007, pag. 59)

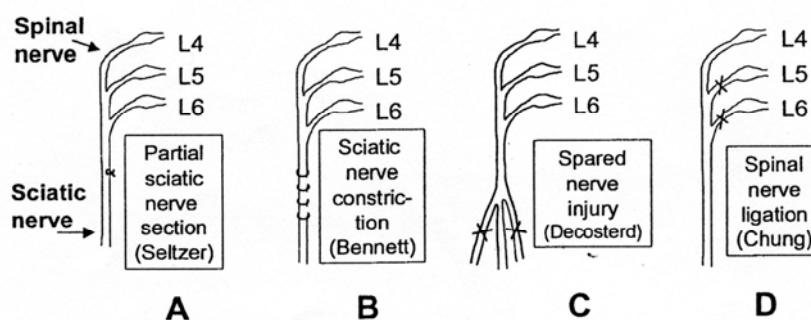


Figura 14. Esquema de diferentes modelos experimentales de dolor neuropático. (Modificada de McMahon SB. Neuropathic pain mechanisms. In: Giamberardino MA, ed. *Pain 2002-An Updated Review: Refresher Course Syllabus*. Seattle: IASP Press, 2002, pag. 156)

Un tercer modelo consiste en la constricción crónica del nervio ciático, según Bennet y Xie¹³¹ (figura 14). Aquí cuatro ligaduras, se anudan de forma laxa alrededor del nervio ciático, en su nivel medio. Las suturas son apretadas sólo para producir una restricción parcial del flujo sanguíneo en los vasos superficiales del nervio; en consecuencia, éste se edematiza y resulta una marcada constricción. Estudios anatómicos realizados por Coggeshall et al.¹⁴², muestran una fracción importante de fibras con degeneración walleriana distalmente al lugar de constricción. Este modelo parece tener mayor componente inflamatorio respecto a los otros. La presencia de material de sutura, puede exacerbar la respuesta inflamatoria con liberación de citocinas y otros factores inmunitarios (NGF), provocando síntomas neuropáticos¹⁰⁸. Los animales presentan hiperalgesia mecánica, térmica y, en ocasiones, dolor espontáneo junto a conductas de protección de la pata afectada. Los síntomas aparecen en la primera semana y persisten alrededor de tres meses. Las propiedades de este modelo lo han convertido en uno de los más utilizados en la investigación del dolor neuropático y es sensible a casi todos los fármacos utilizados en clínica humana¹²⁹.

El modelo de Kim y Chung¹³⁴, consiste en la ligadura de los nervios espinales L5 y L6, distalmente al ganglio de su raíz dorsal (figura 14). Como el ciático lleva un gran número de fibras sensoriales desde los nervios espinales L4 y L5 (ligados), y un menor número desde L6, esta lesión produce una degeneración del 50% de fibras, en todo el territorio de inervación ciática. Una característica del mismo es que en un ganglio particular de la raíz dorsal, todos los cuerpos celulares de las neuronas

sensoriales, o bien son axotomizados o permanecen intactos. Este hecho contrasta con otros modelos, donde cuerpos celulares de neuronas intactas y lesionadas, están entremezclados, en uno o más ganglios dorsales¹⁰⁸.

En todos estos modelos, se producen cambios sensoriales similares a los observados en pacientes con dolor neuropático. Los animales presentan retiradas de pata con pequeñas estimulaciones táctiles (alodinia mecánica) y estímulos fríos (alodinia por frío). La alodinia mecánica se desarrolla más precozmente, en uno o dos días, tal vez, por mecanismos diferentes a la térmica¹⁰⁸.

Estos modelos se han utilizado para averiguar los factores que contribuyen a la aparición de signos neuropáticos, como la alodinia y la hiperalgesia. En la tabla 3, presentamos las principales manifestaciones dolorosas de algunos modelos de lesión nerviosa periférica¹²⁹. Se ha constatado, cambios en la expresión de genes en neuronas de los ganglios de la raíz dorsal y alteraciones en el procesamiento de la información sensorial, particularmente en el asta dorsal de la médula¹⁰⁸.

Presencia de manifestaciones dolorosas en algunos modelos de lesión de nervio periférico							
Modelo	Manifestación dolorosa						
	Espontáneo	Autotomía	Hiperalgesia mecánica	Alodinia mecánica	Hiperalgesia al calor	Alodinia al frío	Lateralidad
LCC	+	+ ^a	+	+	+	+	Unilateral ^b
LNP	+	-	+	+	+	-	Bilateral
LNE	+	-	?	+	+	+	Bilateral
Crio-neurolysis	?	+	?	+	-	?	Bilateral

Tabla 3. Presencia de manifestaciones dolorosas en algunos modelos de lesión periférica. LCC, lesión por constricción crónica; LNP, ligadura nerviosa parcial; LNE, ligadura de nervios espinales; ^a ligera autotomía limitada a las uñas; ^b ligero grado de hiperalgesia térmica y alodinia mecánica contralateral; +, presencia; -, ausencia; ?, sin pruebas. (Modificada de J. Serra Catafau, ed. *Tratado de dolor neuropático*. Editorial Médica Panamericana, S.A., Madrid 2007, pag. 61)

La plasticidad central es un factor clave en el dolor neuropático; sin embargo, muchos cambios funcionales y citoquímicos en los nervios periféricos, también intervienen en aquella. Destacan las descargas ectópicas espontáneas, desencadenadas y transmitidas por fibras sensoriales periféricas, después de la lesión. También, andanadas de impulsos, registradas en el ganglio sensorial, seguidas de supresión de dicha actividad; además, excitación cruzada de neuronas inactivas por impulsos de neuronas vecinas, y alteración de la actividad espontánea sensorial por estímulos simpáticos aferentes¹⁷.

Muchas pruebas experimentales y de investigación clínica, del sistema nervioso periférico, sugieren mecanismos comunes de dolor neuropático; por ejemplo, sensibilización de nociceptores y activación espontánea continua de aferencias primarias^{123,143}. La sensibilización de los nociceptores, probablemente es consecuencia de la liberación de innumerables mediadores químicos de la inflamación. La sensibilización de las aferencias primarias, surge con la generación ectópica de impulsos nerviosos en el sitio de la lesión, por una mayor sensibilidad de receptores adrenérgicos^{17, 123,143}.

Investigaciones recientes, han detectado cambios interesantes en la expresión, distribución y funcionamiento de canales iónicos específicos, receptores y otras moléculas fundamentales de la membrana, en las aferencias primarias para cada grupo de neuronas nociceptivas^{9,10,17,144-146}. Una explicación de la hiperalgesia mecánica podría ser la regulación aumentada de los canales del sodio. Se ha dicho que muchos síndromes neuropáticos pueden intervenir en la expresión y distribución alteradas del canal de sodio $Na_v1.3$, aunque con perfiles diferentes según la lesión^{17,145}. También experimentos con ratones transgénicos, han implicado claramente a los canales de sodio $Na_v 1.7$, $Na_v 1.8$ y $Na_v 1.9$ en el dolor inflamatorio y neuropático¹⁴⁵. Además, la expresión de la subunidad α_2 delta-1 de los canales de calcio voltaje dependientes, está aumentada en el asta dorsal de la médula espinal y en el ganglio de la raíz dorsal, después de una lesión nerviosa¹⁴⁷⁻¹⁵⁰.

La hiperalgesia al calor parece mediada por nociceptores sensibilizados de fibras finas. La sensibilización de las aferencias primarias por catecolaminas de origen

simpático, pudiera ser el mecanismo por el cual se modifican, en forma adversa, las aferencias primarias, y provocan hiperalgesia y alodinia¹⁷. También se ha sugerido la transmisión efáptica¹⁴³ entre el SNC y aferencias primarias. Además, la activación de nociceptores silentes pudiera explicar el dolor incesante y el que ocurre por presión¹⁷.

Los cambios de plasticidad del SNC, intervienen considerablemente en la perpetuación de los síndromes de dolor crónico y, en particular, del neuropático. Así, el dolor constante, la alodinia y la hiperalgesia son en gran medida consecuencia de la actividad de mecanismos centrales.

Un mejor conocimiento de los cambios fisiopatológicos periféricos y centrales, contribuye a mejorar la evaluación y el tratamiento de pacientes con dolor neuropático.

3.3.2. Cambios en las neuronas sensoriales periféricas

La lesión nerviosa periférica produce cambios en los axones sensoriales. Algunos de estos son electrofisiológicos, y se refieren a la excitabilidad y actividad sensorial, mientras otros se relacionan con la expresión alterada de genes por los mismos¹⁰⁸.

Cambios electrofisiológicos

Los registros electrofisiológicos demuestran que los nervios periféricos lesionados son una fuente de actividad nerviosa anormal. Parte de la misma, parece surgir desde las terminaciones nerviosas sensoriales dañadas (particularmente aquellas atrapadas en el neuroma formado en el sitio de la lesión); mientras otra, también surge a nivel del cuerpo celular en el ganglio de la raíz dorsal. Sólo en últimos años se sabe qué tipo particular de fibras se afectan^{108, 151, 152}.

Sabemos que entre las neuronas sensoriales primarias están los nociceptores, los cuales predominantemente son fibras C no miélicas cuyos axones conducen lentamente, y los mecanorreceptores, con axones miélicos de conducción rápida (A β) (ignorando el pequeño número de termorreceptores especializados, presentes en la

mayoría de nervios periféricos). Podemos considerar que la actividad ectópica anormal surge de los nociceptores, proporcionando una explicación del dolor continuo visto en muchos estados neuropáticos; sin embargo, la actividad en las fibras A β , puede producir dolor en presencia de sensibilización central^{108,143}. La mayor parte de la hiperalgesia mecánica, después de una lesión nerviosa periférica, surge por dicha razón.

De gran interés, son los mecanismos responsables de la sensibilización central y que permiten a las aferencias A β producir dolor. Una posibilidad es que las fibras C inicien la sensibilización central y la actividad A β mantenga el dolor neuropático evocado por el tacto. Por ello, se hace una distinción importante entre las fibras dañadas en condiciones neuropáticas, y las que permanecen intactas al lado de aquellas¹⁰⁸.

Fibras sensoriales dañadas

Después de una lesión nerviosa, algunas neuronas aferentes empiezan a descargar espontáneamente¹⁵³. Este bombardeo aferente proporciona una entrada constante de descargas al SNC, y provoca sensibilización central. En muchas circunstancias, sólo la actividad nociceptora es capaz de inducir dicha sensibilización; sin embargo, después de producir una ligadura del nervio espinal L5, la actividad espontánea surge casi exclusivamente en las fibras mielinizadas, por lo menos, durante la primera o segunda semana de la lesión, cuando el comportamiento de dolor neuropático empieza y llega a establecerse^{108,154,155}. Este resultado es quizás sorprendente, y ha sido repetidamente constatado por grupos de investigación independientes. La sección o corte de la raíz dorsal L5, después de la ligadura del nervio espinal L5, previene la actividad ectópica al SNC, y de esta manera se suprime la hiperalgesia en algunos^{156,157}, pero no en todos los grupos¹⁵⁸.

Estos estudios se complican por informes de que la rizotomía dorsal (como la sección de las raíces dorsales) puede producir hiperalgesia^{158,159}. La infusión de un anestésico local dentro del ganglio de la raíz dorsal L5 (después de la ligadura del nervio L5 espinal) bloquea las descargas ectópicas y puede revertir la hiperalgesia¹⁶⁰. También, se han estudiado los efectos de algunos factores neurotróficos; por ejemplo, el tratamiento intratecal con el factor neurotrófico derivado de la glía (GDNF) alivia los

síntomas neuropáticos y reduce la descarga aferente desde fibras mielinizadas dañadas¹⁵⁴. Estos datos, elevan la posibilidad de que la actividad en las fibras A β dañadas, puede mantener la sensibilización central¹⁰⁸.

Fibras sensoriales conservadas

El daño de algunas aferencias en un nervio periférico, deja a las restantes intactas, por lo que estas últimas, tienen menor competencia a factores derivados de la lesión, estando sujetas a mayores factores de degeneración en el nervio periférico. Estas fibras aferentes “intactas” (como las que corren por el nervio espinal L4 después de la ligadura del nervio L5 espinal) muestran cambios plásticos importantes, incluyendo el desarrollo de actividad espontánea.

Las fibras mielínicas presentan cambios similares a los observados en las aferencias dañadas, aunque ligeramente menos desarrollados¹⁰⁸. Muchas terminaciones A β empiezan a generar ráfagas de potenciales de acción, de alta frecuencia, que llegan a la médula espinal^{154, 161}. Las aferencias mielínicas, parecen tener una mayor propensión para generar estas descargas ectópicas¹⁶¹. Se ha observado como las mismas, se reducen mediante el tratamiento con GDNF¹⁵⁴.

En las aferencias intactas, también hay actividad espontánea que surge de las aferencias nociceptivas amielínicas de fibras C. Esta actividad se produce a frecuencias más bajas, del orden inferior a 0.1 Hz, sin saber que consecuencias tiene la misma¹¹⁷. Parece ser que el factor más importante, para el desarrollo de las anomalías sensoriales del dolor neuropático, es el surgimiento de estas descargas ectópicas desde las fibras C no dañadas, y que discurren por los mismos nervios periféricos lesionados.

Las descargas de las fibras mielínicas producen dolor, debido a que afectan a un SNC sensibilizado por las entradas nociceptivas¹⁰⁸. Por tanto, los datos sugieren que el bloqueo de las entradas aferentes conservadas, puede suprimir el desarrollo de la alodinia mecánica¹⁵⁸.

Expresión alterada de genes

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

Fibras sensoriales dañadas

Los axones periféricos de las fibras lesionadas sufren degeneración walleriana. Una consecuencia es que los cuerpos celulares de estas neuronas pierden contacto con los blancos periféricos y, por tanto, falla el transporte retrógrado de factores producidos periféricamente. Las células de Schwann, en el nervio dañado, pueden proporcionar algunos de estos factores; sin embargo, existe una pérdida neta de factores como el NGF en las neuronas lesionadas^{108,162}.

Las fibras sensoriales dañadas muestran cambios en la expresión de genes que afectan virtualmente a todas sus funciones. Dos tipos de cambios son particularmente importantes. Uno, es el tipo y nivel de neurotransmisores o neuromoduladores que son producidos por estas aferencias y liberados en la médula espinal. Dado que entre las aferencias lesionadas se encuentran fibras mielínicas que se vuelven activas espontáneamente, los cambios en ellas pueden ser importantes. Algunas fibras A dañadas, sufren cambios fenotípicos y empiezan a expresar neurotransmisores normalmente asociados con nociceptores, por ejemplo, sustancia P y BDNF; los cuales contribuyen de forma importante a la sensibilización central. Por otro lado, muchas fibras dañadas, empiezan a expresar el neuropéptido galanina. Tradicionalmente se ha pensado que la galanina es un neuropéptido inhibitorio en el asta dorsal de la médula. Sin embargo, ahora se ha observado que diferentes receptores de galanina pueden estar unidos a mecanismos excitatorios e inhibitorios¹⁰⁸. El segundo cambio, comporta alteraciones en la expresión de canales iónicos en los nervios dañados. La mayor parte de los estudios se centran en cambios en la expresión de canales de sodio, donde la sobreexpresión de los mismos lleva a la actividad ectópica^{108,145}. El tipo III de canal de sodio está aumentado en las neuronas dañadas y, emprende rápidamente características apropiadas para mantener la actividad espontánea de alta frecuencia¹⁶³. El tratamiento con GDNF (que previene conductas de dolor neuropático) revierte esta

sobreexpresión^{108,154}. La revisión realizada por Cummins et al.¹⁴⁵, confirma que los canales de sodio voltaje dependientes juegan un papel importante en la electrogénesis, en la conducción de impulsos y en los mecanismos del dolor. Son los Na_v 1.7, Na_v 1.8 y Na_v 1.9, junto con el también estudiado Na_v 1.3, los más implicados en el dolor inflamatorio y neuropático.

Fibras sensoriales conservadas

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

El nervio lesionado recluta gran cantidad de macrófagos, los cuales son ricos en factores tróficos y citoquinas. Las fibras intactas vecinas pueden recibir señales moleculares inusuales, desde los blancos periféricos y desde el propio nervio. Muchos ejemplos de expresión alterada de genes, pueden ser explicados por el aumento de disponibilidad del NGF; el cual regula fuertemente el aumento de la sustancia P y del VR1, en las fibras C intactas, aumentando su sensibilidad y efectividad central. La base molecular de esta excitabilidad aumentada, en las aferencias conservadas, es todavía desconocida¹⁰⁸.

3.3.3. Cambios en el procesamiento sensorial espinal

Gran número de anomalías, se han identificado en el procesamiento central de la información sensorial, en modelos de dolor neuropático^{108,143}. Aquí resaltaremos particularmente las ramificaciones de fibras A-β y la sensibilización central.

Ramificaciones de fibras A-β

Las fibras mielinizadas, normalmente, tienen algunas terminaciones centrales en la lámina I del asta dorsal y, muchas otras en la lámina III y capas más profundas. Estas

aferencias normalmente no tienen terminaciones en la lámina II, donde mayormente lo hacen las fibras C. Se ha constatado que después de lesiones nerviosas periféricas, las terminaciones centrales de las fibras A β invaden la lámina II. El desarrollo de dolor neuropático evocado por el tacto, se atribuye a esta plasticidad. Si estas fibras A β establecen nuevas ramificaciones y conexiones sinápticas en sistemas donde normalmente se reciben señales nociceptivas, la actividad de estos mecanorreceptores inocuos puede ser interpretada como actividad nociceptora^{108,143}.

Sensibilización central

La actividad repetitiva en fibras C, es capaz de inducir una potenciación sináptica en las neuronas del asta dorsal. Esta sensibilización central, observada en muchos modelos experimentales de dolor inflamatorio, también se produce en los neuropáticos. Las respuestas facilitadas de las neuronas del asta dorsal, pueden proporcionar una explicación para la alodinia mecánica. Sin embargo, un punto no resuelto es si este estado de sensibilización es mantenido por la actividad espontánea de bajo umbral de fibras C, o por neurotransmisores o neuromoduladores alterados, contenidos en las neuronas sensoriales mielinizadas.

Otro hecho importante en este proceso de sensibilización central es la desinhibición, pérdida o reducción de mecanismos inhibitorios. Los mayores sistemas inhibitorios son el del GABA y el de la glicina, y la lesión nerviosa se asocia con una pérdida de estos transmisores y/o de sus receptores, o con muerte de algunas de sus células¹⁰⁸.

3.3.4. Cambios inmunitarios

Se estima que la mitad de los casos clínicos de dolor neuropático están asociados con infección o inflamación de nervios periféricos, antes que con trauma nervioso. Modelos en animales confirman la activación inmune en troncos nerviosos, ganglios de la raíz dorsal (DRG) y raíces dorsales; participando activamente en la creación y mantenimiento del dolor neuropático. La importancia del sistema inmune en el dolor puede ilustrarse utilizando ejemplos de trauma o inflamación de nervios periféricos,

ataque de anticuerpos sobre nervios periféricos, ataque inmune sobre el aporte sanguíneo a nervios, o sobre el DRG y raíces espinales¹⁶⁴.

Neuropatía dolorosa por inflamación y trauma del nervio periférico

La activación inmune tiene lugar siempre que hay daño en los nervios periféricos o en tejidos asociados. Incluso el dolor neuropático puede aparecer sin que exista lesión nerviosa traumática, después de inflamación y activación inmune periférica. En ambas situaciones, las células inmunes implicadas a nivel del nervio periférico son neutrófilos y macrófagos reclutados en el área afectada, desde la circulación general, y una multitud de células locales como fibroblastos, células endoteliales, células de Schwann, células mastoides, macrófagos, y células dendríticas. La activación de los fibroblastos causa una liberación impresionante de moléculas encargadas de la defensa del huésped, como sustancias quimiotácticas que atraen a células inmunitarias (primariamente neutrófilos y macrófagos) desde la circulación al nervio, citoquinas proinflamatorias, óxido nítrico y especies reactivas de oxígeno, que matan patógenos como virus y bacterias. Sin embargo, los efectos de estos agentes derivados de fibroblastos, se extienden más allá, aumentando la excitabilidad del nervio, dañando la mielina y alterando la barrera sangre-nervio. El efecto último es la tumefacción e infiltración nerviosa por células inmunes, anticuerpos y otras sustancias (ácidos, proteasas, enzimas digestivas, y otras moléculas inmunes). Esta activación inmune no sólo está restringida a la periferia, sino también afecta a la médula espinal, en forma de una activación glial¹⁶⁴.

Neuropatía dolorosa por ataque de anticuerpos sobre nervios periféricos

La segunda forma en que la activación inmune contribuye al dolor neuropático es mediante el ataque con anticuerpos. Éstos ejercen dos efectos distintos sobre los nervios. Primero, se unen a las membranas celulares nerviosas y alteran la función de canales iónicos. En segundo lugar, anticuerpos IgM, IgG1, e IgG3 activan la cascada del complemento.

Los anticuerpos que atacan los nervios periféricos surgen frecuentemente por mimetismo molecular. Son generados para reconocer porciones (“epitopos”) de la

superficie externa de virus, bacterias y células cancerosas, pero también pueden atacar regiones similares, configuradas en la superficie de nervios normales. Los epitopos de patógenos o células cancerosas (que son reconocidos como no propios) estimulan la producción de anticuerpos, y éstos se unen específicamente a ellos. Si estos epitopos no propios son similares a otros expresados en el nervio periférico, los anticuerpos pueden unirse a ellos y dañar al mismo. Estos “autoanticuerpos”, son los responsables de las neuropatías autoinmunes.

Los anticuerpos al nervio periférico también pueden surgir después de que el trauma al mismo, exponga proteínas (P0 y P2, entre otras) que normalmente se encuentran dentro de la vaina de mielina. Estas proteínas son reconocidas como no propias cuando son expuestas por el daño nervioso, desencadenando una respuesta inmune.

Finalmente, los anticuerpos pueden también estar dirigidos contra patógenos situados entre los haces nerviosos. Las sustancias liberadas durante el ataque inmune (citoquinas proinflamatorias, óxido nítrico, especies reactivas de oxígeno y enzimas) pueden producir daño a la estructura y función de fibras nerviosas circundantes¹⁶⁴.

Neuropatía dolorosa por ataque inmune sobre los vasos sanguíneos del nervio periférico

También se denomina neuropatía vasculítica. La inducción de vasculitis en los vasos sanguíneos de nervios periféricos produce oclusión de estos pequeños vasos, aumento de la adherencia de células inmunes a las paredes de los mismos, interrupción de la barrera sangre-nervio y migración de células inmunes dentro del espacio extracelular entre nervios. El dolor neuropático por vasculitis es consecuencia de la isquemia resultante, de la coagulación intravascular y de la necrosis desde los vasos sanguíneos lesionados¹⁶⁴.

Dolor neuropático por efecto inmune en el ganglio de la raíz dorsal y raíces dorsales

El impacto de la activación inmune sobre el dolor neuropático, no está restringido a nervios periféricos, sino también afecta a cuerpos celulares de neuronas

sensoriales situadas en los ganglios de las raíces dorsales. Estos ganglios contienen muchas células inmunes en proximidad a los cuerpos celulares neuronales, como células satélites derivadas de la glía, células dendríticas, macrófagos y células endoteliales. Además, cada cuerpo celular neuronal está encapsulado por una capa de células satélites que regulan su actividad. Estas células satélites derivadas de la glía, cuando son activadas, pueden liberar extracelularmente aminoácidos excitatorios y L-arginina, que son el sustrato para la producción neuronal de óxido nítrico. Junto a todo esto, la lesión del nervio periférico estimula a células satélites para liberar citocinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral, interleucina-1, interleucina-6) y factores de crecimiento, en la proximidad a las neuronas del DRG¹⁶⁴.

La investigación del sistema inmune y la contribución de la glía¹⁶⁵⁻¹⁶⁹ en el dolor neuropático, son de gran importancia para comprender y en último término controlar el dolor neuropático.

3.4. CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO DEL DOLOR NEUROPÁTICO

Como hemos visto, el dolor neuropático tiene diversas causas y, por ello, su evolución clínica varía de un cuadro patológico a otro. Sin embargo, muestra signos y síntomas comunes que comparten muchos mecanismos fisiopatológicos^{116,118,170}. Por este motivo, se ha propuesto su clasificación en base a los mecanismos implicados^{108,127}, permitiendo a los clínicos dirigir adecuadamente el tratamiento a los mismos^{118,126,127}.

El diagnóstico de la mayor parte de los cuadros de dolor neuropático puede realizarse teniendo en cuenta los datos de la anamnesis y exploración física, y confirmarse con resultados de laboratorio y electrofisiológicos apropiados.

La evolución de las personas con dolor neuropático obliga a hacer un examen general, en particular, del sistema nervioso y del musculoesquelético. En todos los pacientes con dolor crónico se hará un examen neurológico general, y luego orientado a los aspectos que guardan relación con la evaluación del dolor y que permiten un diagnóstico más específico^{116,170}. El primer paso ha de ser la evaluación minuciosa de antecedentes y datos de la anamnesis¹²³.

3.4.1. Examen neurológico

Es importante cubrir aspectos del examen que sean específicos de dolor neuropático, mientras se realiza el examen neurológico al paciente con antecedentes que sugieran la presencia del mismo. Destacar que la falta de signos físicos notables, no descarta la posibilidad de que exista dolor neuropático, y su ausencia tampoco debe ser interpretada como dolor psicógeno o simulación.

Durante el examen de las funciones sensoriales, nunca se insistirá demasiado en que el paciente con dolor neuropático, a semejanza con cualquier tipo de dolor, sigue siendo el único y mejor juez de sus síntomas¹⁷⁰. El propio examen debe describirse con detalle al paciente, y se le tranquilizará diciéndole que él fijará los límites al mismo.

El examen sensorial incluye tres fases, que se realizarán secuencialmente. La primera fase es definir si el estímulo es percibido por el individuo como normal. La segunda es saber si el estímulo constituye un fenómeno negativo (es decir, “sustractivo”) o un fenómeno positivo (“aditivo”). En tercer lugar, si la persona percibe el estímulo como fenómeno positivo, habrá que pedirle que lo describa, para diferenciar entre diversos tipos de anormalidades sensoriales.

Al realizar las primeras dos fases la persona indica si el estímulo es normal, diferente, mayor o menor. Las preguntas se expresan de manera sencilla, para dar respuestas simples: “sí”, “no” o “no sé” (regla básica de los estudios psicofísicos). En primer lugar se aplicará el estímulo en una zona normal del cuerpo, y así se hará su presentación al enfermo. Al aplicar el estímulo, el explorador debe pedir a la persona que describa la sensación percibida; si la sensación captada es normal o anormal, incómoda, desagradable o dolorosa. Realizado lo anterior se expresa gráficamente la zona de la sensación anormal identificada mediante la aplicación de estímulos.

Si el paciente tiene un fenómeno negativo, significa que percibirá en forma disminuida estímulos como tacto leve, pinchazo de alfiler, frío, calor, vibración, sensación de posición articular, discriminación de dos puntos o “desatención sensorial a una mitad del cuerpo”. Los fenómenos sensoriales positivos incluyen alodinia, hiperalgesia e hiperpatía, y la aplicación de cualquier estímulo mencionado se percibe

como intensificación. Los signos sensoriales positivos pueden ser causados por estimulación mecánica o térmica, y conllevan otros fenómenos como parestesias, disestesias, sumatoria y “sensación residual”. En la “desatención o desestimación” de la zona dolorosa o de alguna otra parte corporal, el individuo percibe que dichas zonas no le pertenecen. En los párrafos siguientes describiremos las anomalías sensoriales observadas, a veces, en pacientes con dolor neuropático^{116,123}.

La **alodinia mecánica** es la sensación anormal de dolor, por estimulación mecánica no dolorosa, desencadenada por tacto leve en la región afectada con la yema del dedo, algodón o pincel suave. La alodinia mencionada puede ser uno de los síntomas más discapacitantes que obligue a la persona a no usar ropas y quedar confinada dentro de su hogar. El mecanismo fisiopatológico que explicaría este fenómeno sensorial sería la sensibilización y activación centrales por las aferentes A- β de conducción rápida. La alodinia mecánica puede ser estática si se aplica a un solo estímulo, como la presión leve; o dinámica si el dolor aparece por aplicación repetida de estímulos inocuos, como cuando se explora la zona mediante el paso suave de un algodón¹²³.

La **alodinia térmica** (fría y caliente) es la sensación anormal de dolor por estímulos térmicos no son dolorosos. La búsqueda de alodinia térmica consiste en aplicar un estímulo frío (por ejemplo, diapasón frío), y otro caliente (tubo de ensayo o diapasón a la temperatura corporal), durante unos segundos en la región afectada. Las personas con alodinia térmica indican que el estímulo, a pesar de ser inocuo, los irrita y causa dolor con un lapso mayor de tiempo que el de su aplicación. La alodinia por calor es el resultado de la sensibilización de nociceptores C, y la causada por frío, por cambios de la plasticidad del SNC.

El término **sumatoria** denota una sensación de dolor que se intensifica de manera anormal a causa de un estímulo repetido, aunque éste permanezca constante. El individuo describe su dolor cada vez más intenso, a pesar que se le aplique el estímulo sin cambios en su intensidad. La sumatoria a menudo se identifica como parte de la hiperalgesia y la hiperpatía, aunque también puede identificarse en la alodinia mecánica por estimulación repetida con tacto leve o vibración. Es un signo de sensibilización

central, y su equivalente clínico se ha descrito en estudios de laboratorio electrofisiológicos como *fenómeno de hiperactivación neuronal*¹²³.

La **sensación residual** es la persistencia anormal de alguna percepción sensorial desencadenada por un estímulo, incluso después de ser aplicado. Los pacientes indican que persisten, por segundos o minutos, el dolor, la disestesia o parestesia tras estímulos mecánicos, térmicos o dolorosos. La sensación residual puede deberse a la intensificación provocada por el estímulo constante, de impulsos ectópicos en aferentes primarias, o a un fenómeno de estimulación neuronal, como manifestación de sensibilización del SNC.

La **hiperalgesia** es una respuesta demasiado intensa al dolor, por un estímulo doloroso mecánico o térmico. No tiene análogo sintomático y se identifica sólo por la exploración física. Ésta supone estimular con un objeto punzante la región afectada, como sería un alfiler, y aplicarlo una o varias veces. La forma más sencilla de valorar la hiperalgesia térmica consiste en aplicar un tubo de ensayo lleno de agua helada. Surge hiperalgesia si se observa respuesta demasiado intensa de dolor y, a menudo, se identifican sumatoria y sensación residual. Es frecuente que la zona esté junto a otras de déficit sensorial dentro del área de dolor neuropático. La hiperalgesia mecánica es consecuencia de activación de aferentes mielínicas.

La **hiperpatía** es la sensación anormal más compleja. Denota la reacción anormalmente dolorosa y muy intensa a un estímulo, en particular si es repetitivo, en una persona que la primera vez lo percibe como menos intenso. Después de esta fase siente dolor intensísimo y por lo regular grita. A menudo se advierte sumatoria y sensación residual. Por ejemplo, durante la estimulación repetitiva con un alfiler, en primer lugar, el paciente puede percibir poco dolor, pero después de un segundo señala dolor intenso y reacciona de forma activa.

Las **parestesias** son sensaciones anormales y poco comunes, no descritas como desagradables o dolorosas. Pueden ser sensaciones espontáneas, percibidas durante el reposo, o desencadenadas por la exploración física con estímulos como el tacto leve, estímulos térmicos o pinchazos de alfiler.

Las *disestesias* son sensaciones anormales que el paciente describe como desagradables o perturbadoras. Al igual que ocurre con las parestesias, pueden ser espontáneas o desencadenadas por la exploración física, y deben ser consideradas como alodinia o hiperalgesia.

Los signos sensoriales anormales positivos con gran frecuencia indican un cuadro de dolor neuropático. Sin embargo, a veces, surgen alodinia e hiperalgesia cuando se produce lesión y dolor agudo, como en quemaduras, aunque su curso natural es la resolución gradual de las mismas. Por otra parte, en los casos de dolor neuropático, la alodinia y la hiperalgesia persisten después de la lesión inicial. Se han considerado como cuadros confirmadores de disfunción del sistema nervioso sensorial todos los síntomas y signos sensoriales y, por consiguiente, posiblemente denoten la presencia de dolor neuropático si el componente doloroso es parte del cuadro inicial.

Las personas con dolor neuropático, también presentan síntomas y signos motores que podrían considerarse negativos o positivos. Los signos negativos más destacados son hipotonía, menor potencia muscular y disminución de la resistencia muscular. Entre los positivos, mayor tono del músculo, temblores, distonía y discinesias. En el examen neurológico, también se advierten incoordinación, ataxia y apraxia. El tipo y grado de las anormalidades varían de un síndrome a otro, según el grado de lesión del sistema motor. Durante la evaluación, a menudo se concede poca atención a síntomas y signos de esta índole, a pesar de ser indicadores relevantes de afectación del sistema nervioso más allá de las fibras que transmiten el dolor¹²³.

3.4.2. Estudios e investigaciones de laboratorio.

Los estudios de laboratorio se realizan siempre que se sospeche la presencia de un cuadro específico como infección por VIH o diabetes. Se necesitan a veces más estudios para confirmar la existencia de alguna entidad específica, como una muestra de líquido cefalorraquídeo en el diagnóstico del síndrome de Guillain-Barré.

Se realizan estudios neurofisiológicos de la velocidad de conducción nerviosa (NCV) y electromiografía (EMG) para confirmar la presencia de alguna neuropatía y

obtener información adicional que permita diferenciar los tipos de neuropatía entre sí. Por ejemplo, por medio de NCV y EMG es posible diagnosticar con bastante especificidad neuropatías por atrapamiento, y dichas técnicas ayudan a distinguir entre las causadas por desmielinización y las debidas a pérdida axónica. Reviste especial importancia su utilidad en el diagnóstico temprano del síndrome de Guillain-Barré; sin embargo, a semejanza de cualquier otro estudio, los NCV y EMG tienen limitaciones, como resultados falsos negativos. De manera más específica, los estudios en cuestión pueden producir resultados normales en neuropatías de comienzo reciente y en aquellas que afectan predominantemente fibras finas.

En cambio, los métodos sensoriales cuantitativos permiten contar con un índice sensible del funcionamiento de fibras de diámetro grande y fino. Tales procedimientos generan resultados cuantitativos de muchas modalidades sensoriales, como serían umbrales de vibración, tacto, pinchazos, discriminación de dos puntos, calor, frío, y dolor por calor o frío¹²³.

Se pueden emprender valoraciones más cruentas, como la biopsia de nervios, para confirmar el diagnóstico y definir el cuadro patológico. La biopsia se emplea para confirmar la presencia de desmielinización crónica, amiloidosis, vasculitis y neuropatías hereditarias. En el caso de las polineuropatías criptógenas, es decir, las que no tienen un origen evidente, es más útil cuando se busca descartar una polineuropatía amiloide. Tiene poca utilidad en el estudio de trastornos metabólicos y de neuropatías alcohólica y nutricional, porque sus resultados son inespecíficos. Ha tenido aceptación el análisis genético con tecnología de ADN recombinante, en el diagnóstico de neuropatías hereditarias. La microneuronografía es un nuevo método electrofisiológico, utilizado para registrar fibras nerviosas individuales y estudiar la aparición y perpetuación del dolor, pero todavía es un medio experimental sin aplicaciones prácticas en seres humanos¹²³.

3.5. TRATAMIENTO DEL DOLOR NEUROPÁTICO

3.5.1. Principios generales

El tratamiento del dolor neuropático debe abordarse a dos niveles. El primer nivel, se orienta al cuadro patológico primario, porque con gran frecuencia controlará e incluso revertirá el proceso que originó la enfermedad. Al corregirse ésta, muy probablemente se aliviará el dolor. En un segundo nivel está el tratamiento sintomático, que se emprenderá con la mayor celeridad posible y junto al anterior¹²³.

Entre los principios generales de la farmacoterapia están la individualización y ajuste de los agentes farmacológicos, la atención minuciosa al efecto del fármaco y sus efectos adversos. No debe aceptarse la falta de respuesta como resultado negativo, hasta que haya transcurrido tiempo suficiente para juzgar su eficacia. Los agentes farmacológicos mejor estudiados y utilizados en el dolor neuropático son los antidepresivos tricíclicos (TCA) y los antiepilépticos. Sin embargo, los adelantos en los conocimientos neurobiológicos del dolor neuropático han hecho posible considerar nuevos agentes, como anestésicos locales administrados por vía sistémica, bloqueadores de receptores NMDA, agonistas del ácido aminobutírico gamma y agentes adrenérgicos alfa. Los opioides pueden resultar útiles, si bien, se ha cuestionado su eficacia en este tipo de dolor. Están en investigación las causas y pautas posibles para superar la resistencia a los mismos en estados de dolor neuropático; sin embargo, la utilidad de estrategias multidisciplinarias han permitido reconsiderar su uso¹²³.

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

la intensidad del dolor, síntomas y cuadros coexistentes y complejidad del cuadro inicial. Muchos pacientes necesitan varios medicamentos para obtener un alivio satisfactorio del mismo; en este caso, habrá que continuar con el uso de un fármaco y agregar otro, sólo si con el primero se obtiene alivio parcial.

Asimismo, no existen datos de investigaciones en seres humanos que esclarezcan el tiempo que debe utilizarse un tratamiento particular. No se han hecho esfuerzos por valorar si el tratamiento satisfactorio con un analgésico modifica el curso natural del dolor. Cabe preguntarse si los pacientes que señalan mejoría notable con algún fármaco necesitan recibirlo, en particular con la misma dosis, durante el resto de su vida. Una sugerencia sería disminuir paulatinamente la dosis del fármaco cada seis a doce meses para revalorar el nivel de dolor y basar la necesidad de su administración en un lapso de prueba sin fármacos¹²³.

3.5.2. Antidepresivos

Los antidepresivos tricíclicos (TCA) han sido los mejor estudiados y los más prescritos para tratar el dolor neuropático^{126, 171, 172}. Se ha demostrado que poseen efectos analgésicos, aunque leves e inconstantes. El alivio del dolor y el alivio de la depresión son efectos independientes. Los estudios comparativos han demostrado su eficacia en la neuropatía diabética dolorosa. Pruebas válidas indican que la amitriptilina, un bloqueador de la recaptación de serotonina y noradrenalina, y la desipramina, un bloqueador selectivo de noradrenalina, alivian el dolor y la neuropatía diabética o la postherpética^{123, 126}.

Los TCA inhiben la recaptación de péptidos transmisores monoaminérgicos. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs) no son más eficaces que el placebo; ello sugiere que la eficacia de los TCA contra el dolor neuropático depende en grado importante del componente noradrenérgico. Comparaciones directas del TCA imipramina y el SSRI paroxetina para la neuropatía diabética dolorosa, por Sinprud et al.¹⁷³, mostraron que la eficacia de paroxetina era igual a la imipramina en la mayoría de los sujetos, inferior en un 30-40% de ellos, pero nunca superior.

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

Los TCA se ligan a diversos receptores, no sólo de serotonina y noradrenalina sino también de neurotransmisores histaminérgicos, colinérgicos y adrenérgicos. La gran variabilidad en el alivio del dolor y los efectos adversos que muestran los pacientes con los distintos TCA pueden explicarse por el hecho de que cada uno posee un perfil diferente de actividad en los neurotransmisores mencionados. Los TCA también tienen características de bloqueo potente de los canales de sodio, lo cual contribuye a su eficacia. Hay evidencia de que pueden actuar como bloqueadores del receptor NMDA, y algunos tienen efectos simpaticolíticos importantes. Los efectos analgésicos de los antidepresivos también podrían implicar a receptores opioides, aunque la importancia de este mecanismo es incierta. Así, la venlafaxina (inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina) posee numerosas similitudes al analgésico tramadol¹⁷⁴.

El tratamiento con un TCA debe comenzar con una dosis de 10 ó 25 mg por la noche, unas horas antes de acostarse, para evitar la sedación matinal temprana. En el caso de ancianos, sujetos débiles o aquellos propensos a mostrar efectos adversos, habrá que administrar la dosis más baja de 10 mg. La dosis se ajusta con incrementos de una tableta de 10 ó 25 mg cada cinco a siete días, si se ha obtenido poco alivio y la persona no señala efectos adversos intolerables. La dosis media que alivia el dolor, en el caso de la amitriptilina, es de 75 a 150 mg al día, y dicha cantidad es menor que la dosis necesaria para lograr efectos antidepresivos. En el término de una a dos semanas comienza a manifestarse el efecto analgésico, que alcanza su máximo en un plazo de cuatro a seis semanas. El control del dolor se acrecienta al mejorar el sueño, el ánimo y disminuir la ansiedad^{126, 171, 172}.

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

lentos en las dosis. Las contraindicaciones para usar TCA comprenden glaucoma de ángulo agudo, hipertrofia benigna de próstata e infarto agudo de miocardio^{126,171,172}.

La experiencia clínica con los TCA para aliviar el dolor va de deficiente a mediana, y se necesitan agentes más eficaces. Sin embargo, se recomienda que: 1) si un TCA administrado dentro de su rango terapéutico para la depresión, no alivia el dolor, otros TCAs, SSRI son también propensos a fallar; 2) si un TCA alivia el dolor del paciente pero con efectos secundarios intolerables, un antidepresivo no tricíclico debe ser probado; 3) si se comienza con los nuevos antidepresivos no tricíclicos, sólo cambiaremos a un TCA si el dolor no se alivia; 4) en los pacientes con contraindicaciones a los TCAs o con efectos secundarios intolerables en dosis subterapéuticas de TCAs, se debe intentar un antidepresivo no tricíclico antes de abandonar el tratamiento con esta categoría de drogas¹²⁶.

3.5.3. Anticonvulsivos y anestésicos locales

Los anticonvulsivos y los anestésicos locales se han utilizado para tratar el dolor crónico. Ambas clases de compuestos alivian de manera impresionante el dolor neuropático^{123,126,171,175}. Las investigaciones en animales con lesión nerviosa experimental y en seres humanos con dolor crónico neuropático, ponen de manifiesto un mecanismo clínicamente importante para la producción del dolor neuropático: la generación de impulsos ectópicos por neuronas sensoriales primarias disfuncionales y sus axones. Esta descarga ectópica anómala se suprime con anticonvulsivos y anestésicos locales que tienen entre sus propiedades el bloqueo de los canales de sodio, en concentraciones más bajas que las necesarias para bloquear la propagación de los potenciales de acción de los nervios normales. Los anticonvulsivos que no bloquean los canales de sodio, como la gabapentina, también son agentes analgésicos muy eficaces.

Los anticonvulsivos son un grupo heterogéneo de fármacos (figura 15) que han despertado un notable interés como agentes para tratar el dolor neuropático, porque poseen efectos terapéuticos en muchos sistemas de neurotransmisores y canales iónicos que intervienen en la génesis y perpetuación del mismo. Todos poseen mecanismos

distintos, pero se les ha agrupado por su utilidad clínica para controlar convulsiones y cuadros epilépticos.

Existe una extraordinaria variabilidad en cuanto a eficacia, dosis y concentración plasmática de los mismos¹⁷⁶. Algunos pacientes pueden señalar una mejoría notable con valores séricos muy por debajo de los límites terapéuticos contra la epilepsia, mientras otros necesitarán valores tóxicos en suero para obtener alivio, y aun así, no mostrar efectos adversos intolerables. Por todo lo expuesto, conviene comenzar con una dosis pequeña y hacer ajustes lentos, como con otros fármacos para controlar el dolor.

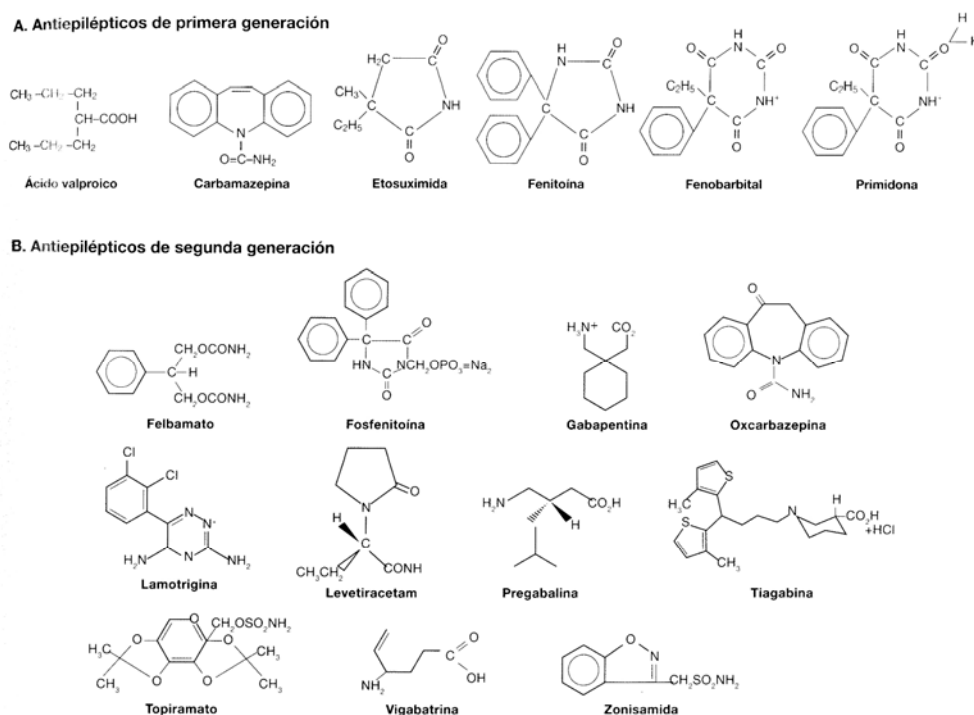


Figura 15. Fórmula química de los principales antiepilepticos. (Reproducida de J. Flórez, dir. *Farmacología humana*. 5ª edición. Elsevier España S.L., Barcelona, 2008, pag. 581)

Los anticonvulsivantes difieren en su mecanismo de acción^{126,177-179} (figura 16). Muchos tienen en común la capacidad de bloquear los canales de sodio en la membrana neuronal, pero también ejercen su efecto a través de otros mecanismos sobre las

neuronas centrales sensibilizadas, como la inhibición directa o indirecta de la liberación de aminoácidos excitatorios, el bloqueo de los canales de calcio de las membranas neuronales, y el aumento de la modulación de las vías inhibitorias del SNC por medio de un incremento de la transmisión GABAérgica. También, aunque poco estudiadas, las interacciones con receptores opioides no parecen contribuir significativamente a sus efectos analgésicos^{126,180}.

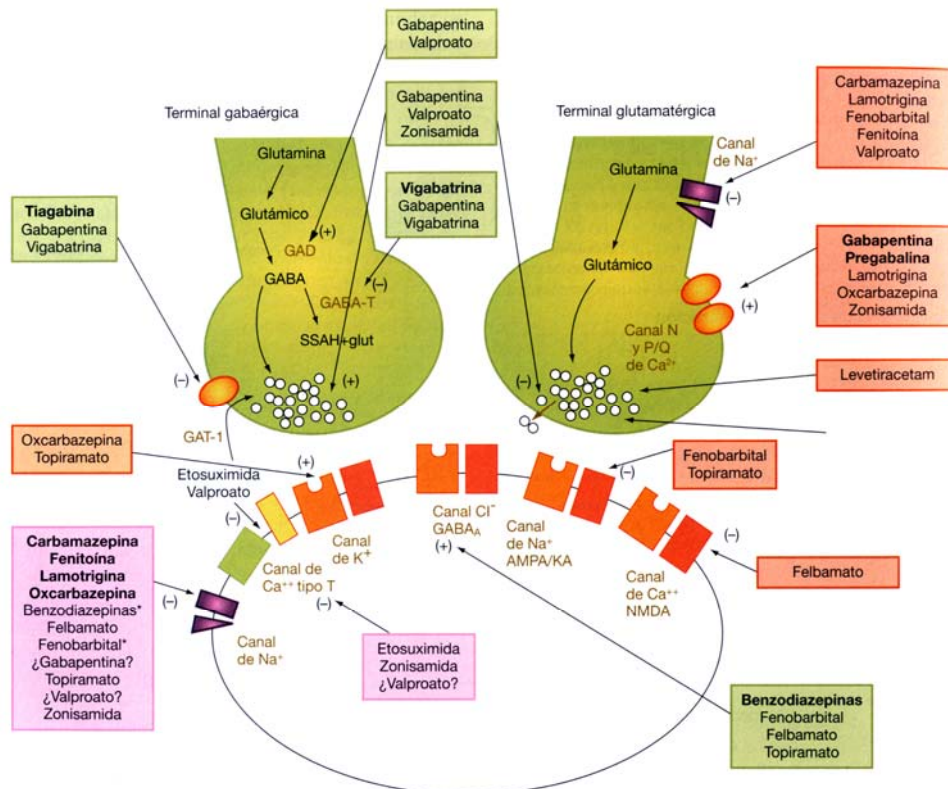


Figura 16. Esquema de los principales mecanismos de acción de los antiepilépticos. Se indica la acción activadora (+) o inhibitoria (-) sobre las terminaciones gabaérgica y glutamatergica, así como sobre el receptor GABA_A, los receptores glutamatergicos NMDA y AMPA/KA, y los canales de sodio, calcio y potasio voltaje dependientes. * A concentraciones elevadas. (Reproducida de J. Flórez, dir. *Farmacología humana*. 5ª edición. Elsevier España S.L., Barcelona, 2008, pag. 582)

Contribución del bloqueo de los canales de sodio al alivio del dolor

Los canales de sodio son proteínas de membrana que se encuentran en todas las células nerviosas. La propagación de los impulsos a lo largo de los axones depende del funcionamiento de los mismos. Se piensa que el desarrollo de la hiperexcitabilidad ectópica, se debe a la remodelación de las propiedades eléctricas locales de la

membrana del axón, por medio de cambios en su distribución. El mecanismo subyacente principal parece ser la acumulación de un exceso de canales de sodio voltaje dependientes en las prominencias terminales axonales en la región de la lesión y en zonas de desmielinización.

Existen diferentes subtipos de canales de sodio, que se clasifican como sensibles a la tetrodotoxina (TTX) o resistentes a ella, según sea la respuesta a esta sustancia, que es un bloqueador selectivo de los canales de sodio extremadamente potente. La TTX inhibe la actividad neuronal en modelos animales de dolor neuropático, al bloquear los canales de sodio sensibles a TTX del nervio lesionado y también los de todo el sistema nervioso. Se identificó un canal de sodio resistente a TTX, al que se llamó *PN3*. En contraste con los canales de sodio previamente identificados, el *PN3* sólo se localiza en el sistema nervioso periférico, en neuronas pequeñas de los ganglios de la raíz dorsal (DRG) y tiene importancia específica en la transmisión dolorosa. El daño nervioso experimental, ocasiona cambios en la expresión de *PN3* en los DRG. Por medio de marcadores inmunológicos, se ha demostrado la migración de dichos canales desde los DRG a las fibras C y A- δ . Ello explica que la actividad neuronal ectópica después de una lesión nerviosa, se deba a la redistribución dinámica de los mismos. Por tanto, la capacidad de desarrollar un agente analgésico específico a estos, tiene implicaciones potencialmente importantes, ya que la utilización clínica de bloqueadores de sodio selectivos, está limitada por los efectos colaterales sistémicos sobre canales de sodio cardiacos y del SNC^{126,175}.

Una gran variedad de anticonvulsivantes y de anestésicos locales que suprimen las descargas anómalas originadas en las zonas de lesión del nervio periférico y en los ganglios de la raíz dorsal correspondiente, actúan por medio del bloqueo de los canales de sodio. Entre los primeros están la carbamazepina, fenilhidantoína y lamotrigina. Entre los segundos se encuentran los antiarrítmicos, mexiletina y tocainida, y los anestésicos locales, tipo lidocaína^{126,175}.

Carbamazepina

Aunque la carbamazepina está considerada como el fármaco de elección para el tratamiento de la neuralgia del trigémino¹²⁶, su capacidad de producir efectos adversos

limita su administración en el dolor refractario a otros tratamientos. La carbamazepina reduce la actividad espontánea en neuromas experimentales¹⁸¹. Actúa principalmente bloqueando los canales de sodio y ha sido eficaz en la neuralgia del trigémino y en la neuropatía diabética, pero no en la postherpética o en el dolor central¹⁸²⁻¹⁸⁵.

Se absorbe lentamente y de manera impredecible después de su administración oral. Las concentraciones máximas se alcanzan en 2-8 horas. Tiene un grado moderado de unión a proteínas y origina metabolitos activos. El metabolismo es hepático y la excreción urinaria. Su vida media plasmática es de 10 a 20 horas, con una media de 14 horas¹⁷¹.

Se comienza con dosis iniciales de 200 mg/día y se incrementan 200 mg cada 1-3 días hasta un máximo de 1500 mg/día. Si aparecen efectos adversos, la dosis se reducirá al nivel previo durante varios días, y luego se incrementará gradualmente. Las dosis terapéuticas habituales oscilan entre 800 y 1200 mg/día. La carbamazepina puede suprimir la hematopoyesis y por lo tanto, se aconsejan controles sanguíneos cada dos semanas, y posteriormente mensualmente. Al ser un irritante gástrico, se tomará con la comida¹⁷¹.

Entre los efectos adversos más frecuentes se encuentran sedación, náuseas, ataxia, diplopia y vértigo. Pueden producirse alteraciones hematológicas como anemia aplásica, agranulocitosis, pancitopenia y trombocitopenia. También ictericia hepatocelular y colestásica, interacciones medicamentosas, oliguria, hipertensión y fallo ventricular izquierdo agudo. Por lo tanto, deben realizarse controles sanguíneos regulares^{171,175}.

Fenitoína

Se ha demostrado que la fenitoína resulta eficaz en la polineuropatía diabética y en la enfermedad de Fabry^{126,186,187}. También ha sido utilizada para proporcionar alivio inmediato de pacientes con ataques frecuentes y severos de neuralgia del trigémino¹⁸⁸. Tiene efectos estabilizadores de la membrana neuronal y actúa principalmente en los canales del sodio¹²⁶.

La fenitoína presenta una absorción oral variable. Los niveles séricos máximos se alcanzan de 3 a 12 horas después de la dosis, pero generalmente tienen lugar de 4 a 8 horas. Posee un alto grado de unión a proteínas, con un 10 % de fracción libre que varía según los niveles séricos de proteínas. Si éstos son bajos, originan una elevada fracción libre y toxicidad a niveles terapéuticos. Su metabolismo es hepático, con una vida media plasmática de 24 horas¹⁷¹.

La dosis inicial es de 100 mg tres veces al día, comprobando los niveles sanguíneos a las 3 semanas, y siguiendo la respuesta clínica. Los niveles tóxicos aparecen por encima de 20 nanogramos/ml. La fenitoína debe tomarse después de las comidas para evitar irritación gástrica¹⁷¹.

Entre los efectos adversos pueden aparecer disfunción cerebro-vestibular, reacciones alérgicas (rash dérmico), irritación gastrointestinal, hepatotoxicidad y síndrome fetal por hidantoínas. Puede producir déficit de ácido fólico, originando neuropatía periférica y anemia megaloblástica. Otros efectos adversos incluyen interacciones farmacológicas, estimulación de fibrocitos ocasionando hiperplasia gingival, que requiere una higiene bucal meticulosa, hiperglucemia y glucosuria, debido a la inhibición de la secreción de insulina inducida por la misma^{171,175}.

Lamotrigina

La lamotrigina es un nuevo antiepiléptico que bloquea los canales del sodio sensibles a voltaje, con lo que se suprime la generación de impulsos ectópicos periféricos, e inhibe la liberación central de los transmisores excitatorios glutamato y aspartato^{189,190}. Se ha visto que produce alivio del dolor en casos de neuropatía diabética. En un estudio realizado por Zakrzewska et al.¹⁹¹ de neuralgia del trigémino, una dosis de mantenimiento de 400 mg. de lamotrigina era superior al placebo. Dosis superiores a 300-400 mg/día fueron eficaces para tratar el dolor en estudios clínicos de neuralgia trigeminal y de dolor central^{192,193}. Entre los efectos secundarios de la lamotrigina, hay una frecuencia alta de rash (incluyendo síndrome de Stevens-Johnson), y de interacciones farmacológicas^{123,175,176}.

Topiramato

El topiramato ha sido usado para el tratamiento de las convulsiones desde 1996^{126,175}, no siendo utilizado inicialmente como agente analgésico¹⁹⁴. El topiramato es un inhibidor de la anhidrasa carbónica y actúa reduciendo la actividad neuronal mediante el bloqueo de los canales de sodio voltaje dependientes, aumentando el GABA en los receptores GABA_A, y antagonizando a los receptores subtipo kainato del ácido glutámico^{126,175}.

El tratamiento se inicia con 25 a 50 mg/día, seguidos de un ajuste semanal de 50 mg para alcanzar la dosis analgésica eficaz. Se recomienda un período de hasta seis semanas para alcanzar la máxima dosis tolerada. Es lógico dar dosis para el dolor equivalentes a las que se usan para el tratamiento de enfermedades convulsivas, que son de 400 mg/día, divididas en dos tomas. No es obligatoria la monitorización de las concentraciones plasmáticas. En pacientes con disfunción renal se aconseja dar la mitad de la dosis habitual, y en pacientes con disfunción hepática, el topiramato debe administrarse con precaución debido a que su depuración disminuye¹⁷⁵.

Los efectos secundarios^{123,126,175} son: alta frecuencia de sedación, somnolencia, fatiga y enlentecimiento psicomotor; inhibición de la anhidrasa carbónica (por razones obvias, otros inhibidores de la misma no deben administrarse de manera coincidente); litiasis renal (se recomienda una hidratación adecuada durante el tratamiento), e interacciones medicamentosas. También se ha descrito pérdida de peso en un 10-20 % de pacientes^{195,196}.

El topiramato afecta las concentraciones séricas de fármacos antiepilépticos usados coincidentemente, por lo que, en presencia de polifarmacia, se requiere monitorizar las concentraciones séricas de topiramato, así como de los fármacos coadministrados. La administración de topiramato en pacientes que reciben digoxina requiere una monitorización cuidadosa de los valores de ésta última, ya que reduce los mismos. Aún más, la eficacia de los anticonceptivos orales se ve comprometida por la administración de topiramato. Desafortunadamente, los resultados vistos en pruebas clínicas para el dolor de neuropatía diabética no son muy eficaces, y los efectos adversos limitan su utilidad¹⁷⁵.

Ácido valproico

El ácido valproico incrementa la actividad inhibitoria del ácido gammaaminobutírico (GABA), a través de la interferencia con la GABA transaminasa, aumentando los niveles de aquel en el cerebro^{126,197}. Es más, los aminoácidos excitatorios en el cerebro son reducidos por el ácido valproico.

Estructuralmente no está relacionado con ninguno de los otros anticonvulsivantes. En estudios clínicos controlados¹⁹⁸, se ha visto que es útil en la profilaxis de la migraña. Peiris et al.¹⁹⁹ informaron de alivio parcial o completo de la neuralgia del trigémino en 9 de 20 pacientes con dosis de hasta 1200 mg/día. Todavía no se han establecido rangos terapéuticos de las concentraciones plasmáticas de ácido valproico para el control del dolor¹⁷⁵.

El ácido valproico tiene una absorción oral rápida, con concentraciones máximas en 1 a 4 horas. Presenta alto grado de unión a proteínas, sufre metabolismo hepático y es excretado por riñón. Su vida media es de 10 a 20 horas en plasma¹⁷¹.

Las dosis iniciales son de 15 mg/kg por día, en dosis divididas. Se aumenta semanalmente de 5 a 10 mg/kg cada día hasta que los efectos terapéuticos son clínicamente evidentes o se alcanza una dosis máxima de 60 mg/kg. Deben realizarse pruebas de función hepática basales y periódicamente porque se han descrito fallos hepáticos fulminantes. Más frecuentemente, sin embargo, puede aparecer disfunción reversible de las enzimas hepáticas¹⁷¹.

Los efectos secundarios y su potencial toxicidad han limitado el uso de ácido valproico en el tratamiento del dolor crónico. Síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos, anorexia y diarrea pueden aparecer, pero mejoran con el tiempo. Ocasionalmente se observan sedación, temblores, ataxia, así como inhibición de la agregación plaquetaria. También puede aparecer pérdida de cabello, aunque usualmente reversible, y hepatotoxicidad potencialmente letal^{171,175}.

Clonazepam

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

El clonazepam tiene una buena absorción oral, con concentraciones séricas máximas en 1 a 4 horas. Presenta un moderado grado de unión a proteínas. Sufre metabolismo hepático originando metabolitos inactivos y se excreta por riñón. Tiene una vida media sérica de aproximadamente 24 horas.

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

Entre los efectos adversos, letargia y sedación aparecen frecuentemente. Pueden observarse cambios psicológicos de tipo desinhibitorio que se manifiestan en forma de alteraciones del humor y delirio. Puede ocurrir un síndrome de abstinencia, incluyendo crisis convulsivas, si se produce una retirada brusca del tratamiento^{171,175}.

Gabapentina y pregabalina

La gabapentina, un análogo estructural del GABA, fue introducida en Estados Unidos en 1995 como antiepiléptico, particularmente para las convulsiones parciales^{126,175}. Sin embargo, actualmente está siendo utilizada tanto en pacientes con dolor agudo postoperatorio²⁰⁰, por ejemplo, por histerectomía vaginal²⁰¹, histerectomía abdominal²⁰²⁻²⁰⁵, cirugía ortopédica mayor²⁰⁶, reparación artroscópica de rodilla²⁰⁷, cirugía discal lumbar^{208,209}, colecistectomía laparoscópica²¹⁰, nefrectomía²¹¹, laminectomía lumbar²¹², mastectomía²¹³ o cirugía por cáncer de mama²¹⁴ entre otros; como en pacientes que sufren dolor crónico, por neuropatía postherpética^{215,216}, neuropatía diabética periférica²¹⁷, dolor de miembro fantasma^{218,219}, dolor neuropático

canceroso^{218,220}, dolor neuropático por lesión en la médula espinal^{218,221,222}, dolor en el síndrome de Guillain-Barré^{218,223}.

Además, Kong e Irwin²²⁴ han sugerido que su administración perioperatoria, puede ser eficaz no solo como analgesia postoperatoria, sino también para ansiolisis preoperatoria, prevenir el dolor crónico postquirúrgico, atenuar la respuesta hemodinámica de la laringoscopia e intubación, prevenir náuseas y vómitos postoperatorios, e incluso reducir el delirio postoperatorio. Su mecanismo de acción parece ser múltiple, aunque se une a la subunidad $\alpha_2\delta$ que regula la conductancia de los canales de calcio dependientes de voltaje^{123,126,175,225-227}.

La gabapentina es un análogo estructural del GABA que, a diferencia de éste, atraviesa bien la barrera hematoencefálica (BHE); sin embargo, aunque aumenta el tono gabaérgico, ni se convierte en GABA ni tiene efectos directos sobre el receptor GABA_A. La pregabalina es igualmente un análogo estructural del GABA que atraviesa la BHE, pero no se transforma en GABA ni estimula los receptores GABA_A e incluso carece de los efectos gabaérgicos de la gabapentina²²⁸.

Se sugiere que la gabapentina actúa por varios mecanismos de acción, entre los cuales están la activación selectiva de los receptores GABA_B²²⁹⁻²³¹, los cuales consisten en las subunidades GABA_{B1a} y GABA_{B2}; el aumento de la corriente del *N*-methyl-D-aspartato (NMDA) en las interneuronas GABAérgicas; el bloqueo de la transmisión mediada por el receptor del ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionico (AMPA) en la médula espinal; la unión al transportador L- α -aminoácido; la activación de los canales K⁺ sensibles al ATP (K_{ATP}); la activación de los canales de corriente catiónica activados por hiperpolarización (I_h); y la modulación de la corriente de Ca²⁺ por su unión selectiva a la subunidad $\alpha_2\delta$ de los canales de calcio dependientes de voltaje²²⁴.

La función GABAérgica puede ser potenciada sin interacciones directas con los receptores GABA, mediante un aumento de la concentración de GABA en tejidos neuronales por liberación del mismo desde las terminaciones nerviosas, efectos enzimáticos, o disminución de su catabolismo^{232,233}. Otro posible mecanismo de acción de la gabapentina, es la movilización intracelular de GABA, a través de transportadores

sensibles a la gabapentina. Sin embargo, la mejor evidencia hasta la fecha de los efectos de la misma, está relacionada con la proteína que se une específicamente a ella, y que se encontró en el cerebro y en la médula espinal. El sitio de unión es la subunidad $\alpha_2\delta$ de los canales de calcio voltaje dependientes (figura 17), encontrados en altas densidades en la corteza cerebral, astas dorsales, cerebelo, e hipocampo^{126,234,235}. El GABA, en sí mismo, no presenta actividad en este sitio de unión, pero los análogos de la gabapentina que se unen a la subunidad $\alpha_2\delta$ parecen tener actividad analgésica. Otro supuesto mecanismo de acción sería a través del bloqueo del receptor neurokina-1, modulando su acción sobre el receptor NMDA¹²⁶.

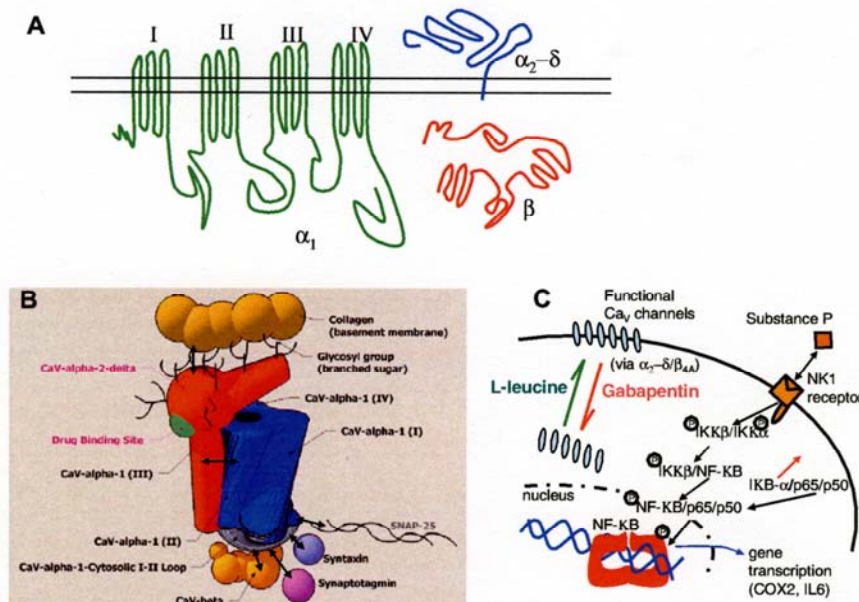


Figura 17. Lugares de acción de la gabapentina. A) Canal de calcio voltaje dependiente conteniendo la subunidad principal α_1 y las subunidades auxiliares β y $\alpha_2\delta$. Las subunidades α_1 y $\alpha_2\delta$ son proteínas transmembrana, mientras la β es citosólica. La subunidad α_1 posee cuatro dominios (I-IV) que contienen seis segmentos cada uno. B) Esquema de la disposición tridimensional entre varias subunidades proteicas de los canales de calcio (Cav). La subunidad $\alpha_2\delta$ en rojo, con el sitio de unión de la gabapentina en verde. C) En sistemas artificiales de expresión recombinante, la L-leucina (L-leucine) por su unión específica a la subunidad $\alpha_2\delta$, promueve el movimiento de proteínas Ca_v a sitios funcionales de la membrana celular, mientras la gabapentina (gabapentin) a sitios no funcionales en el citosol. La acción terapéutica de la gabapentina puede resultar de alterar el tráfico de canales de calcio y también de la rápida modulación de la función sináptica. También se sugiere que la gabapentina inhibe la activación del factor de transcripción nuclear κ B o NF- κ B (mostrado en rojo alrededor de la hélice de ADN en azul) al prevenir la degradación de I κ B- α celular (flecha roja) y así reducir la translocación de NF- κ B al núcleo, con lo cual reduce la transcripción de genes para la ciclooxigenasa -2 (COX2) y otros genes implicados en la inflamación como la interleucina-6 (IL6). (Reproducida de Taylor CP. Mechanisms of analgesia by gabapentin and pregabalin – Calcium channel $\alpha_2\delta$ [Ca_v $\alpha_2\delta$] ligands. *Pain* 2009; 142: 13-16).

Por tanto, los mecanismos principales de la gabapentina son la fijación a la subunidad $\alpha_2\delta$ de los canales de calcio voltaje dependientes y la facilitación gabaérgica. La pregabalina, parece actuar solamente a través de su fijación a la subunidad $\alpha_2\delta$, pues no tiene efectos gabaérgicos. La fijación a la subunidad $\alpha_2\delta$ -1 de los canales de calcio N y P/Q presinápticos reduce la liberación de ácido glutámico, noradrenalina y sustancia P y se ha asociado con el efecto anticonvulsivo, analgésico y ansiolítico.

En cuanto al efecto gabaérgico, la gabapentina aumenta la concentración de GABA por incrementar su síntesis, aumentar su liberación y reducir su metabolismo. Además, puede reducir la liberación de ácido glutámico por interacción entre la subunidad $\alpha_2\delta$ y las proteínas de las vesículas sinápticas o por agonismo con los receptores GABA_B presinápticos, en especial los GABA_{B1a} que se localizan en las terminaciones glutamatérgicas.

La gabapentina y la pregabalina reducen el transporte y la concentración de L-aminoácidos, provocando una disminución intracelular de L-leucina, L-valina y L-fenilalanina, pero este efecto tiene más relevancia farmacocinética en la absorción de gabapentina, que en su efecto anticonvulsivo²²⁸. Además, es posible que la gabapentina inhiba los canales de sodio, ya que reduce las descargas de frecuencia rápida²²⁸ y reduce selectivamente las corrientes de sodio persistentes en las neuronas de tipo A lesionadas en el ganglio de la raíz dorsal, con lo cual inhibe las descargas espontáneas y las oscilaciones de los potenciales de membrana subumbrales en las neuronas de los ganglios de la raíz dorsal²³⁶.

En una investigación multicéntrica donde los pacientes recibieron placebo, se observó una notable disminución del dolor con gabapentina, cuando se utilizaba en la polineuropatía diabética²¹⁷. También es eficaz en la neuralgia postherpética²¹⁵. Otro gran estudio, realizado por Rice y Maton²¹⁶, comparando gabapentina con placebo, demostró su eficacia en la neuralgia postherpética, a dosis más bajas; al igual que el realizado por Serpell²³⁷ en un amplio conjunto de síndromes de dolor neuropático. Incluso antes de que se publicaran estos informes, se administraba ampliamente la gabapentina para tratar muchos síndromes de dolor neuropático, por su excelente eficacia, baja proporción de efectos secundarios y facilidad de administración¹²⁶.

La gabapentina se describe como ácido 1-(aminometil) ciclohexanoacético, con una fórmula molecular de $C_9H_{17}NO_2$, y un peso molecular de 171.24. Es un sólido cristalino de color blanco, soluble en agua y en soluciones tanto ácidas como básicas²²⁴.

La absorción es dosis dependiente debido a un mecanismo de transporte L-aminoácido saturable en el intestino. Así, la biodisponibilidad oral varía inversamente con la dosis. Después de una dosis de 300 o 600 mg, la biodisponibilidad es de aproximadamente el 60% y 40%, respectivamente. Se distribuye extensamente en los tejidos y fluidos humanos después de su administración, no se une a proteínas plasmáticas y tiene un volumen de distribución de 0.6-0.8 litros/kg. Está altamente ionizada a pH fisiológico, por tanto, las concentraciones en tejido adiposo son bajas. Después de la ingestión de una cápsula de 300 mg, el pico de concentración plasmática (C_{max}) de 2.7 μ g/ml, es alcanzado en 2-3 horas. Las concentraciones en el fluido cerebroespinal son del 5-35% de las plasmáticas, mientras en el tejido cerebral son del 80%²²⁴.

Un beneficio más de la gabapentina es que no se metaboliza, y no induce a las enzimas microsomales hepáticas²²⁴. Se excreta por orina sin modificaciones, y la fracción no absorbida se excreta por heces; por consiguiente no ocurren interacciones farmacológicas¹²³. Con función renal normal, la vida media es de 5 a 7 horas. Como su vida media es corta, no se deben dar dosis con más de 12 horas de intervalo. Las características de metabolización y excreción hacen que dosis repetidas, no afecten a su eliminación total, disminuyendo la fracción en orina pero aumentando la fracción eliminada por heces. La cimetidina, un bloqueador del receptor H_2 , disminuye el aclaramiento renal de la misma desde un 10% (cuando se da 2 horas antes de la gabapentina) a un 20% (cuando se da conjuntamente o 2 horas después) en personas sanas²²⁴.

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

alteraciones renales y en pacientes ancianos. La gabapentina es mucho más costosa que los anticonvulsivos antiguos¹²³.

La mayoría de los efectos colaterales^{126,175}, están relacionados con depresión del SNC, como mareos, vértigos, ataxia, somnolencia y fatiga. Menos frecuentes son nistagmus, cefalea, temblor y diplopía²³⁸. Comparada con los otros anticonvulsivos, no tiene interacciones medicamentosas, y se puede administrar con otros fármacos antiepilépticos.

La pregabalina ha demostrado ser eficaz en la neuropatía postherpética²³⁹⁻²⁴¹, en la neuropatía diabética dolorosa²⁴²⁻²⁴⁴ y en pacientes con otros tipos de dolor neuropático^{245,246}. Tiene un perfil de actividad farmacológica muy parecido al de la gabapentina. Su mecanismo de acción, como hemos dicho, se basa en su capacidad de unirse a la subunidad $\alpha_2\delta$ de los canales de calcio dependientes de voltaje del SNC, afinidad que parece ser mayor que la de gabapentina. Esta unión provoca una modulación de la entrada del ión Ca^{2+} y, como consecuencia, una disminución de la liberación de neurotransmisores excitadores, como glutamato, noradrenalina y sustancia P y, por tanto, una disminución de la excitabilidad neuronal patológica²⁴⁷.

También produce efectos secundarios dosis dependientes similares a los de la gabapentina, y posee efectos ansiolíticos según estudios clínicos randomizados en trastornos de ansiedad generalizados^{248,249}; ello proporciona un beneficio adicional a los pacientes con dolor crónico²¹⁸. Su farmacocinética es lineal y altamente previsible. Su biodisponibilidad por vía oral es del 90 %. La semivida es de 6,3 horas y su perfil de concentración / tiempo es el mismo si la dosis se administran 2 o 3 veces al día. El 98 % del compuesto se elimina inalterado por la orina. Sus dosis deben reducirse en caso de insuficiencia renal. No posee interacciones medicamentosas. Las dosis varían entre 150 y 600 mg/día, que se administran en 2 tomas, comenzando las dosis progresivamente desde 75 mg/día según tolerancia²⁴⁷.

La dosificación diaria y la farmacocinética lineal de la pregabalina, puede contribuir a su mayor uso respecto a la gabapentina; sin embargo, la eficacia total y la tolerabilidad de los dos fármacos es similar. El inicio del alivio del dolor con

pregabalina, puede ser más rápido que con gabapentina, debido a que la dosis inicial de 150 mg/día ya resulta eficaz²¹⁸.

Lidocaína intravenosa

Los anestésicos locales administrados por vía sistémica, bloquean las descargas ectópicas causadas por la lesión experimental y en neuronas sometidas a axotomía al bloquear los canales del sodio, y también por la existencia de efectos centrales^{250,251}. El mecanismo exacto por el cual bajas concentraciones en plasma de lidocaína disminuyen la actividad ectópica continua en fibras C, podría estar relacionado con el bloqueo de los canales de sodio regulados al alza (por ejemplo, Na1.3, Na1.7, Na1.8) en las fibras lesionadas²⁵⁰. Xiao y Bennett²⁵² plantearon la hipótesis de que si la exposición sistémica prolongada a lidocaína resulta en concentraciones plasmáticas de 210 ng/ml, en un modelo de dolor crónico inflamatorio en ratas, se produce una disminución de la actividad continua en las fibras aferentes inflamadas y una disminución de la conducta dolorosa. Este estudio es el primero en mostrar que bajos niveles plasmáticos de lidocaína durante días, se correlacionan con una importante reducción en la descarga continua de las fibras C cutáneas y musculares.

La administración intravenosa de lidocaína y de su predecesor, procaína, se ha utilizado durante décadas. Bonica propuso el uso de procaína intravenosa para tratar el dolor neuropático, con base a su experiencia clínica¹²³. Si bien en raros casos el alivio del dolor dura de varios días a semanas, los pacientes deben estar advertidos de que aunque se presente una analgesia significativa, el dolor regresará a los valores iniciales en 1 a 2 horas. En la Universidad de California en San Francisco, el centro de manejo del dolor utiliza el siguiente protocolo: administración intravenosa de 5 mg/kg de lidocaína, por 45 minutos, sin bolo. En pacientes con función hepática normal, las concentraciones sanguínea al término de la infusión son aproximadamente de 1 a 3 µg/ml, que es el intervalo antiarrítmico bajo de lidocaína. Si el alivio del dolor no es completo, la infusión continúa a la misma velocidad por otros 15 a 30 minutos. Los efectos colaterales son leves y los cambios cardiovasculares son mínimos¹⁷⁵. Se pueden utilizar métodos alternativos para administrar lidocaína por vía intravenosa. Por ejemplo, Marchettini et al.²⁵³, usaron una inyección en 60 segundos de 1,5 mg/kg como procedimiento de prueba.

Después de un bolo intravenoso de 50 a 100 mg, los efectos antiarrítmicos de la lidocaína se inician a los 45 - 90 segundos y duran de 1,5 a 2 horas. Alrededor del 90 % de la dosis de lidocaína se metaboliza rápidamente en el hígado. Aunque es raro que se presenten serios efectos adversos con la administración parenteral de este agente, se requiere la monitorización continua electrocardiográfica, de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial, y debe haber un equipo de resucitación disponible para uso inmediato. Este procedimiento se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática, bradicardia sinusal y bloqueo cardíaco parcial. Se presenta un aumento en la frecuencia ventricular en pacientes con fibrilación auricular. Si se desarrolla arritmia o una prolongación del intervalo PR, o si se presentan complejos QRS, la infusión se debe suspender¹⁷⁵. Se contraindica la lidocaína intravenosa en pacientes con hipersensibilidad conocida a los anestésicos locales tipo amida, con el síndrome de Adam-Stokes, y con bloqueo cardíaco grave.

Los efectos colaterales más comunes, normalmente transitorios y dependientes de la dosis, se asocian con efectos en el SNC. Entre estos están somnolencia, vértigo, temblores, euforia, visión borrosa, parestesias y disartria. En dosis normales, este fármaco es anticonvulsivo. En concentraciones sanguíneas altas, que excedan 10 µg/ml, la lidocaína provoca convulsiones. Si un paciente está usando otros antiarrítmicos anestésicos de manera coincidente, los efectos adversos aparecen más pronto durante la infusión. La cimetidina y el propanolol, cada uno por su parte, disminuyen la eliminación sistémica de lidocaína, lo que ocasiona concentraciones plasmáticas más altas de este agente¹⁷⁵.

Aunque existen pruebas sólidas de que la lidocaína intravenosa reduce el dolor en diferentes enfermedades, su utilidad no está clara en el dolor crónico. En algunos pacientes, el alivio que obtienen después de cada administración es lo suficientemente largo para que prefieran la administración intravenosa periódica a la medicación oral diaria. La respuesta a la lidocaína intravenosa predice parcialmente la respuesta de los anestésicos locales orales para el control de la arritmia. Los indicios de que la prueba de infusión de lidocaína, es útil para predecir la reacción a los medicamentos análogos orales, se limita a un pequeño estudio prospectivo y ciego realizado por Galer et al.²⁵⁴. En ese estudio, los sujetos recibieron de manera aleatoria infusiones de 2 y 5 mg/kg de

lidocaína, seguidas de 4 semanas de 1200 mg de mexiletina por día. Aunque la respuesta a la mexiletina se relacionó de manera significativa con la respuesta global a las dos dosis de lidocaína, algunos sujetos que no respondieron a la lidocaína lo hicieron a la mexiletina. Finalmente, debido a que gran cantidad de bloqueos nerviosos producen concentraciones muy altas de anestésico local por periodos breves, un alivio de dolor equivalente con una infusión sistémica de lidocaína sugiere que el bloqueo nervioso alivió el dolor por medio de la distribución sistémica de la lidocaína¹⁷⁵.

Mexiletina

La mexiletina, similar en estructura a la lidocaína, es un anestésico local y un antiarrítmico de clase IB. En un estudio aleatorio cruzado doble ciego, con grupos testigo y placebo realizado por Dejgard et al.²⁵⁵, se encontró que la mexiletina reduce significativamente el dolor, disestesias y parestesias en pacientes con neuropatía diabética dolorosa crónica. Un segundo estudio²⁵⁶ mostró que la mexiletina es beneficiosa en especial en pacientes con neuropatías diabéticas con descriptores dolorosos como punzante, quemante, calor y hormigueo. La dosis intermedia de 450 mg/día obtuvo mejores resultados. La mexiletina fue eficaz para una variedad de neuropatías dolorosas, posteriores a accidentes cardiovasculares, esclerosis múltiple y dolor de miembro fantasma^{175,257,258}.

La dosis inicial es de 150 ó 200 mg una vez al día, y debe ingerirse con alimentos. Se incrementa, según tolerancia, en una cápsula cada tres a siete días hasta llegar a un techo de 1200 mg totales por día, divididos en tres o cuatro tomas. Se debe realizar una monitorización estrecha electrocardiográfica y concentraciones plasmáticas para dosis altas. Los niveles plasmáticos suben a un máximo en las primeras 2 a 3 horas. La vida media de eliminación es de 10 a 12 horas, pero en pacientes con disfunción hepática excede las 25 horas. Las concentraciones plasmáticas terapéuticas para obtener efectos antiarrítmicos oscilan entre 0.5 y 2 mg/ml y se reducen con el tratamiento concomitante de fenitoína, rifampicina y fenobarbital. La cimetidina ocasiona concentraciones elevadas de mexiletina¹⁷⁵.

Este compuesto está contraindicado en pacientes con bloqueo auriculoventricular de segundo y tercer grado preexistente. En casos de sobredosis se

presenta hipotensión y bradicardia. Este compuesto empeora las arritmias, pero es raro que afecte arritmias menos graves como latidos prematuros frecuentes y taquicardia ventricular no sostenida. En menos de 10 % de los pacientes, la mexiletina ocasiona palpitaciones y dolor en el pecho. Estudios controlados informaron molestias en el aparato gastrointestinal (40 % de los casos), y un 10 % presentaron temblores, mareos y descoordinación. Los efectos gastrointestinales se reducen al tomar el medicamento con los alimentos o con antiácidos. Se observaron ataxia y convulsiones en dos de cada 1000 pacientes. La sedación limitada por la dosis y el desequilibrio, son menos problemáticos que para la carbamazepina¹⁷⁵.

Otros antiarrítmicos anestésicos locales orales: tocainida y flecainida

La flecainida es una alternativa digna de consideración para el dolor neuropático²⁵⁹, si la mexiletina se ve limitada por los efectos colaterales. Sin embargo, la utilización de la mexiletina es mucho más extensa para el manejo del dolor. Un tercer antiarrítmico del tipo anestésico local oral es la tocainida, de cuya eficacia se han acumulado pruebas en estudios con animales y en estudios clínicos en la neuralgia del trigémino²⁶⁰. Sin embargo su uso se ha restringido de manera drástica debido a una incidencia mayor de la esperada de anemia aplásica, que excede a la que se observa con la carbamazepina¹⁷⁵.

3.5.4. Opioides

Los opioides siguen siendo los fármacos más apropiados para tratar exacerbaciones agudas de dolor neuropático. Ellos inhiben fuertemente las neuronas nociceptivas centrales por interacción con receptores opioides mu que causan hiperpolarización de la membrana neuronal. Son claramente eficaces contra el dolor postoperatorio, inflamatorio y del cáncer. En algunos síndromes de dolor neuropático la morfina intravenosa tiene una clara acción analgésica, en comparación con el placebo. Sin embargo, no se han realizado estudios a largo plazo con opioides ingeridos, para combatir el dolor neuropático¹²³. Watson y Babul²⁶¹ describieron un estudio randomizado con terapia opioide oral con oxycodona, en 50 pacientes con neuralgia

postherpética. Los períodos de tratamiento fueron durante 4 semanas y la dosis máxima era de 30 mg dos veces al día. Un total de 38 sujetos completaron la prueba. La intensidad de dolor por escala visual analógica (VAS) durante la última semana de tratamiento, era de 54 mm durante el tratamiento con placebo y de 35 mm durante el tratamiento con oxycodona¹²⁶.

Encuestas y estudios no comparativos han indicado que una fracción pequeña de individuos que sufren neuralgia postherpética u otros síndromes de dolor neuropático, consiguen alivio después de ingerir opioides. Incluso sin pruebas científicas sólidas, la opinión de muchos clínicos especializados en dolor, es que los opioides pueden y deben utilizarse como parte de un programa terapéutico integral contra dicha molestia¹²³.

El estudio de Rowbotham et al.²⁶² apoya el uso de opiáceos en dolor neuropático en humanos. En este estudio doble-ciego, se compararon infusiones intravenosas de 0,3 mg/kg de morfina, lidocaína a dosis de 5 mg/kg, y suero salino como placebo, en 19 pacientes con neuralgia postherpética. Tanto la lidocaína como la morfina intravenosa redujeron el dolor, comparados con el control (salino).

Clínicamente, pacientes seleccionados con todo tipo de dolor crónico, responden a la analgesia con opiáceos. Aunque en un inicio se pensó que el dolor neuropático no respondía a dicho tratamiento, más recientemente, la evidencia sugiere que el dolor neuropático puede ser resistente. La resistencia a opiáceos suele ser un problema de dosificación inadecuada más que de no utilidad de los mismos. La curva de dosis-respuesta para la terapia opiácea se puede desviar a la derecha en pacientes con dolor neuropático. Arnér y Meyerson²⁶³ administraron dosis únicas de opiáceos a pacientes con este dolor sin ningún beneficio, posiblemente por un efecto relacionado con la dosis.

La administración de opioides obliga a seguir programas específicos de tratamiento en individuos con antecedentes de farmacodependencia y ser cautos en casos de neumatías. El tratamiento preventivo de efectos adversos frecuentes, en particular náusea y estreñimiento, mejorará la satisfacción del paciente¹²³.

3.5.5. Medicamentos tópicos

Un gran número de compuestos han sido aplicados tópicamente para controlar el dolor. Debido a que los fármacos tópicos, por definición, deben actuar de manera local sobre tejidos blandos o nervios periféricos disfuncionales o dañados, todos los eventos fisiopatológicos localizados en la periferia que generen o mantengan el dolor neuropático, como la producción de impulsos anómalos secundaria al aumento de canales de sodio o de receptores adrenérgicos alfa y la respuesta inflamatoria neurogénica presente, son sitios potenciales para estos medicamentos^{126,264}.

Agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

Tradicionalmente se piensa que los AINEs tienen su mecanismo principal de actividad analgésica en la periferia, por medio de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Sin embargo, la disociación que existe entre el grado de alivio del dolor por determinados AINEs y sus efectos antiinflamatorios sugiere la existencia de otros mecanismos analgésicos importantes, que incluyen inhibición de la vía de la lipooxigenasa, inhibición de aminoácidos excitatorios, y efectos sobre la transducción de señales mediada por proteína G.

Los AINEs tópicos tienen efectos directos sobre los nervios periféricos lesionados o disfuncionales. En teoría, reducen la sensibilización aferente primaria como parte de una respuesta inflamatoria localizada anómala de tipo neurógeno²⁶⁴.

Un estudio a doble ciego, reveló una reducción significativa del dolor, del herpes zoster agudo y de la neuralgia postherpética con una mezcla de diclofenaco tópico y éter dietílico, sin efectos colaterales significativos²⁶⁵. En este mismo estudio, la mezcla tópica de indometacina y éter dietílico no fue mejor que un placebo. También se ha visto alivio del dolor con parches tópicos de indometacina, ketoprofeno o flurbiprofeno²⁶⁶. Sin embargo, no se han publicado estudios de eficacia a largo plazo con AINEs tópicos para el tratamiento del herpes zoster o neuralgia postherpética²⁶⁴.

Aspirina

Varios estudios informan resultados de fórmulas compuestas de aspirina tópica para el tratamiento del dolor por herpes zoster. La aspirina local alivia el dolor al afectar la respuesta inflamatoria y, al menos en teoría, en estados de dolor neuropático, al reducir la inflamación neurógena. Varios estudios^{267,268} muestran un alivio del dolor estadísticamente significativo en pacientes con herpes zoster agudo y neuralgia postherpética. Ningún estudio controlado ha evaluado los beneficios y efectos colaterales a largo plazo con las preparaciones de aspirina tópica^{126,264}.

Lidocaína tópica

El alivio del dolor neuropático con lidocaína, mediante la aplicación de parches vía transdérmica y también vía intravenosa, está basado en la disminución de la actividad ectópica continua en las neuronas primarias aferentes lesionadas, por el bloqueo de los canales de sodio dependientes de voltaje. La disminución de esta actividad ectópica lleva a una reducción de la sensibilización central, y del dolor evocado y espontáneo^{250,251}. Increíblemente la aplicación crónica de lidocaína mediante parches transdérmicos en pacientes con dolor lumbar crónico o con osteoartritis, también redujo el dolor continuo^{250,252}. El mecanismo exacto por el cual bajas concentraciones en plasma de lidocaína disminuyen la actividad ectópica continua en las fibras C, podría estar relacionado con el bloqueo de los canales de sodio regulados al alza (por ejemplo, Na1.3, Na1.7, Na1.8) en las fibras lesionadas²⁵⁰.

En un estudio multicéntrico a doble ciego, con grupos testigo y placebo, se informó alivio del dolor en pacientes con neuralgia postherpética (NPH) de larga evolución y con alodinia mecánica, mediante la aplicación de un parche de lidocaína durante cuatro semanas^{264,269}. Otros estudios^{270,271} mostraron resultados similares, como fármaco eficaz para reducir significativamente el dolor de la NPH, sin casi efectos colaterales. Las concentraciones séricas de lidocaína posteriores a la aplicación del gel o del parche están por debajo de las concentraciones séricas antiarrítmicas, por lo que son seguras en pacientes con enfermedades cardíacas. En 1999, la FDA aprobó los parches de lidocaína para la NPH. Otras pruebas también sugieren que este fármaco es útil en el tratamiento de otros dolores neuropáticos periféricos, como la polineuropatía idiopática,

la mononeuropatía dolorosa, el dolor de muñon, la distrofia simpática refleja y la neuropatía dolorosa por VIH²⁶⁴.

La eficacia a largo plazo se mantiene con la preparación tópica de lidocaína. Pacientes con NPH y neuropatía diabética que se aplicaron parches de lidocaína durante años, informaron de un alivio del dolor continuo, y algunos observaron una disminución en el tamaño de la región dolorosa, mientras otros necesitaron aplicarse con menos frecuencia el medicamento local. No se observaron efectos colaterales crónicos o agudos²⁶⁴. Estos parches muestran excelente seguridad y tolerabilidad, y los únicos efectos adversos consisten en la aparición de reacciones cutáneas tipo erupción o eritema. En pacientes en tratamiento con antiarrítmicos orales tipo mexiletina se tiene que tener en cuenta la posible absorción de la lidocaína por vía sistémica²⁴⁷.

Capsaicina

La capsaicina es un fármaco de venta libre compuesto de un extracto de chiles. Se postula que la capsaicina estimula selectivamente y después agota la cantidad de sustancia P de las aferentes primarias nociceptivas, por lo que produce un alivio del dolor en algunos estados crónicos. Sin embargo, no se ha demostrado definitivamente, si esta actividad fisiológica es el mecanismo de acción de los productos de capsaicina disponibles en la actualidad²⁶⁴. Se ha comprobado que cuando cesa la aplicación de capsaicina, los niveles de sustancia P se normalizan, y ello explica que su efecto analgésico sea reversible²⁴⁷.

La capsaicina tópica se ha estudiado en NPH y en neuropatía diabética dolorosa con resultados mixtos. En NPH, varios estudios informaron reducciones del dolor^{272,273}, mientras en otros²⁷⁴, no se observó este efecto. De igual modo, los estudios controlados de neuropatía diabética dolorosa han dado resultados positivos y negativos²⁶⁴.

Por desgracia, las fórmulas de capsaicina disponibles en la actualidad han sido decepcionantes desde el punto de vista clínico, como agentes analgésicos para todos los dolores neuropáticos. La mayoría de los médicos raramente prescriben este fármaco debido a su baja eficacia y a que gran proporción de pacientes se quejan de un empeoramiento del dolor con su aplicación²⁶⁴.

La aplicación tópica de capsaicina, en concentración a 0,075 %, provoca vasodilatación cutánea en el lugar de aplicación, que se traduce en dolor ardiente, sensación que disminuye después de la aplicación repetida. No debe utilizarse sobre piel lesionada, áreas inflamadas (herpes zóster en fase aguda), conjuntivas y mucosas. Debe observarse una limpieza cuidadosa de las manos y aplicarse tres o cuatro veces al día, pues su efecto es de corta duración. Se obtiene alivio del dolor a las 2-4 semanas, con una respuesta máxima a las 4-6 semanas²⁴⁷.

Clonidina

Está en estudio una nueva fórmula en gel de este compuesto, para el tratamiento de distintos estados de dolor neuropático. La clonidina es un agonista parcial adrenérgico alfa 2. Los receptores alfa 2 son autorreceptores localizados en las terminaciones de los nervios simpáticos, y al ser activados inhiben la liberación de noradrenalina. Existen evidencias que apoyan una sensibilidad adrenérgica anómala como responsable de los estados de dolor neuropático periférico. Por ejemplo, la adrenalina infundida localmente, ocasiona empeoramiento del dolor y alodinia en pacientes con distrofia simpática refleja y NPH. Además, modelos animales de dolor neuropático periférico, muestran que las neuronas lesionadas son sensibles a la actividad adrenérgica; esto es, hay un aumento en la generación ectópica de impulsos como respuesta a los agonistas simpáticos y a la activación de los axones eferentes simpáticos postganglionares. Por lo anterior, la aplicación de clonidina local reduce la liberación de noradrenalina de las terminaciones nerviosas simpáticas y alivia el disparo ectópico anómalo causado por la adenosensibilidad del nervio disfuncional²⁶⁴.

Estudios piloto sin grupos testigo, evaluaron las diferentes concentraciones de una fórmula en gel con clonidina tópica, para el tratamiento de NPH, síndrome complejo regional tipo I y neuropatía diabética dolorosa. Ellos informaron una mejoría del dolor y de la hiperalgesia en algunos pacientes²⁷⁵.

3.5.6. Antagonistas de receptores NMDA

Los receptores NMDA, según algunas investigaciones, intervienen de manera importante en la génesis del dolor neuropático. La ketamina y el dextrometorfán han demostrado propiedades bloqueadoras de receptores NMDA. Los antagonistas de este receptor poseen efectos analgésicos, según estudios de laboratorio en seres humanos, incluida una investigación a largo plazo con la neuropatía diabética²⁷⁶. Entre los factores que han limitado un mayor uso, están su toxicidad y efectos adversos en dosis analgésicas, pero adelantos en farmacología aportan esperanzas respecto a la síntesis de agentes más eficaces¹²³.

Ketamina

Este compuesto se ha usado como agente anestésico por muchos años, pero el interés de su administración crónica para el dolor es reciente. Se reconoció que a dosis subanestésicas, su efecto principal es el bloqueo del sitio de la fenciclidina, en el canal iónico asociado con el receptor NMDA¹⁷². Una serie de estudios controlados y con placebo, realizados por Stubhaug y Breivik²⁷⁷, mostraron que infusiones breves de ketamina, reducen el dolor ocasionado por neuralgia postherpética, traumatismo crónico, amputación, lesión de la médula espinal, fibromialgia, cirugía y una variedad de tipos de dolor experimental e hiperalgesia, pero con dosis que con frecuencia causan sedación y reacciones disociativas¹⁷².

La infusión subcutánea crónica de ketamina parece ser eficaz en varios pacientes con neuralgia postherpética²⁷⁸, pero el endurecimiento subcutáneo impide el tratamiento crónico. Varios informes²⁷⁹⁻²⁸¹, describen beneficios de la administración oral crónica de ketamina, ya sea que la preparación intravenosa se disuelva en jugo, o se utilice una suspensión oral. Se titularon las dosis según su efecto en cada paciente y oscilaron entre 50 y 60 mg vía oral, cuatro a seis veces al día¹⁷².

El perfil farmacocinético de la ketamina oral difiere de la intravenosa en el ser humano y consiste en un efecto prominente de primer paso; el hígado metaboliza más de 80 % del fármaco ingerido y lo convierte en el metabolito activo, norketamina. La información sobre la toxicidad a largo plazo de la ketamina oral es escasa. Existen

informes de casos que describen una toxicidad seria, relacionada con daño hepático²⁸², úlcera gástrica²⁷⁹ y deterioro de la memoria²⁸³. En vista de esto, la ketamina crónica sólo debe administrarse cuando las medidas normales fallen y bajo estrecha supervisión médica¹⁷².

Se ha visto además, que pequeñas dosis de ketamina han sido útiles y seguras cuando se asocian a una analgesia con dosis altas de opioides. Los opioides cuando son usados solos y en grandes dosis durante periodos prolongados inducen tolerancia. La activación del receptor μ por opioides, lleva a un aumento importante en la efectividad sináptica del glutamato a nivel de los receptores NMDA. La ketamina, al ser un antagonista no competitivo de los receptores NMDA, puede prevenir el desarrollo de tolerancia por opioides, además de su efecto preventivo sobre la sensibilización central y el fenómeno de “wind-up”, causada por la estimulación nociceptiva periférica²⁸⁴.

Recientemente, Bell²⁸⁵ presenta una revisión exhaustiva sobre el uso de ketamina en el dolor crónico no canceroso, mediante una investigación que abarca el período entre 2006 y 2008, con un total de 29 pruebas clínicas y 579 pacientes. En dicha investigación describe el tipo de dolor crónico, vías de administración y duración del tratamiento con ketamina, así como los resultados en cada prueba. Las rutas de administración son numerosas: intravenosa, subcutánea, intramuscular, epidural intratecal, intraarticular, intranasal y tópica; aunque con un predominio de utilización de la vía intravenosa (18 pruebas). Recomienda que debido al potencial uso abusivo de la ketamina, sea prudente evitar formulaciones y vías de administración de acción rápida en los tratamientos prolongados, como por ejemplo por inyección y la intranasal, ya que es una droga de adicción con efectos neurotóxicos y efectos adversos desagradables. Además, debe ser utilizada después de valorar cuidadosamente el riesgo / beneficio para cada paciente en concreto, y por especialistas clínicos en dolor que puedan seguir estrechamente a los pacientes. Las dosis han de ser las más bajas posibles, por sus efectos adversos y toxicología. En altas dosis (> 2 mg/kg IV), la ketamina puede causar delirio, disfunción motora, amnesia, ansiedad, ataques de pánico, manía, insomnio e hipertensión arterial. La administración subcutánea prolongada se asocia a induraciones dolorosas en el sitio de punción, necesitando cambios continuos del lugar de punción o la utilización de cremas con heparina o hidrocortisona. Entre otros efectos secundarios

están, el raro pero grave fallo hepático después del tratamiento con altas dosis de ketamina oral, empeoramiento de la memoria a largo plazo, alteraciones de la función dopaminérgica prefrontal, toxicidad espinal cuando se administra crónicamente por vía epidural o espinal, cistitis ulcerativa y daño renal secundario con ketamina oral, así como patrones de uso de conducta adictiva y compulsiva, después de administraciones repetidas de dosis subanestésicas. La documentación actual sobre los beneficios de la vía oral todavía es limitada y futuras investigaciones clínicas deben enfocarse en las dosis óptimas, rutas de administración y duración del tratamiento.

Dextrometorfano

Recientemente se reconoció que el dextrometorfano, disponible ampliamente como remedio para la tos de venta libre, bloquea el canal iónico asociado con el receptor NMDA, y lo mismo su metabolito principal, el dextrorfano¹⁷².

Dos estudios clínicos aleatorios^{276,286} mostraron que el tratamiento crónico con dextrometorfano, a una dosis promedio de 400 mg por día, redujo el dolor en 31 pacientes con neuropatía diabética, en un 80 % de la intensidad informada por los pacientes tratados con placebo, alivio similar al que se observó en otros estudios con antidepresivos tricíclicos, mexiletina y gabapentina. Los efectos colaterales, a estas dosis, incluyen vértigo, fatiga y confusión, que fueron prominentes cuando se hizo una titulación hacia concentraciones más altas, pero leves cuando se encontró una dosis de mantenimiento. Los pacientes con NPH no informaron alivio del dolor en ninguno de estos estudios¹⁷².

Como el dextrometorfano aumenta la cantidad de 5-HT en las sinapsis centrales, ocasiona el síndrome serotoninérgico, potencialmente letal cuando se combina con otros fármacos serotoninérgicos como paroxetina, fluoxetina e inhibidores de la monoaminoxidasa. Algunos informes, sugieren que induce manía en pacientes con enfermedad afectiva bipolar¹⁷².

Otros antagonistas del receptor NMDA

Pud et al.²⁸⁷, informaron que la infusión intravenosa única de **amantadina** reducía temporalmente el dolor neuropático crónico postquirúrgico. No existen estudios

de tratamiento crónico sobre la preparación oral de este medicamento. La **memantina**, otro bloqueador de los canales NMDA usada en Alemania para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y la de Alzheimer, está en estudio para casos de neuropatía relacionada con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, neuropatía diabética y NPH¹⁷².

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

En primer lugar, la vida media de eliminación de la memantina oral es de 60-80 horas comparada a las 2.5 horas de la ketamina; esto hace que la farmacocinética más rápida de la ketamina produzca un pico de concentración sérica de la droga, y pueda explicar sus importantes efectos psicomiméticos.

En segundo lugar, a diferencia de la ketamina, el bloqueo de los canales NMDA de la memantina, aumenta con mayores concentraciones de los agonistas glutamato y glicina. Este fenómeno de “bloqueo secuencial” significa que altas concentraciones de agonistas, en presencia de memantina, permiten el bloqueo de casi todos los receptores NMDA, mientras que bajas concentraciones de agonistas en presencia de memantina, permiten a los receptores NMDA soportar algunas entradas o corrientes sinápticas, resultando en menos efectos psicomiméticos.

Finalmente, memantina se une a un sitio profundo y otro superficial en el interior del receptor NMDA, mientras ketamina solamente se une a un sitio profundo, pudiendo producir esta variación en los sitios de unión, una diferencia en los efectos inhibitorios entre las dos drogas. La memantina además de ser un bloqueador del canal abierto del receptor NMDA, también se disocia a una velocidad relativamente rápida, lo cual permite que no se acumule en el canal, ni interfiera con su actividad normal²⁸⁸.

Las dosis habituales de memantina son entre 20-30 mg/día y el efecto secundario más frecuente es el mareo. La droga debe usarse con cautela en pacientes con daño hepático²⁸⁹. Memantina ha demostrado ser útil en el tratamiento precoz del dolor neuropático por miembro fantasma²⁸⁹⁻²⁹¹ y como tratamiento coadyuvante en paciente oncológico con tolerancia a los opioides²⁹²; así como en seis casos de síndrome de dolor regional complejo²⁹³. Sin embargo, no ha mostrado eficacia significativa en diversos estudios controlados con placebo²⁹⁴⁻²⁹⁶.

3.5.7. Agentes antioxidantes

El O₂ es esencial para la vida, pero también tóxico. Dependemos del O₂ para las reacciones de oxidación de las rutas de generación de trifosfato de adenosina (ATP), desintoxicación y biosíntesis. Sin embargo, cuando el O₂ acepta un único electrón, se transforma en radicales de oxígeno muy reactivos, que dañan los lípidos celulares, las proteínas y el DNA²⁹⁷.

Un radical, por definición, es una molécula que posee un electrón desapareado en un orbital. Un radical libre es un radical capaz de tener una existencia independiente (los radicales originados en el centro activo de una enzima durante una reacción, por ejemplo, no se consideran radicales libres a no ser que se disocien de la enzima para interactuar con otra molécula).

El átomo de oxígeno es un birradical, una molécula que tiene dos electrones desapareados en orbitales separados, puesto que tienen espines paralelos en la misma dirección (figura 18). Sus electrones desapareados no pueden reaccionar rápidamente con los pares electrónicos de los enlaces covalentes de las moléculas orgánicas, y en consecuencia el O₂ reacciona lentamente aceptando electrones desapareados en reacciones que requieren un catalizador, como las enzimas que contienen metales.

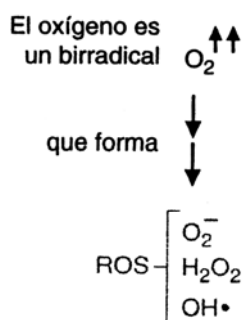


Figura 18. El O_2 es un birradical. Posee dos electrones antienlazantes con espines paralelos, que se muestran por medio de flechas. Tiene tendencia a formar especies reactivas de oxígeno, como el superóxido (O_2^-), el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), y el radical hidroxilo ($OH\bullet$). (Reproducida de Smith C, Marks AD, Lieberman MA, eds. “*Bioquímica Básica de Marks. Un enfoque clínico*”. 2ª ed. McGraw-Hill Interamericana de España, S.A., Madrid).

El O_2 es capaz de aceptar un total de cuatro electrones, lo que le reduce a agua (figura 19). Cuando el O_2 acepta un electrón, se forma superóxido, que es un radical, puesto que tiene aún un electrón desapareado. Esta reacción no es termodinámicamente favorable y requiere un agente reductor moderadamente fuerte que pueda donar electrones, como la coenzima Q en la cadena de transporte electrónico. Cuando el superóxido acepta un electrón, se reduce a peróxido de hidrógeno, que no es un radical. El radical hidroxilo se origina en el siguiente paso de reducción por un electrón en la secuencia de reducción. Finalmente, la aceptación de un último electrón reduce el hidroxilo a H_2O ²⁹⁷.

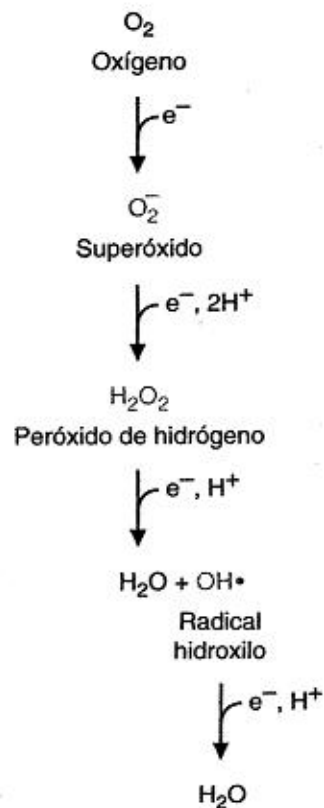


Figura 19. Reducción del oxígeno en cuatro pasos en los que interviene un único electrón. La reducción del O_2 por cuatro electrones únicos genera, de forma progresiva, superóxido, peróxido de hidrógeno, radical hidroxilo y agua. El H_2O_2 , la forma reducida del O_2 , ha aceptado dos electrones y, por lo tanto, no es un radical de oxígeno. (Reproducida de Smith C, Marks AD, Lieberman MA, eds. *Bioquímica Básica de Marks. Un enfoque clínico*. 2ª ed. McGraw-Hill Interamericana de España, S.A., Madrid).

Gracias a numerosas reacciones enzimáticas y no enzimáticas que tienen lugar en la célula, el oxígeno acepta un electrón desapareado para formar especies reactivas de oxígeno (ROS). Las ROS son radicales de oxígeno, muy reactivos, o compuestos que se convierten fácilmente en la célula en estos radicales reactivos. Las ROS originadas por la reducción del O_2 son el radical superóxido (O_2^-), el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), que no es un radical, y el radical hidroxilo ($\text{OH}\cdot$). El radical hidroxilo probablemente es la ROS más potente de todas, causando daño oxidativo en proteínas y DNA. Inicia una cadena de reacciones que forman peróxidos lipídicos y

malondialdehído a partir de los lípidos de membrana que contengan ácidos grasos poliinsaturados, así como radicales orgánicos, y se une directamente a determinados compuestos. El anión superóxido también es muy reactivo y puede generarse de forma no enzimática a partir de la coenzima Q (figura 20) o de enzimas que contienen metales (como la citocromo P450, la xantina oxidasa y la NADPH oxidasa), pero posee una solubilidad limitada y no puede difundir muy lejos. No obstante, puede generar los radicales mucho más reactivos hidroxilo e hidroperoxi, de forma no enzimática con el peróxido de hidrógeno, en la reacción de Haber-Weiss (figura 21)²⁹⁷.

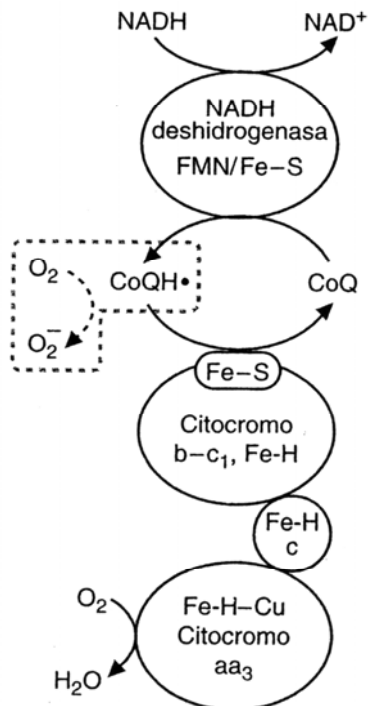


Figura 20. Generación de superóxido por la CoQ en la cadena de transporte electrónico. Durante el proceso de transporte electrónico al O₂ algunos de los electrones escapan cuando la CoQ interacciona con el O₂, formándose superóxido. Fe-H representa el centro Fe-hemo de los citocromos. (Reproducida de Smith C, Marks AD, Lieberman MA, eds. “*Bioquímica Básica de Marks. Un enfoque clínico*”. 2ª ed. McGraw-Hill Interamericana de España, S.A., Madrid).

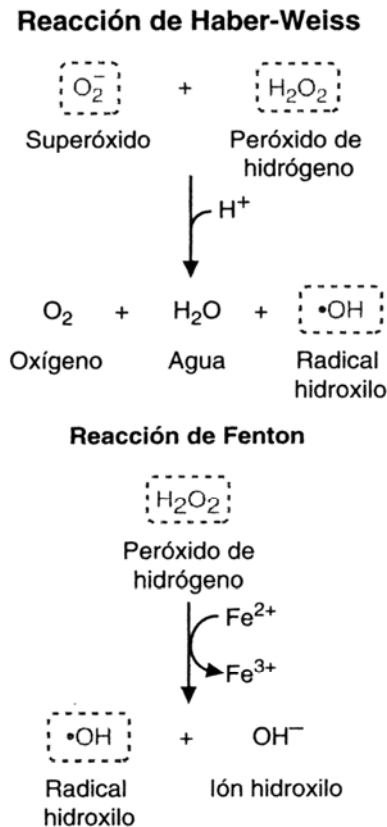


Figura 21. Generación del radical hidroxilo por las reacciones no enzimáticas de Haber-Weiss y de Fenton. En las versiones simplificadas de estas reacciones, que son las que se muestran aquí, la transferencia de electrones únicos genera un radical hidroxilo. Las ROS se han enmarcado. Además del Fe^{2+} y el Cu^+ , muchos otros metales pueden también actuar como donadores de electrones únicos en la reacción de Fenton. (Reproducida de Smith C, Marks AD, Lieberman MA, eds. “*Bioquímica Básica de Marks. Un enfoque clínico*”. 2ª ed. McGraw-Hill Interamericana de España, S.A., Madrid).

El peróxido de hidrógeno, aunque no es realmente un radical, es un agente oxidante débil que se clasifica dentro de las ROS porque puede generar el radical hidroxilo ($\text{OH}\cdot$). Los metales de transición como el Fe^{2+} o el Cu^+ , catalizan la formación del radical hidroxilo del peróxido de hidrógeno en la reacción no enzimática de Fenton (figura 21). Puesto que el peróxido de hidrógeno es liposoluble, puede difundir a través de las membranas y generar $\text{OH}\cdot$ en sitios localizados que contengan Fe^{2+} o Cu^+ , tales como las mitocondrias. El peróxido de hidrógeno también es precursor del ácido hipocloroso (HOCl), un potente agente oxidante que se produce de manera endógena y enzimática, por las células fagocíticas.

Los radicales de oxígeno pueden unirse a otros radicales libres como el óxido nítrico (NO) y las especies reactivas de oxígeno del ácido hipocloroso (HOCl) aumentando su toxicidad. El NO se combina con el O_2 o el superóxido para formar especies reactivas de nitrógeno oxígeno (RNOS), tales como el no radical peroxinitrito o el radical dióxido de nitrógeno (figura 22)²⁹⁷.

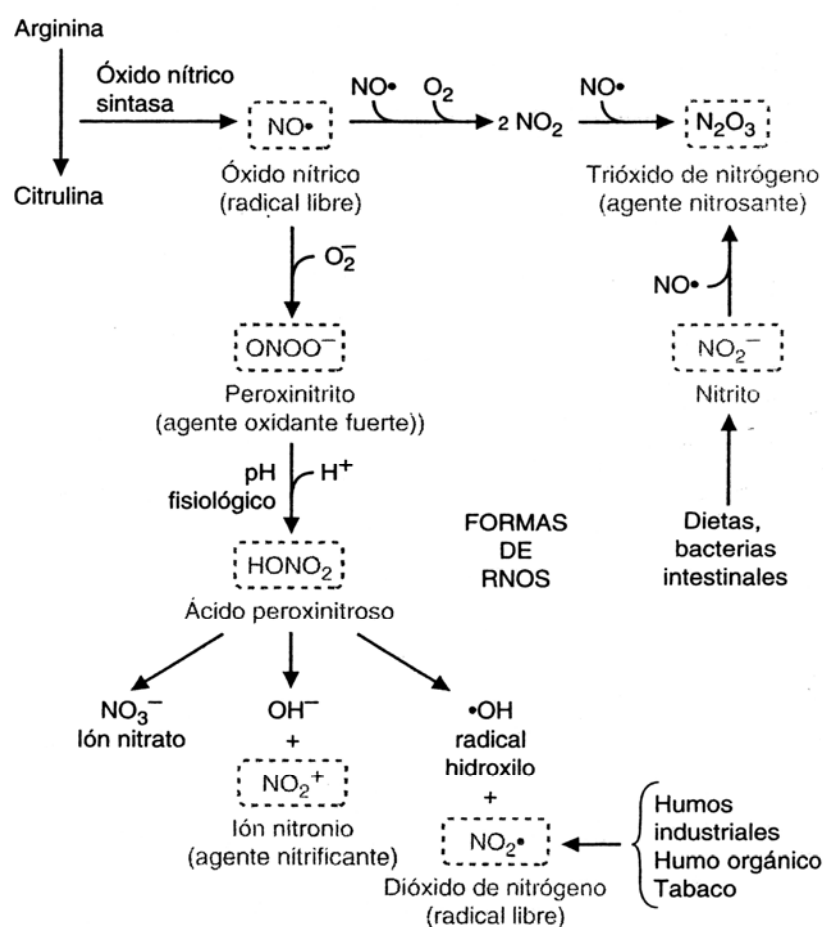


Figura 22. Formación de RNOS a partir del óxido nítrico. Las RNOS se han enmarcado. El tipo de daño causado por cada RNOS se muestra entre paréntesis. De todos los compuestos mostrados que contienen nitrógeno y oxígeno, únicamente el citrato es relativamente no tóxico. (Reproducida de Smith C, Marks AD, Lieberman MA, eds. "Bioquímica Básica de Marks. Un enfoque clínico". 2ª ed. McGraw-Hill Interamericana de España, S.A., Madrid).

Las RNOS están presentes en el ambiente (como el humo del tabaco), pero también pueden generarse en las células. Durante la fagocitosis de microorganismos invasores, las células del sistema inmunitario producen O_2^- , HOCl y NO mediante

reacciones catalizadas por la NADPH oxidasa, la mieloperoxidasa y la óxido nítrico sintetasa inducible, respectivamente. Además de destruir los microorganismos invasores, estos metabolitos tóxicos pueden también dañar los tejidos circundantes.

Los radicales de oxígeno y sus derivados pueden ser mortales para las células (figura 23). En algunos casos, el daño de los radicales libres es la causa directa de una enfermedad, como el daño tisular iniciado por la exposición a una radiación ionizante. En las enfermedades neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Parkinson o el daño por isquemia-reperfusión, las ROS pueden perpetuar el daño celular causado por otros procesos²⁹⁷.

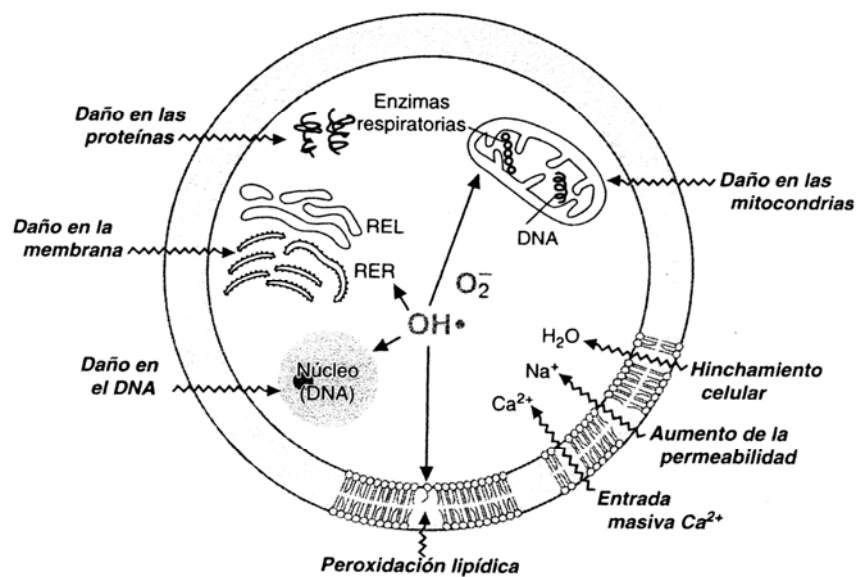


Figura 23. Daño celular provocado por los radicales libres. El superóxido y el radical hidroxilo inician la peroxidación de lípidos en las membranas celular, mitocondrial, nuclear y del retículo endoplásmico. El aumento de la permeabilidad celular provoca una entrada de Ca^{2+} , que causa un daño mitocondrial adicional. Los grupos sulfhidrilo de la cisterna y otros residuos de aminoácidos de las proteínas se oxidan y degradan. El DNA nuclear y el mitocondrial pueden oxidarse, produciéndose roturas en sus cadenas y otros tipos de daño. Las RNOS (NO , NO_2 y peroxinitrito) producen efectos similares. (Reproducida de Smith C, Marks AD, Lieberman MA, eds. “Bioquímica Básica de Marks. Un enfoque clínico”. 2ª ed. McGraw-Hill Interamericana de España, S.A., Madrid).

Las especies reactivas de oxígeno (ROS) son pues, radicales libres producidos en sistemas biológicos y que participan en muchas enfermedades degenerativas neurológicas tales como la enfermedad de Alzheimer²⁹⁸, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, así como en disfunciones cerebrales por lesión o envejecimiento²⁹⁹⁻³⁰⁴.

Existen diversos estudios que enfatizan la importancia de las ROS en el dolor neuropático³⁰⁵⁻³¹⁵. Hay múltiples fuentes de producción de ROS en el tejido nervioso. Por ejemplo, diversas reacciones enzimáticas normales producen ROS, y la mayor fuente de ROS intracelular es su producción desde la mitocondria^{316,317}. Normalmente, las ROS intracelulares son beneficiosas para protegerse de la invasión de patógenos, y sus niveles son precisamente controlados por varias actividades enzimáticas. Sin embargo, en condiciones patológicas, los niveles de ROS aumentan, debido a un aumento de producción o a una eliminación deteriorada, y ello causa daño celular citoplasmático, disfunción celular reaccionando con lípidos, proteínas, hidratos de carbono y DNA, e incluso muerte celular (figura 23). Por lo tanto, la eliminación de las ROS excesivas es importante para la restauración de las condiciones normales³⁰⁵.

Las células se protegen a sí mismas contra el daño de las ROS y otros radicales mediante procesos de reparación, compartimentación de la producción de radicales libres (figura 24), enzimas de defensa y antioxidantes endógenos y exógenos (atrapadores de radicales libres)²⁹⁷.

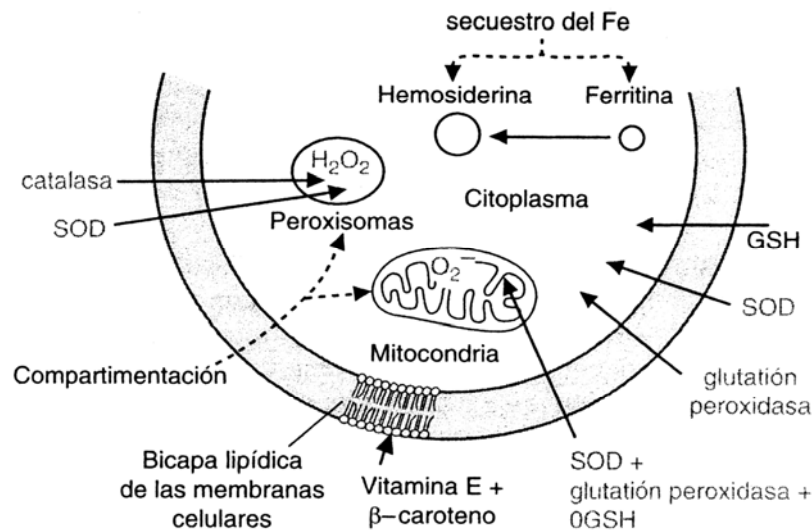


Figura 24. Compartimentación de los radicales libres. Varias defensas contra las ROS se encuentran confinadas en diferentes compartimentos subcelulares de la célula. La localización de las enzimas de defensa contra los radicales libres se adapta al tipo y cantidad de ROS generadas en cada compartimento subcelular. Las actividades más altas de estas enzimas se encuentran en el hígado, la glándula suprarrenal y el riñón, en donde existen grandes cantidades de peroxisomas y mitocondrias, y las enzimas del citocromo P450 se encuentran en abundancia en el retículo endoplásmico liso. Las enzimas superóxido dismutasa (SOD) y glutatión peroxidasa están presentes como isoenzimas en diferentes compartimentos. Otra forma de compartimentación implica el secuestro del Fe, el cual se almacena como Fe movilizable en la ferritina. El exceso de Fe se almacena como Fe no movilizable en depósitos de hemoderina. El glutatión (GSH) es un antioxidante no enzimático. (Reproducida de Smith C, Marks AD, Lieberman MA, eds. “*Bioquímica Básica de Marks. Un enfoque clínico*”. 2ª ed. McGraw-Hill Interamericana de España, S.A., Madrid).

Enzimas atrapadoras antioxidantes

La defensa enzimática frente a las ROS, incluye la superóxido dismutasa (SOD), la catalasa y la glutatión peroxidasa.

1. Superóxido dismutasa.

La conversión del anión superóxido en peróxido de hidrógeno y O₂ (dismutación) por la SOD con frecuencia se conoce como la defensa primaria contra la agresión oxidativa, puesto que el superóxido es un potente iniciador de reacciones en cadena (figura 25). Existen tres formas isoenzimáticas de la SOD, una forma con Cu⁺-

Zn^{2+} en el citosol, una con Mn^{2+} en la mitocondria y una tercera con Cu^+ - Zn^{2+} en el medio extracelular²⁹⁷.

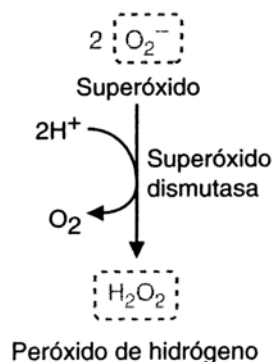


Figura 25. Acción de la superóxido dismutasa. Convierte el superóxido en peróxido de hidrógeno. (Reproducida de Smith C, Marks AD, Lieberman MA, eds. “*Bioquímica Básica de Marks. Un enfoque clínico*”. 2ª ed. McGraw-Hill Interamericana de España, S.A., Madrid).

2. Catalasa.

Una vez que se ha formado peróxido de hidrógeno, éste debe reducirse a agua con el fin de evitar la formación del radical hidroxilo en la reacción de Fenton o en las reacciones de Haber-Weiss (ver figura 21). Una de las enzimas capaces de reducir el peróxido de hidrógeno es la catalasa (figura 26). Esta enzima se encuentra principalmente en los peroxisomas y en menor proporción en el citosol y en la fracción microsómica celular. Las actividades más altas se localizan en los tejidos con gran cantidad de peroxisomas (riñón e hígado). En las células del sistema inmunitario, la catalasa protege a la célula de su propio estallido respiratorio²⁹⁷.

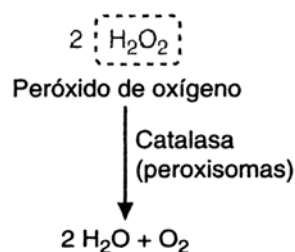


Figura 26. La catalasa reduce el peróxido de hidrógeno. (Reproducida de Smith C, Marks AD, Lieberman MA, eds. “*Bioquímica Básica de Marks. Un enfoque clínico*”. 2ª ed. McGraw-Hill Interamericana de España, S.A., Madrid).

3. Glutación peroxidasa y glutación reductasa.

El glutación (γ -glutaminilcisteinilglicina) es uno de los instrumentos principales que tiene el organismo para protegerse del daño oxidativo. Es un tripéptido compuesto por glutamato, cisteína y glicina, con el grupo amina de la cisteína unido mediante enlace peptídico al carboxilo γ del glutamato (figura 27). En las reacciones catalizadas por las glutación peroxidadas, los grupos reactivos sulfhidrilo reducen el peróxido de hidrógeno a agua y los peróxidos lipídicos a alcoholes no tóxicos. En estas reacciones, se oxidan dos moléculas de glutación, originándose una única molécula, el glutación disulfuro. Las glutación peroxidadas existen como una familia de enzimas con selenio que poseen algunas diferencias en propiedades y localizaciones titulares. En las células, se encuentran principalmente en el citosol y las mitocondrias y son los instrumentos principales de la eliminación del H_2O_2 producido fuera de los peroxisomas. Son la causa de nuestras necesidades alimentarias de selenio y explican el efecto protector del selenio en la prevención del daño de los radicales libres²⁹⁷.

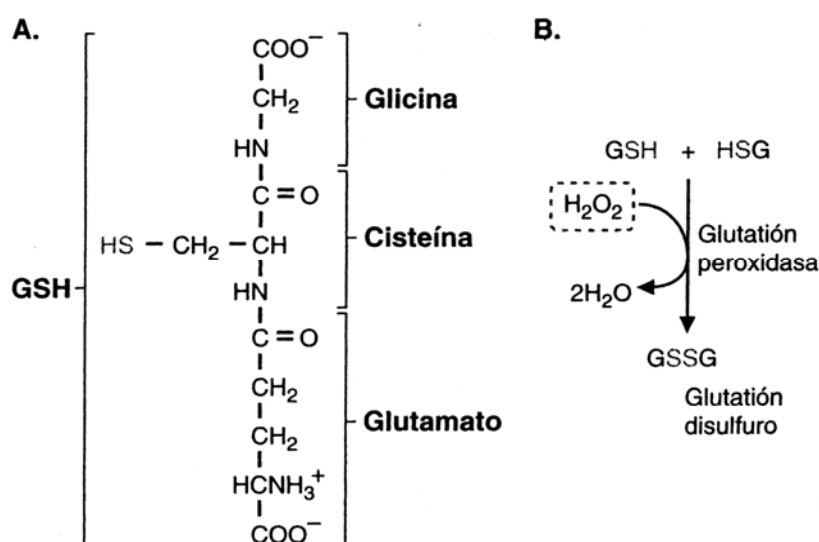


Figura 27. La glutación peroxidasa reduce el peróxido de hidrógeno a agua. **A.** Estructura del glutación. El grupo sulfhidrilo del glutación, que se oxida a disulfuro, se muestra como HS. **B.** La glutación peroxidasa transfiere electrones desde el glutación (GSH) al peróxido de hidrógeno. (Reproducida de Smith C, Marks AD, Lieberman MA, eds. "Bioquímica Básica de Marks. Un enfoque clínico". 2ª ed. McGraw-Hill Interamericana de España, S.A., Madrid).

Tras la formación del glutatión oxidado (GSSG), éste debe reducirse de nuevo a la forma sulfhidrilo por la glutatión reductasa, mediante un ciclo redox (figura 28). La glutatión reductasa cataliza la transferencia de electrones desde el NADPH al enlace disulfuro del GSSG. El NADPH es entonces esencial para la protección frente al daño de los radicales libres. La fuente mayoritaria de NADPH utilizado en esta reacción es la ruta de las pentosas fosfato²⁹⁷.

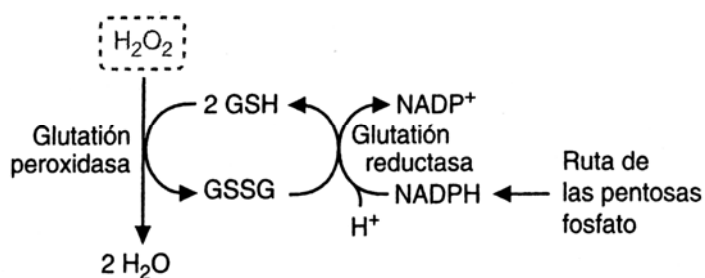


Figura 28. Ciclo redox del glutatión. La glutatión reductasa genera glutatión (la ROS está enmarcada). (Reproducida de Smith C, Marks AD, Lieberman MA, eds. “*Bioquímica Básica de Marks. Un enfoque clínico*”. 2ª ed. McGraw-Hill Interamericana de España, S.A., Madrid).

Antioxidantes no enzimáticos (atrapadores de radicales libres)

Los atrapadores de radicales libres convierten a éstos en formas no tóxicas mediante reacciones no enzimáticas. La mayoría de estos atrapadores son antioxidantes, compuestos que neutralizan a los radicales libres cediéndoles un átomo de hidrógeno, con su correspondiente electrón; por tanto, reducen los radicales libres y ellos se oxidan en el transcurso de la reacción. Los atrapadores de radicales libres de la dieta (como la vitamina E, el ácido ascórbico, los carotenoides y los flavonoides) y los que se producen de forma endógena (como el urato y la melatonina) tienen como característica estructural común, la existencia de un sistema de dobles enlaces conjugados, que puede ser un anillo aromático²⁹⁷.

1. Vitamina E.

La vitamina E (α -tocoferol), el antioxidante más ampliamente distribuido en la naturaleza, es una vitamina liposoluble que actúa principalmente como protección

contra la peroxidación lipídica en las membranas. La vitamina E engloba múltiples tocoferoles que difieren en su patrón de metilación. Entre ellos, α -tocoferol es el antioxidante más potente y que está presente en nuestra alimentación en concentraciones más altas. Cuando la vitamina E dona un electrón a un radical peroxilipídico, se convierte en una forma de radical libre, que se encuentra estabilizada por resonancia. Si esta forma de radical libre actuara como prooxidante, y extrajera un electrón de un lípido poliinsaturado, estaría oxidando dicho lípido y entonces propagaría la reacción en cadena de radicales libres. La química de la vitamina E es tal que tiene una mayor tendencia a donar un segundo electrón e ir entonces a su forma totalmente oxidada²⁹⁷.

2. Ácido ascórbico.

Aunque el ascorbato (vitamina C) es una coenzima de oxidación-reducción que funciona en la síntesis del colágeno y otras reacciones, también participa en la defensa frente a los radicales libres. El ascorbato reducido puede regenerar la forma reducida de la vitamina E donándole electrones en un ciclo redox. El ascorbato es hidrosoluble y circula libre en el torrente circulatorio y en los líquidos extracelulares, desde donde puede acceder a la vitamina E liposoluble, presente en las membranas y en las partículas de lipoproteínas²⁹⁷.

3. Carotenoides.

El término carotenoide se aplica al β -caroteno (el precursor de la vitamina A) y a los compuestos similares entre los que se encuentran los carotenoides maculares, zeaxantina y luteína. Los carotenoides pueden tener efectos antioxidantes y también apantallar el singlete de O₂ (el singlete de oxígeno es una especie de oxígeno muy reactiva en la que no hay electrones desapareados en los orbitales externos, sino un orbital que se encuentra completamente vacío). Existe una correlación entre las alimentaciones con abundantes frutas y verduras, y beneficios en la salud, que ha llevado a la hipótesis de que los carotenoides podrían disminuir la progresión del cáncer, la arteriosclerosis y otras enfermedades degenerativas, actuando como antioxidantes que rompen cadenas. Existen también estudios epidemiológicos que

relacionan la ingestión de luteína y de zeaxantina con una menor incidencia de degeneración macular relacionada con la edad²⁹⁷.

4. Flavonoides.

Los flavonoides son un grupo de compuestos similares estructuralmente, que contienen dos anillos aromáticos separados espacialmente, que se encuentran en el vino tinto, el té verde, el chocolate y otros alimentos vegetales. Se cree que contribuyen de muy distintas maneras a nuestras defensas contra los radicales libres. Algunos flavonoides inhiben enzimas responsables de la producción del anión superóxido, como la xantina oxidasa. Otros quelan de forma eficaz el Fe y el Cu, haciendo imposible que estos metales participen en la reacción de Fenton. Pueden también actuar como atrapadores de radicales libres donando electrones a los radicales superóxido y peroxilipídicos, o estabilizar radicales libres acomplejándose a ellos. Es difícil establecer lo que contribuyen los flavonoides a nuestro sistema de defensa contra los radicales libres; a pesar de ello, consumimos generalmente grandes cantidades de flavonoides (aproximadamente 800 mg/día) y existen pruebas de que contribuyen al mantenimiento de la vitamina E como antioxidante²⁹⁷.

5. Antioxidantes endógenos.

Muchos compuestos que se sintetizan de forma endógena para otras funciones, también actúan de forma no enzimática como antioxidantes de radicales libres. El *ácido úrico* se origina de la degradación de las purinas, y se libera a los líquidos extracelulares, incluyendo la sangre, la saliva y el líquido que recubre los pulmones. Junto a otras proteínas tiólicas es, en gran parte, responsable de la capacidad del plasma para atrapar radicales libres, y es importante en las vías aéreas superiores, en donde existen pocos antioxidantes diferentes. Puede eliminar directamente radicales hidroxilos, oxidantes oxihemo, formados por la reacción de la hemoglobina y radicales peroxi, y a los propios radicales peroxi. Actuando como atrapador de radicales libres, el ácido úrico origina una serie de productos de oxidación que serán posteriormente excretados.

La *melatonina*, secretada por la glándula pineal, es una neurohormona que participa en la regulación de nuestros ritmos circadianos, la transducción de señales de luz y oscuridad, y la inducción de sueño. Además, actúa como un atrapador no enzimático de radicales libres que dona un electrón (en forma de hidrógeno) para “neutralizar” los radicales libres. Su eficacia está relacionada tanto con su carencia de actividad prooxidante, como con su naturaleza hidrofílica/hidrofóbica, que le permite pasar a través de las membranas y la barrera hematoencefálica²⁹⁷.

A pesar de los muchos trabajos sobre ROS, existen pocos estudios que muestren su implicación en el dolor crónico. En modelos de dolor neuropático, por lesión con constricción crónica en ratas, la hiperalgesia al calor era reducida mediante la inyección sistémica de sustancias antioxidantes^{318,319}.

El estudio de Kim et al.³⁰⁵ muestra que las ROS juegan un papel importante en el modelo de dolor neuropático mediante la ligadura del nervio espinal en ratas, y para ello utilizan diversas sustancias antioxidantes, las cuales son potentes sustancias “atrapadoras” de las ROS. Entre estas sustancias antioxidantes se encuentran, phenyl-N-tert-butyl nitron (PBN)³²⁰, 5,5-dimethylpyrroline-N-oxide (DMPO), nitrosobenzene (NBZ). Estas sustancias antioxidantes no son específicas y ellas “limpian” todos los tipos de ROS indiscriminadamente, incluyendo superóxidos, radicales hidroxilo y peroxinitritos; y mejoran los signos de alodinia mecánica, de manera dosis dependiente, en dicho modelo. Además, basándose en tests de postura y de reflejos de enderezamiento, estos compuestos antioxidantes no tienen propiedades sedativas ni anestésicas para las dosis utilizadas, con lo cual, los cambios de comportamiento en los animales son interpretados como analgesia. Este estudio demuestra, que la administración sistémica de PBN y DMPO tiene el mayor efecto analgésico, seguida de su administración intratecal, y con menor efecto por vía intracerebroventricular. Inyecciones sistémicas repetidas, no desarrollan tolerancia ni pérdida de potencia analgésica. Parece ser, que tanto el PBN como el DMPO, atraviesan la barrera hematoencefálica (menos el DMPO por su estructura polarizada) y ejercen su principal acción a nivel espinal.

El estudio de Naik et al.³¹² investiga el papel de las ROS y del stress oxidativo en un modelo animal de dolor neuropático, inducido por constricción crónica del nervio

ciático en ratas, y el efecto de la administración intraperitoneal de *N*-acetilcisteína, por su acción en el mantenimiento de los niveles de glutatión. Utilizan tests conductales nociceptivos mediante estímulos mecánicos y térmicos, para valorar los efectos de la *N*-acetilcisteína; junto a la valoración de la actividad enzimática antioxidante a través de la estimación de peroxidación lipídica (mediante los niveles de malondialdehído), y de los niveles de glutatión reducido, superóxido dismutasa y catalasa. En los nervios ciáticos lesionados por constricción crónica, los niveles de malondialdehído estaban significativamente aumentados comparados a los no afectados, el glutatión reducido estaba inhibido, la cantidad de superóxido dismutasa significativamente aumentada, mientras que la actividad de la catalasa no difería con los nervios no lesionados. Además, el tratamiento con *N*-acetilcisteína atenuó significativamente los efectos de la hiperalgesia en los animales con lesión nerviosa por constricción crónica, sugiriendo que dicho fármaco puede ser un potencial candidato para el tratamiento del dolor neuropático.

Otro estudio de Kim et al.³¹³ investiga la eficacia analgésica de la vitamina E en un modelo de dolor neuropático en ratas, mediante la ligadura del nervio espinal. Los efectos de la vitamina E fueron investigados utilizando tests conductales en los animales, estudios electrofisiológicos en las neuronas del asta dorsal y estudios inmunohistoquímicos mediante la determinación de los niveles de fosforilación de la subunidad 1 del receptor NMDA (pNR1) en el asta dorsal espinal. Los resultados mostraron que la vitamina E, bien con una simple inyección sistémica a altas dosis o bien con inyecciones sistémicas repetidas diariamente a bajas dosis, producía analgesia en los animales con dolor neuropático. La vitamina E también era efectiva por inyección intratecal, sugiriendo la importancia de sus mecanismos espinales para reducir la sensibilización central en el dolor neuropático. En las neuronas del asta dorsal, la vitamina E disminuyó las respuestas evocadas a estímulos mecánicos, así como el tamaño de sus campos receptivos. Además, los niveles de pNR1 en las ratas con lesión neuropática fueron disminuidos mediante la inyección de vitamina E. Estos datos sugieren que un mecanismo importante del efecto analgésico inducido por la vitamina E, es a través de una reducción de la sensibilización central.

4. SINDROMES DE DOLOR REGIONAL COMPLEJO

4.1. INTRODUCCIÓN Y PERSPECTIVA HISTÓRICA

Entre todos los síndromes de dolor crónico, quizá los que más desconciertan al paciente, al clínico y científico, sean los *síndromes de dolor regional complejo* (“*complex regional pain syndromes*”, *CRPS*), conocidos hasta ahora como *distrofia simpática refleja* (*RSD*) y *causalgia*.

La nomenclatura actual, síndrome de dolor regional complejo de tipo I (distrofia simpática refleja) y síndrome de dolor regional complejo de tipo II (causalgia), data de 1994, cuando fue publicada en la 2ª edición del Grupo de Trabajo en Taxonomía de la International Association for the Study of Pain (IASP)¹¹. En la actualidad el síndrome de dolor regional complejo de tipo I es el que centra principalmente la atención de los clínicos e investigadores, cuando inicialmente lo era el tipo II (causalgia), por la dificultad que existe para consensuar sus mecanismos fisiopatológicos, definir los criterios diagnósticos y especificar los tratamientos eficaces. Esta dificultad ha generado una gran controversia en el mundo científico en los últimos años³²¹.

El término *causalgia* fue utilizado por primera vez por Silas Weir Mitchell en su monografía de 1867, *United States Sanitary Commission Memoirs*³²², y también describió los cambios circunscritos de la piel, como “piel brillante” e incrementos de la temperatura cutánea³²³. En 1920, el comité de lesiones neurales del British Medical Research Council definió el dolor causálgico como un dolor espontáneo, ardoroso y caliente, intenso, difuso, persistente, pero propenso a exacerbaciones; desencadenado por estímulos que no necesariamente producen un efecto físico en la extremidad, y tendiente a provocar cambios profundos en la salud psíquica del paciente³²⁴.

Evans³²⁵ fue el primero en utilizar el término *distrofia simpática refleja* (*RSD*) en 1946, para referirse a un grupo de personas con dolor y cambios cutáneos crónicos. Todos esos cuadros reflejaban la presencia de un complejo sintomático similar, caracterizado por dolor, cambios cutáneos vasomotores, deficiencias funcionales y cambios tróficos, que ocurrían a menudo, después de un traumatismo musculoesquelético.

Bonica³ sugirió que “todos estos trastornos deberían considerarse dentro del término genérico *distrofia simpática refleja*”. A pesar de que Bonica intentó que el término global de RSD sirviera para coordinar y cristalizar nuevas ideas en cuanto al tema general, en las décadas posteriores persistió la confusión porque clínicos e investigadores, no aceptaron de forma unánime, algún criterio diagnóstico particular. Esta falta de consenso, y la confusión sobre los criterios diagnósticos de RSD y causalgia, retardaron la investigación clínica³²⁶.

En 1993 se reunió un grupo de expertos en medicina del dolor (Special Consensus Workshop of the IASP) con la finalidad precisa de revalorar los síndromes clínicos de RSD y causalgia, y se decidió rebautizar estos síndromes con la denominación de “síndromes de dolor regional complejo”³²⁷. El comité de clasificación de la IASP aceptó en 1993 los criterios diagnósticos de CRPS y los publicó en 1994¹¹. Se pensaba que constituirían un punto de partida, y no un planteamiento definitivo e irreversible, de manera que debían evolucionar y modificarse después de obtener resultados de estudios de validación hechos de manera científica, algo que no se había hecho con los términos RSD y causalgia. A diferencia de los criterios antiguos de una y otra entidades, los criterios diagnósticos del CRPS son totalmente clínicos³²⁸.

El grupo de consenso dividió los trastornos con base en el tipo de lesión que al parecer había desencadenado el problema: el tipo I después de una lesión de partes blandas, cuadro similar a RSD; mientras que el tipo II después de una lesión perfectamente definida de un nervio, situación similar a la causalgia. Por lo demás, los tipos I y II son idénticos, ya que tienen exactamente los mismos signos y síntomas diagnósticos; sin embargo, no se han identificado los distintos fenómenos fisiopatológicos que surgen después del traumatismo respectivo y que culminan en el CRPS I o II. Asimismo, en ocasiones no es posible afirmar si el CRPS ocurrió después de lesión de un nervio, partes blandas o ambos tejidos, como en el caso del CRPS que se presenta luego de una operación de túnel carpiano³²⁸.

4.2. DEFINICIÓN Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Los síndromes de dolor regional complejo se caracterizan por la presencia de síntomas sensoriales, autónomos y motores precedidos habitualmente de una lesión o inmovilización, con un curso clínico, en el caso del tipo I, desproporcionado con respecto a la lesión inicial, tanto en intensidad de los síntomas como en su duración. La distribución de los hallazgos anómalos es regional, predominantemente en la parte distal de las extremidades, y según la definición de la IASP, no necesariamente circunscrita al territorio de inervación de un nervio periférico.

Síndrome de dolor regional complejo tipo I

Deben cumplirse los criterios 2 y 4 para poder diagnosticar el cuadro:

- 1) Presencia de un hecho nocivo desencadenante o una causa de inmovilización.
- 2) Dolor continuo, alodinia o hiperalgesia desproporcionados con respecto a la lesión inicial.
- 3) Evidencia en algún momento del curso clínico de edema, cambios en el flujo sanguíneo cutáneo (cambios de color, de temperatura de la piel, con una diferencia mayor de 1.1°C en relación con una zona homóloga del cuerpo) o actividad sudomotora anormal en la región del dolor.
- 4) El diagnóstico queda excluido ante la presencia de alguna afección que pudiera ser la causa de la intensidad del dolor y la disfunción.

En el síndrome de dolor regional complejo de tipo I, los síntomas suelen aparecer durante el primer mes tras el acontecimiento nocivo inicial. Los síntomas y signos pueden extenderse en sentido proximal o involucrar otras extremidades, en ocasiones adoptando distribuciones que se han etiquetado de “neurológicamente imposibles”. Sin embargo, el hecho de que sólo sean necesarios los criterios 2 y 4, plantea la paradoja de que cualquier dolor mantenido sin causa evidente podría ser etiquetado como CRPS de tipo I³²¹.

Síndrome de dolor regional complejo tipo II

Deben cumplirse los tres criterios para poder diagnosticar el cuadro:

- 1) Presencia de dolor continuo, alodinia o hiperalgesia incesantes tras una lesión de un nervio, no limitadas obligatoriamente a la distribución del cordón lesionado.
- 2) Evidencia en algún momento del curso clínico de manifestaciones de edema, cambios en el flujo sanguíneo cutáneo (cambios de color, o de temperatura cutánea mayor de 1.1°C) o actividad sudomotora anormal en el área de dolor.
- 3) El diagnóstico queda excluido ante la presencia de alguna afección que pudiera ser la causa de la intensidad del dolor y la disfunción.

En el síndrome de dolor regional complejo de tipo II, los síntomas suelen aparecer inmediatamente tras la lesión del nervio, aunque pueden hacerlo también con posterioridad. Pueden extenderse en sentido proximal, aunque es muy infrecuente que lleguen a involucrar otras extremidades o adopten una distribución “en cuadrante”, a diferencia del CRPS de tipo I. De hecho, cualquier lesión de nervio periférico con dolor, hiperalgesia o alodinia y cambios tróficos, podría ser un CRPS de tipo II ³²¹.

Los criterios de CRPS son flexibles y fueron planteados en un intento de que se realizaran estudios de validación y, de este modo, se perfeccionaran. Desde sus comienzos, se han hecho críticas a los mismos, y algunos autores han dicho que son demasiado vagos y que permiten, tal vez, el diagnóstico excesivo del síndrome; es decir, se aplicaba el diagnóstico cuando no correspondía, y además los síntomas señalados por los pacientes eran útiles, sin necesidad de signos físicos confirmatorios^{326,328,329}.

El estudio de Harden et al.³³⁰, que incluía enfermos que cumplieron con los criterios de la IASP respecto al CRPS, analizó los signos y síntomas en cuanto a validez interna, y plantearon las siguientes consideraciones como primera revisión de los criterios relacionados con el síndrome: a) había que eliminar el criterio 1 (presencia de un hecho desencadenante); b) la presencia de síntomas y signos debía dividirse en los

criterios necesarios y particulares; c) los pacientes debían mostrar por lo menos dos de los *síntomas* siguientes: sensoriales (hiperestesia); vasomotores (temperatura, anormalidades del color de la piel o ambos); sudomotores/equilibrio de líquidos (edema, anormalidades de la sudoración o ambos), y motores (disminución del movimiento, debilidad, temblor, “desatención” o todos estos elementos); d) los enfermos debían mostrar por lo menos dos de los *signos* siguientes: sensoriales (alodinia, hiperalgesia o ambas); vasomotores (temperatura objetiva, anormalidades del color de la piel o ambas); sudomotores/equilibrio de líquidos (edema objetivo, anormalidades de la sudoración o ambos), y motores (disminución objetiva del movimiento, debilidad, temblor, “desatención” o todos ellos). A medida que la controversia continúe, se necesitará evaluar y validar estos criterios de CRPS recomendados³²⁸.

4.3. DOLOR PERPETUADO POR MECANISMOS SIMPÁTICOS

Los clínicos utilizan a menudo el término de dolor perpetuado por mecanismos simpáticos o “dolor mantenido por el simpático” (“*sympathetically maintained pain*”, *SMP*), para describir a personas que tienen el síndrome de dolor regional complejo (CRPS). Sin embargo, con gran frecuencia, se utiliza el término en forma incorrecta. El dolor mantenido por el simpático, se define como “dolor perpetuado por la inervación eferente simpática o por catecolaminas circulantes”³²⁷. Por consiguiente, el dolor mantenido por el simpático no es un diagnóstico clínico, sino un supuesto mecanismo del dolor. No se puede utilizar indistintamente SMP y CRPS, ya que el primero denota un mecanismo de dolor, y el segundo sería un diagnóstico clínico. Las personas con síndrome de dolor regional complejo pueden tener o no SMP. De hecho, se piensa que la mayoría de quienes tienen el CRPS no tienen SMP, sino más bien un dolor que es independiente de los mecanismos simpáticos.

Junto con la nueva nomenclatura y definición de los síndromes de dolor regional complejo de tipos I y II, se redefine el conocido “dolor mantenido por el simpático” como cualquier dolor aliviado por un procedimiento específicamente simpaticolítico, sin que ello implique necesariamente un mecanismo fisiopatológico de origen simpático en la producción del dolor. Con ello se busca desligar la activación del sistema

simpático de la propia etiopatogenia del dolor, considerándolo como un epifenómeno secundario al verdadero mecanismo fisiopatológico subyacente. Se comenta también la posibilidad de que un paciente presente un componente de dolor dependiente del simpático y otro componente doloroso diferente, independiente de la actividad simpática, es decir, que no mejoraría con procedimientos simpaticolíticos.

Como este tipo de dolor se define por la eficacia de una intervención, el punto clave en el dolor mantenido por el simpático reside en si los procedimientos simpaticolíticos, que históricamente se han considerado que ejercen un efecto analgésico, lo tienen realmente³²¹.

Por tanto, el individuo con CRPS que señala alivio de su dolor después de un bloqueo simpático, según la definición actual, tiene SMP. Sin embargo, no se sabe si dicho dolor es generado por una hiperactividad anómala del sistema simpático regional, que inerva el área corporal con CRPS^{328, 331, 332}.

4.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Ningún estudio prospectivo con un diseño satisfactorio, ha conseguido dilucidar los aspectos epidemiológicos del síndrome complejo regional complejo, en la población general civil. Algunas investigaciones que han aportado datos epidemiológicos, padecen de sesgo o error sistemático de selección y por ello resulta imposible generalizarlos a la población de CRPS en su totalidad³²⁸.

Edad

Un estudio prospectivo de individuos con distrofia simpática refleja (RSD) en los Países Bajos señaló una mediana de edad de 45 años (rango de 4 a 84 años), con duración media de 405 días (rango desde días a 20 años)³³³. Otro estudio en Estados Unidos, indicó una media de edad de 42 años (rango de 18 a 71 años) y una media de 30 meses de duración de los síntomas de CRPS, antes de su evaluación en el centro de dolor³³⁴.

Sexo

El estudio en los Países Bajos detectó una proporción entre mujeres y hombres de 3:1 respectivamente³³³; mientras en el estudio de las clínicas americanas, la proporción era de 2.3: 1³³⁴.

Localización

En casi todos los enfermos el CRPS afecta un solo miembro, con una frecuencia casi igual de afección de miembros escapulares que de pélvicos; y tanto en la mitad izquierda como en la derecha. En un 11 a 16 % de los pacientes el ataque a los miembros es bilateral^{334,335}.

Lesión desencadenante

El gran estudio prospectivo en los Países Bajos indicó que 65% de los casos ocurrieron después de traumatismos, por lo común una fractura; 19% después de una operación; 2 % después de un cuadro inflamatorio y 4 % después de otros agentes desencadenantes como una inyección o una venoclisis³³³. En el estudio americano 77% de los pacientes habían identificado un hecho anterior que culminó en el CRPS: 29% una distensión o esguince; 24% una operación reciente, y 11% una contusión o aplastamiento³³⁴. También, se ha señalado que la lesión directa de estructuras del SNC constituye una causa desencadenante de RSD, incluidas lesiones medulares³³⁶ y encefálicas³³⁷.

Problemas de compensación legal y laboral

Casi todos los casos de CRPS suceden con posterioridad a una lesión traumática, siendo razonable prever que existan demandas por lesiones ocurridas en el trabajo, y otros problemas legales que pueden generar litigio, como demandas de compensación laboral por su CRPS³³⁴.

Factores de riesgo

No se han identificado factores definitivos de riesgo que predispongan a las personas a presentar CRPS. Entre los factores propuestos destacan: la inmovilización

prolongada de la extremidad lesionada y el desuso^{334,338}; el tabaquismo^{339,340}; la predisposición genética³⁴¹ y factores psicológicos³⁴²⁻³⁴⁴.

4.5. ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS

Muchos de los investigadores del síndrome de dolor regional complejo han postulado posibles mecanismos fisiopatológicos responsables; entre ellos destacan:

Respuesta de restauración aberrante

Después de una lesión hística, el organismo reacciona en forma tal, que estimula la curación, evita complicaciones y así asegura su supervivencia. Se ha planteado que el CRPS es causado por una respuesta de curación o restauración aberrante que incluye inflamación y “resguardo”, intensificados y persistentes³²⁸.

Reacción inflamatoria intensificada

En el CRPS se identifican manifestaciones como rubor, calor, dolor, tumefacción y disfunción, que son los signos y síntomas clásicos de la reacción inflamatoria. Como parte de la reacción inflamatoria normal, la zona de dolor, sensibilidad y dolor al tacto en la piel, se propaga a regiones vecinas después de una lesión corporal; se piensa que esta diseminación del dolor es causada por la *hiperalgesia secundaria*, alteraciones del sistema nervioso central, que son consecuencia de los impulsos ectópicos anormales que llegan de la periferia. Dichos cambios en el SNC implican a los receptores NMDA, sustancia P, CGRP y óxido nítrico³⁴⁵. Por consiguiente, muchos de los signos y síntomas definitorios CRPS pueden corresponder a una reacción inflamatoria normal producida por la lesión, aunque ceden de manera espontánea semanas después de la misma; sin embargo, en el paciente con CRPS tales manifestaciones persisten e incluso evolucionan de una forma al parecer inexplicable, reforzando el concepto de una reacción inflamatoria regional excesiva^{333,346,347}.

Los mediadores de la inflamación en el CRPS incluyen las clásicas citocinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-6, y TNF α), las cuales aparecen elevadas en sangre, líquido espinal y edemas de pacientes con este síndrome. Adicionalmente, los neuropéptidos

tales como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina y la sustancia P, contribuyen a la vasodilatación, eritema prolongado y extravasación plasmática. La sustancia P también estimula otras respuestas inmunológicas y media la sensibilización central. Los mediadores inflamatorios pueden inducir sensibilización prolongada de los nociceptores periféricos y, además, el aumento de citocinas y del factor de crecimiento nervioso en las neuronas aferentes primarias, facilita una mayor liberación de neuropéptidos inflamatorios. Junto a estos marcadores inflamatorios, los pacientes con CRPS también tienen niveles elevados de catecolaminas sistémicas mientras pueden estar disminuidos a nivel local. Las catecolaminas son las responsables de la hiperactividad simpática y bajo ciertas circunstancias, inducir respuestas proinflamatorias mediadas a través de la interacción con α -receptores expresados en las células inmunitarias^{348,349}.

El reciente estudio de Mos et al.³⁴⁸ destaca la asociación existente entre los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) y el síndrome de dolor regional complejo, a través de estos mecanismos inflamatorios. Algunos de los mediadores que están elevados en los pacientes con CRPS, también actúan en los mecanismos de acción de los fármacos antihipertensivos. En particular, los IECAs pueden bloquear la degradación de la sustancia P y bradiquinina, causando acumulación de estos péptidos e incrementando el riesgo de inicio de un CRPS. Por otro lado, los β -bloqueantes atenúan los efectos que son mediados por las catecolaminas y pueden disminuir los síntomas de los pacientes con CRPS.

Desuso protector

El organismo después de un acontecimiento nocivo, protege y resguarda la porción lesionada para llevar a nivel óptimo su curación y evitar una nueva lesión. Con la recuperación normal, el organismo poco a poco intensifica el empleo de la región afectada, hasta el restablecimiento total y final. Sin embargo, el individuo con CRPS sigue protegiendo y “resguardando” el miembro lesionado y doloroso, bien debido al tratamiento médico (como la inmovilización por yesos), bien al desuso voluntario por miedo a que se exacerbe el dolor, o bien debido a algún síndrome neurológico similar al de “desatención” o “abandono” de la parte afectada.

También se ha considerado una hipótesis según la cual, los pacientes con CRPS pierden la percepción consciente de sus extremidades afectadas, existiendo un cuadro similar al abandono neurológico³⁵⁰. Ellos afirman que necesitan tener atención absoluta, psíquica y visual para activar y mover eficazmente el miembro con CRPS. Este abandono pudiera deberse a cambios neuroplásticos en el encéfalo que quizás abarquen al sistema nervioso autónomo central³²⁸.

Sistema nervioso simpático disfuncional

Se ha enseñado de forma clásica que la distrofia simpática refleja y la causalgia son causadas por hiperactividad del sistema nervioso simpático; sin embargo, gran parte de las pruebas científicas y clínicas descalifican tal consideración³.

Según algunas hipótesis, la afección del sistema nervioso autónomo ocurre a través de un mecanismo de sensibilidad adrenérgica que actúa en el sistema nervioso periférico, médula espinal o en ambos sitios. Varios autores consideran que la regulación aumentada de adrenorreceptores alfa-1 en aferencias nociceptivas origina dolor y SMP³⁵¹. Otro dato fue la observación de que la adrenalina introducida en forma local empeoraba el dolor en personas con RSD³⁵².

Se ha considerado que normalmente después de lesionar una extremidad, aumenta la modulación de opioides endógenos en los ganglios simpáticos regionales, para evitar la actividad excesiva del sistema autónomo en dicha zona; sin embargo, en las personas con RSD esta modulación local por opioides no se produce y resulta un cuadro clínico con “rasgos autonómicos de abstinencia de opioides” (dolor, mayor actividad pilomotora, sudación excesiva e inestabilidad vascular) en la extremidad afectada, cuadro que es perpetuado por el desuso de dicha zona³⁵³.

Disfunción mioaponeurótica

Algunos estudios han corroborado disfunción mioaponeurótica notable en muchos sujetos con CRPS. Evans destacó la frecuencia elevada de calambres y espasmos musculares en personas con RSD³²⁵. Asimismo, Livingston consideraba que el espasmo muscular excesivo originaba hipoxia y algunos metabolitos anormales, que se sumaban a la patogenia de los síntomas³⁵⁴. En una investigación prospectiva se

observó disfunción mioaponeurótica en músculos proximales, donde la palpación de puntos “gatillo” empeoraba el dolor y otros síntomas del CRPS en la región afectada (261). La experiencia clínica sugiere que si aparece este cuadro, el dolor y los síntomas mejoran, sólo si muestran resolución los puntos “gatillo” mioaponeuróticos³²⁸.

Anormalidades del SNC

La lesión o disfunción de nervios periféricos y partes blandas que originan el CRPS, también puede abarcar procesos anormales en la médula espinal y en el encéfalo. No se han identificado los sitios exactos que ocasionan el dolor y otros signos y síntomas del CRPS, y lo perpetúan. Los impulsos anormales en la médula espinal surgen en circuitos de autoperpetuación dentro del asta dorsal, por las terminaciones de nervios periféricos, que al final afectan a otros sistemas neuronales (incluidas las neuronas del asta motora), todo lo cual ocasiona actividad muscular anormal y espasmo³²⁸.

Otros estudios, señalan la posible participación del encéfalo, como la aparición de RSD después de una lesión cerebral, y la distribución anatómica y diseminación de los síntomas y signos del CRPS³⁵⁶. El sistema autónomo central, en teoría, podría vincular el cuadro clínico complejo del CRPS, que incluiría dolor, cambios vasomotores, alteraciones sudomotoras y anomalías motoras³⁵⁰.

Conclusión fisiopatológica

Puede ser que como sustrato básico del cuadro clínico del CRPS, esté un grupo heterogéneo de mecanismos fisiopatológicos que incluyan disfunciones de los sistemas nervioso periférico, central y autónomo; disfunción mioaponeurótica y estados psicológicos, que originen un conjunto común de síntomas y signos clínicos. Hay que recordar que cada uno de estos sistemas guarda relación integral con los demás, y no actúan de manera independiente. Así, un paciente puede diferir en la participación global de cada sistema, y en la génesis y perpetuación del conjunto de síntomas y signos del CRPS³²⁸.

4.6. CUADRO CLÍNICO

El CRPS se presenta con una extraordinaria heterogeneidad de síntomas. No todos los pacientes presentan los mismos o sufren cada uno de ellos en el mismo grado. Cuando los criterios diagnósticos se basan en los síntomas autoinformados por el paciente, surgen dudas acerca de su validez; sin embargo, estos se utilizan de manera importante en la evaluación de los enfermos.

Las personas con CRPS, suelen pensar que los profesionales sanitarios no conceden validez a los mismos. Las manifestaciones del síndrome en cuestión son poco comunes, no pueden explicarse ni medirse fácilmente con los conocimientos actuales sobre fenómenos fisiopatológicos, no pueden ser confirmados por estudios de laboratorio, y no mejoran con tratamientos convencionales; por todas estas razones muchos médicos que no conocen en detalle todo lo relativo al CRPS señalan a sus pacientes, de manera directa o indirecta, que el dolor y los síntomas son “imaginarios”, y que los problemas no son orgánicos sino psicógenos. Los planteamientos anteriores anulan cualquier acción terapéutica y empeoran el estado físico y psíquico de la persona. Los pacientes suelen afirmar que la validación de su cuadro sintomático, constituye una de las intervenciones terapéuticas más importantes que reciben^{328,357}.

Los síntomas y signos consisten en dolor espontáneo (urente) o provocado (alodinia, hiperalgesia), asociado en algún momento del curso clínico a edema, cambios en el flujo sanguíneo cutáneo (con posible asimetría en la temperatura y el color de la piel de las extremidades) y actividad sudomotora anómala (hipohidrosis o hiperhidrosis) en la región del dolor, con alteración de la función motora frecuentemente asociada.

Puede llegar a observarse atrofia de la piel, uñas y otros tejidos blandos, alteraciones en el crecimiento del vello, pérdida de la movilidad de articulaciones, debilidad, temblor y, en raras ocasiones, distonía e incluso desmineralización ósea. A menudo se asocian síntomas depresivos. Todo ello conduce a una incapacidad para llevar a cabo las actividades de la vida diaria. El curso clínico es variable, con fluctuaciones en la intensidad de los síntomas.

Los hallazgos de laboratorio muestran una tendencia, también variable, a la asimetría entre la extremidad afectada y la sana en cuanto a temperatura y función sudomotora. Esta gran variabilidad es la razón de que no se haya logrado un consenso en la definición de los estadios de la enfermedad, el alcance de la extensión de los síntomas desde el lugar de la lesión inicial o la historia natural de su continuidad o remisión.

El diagnóstico diferencial debería incluir procesos patológicos locales no reconocidos (fractura, esguince), vasoespasmos traumáticos, celulitis, síndrome de Raynaud, tromboangiitis obliterante y trombosis; y para diagnosticar un CRPS de tipo I hemos de cerciorarnos de haber descartado todas las posibles lesiones nerviosas que lo convertirían en un CRPS de tipo II ³²¹. A continuación detallamos las características más importantes del cuadro sintomático:

Sitio de los síntomas

Los CRPS afectan con mayor frecuencia la porción distal de una extremidad (p.ej., un pie o una mano), si bien se ha dicho que la RSD aparece en otras regiones corporales como la cabeza, la porción proximal de una extremidad y los genitales³⁵⁸.

Diseminación y recidiva

Es un hecho evidente que los síntomas de CRPS pueden diseminarse en sentido proximal o a otras regiones corporales, como la extremidad contralateral, lo cual se ha llamado RSD en espejo. Por ejemplo, sujetos con CRPS en una extremidad escapular, terminan por mostrar dolor en la cintura escapular, en el cuello y a veces cefalalgia irradiada, mientras que la persona con CRPS de extremidad pélvica muestra dolor en glúteos, cadera y espalda baja^{11,358}. Suele haber una cifra de recidiva del 1.8 % por paciente y por año³³⁵. También se observan recidivas en el mismo miembro o en el otro.

Características del dolor

Aunque el dolor urente es la característica clásica, dos estudios independientes han demostrado que tal aseveración no siempre es cierta^{326,330}. Las descripciones más

prevalentes del dolor propuestas por los individuos con CRPS son dolor profundo, cruento, sensible y “caliente”³⁵⁹.

Elementos que desencadenan el dolor

El contacto físico, los cambios en la temperatura en el ambiente y el estrés emocional, empeoran el dolor y los síntomas concomitantes del CRPS^{3,11}.

Edema

La región dolorosa puede tener un edema blando, leve o franco. En ocasiones los enfermos describen una sensación de hinchazón o plétora, sin que existan signos físicos reales de edema³²⁸.

Cambios en la temperatura de la piel

El área afectada puede estar más caliente o fría que la contralateral. Además, en cualquier paciente pueden existir fluctuaciones de caliente a fría en la misma zona, en el transcurso de horas. Cuando las personas afirman sentir cambios térmicos, parecen estar denotando dos cosas distintas: a) la piel de la región corporal con CRPS tiene una diferencia térmica palpable en comparación con la extremidad contralateral, o b) el paciente puede percibir que la región corporal es anormalmente cálida o fría; sin embargo, cuando se toca, tiene la misma temperatura que el otro lado³²⁸.

Cambios del color de la piel

Las alteraciones se han descrito de manera típica como “azuladas”, violeta profundo, pálidas o de color rojo brillante. El color de la piel también puede variar en el mismo paciente con el paso del tiempo. A menudo los enfermos indican que los cambios de color guardan relación con la temperatura de la extremidad: con el frío se presenta un color de piel violeta oscuro, y con la sensación de calor, un color rojizo. También pueden presentar erupciones francas o exfoliación de la piel³²⁸.

Sudación

La descripción clásica incluye sudación profusa, pero puede disminuir o aumentar la cantidad de sudor. A veces los pacientes describen sequedad anormal de la piel en la zona afectada por el CRPS³²⁸.

Disfunción motora

La disfunción motora es común en los pacientes con CRPS³⁶⁰. Cuando se hablaba de RSD, se concedía muy poca importancia a las anomalías motoras³. Sin embargo, otros autores destacaron que la RSD incluye por igual un componente discinético y un cuadro doloroso³⁵³. La disfunción motora era un componente que aparecía casi invariablemente, y 95 % de los enfermos tenían debilidad, 54 % incoordinación muscular, y 49 % temblor. Además, el 15 % de las personas con RSD no mostraron movimiento activo en los estudios de electromiografía normales, y al parecer tuvieron una seudoparálisis de origen neurológico³³³. Otro estudio demostró distonías, debilidad, espasmos, temblores, todos ellos focales, y dificultad para iniciar la movilidad e hipertonia³³⁸.

Los pacientes suelen describir una debilidad imprecisa de la extremidad afectada, a pesar de que los estudios neuromusculares sean normales. A menudo, las personas con CRPS de la mano, se quejan de que se les caen de ella objetos, y los que tienen problemas en los pies, refieren tropezar o tambalearse³²⁸.

Actitudes de resguardo y abandono

La imagen clásica de la persona con CRPS, es la que muestra el miembro escapular apoyado fuertemente contra el pecho, con movimientos espontáneos y voluntarios mínimos. Estos pacientes, resguardan la región corporal afectada, es decir, adoptan una postura de protección y tienden a evitar su uso para no agravar el dolor.

Galer et al.³⁵⁰ sugirieron que la debilidad motora, las posturas anormales y la falta de movimiento espontáneo y voluntario pudieran depender de un síndrome neurológico similar al de desatención o abandono. Es decir, el paciente no utiliza normalmente las extremidades porque su SNC ha “desconectado” la extremidad de la

percepción consciente. Otro estudio indicó incapacidad o dificultad para iniciar movimientos³³⁸, y para algunos pacientes este abandono motor es más incapacitante que el dolor³²⁸.

Dolor mioaponeurótico

Los pacientes con CRPS de extremidades, muestran dolor mioaponeurótico proximal, tanto por el desuso de la extremidad afectada, como por el uso excesivo de otras regiones musculoesqueléticas que compensan esa pérdida funcional. En la evaluación de un paciente con este dolor, al palpar los músculos proximales en busca de puntos “gatillo” o mioalgésicos, además de detectar su presencia, también pueden inducirse síntomas irradiados o secuelas. En ocasiones, los signos de CRPS se manifiestan o empeoran inmediatamente después de la palpación de un punto mioalgésico (por ejemplo, la mano puede mostrar coloración parda oscura anormal y frialdad cuando se palpa un punto mioalgésico en el trapecio).

Aún cuando la lesión inicial esté en una zona distal del miembro, con el tiempo pueden surgir puntos “gatillo” proximales y constituir la fuente primaria de muchos síntomas. Hay que estudiar a los pacientes en busca de dolor mioaponeurótico en los grupos musculares proximales respectivos y, si se le detecta, tratarlo adecuadamente con fisioterapia activa y terapéutica de los puntos mioalgésicos³²⁸.

Cambios tróficos

Los considerados clásicamente como parte del síndrome son: disminución del crecimiento capilar, fragilidad de uñas, consunción muscular y engrosamiento de articulaciones. Éstos son menos frecuentes de lo que se pensaba y, de hecho, no forman parte de los criterios diagnósticos de CRPS^{326,330,333}.

Factores psicológicos

Casi todos los enfermos con CRPS muestran dolor, discapacidad y sufrimiento emocional notables³⁶¹. Los trastornos emocionales son frecuentes, y cerca del 62 % de pacientes con CRPS presentan criterios de un trastorno depresivo mayor durante la valoración inicial^{343,357}. Aunque no existen diferencias relevantes en los índices

psicológicos, entre personas con CRPS e individuos con otros cuadros dolorosos crónicos^{343,344}.

Curso natural

Se desconoce el curso natural de los síndromes de dolor regional complejo. Los síntomas pueden empezar en horas, días, semanas o meses después de la lesión³. En la monografía sobre taxonomía que en 1994 publicó la IASP se señala que: “los síntomas suelen comenzar en el término de 30 días del fenómeno causal”¹¹. El dolor puede comenzar de manera bastante repentina en relación con la lesión, pero a veces, los demás síntomas de CRPS, aparecen muchos meses después, y en algunos casos se vinculan con el desuso prolongado de la zona corporal afectada. Al parecer, la evolución varía de un paciente a otro y hay un amplia gama de cursos naturales³²⁸.

4.7. PLANTEAMIENTO DE OBJETIVOS TERAPÉUTICOS

Es importante plantear para cada paciente, objetivos reales:

- 1) El médico intentará aliviar el dolor y los síntomas por medio de procedimientos o fármacos inocuos, si bien no podrá garantizar que haya un alivio clínicamente importante del dolor.
- 2) Aún cuando se obtiene alivio del dolor, ello no constituye la resolución del problema.
- 3) El paciente puede beneficiarse de tratamientos no farmacológicos como los que realiza un psicólogo clínico³⁶¹.
- 4) El elemento más importante del tratamiento de CRPS son la persistencia y los intentos del paciente en el empleo de fisioterapia activa y prolongada³²⁸.

4.8. TRATAMIENTO RECOMENDADO

La clave para tratar el CRPS es validar los síntomas del paciente e iniciar un plan multidisciplinario, encaminado a la restauración funcional después de meses de tratamiento. El médico debe ser muy dinámico en el uso de los tratamientos y emprender en forma sistemática regímenes farmacoterapéuticos distintos si la persona señala persistencia de dolor intenso y otros síntomas. Hay que iniciar de forma temprana tratamiento psicológico³⁶¹, como el control del estrés, psicoterapia de apoyo y corrección de los cuadros psíquicos coexistentes. Ello constituirá un parte integral de la terapia multidisciplinaria. Un componente importante es la fisioterapia activa, que debe abarcar un programa activo y de larga duración. Es indispensable que el paciente con CRPS sea atendido por un grupo cohesivo de personas que se reúnan en intervalos regulares para comentar los adelantos clínicos y, compartir criterios y estrategias terapéuticas³²⁸.

Por último, todos los profesionales asistenciales, además de la realización de bloqueos nerviosos y de la administración de fármacos (actividades que rara vez alivian en grado relevante el dolor y el sufrimiento del paciente con CRPS), deben proporcionar al enfermo la ayuda necesaria para comprender sus síntomas y la validación de los mismos; así como recompensas y elogios a la más mínima mejoría funcional y, también, un sentido de optimismo^{328,357}.

II. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Como hemos podido apreciar en el apartado anterior, el dolor neuropático es una entidad clínica multifactorial. En la aproximación a la efectividad de su manejo, se han utilizado diferentes técnicas y fármacos.

Dado que no se ha obtenido una línea de tratamiento completamente eficaz para resolver el problema, ya que los mecanismos implicados son múltiples e incluyen cambios tanto en el sistema nervioso periférico, como en el central, nos hemos planteado la siguiente hipótesis de trabajo, partiendo de la supuesta participación de los canales de calcio voltaje dependientes, así como de radicales libres y especies reactivas de oxígeno (ROS) en los mecanismos fisiopatológicos del dolor neuropático:

“La administración de gabapentina y de sustancias antioxidantes de forma preventiva, a dosis bajas, tiene efecto analgésico si se realiza antes de provocar la lesión nerviosa, en un modelo experimental de dolor neuropático en ratas”.

Con el fin de confirmar o refutar esta hipótesis, nos planteamos los siguientes objetivos:

III. OBJETIVOS

1. Valorar el efecto analgésico de la **administración aislada de gabapentina** 100mg/Kg./día, **superóxido dismutasa (SOD)** 100 U/Kg./día y **catalasa** 50.000 U/Kg./día, vía intraperitoneal (i.p.) durante tres días consecutivos; bien sea *antes* o *después*, dependiendo del grupo, de provocar una lesión neuropática por constricción crónica del nervio ciático en un modelo experimental en ratas.
2. Valorar el efecto analgésico de la **administración conjunta de gabapentina** 100 mg /Kg. /día **con SOD** 100 U /Kg. /día, y **gabapentina** 100 mg/Kg/día **con catalasa** 50.000 U/Kg/día, vía i.p., durante tres días consecutivos; bien sea *antes* o *después*, dependiendo del grupo, de provocar una lesión neuropática por constricción crónica del nervio ciático en un modelo experimental en ratas.
3. Valorar el efecto analgésico de la **administración conjunta de gabapentina** 100 mg/Kg./día, **SOD** 100 U/Kg./día y **catalasa** 50.000 U/Kg./día, vía i.p., durante tres días consecutivos; bien sea *antes* o *después*, dependiendo del grupo, de provocar una lesión neuropática por constricción crónica del nervio ciático en un modelo experimental en ratas.
4. Evaluar el grado de **hipersensibilidad mecánica y térmica** en los diferentes grupos tratados.
5. Evaluar los posibles **efectos secundarios** de los diferentes tratamientos.
6. Evaluar los **resultados histopatológicos** de los nervios lesionados.

IV. MATERIAL Y MÉTODO

1. ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN

Hemos realizado un ensayo experimental randomizado y a doble ciego. Para ello se emplean 96 ratas adultas Wistar (figura 29), con edades y pesos similares. Tanto en la selección, como en la determinación del número y en todas las manipulaciones, intervenciones o estudios de comportamiento realizados sobre los animales, se siguieron las directrices éticas de la IASP para la investigación en animales conscientes, orientadas a obviar o eliminar y, si esto no fuera posible del todo, minimizar cualquier tipo de acción que fuera lesiva o desagradable para los animales¹²⁸. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Experimentación Animal de la Universidad de Valencia.



Figura 29. Rata Wistar adulta

Los animales habitaban en el estabulario en las mismas condiciones, con acceso libre a comida (Global Diet 2014, Harlan Italy) y agua, y colocados en recipientes de material plástico, sobre una base blanda de serrín de unos 3-4 cm. de espesor. Las condiciones ambientales de temperatura, humedad y ciclos circadianos de luz / oscuridad, estaban estandarizadas para todos los animales, que eran custodiados y

mantenidos en la Unidad Central de Investigación de la Facultad de Medicina y Odontología de Valencia.

Los animales fueron aclimatados en sus habitáculos durante una semana antes de cualquier experimento. Todas las valoraciones e intervenciones, fueron realizadas siempre por los mismos investigadores, en similar banda horaria, comprendida entre las 16 y las 20 horas.

Tras realizar la selección de los animales y determinar su peso mediante una báscula digital de precisión (Digital Scale LE 2066, Leticia[®] Scientific Instruments) (figura 30), éstos fueron marcados e identificados individualmente, mediante un rotulador cutáneo de tinta permanente (Edding[®] 3000).



Figura 30. Báscula digital de precisión

Posteriormente se colocaron en cajas de material plástico transparente, con el fondo lleno de serrín, para su transporte hasta el Laboratorio Experimental de la Unidad Central de Investigación de la Facultad de Medicina y Odontología de Valencia, lugar en el que se llevaron a cabo todos los experimentos y estudios de comportamiento.

2. TÉCNICA EXPERIMENTAL DE DOLOR NEUROPÁTICO

Las ratas, una vez en el quirófano experimental de la Unidad Central de Investigación, fueron anestesiadas con ketamina a dosis de 75 mg/Kg más medetomidina a dosis de 0,25 mg/Kg vía intraperitoneal (figura 31).



Figura 31. Inyección intraperitoneal.

La lesión neuropática periférica, fue inducida mediante el modelo experimental de constricción crónica del nervio ciático, como originariamente describieron Bennet y Xie¹³¹, mediante cuatro ligaduras atadas holgadamente alrededor del mismo y separadas 1 milímetro entre ellas, para producir una restricción parcial del flujo sanguíneo en los vasos superficiales del nervio.

Durante el procedimiento quirúrgico, administramos al animal una fuente de oxígeno con FiO₂ del 100 %, a fin de evitar una posible hipoxemia por hipoventilación, e irrigábamos los ojos del animal con gotitas de suero fisiológico (figura 32), para evitar su sequedad.



Figura 32. Detalle de irrigación de los ojos del animal con suero fisiológico

Para realizar la técnica de lesión neuropática, tras anestesiarse al animal, procedimos de la siguiente manera:

En primer lugar, mediante una maquinilla eléctrica (Oster® Golden Two Speed A₅® Model 078005-500-002, 230V ~ 50/60 Hz, 45 Watts) (figura 33), rasuramos el pelo de la pata izquierda trasera del animal (figura 34).



Figura 33. Detalle de rasuradora.

A continuación, se lleva a cabo una adecuada desinfección cutánea, mediante el empleo de una solución antiséptica de povidona yodada al 10 % (Betadine[®] solución dérmica, MEDA Pharma SAU) (figura 35).

Tras la incisión de la piel unos 2 - 3 cm. (figura 36), a nivel medio del muslo del animal, mediante una hoja de bisturí del calibre nº 24, abrimos la aponeurosis con unas tijeras y procedimos a la exposición del nervio ciático común del animal, mediante la disección directa a través del músculo bíceps femoral (figura 37).

A nivel proximal de la trifurcación del nervio ciático, se liberan aproximadamente 7-8 milímetros del mismo, de todas las estructuras que lo circundan, y se aísla mediante dos Vesseloops[™] mini (Medica Europe), para poder colocar con comodidad las ligaduras (figura 38 y 39).

Posteriormente se liga el nervio ciático mediante 4 ligaduras del calibre 4-0 (Vicryl[®] Plus 4-0, violeta trenzado sutura absorbible, Ethicon[®]), separadas entre sí aproximadamente 1 milímetro, con lo que se afectan unos 4 - 5 milímetros de nervio (figura 40 y 41). Estas ligaduras se ataron con la tensión suficiente para producir una restricción de la circulación epineural, sin interrumpirla del todo.

Con posterioridad, procedíamos al cierre por planos y a la sutura de la herida cutánea con grapas metálicas (grapadora de piel PROXIMATE[®], Ethicon Endo-surgery, LLC) (figura 42). Tras una nueva desinfección cutánea, con solución de povidona yodada al 10 %, colocamos un apósito plástico en aerosol (NOBECUTAN[®]), con el fin de proteger la herida. Para prevenir una posible infección, realizamos una profilaxis antibiótica con cefazolina 30 mg/Kg vía intramuscular, como dosis única.

Por último, se colocaba el animal en su caja de transporte, con una almohadilla eléctrica regulable en temperatura (Daga[®], 220-230 V., 60 W.) a fin de evitar la hipotermia y esperar a la recuperación anestésica; con posterior traslado al estabulario de la Unidad Central de Investigación, donde quedaba custodiado en las mismas condiciones, antes descritas, pendiente de las valoraciones y actuaciones posteriores (figura 43).



Figura 34. Detalle de la rasuración de la pata del animal.



Figura 35. Animal rasurado, desinfectado y anestesiado.

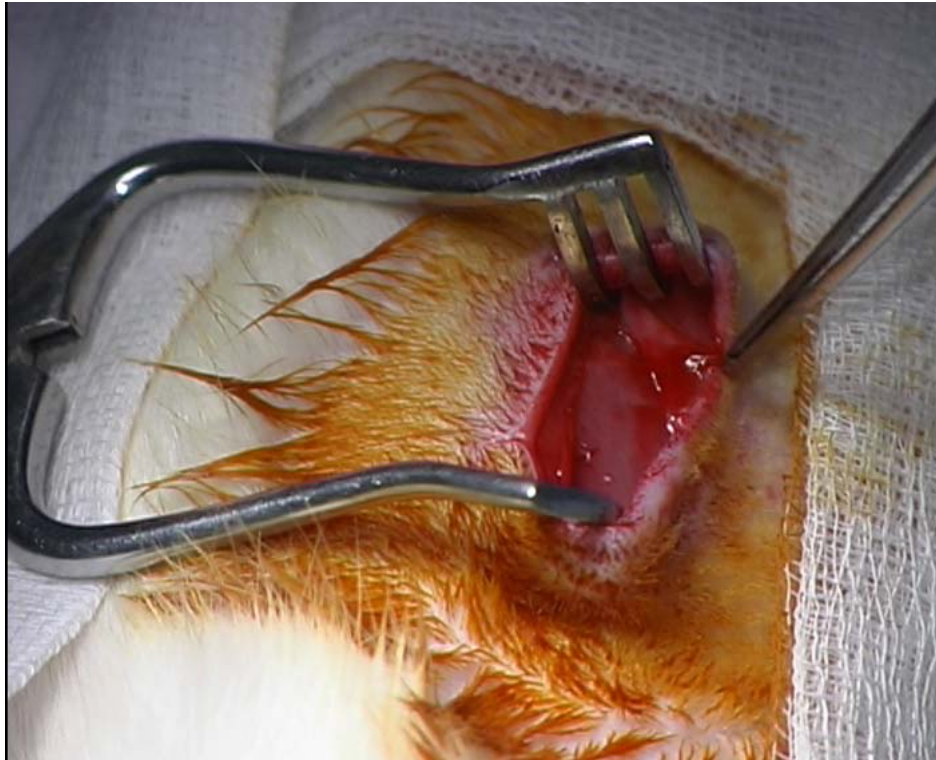


Figura 36. Detalle de la incisión de 2 cm.

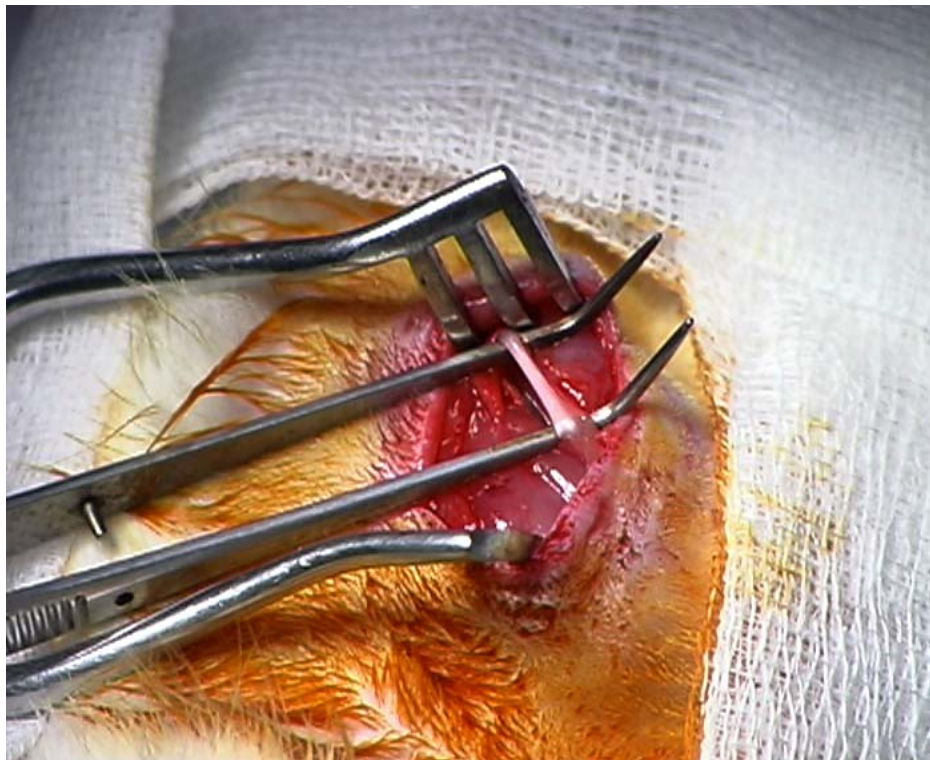


Figura 37. Exposición del nervio ciático del animal.

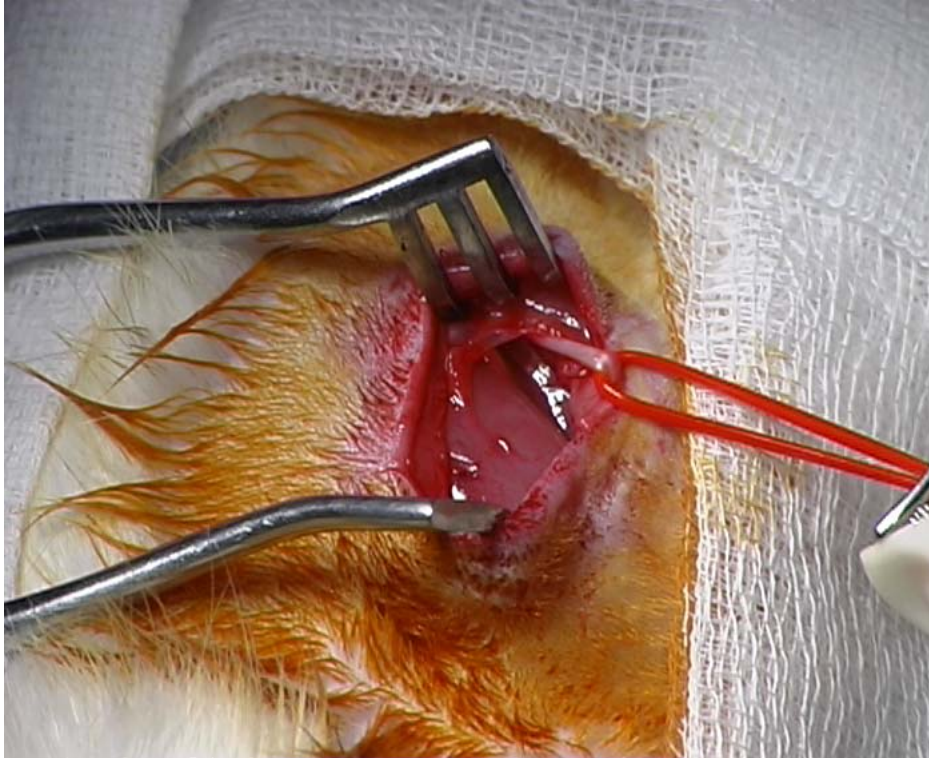


Figura 38. Aislamiento del nervio ciatico a nivel distal, mediante Vesseloops.

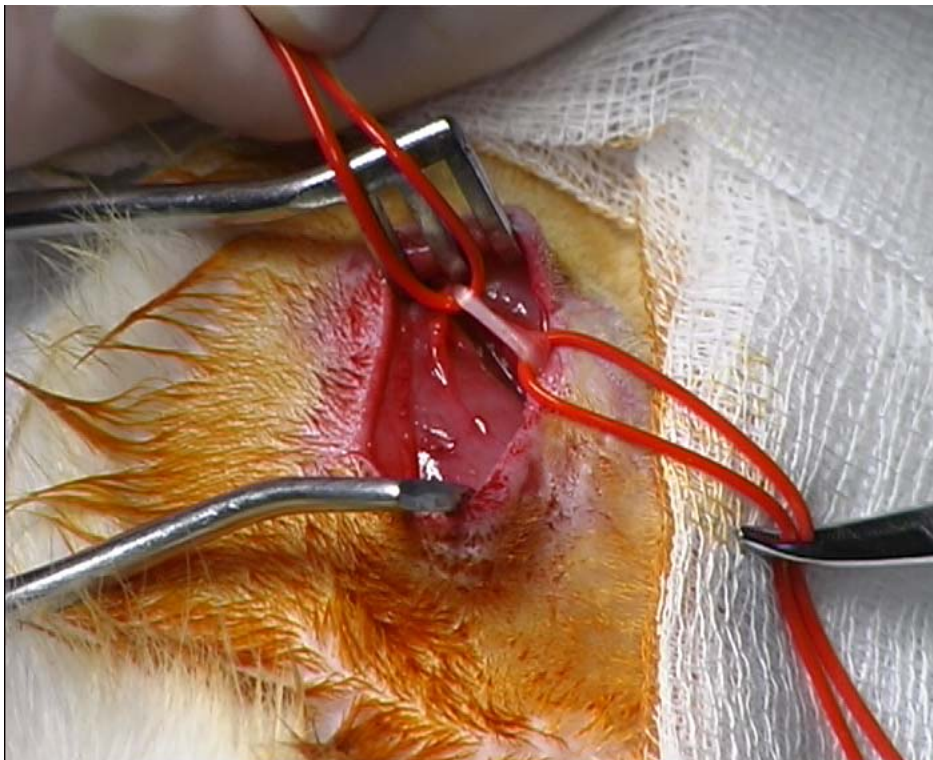


Figura 39. Aislamiento completo del nervio ciatico mediante 2 Vesseloops.

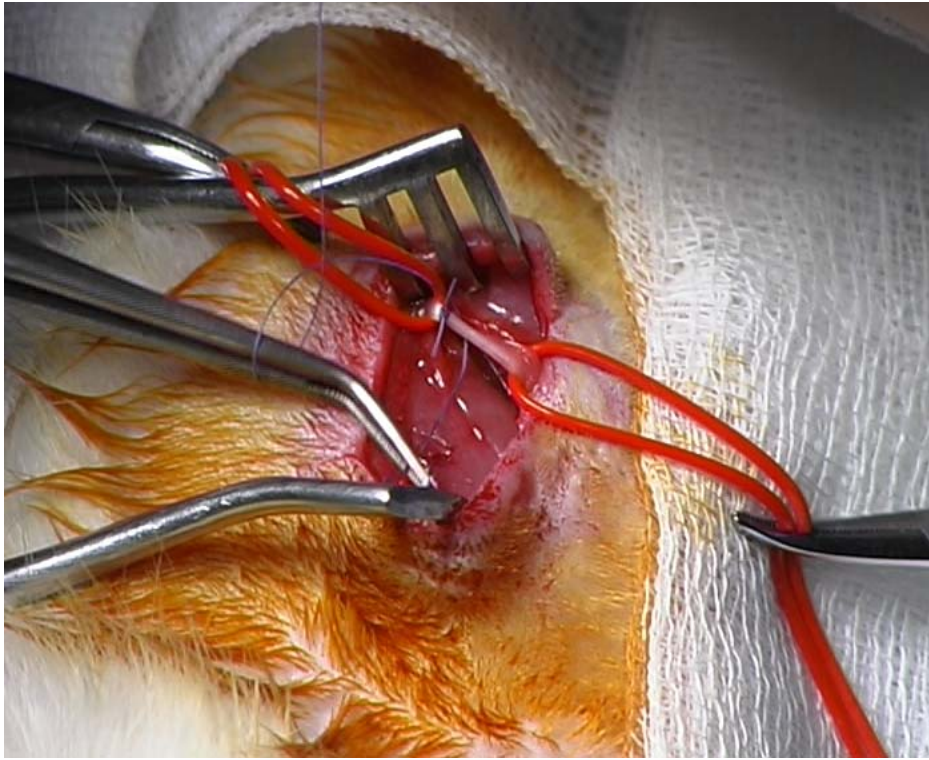


Figura 40. Detalle de la primera ligadura en el nervio ciático.

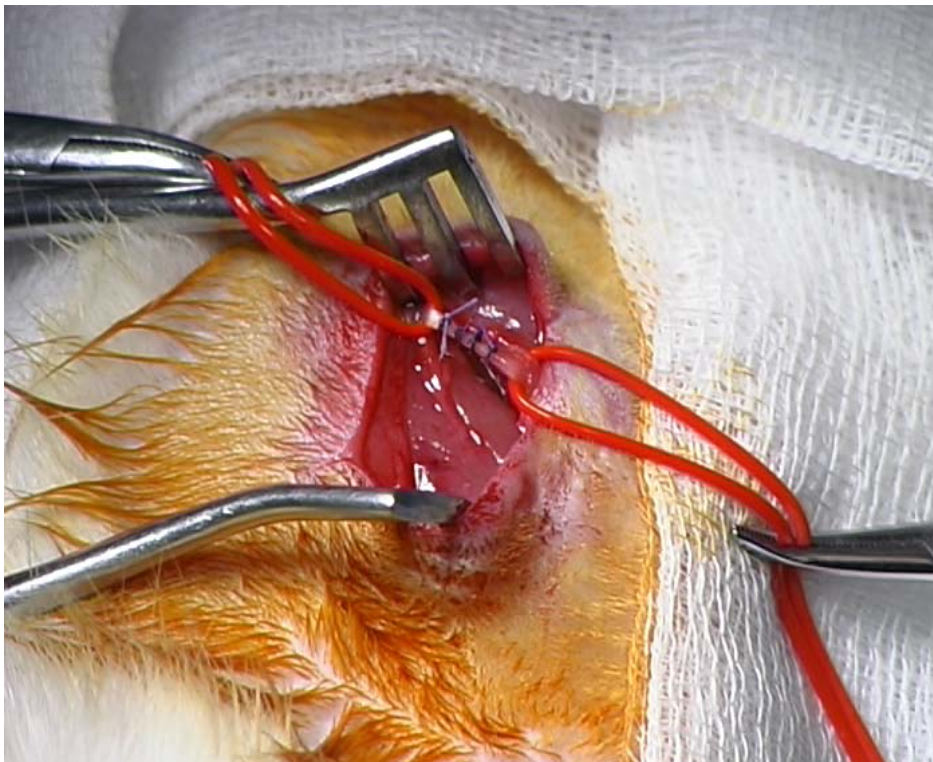


Figura 41. Detalle de las 4 ligaduras del nervio ciático.



Figura 42. Detalle de la sutura de piel con grapas.



Figura 43. Animal en caja de transporte, con almohadilla eléctrica para su recuperación anestésica.

3. MATERIAL QUIRÚRGICO, DE LABORATORIO Y FÁRMACOS

Para la realización del estudio utilizamos material quirúrgico de uso habitual en cualquier procedimiento operatorio (figura 44); esto es, pinzas de disección, tijeras rectas y curvas, separadores, hojas y mango de bisturí, gasas estériles, paños verdes etc.; así como jeringuillas y agujas de diferentes tamaños y calibres, para realizar diluciones y administrar fármacos.



Figura 44. Material quirúrgico.

Los fármacos empleados fueron:

- **Ketamina** (Ketolar[®], laboratorio Parke-Davis S.L., grupo Pfizer S.A.).
- **Medetomidina** (Domtor[®], grupo Pfizer S.A.).
- **Gabapentina** (en polvo, proporcionada por el laboratorio Normon).
- **Superóxido Dismutasa (SOD) de hígado bovino**; polvo liofilizado de proteína, 2.000-6.000 unidades/mg (Sigma-Aldrich).
- **Catalasa de hígado bovino**, en 30 % de glicerol, ≥ 200.000 U/ml (Sigma-Aldrich).

Los aparatos utilizados para la medición de la alodinia mecánica y térmica fueron:

- **“Dynamic plantar aesthesiometer”**, catálogo nº 37450, serie nº 01150, Ugo Basile, Biological Research Apparatus, Via G. Borghi 43, 21025 Comerio – Varese, Italy (figura 45).
- **“Hot Plate Analgesia Meter”**, catálogo nº 52-8588, serie nº K 017473, Harvard Apparatus Limited, Fircroft Way Edenbridge Kent TN8 6HE, England (figura 46).



Figura 45. Dynamic plantar aesthesiometer.

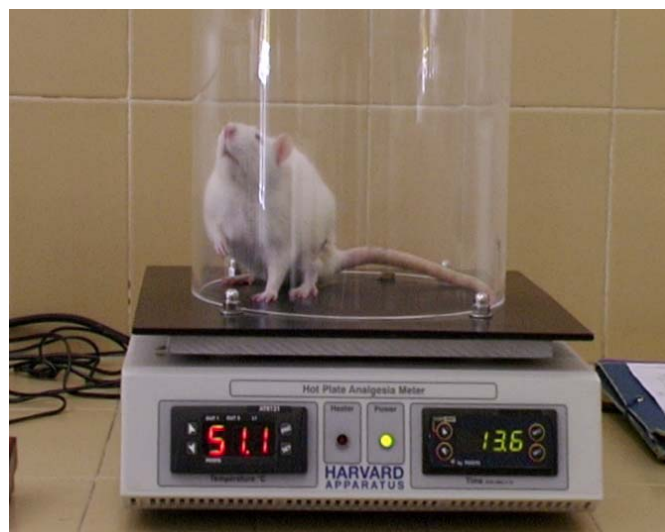


Figura 46. Hot Plate Analgesia Meter.

4. DESCRIPCIÓN DE LOS GRUPOS

Diseñamos un total de 13 grupos con un tamaño muestral de 6 animales en cada uno, excepto en el control (n = 12) y en aquellos en que se presentaron incidencias por mortalidad postoperatoria, enfermedades o mala adaptación. A continuación describimos los diferentes grupos:

Grupo 0: Grupo control: no recibió ningún fármaco, ni antes ni después de la lesión neuropática por constricción crónica del nervio ciático.

Grupo Ga: Grupo de gabapentina antes de la lesión neuropática: administramos gabapentina en dosis de 100mg/kg/día, vía intraperitoneal (i.p.), durante tres días consecutivos, *antes* de provocar la lesión neuropática por constricción crónica del nervio ciático. Dejábamos transcurrir 24 horas de la tercera dosis antes de provocar la lesión.

Grupo Gd: Grupo de gabapentina después de la lesión neuropática: administramos gabapentina en dosis de 100mg/kg/día, vía intraperitoneal (i.p.), durante tres días consecutivos, *después* de provocar la lesión neuropática por constricción crónica del nervio ciático. El primer día de administración fue a las 24 horas de la lesión.

Grupo SODa: Grupo de superóxido dismutasa (SOD) antes de la lesión neuropática: administramos superóxido dismutasa, en dosis de 100 U/kg/día, vía intraperitoneal (i.p.), durante tres días consecutivos *antes* de provocar la lesión neuropática por constricción crónica del nervio ciático. Dejábamos transcurrir 24 horas de la tercera dosis antes de provocar la lesión.

Grupo SODd: Grupo de superóxido dismutasa (SOD) después de la lesión neuropática: administramos superóxido dismutasa, en dosis de 100 U/kg/día, vía intraperitoneal (i.p.), durante tres días consecutivos *después* de provocar la lesión neuropática por constricción crónica del nervio ciático. El primer día de administración fue a las 24 horas del día de la lesión.

Grupo Ca: Grupo de catalasa antes de la lesión neuropática: administramos catalasa, en dosis de 50.000 U/kg/día, vía intraperitoneal (i.p.), durante tres días consecutivos *antes* de provocar la lesión neuropática por constricción crónica del nervio ciático. Dejábamos transcurrir 24 horas de la tercera dosis antes de provocar la lesión.

Grupo Cd: Grupo de catalasa después de la lesión neuropática: administramos catalasa, en dosis de 50.000 U/kg/día, vía intraperitoneal (i.p.), durante tres días consecutivos *después* de provocar la lesión neuropática por constricción crónica del nervio ciático. El primer día de administración fue a las 24 horas del día de la lesión.

Grupo Ga+SODa: Grupo de gabapentina + SOD antes de la lesión neuropática: administramos conjuntamente, gabapentina 100 mg/kg/día i.p. y SOD 100 U/kg/día i.p., durante tres días consecutivos *antes* de provocar la lesión neuropática por constricción crónica del nervio ciático. Dejábamos transcurrir 24 horas de la tercera dosis antes de provocar la lesión.

Grupo Gd+SODd: Grupo de gabapentina + SOD después de la lesión neuropática: administramos conjuntamente, gabapentina 100 mg/kg/día i.p. y SOD 100 U/kg/día i.p., durante tres días consecutivos *después* de provocar la lesión neuropática por constricción crónica del nervio ciático. El primer día de administración fue a las 24 horas del día de la lesión.

Grupo Ga+Ca: Grupo de gabapentina + catalasa antes de la lesión neuropática: administramos conjuntamente, gabapentina 100 mg/kg/día i.p. y catalasa 50.000 U/kg/día i.p., durante tres días consecutivos *antes* de provocar la lesión neuropática por constricción crónica del nervio ciático. Dejábamos transcurrir 24 horas de la tercera dosis antes de provocar la lesión.

Grupo Gd+Cd: Grupo de gabapentina + catalasa después de la lesión neuropática: administramos conjuntamente, gabapentina 100 mg/kg/día i.p. y catalasa 50.000 U/kg/día i.p., durante tres días consecutivos *después* de provocar la lesión neuropática por constricción crónica del nervio ciático. El primer día de administración fue a las 24 horas del día de la lesión.

Grupo Ga+SODa+Ca: Grupo de gabapentina + SOD + catalasa antes de la lesión neuropática: administramos conjuntamente, gabapentina 100 mg/kg/día, SOD 100 U/kg/día y catalasa 50.000 U/kg/día i.p., durante tres días consecutivos *antes* de provocar la lesión neuropática por constricción crónica del nervio ciático. Dejábamos transcurrir 24 horas de la tercera dosis antes de provocar la lesión.

Grupo Gd+SODd+Cd: Grupo de gabapentina + SOD + catalasa después de la lesión neuropática: administramos conjuntamente, gabapentina 100 mg/kg/día, SOD 100 U/kg/día y catalasa 50.000 U/kg/día i.p., durante tres días consecutivos *después* de provocar la lesión neuropática por constricción crónica del nervio ciático. El primer día de administración fue a las 24 horas del día de la lesión.

5. VALORACIÓN DE LA HIPERSENSIBILIDAD MECÁNICA

La hipersensibilidad mecánica fue valorada con un *Dynamic plantar aesthesiometer*, Ugo Basile, el cual es un sistema automatizado de medición, donde se aplica un estímulo mecánico táctil, sobre la superficie media plantar en la pata de la rata.

Cada día que se realizaba la valoración de la hipersensibilidad mecánica y térmica, los animales eran pesados en la báscula digital, con la finalidad de ver los cambios en el peso de cada animal en el transcurso del tiempo, y calcular las dosis de fármacos a administrar. Los animales se colocaban encima de una malla metálica parrillada, separados entre sí mediante compartimentos de plástico transparente y esperábamos 15 minutos, para que se adaptaran y tranquilizaran en el interior de sus compartimentos.

En la medición de los umbrales mecánicos, un filamento metálico se aplicaba perpendicularmente a la superficie media plantar de la pata trasera, a través de la malla metálica (figura 47), con una fuerza progresiva ascendente de 0 a 50 gramos, y a una velocidad de 20 segundos. Cuando el animal retiraba la pata, el estímulo mecánico se paraba automáticamente, y la fuerza aplicada en **gramos**, se mostraba en una pantalla digital, así como su latencia en segundos (figura 48).

En cada pata trasera realizábamos tres mediciones sucesivas, con un intervalo de 2-3 minutos entre ellas. El valor medio se consideraba el umbral mecánico. Las mediciones se llevaban a cabo en ambas patas traseras (derecha y la que se lesionaba izquierda).



Figura 47. Detalle del filamento perpendicular del Dynamic Plantar Aesthesiometer.



Figura 48. Detalle de pantalla digital con valores de fuerza (gramos) y latencia (segundos).

Las mediciones de los umbrales mecánicos en el **grupo control** se realizaron, los tres primeros días antes de la lesión nerviosa, los tres primeros días después de la misma, a los 7, 15 y 30 días; es decir, si el día de la lesión es tiempo 0, las mediciones fueron los días -3, -2, -1, 1, 2, 3, 7, 15 y 30.

En los **grupos** donde los fármacos se administraron **antes** de la lesión nerviosa, las mediciones se realizaron media hora antes de cada una de las dosis farmacológicas administradas y dos horas después, en los tres días previos a la lesión (días -3, -2, -1); y posteriormente, los días 1, 2, 3, 7, 15 y 30 de la lesión nerviosa.

En los **grupos** donde los fármacos se administraron **después** de la lesión nerviosa, las mediciones fueron realizadas los días -3, -2, -1 de la lesión; media hora antes y dos horas después de cada una de las dosis farmacológicas administradas en los días 1, 2, 3; y finalmente, los días 7, 15 y 30 de la lesión nerviosa. Hemos de señalar que siempre medíamos primero la hipersensibilidad mecánica, y sólo después la térmica.

6. VALORACIÓN DE LA HIPERSENSIBILIDAD TÉRMICA

La hipersensibilidad térmica fue valorada colocando a los animales sobre un *Hot Plate Analgesia Meter*, calentado a $50\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$, y midiendo en **segundos**, el reflejo de retirada de cada pata trasera desde la superficie de calor (figura 49). Para prevenir el daño tisular establecimos un tiempo de corte de 60 segundos. En cada animal realizábamos dos mediciones, con un intervalo entre ellas de 10 minutos. El valor medio de las dos, se consideraba el umbral térmico.



Figura 49. Detalle de respuesta térmica.

Las mediciones se realizaban siempre a continuación de la valoración de la hipersensibilidad mecánica y en los mismos períodos descritos antes.

En el **grupo control**, los tres primeros días antes de la lesión, y los días 1, 2, 3, 7, 15 y 30 después de la misma.

En los **grupos** donde los fármacos se administraron **antes** de la lesión, las mediciones eran media hora antes y dos horas después de cada dosis, los tres días previos a la misma (días -3, -2, -1); y posteriormente los días 1, 2, 3, 7, 15 y 30.

En los **grupos** donde los fármacos se administraron **después** de la lesión, las mediciones eran los días -3, -2, -1, media hora antes y dos horas después de cada una de las dosis administradas los días 1, 2, 3; y finalmente, los días 7, 15 y 30.

7. VALORACIÓN DE LA SEDACIÓN Y EFECTOS SECUNDARIOS.

Para ver si las sustancias antioxidantes o la gabapentina producían sedación, y de esta manera interferir con los cambios de postura y reflejos de enderezamiento de las ratas, las siguientes valoraciones fueron hechas según el sistema de puntuación propuesto por Devor y Zalkind^{305,362}.

Escala para la postura:

- 0 Postura normal, levantando y apoyándose en las patas traseras.
- 1 Moderada atonía y ataxia; soportando su peso, pero sin levantarse.
- 2 Soporte de su peso, pero severa ataxia
- 3 Tono muscular, pero sin soporte de su peso y solo pequeños intentos de movimiento.
- 4 Atonía flácida, estando completamente inmovilizadas y sin intentos de movimiento.

Escala para los reflejos de enderezamiento:

- 0 La rata lucha cuando es colocada de lado, con una fuerza rápida de enderezamiento.
- 1 Moderada resistencia cuando la rata es colocada de lado, con rapidez pero sin fuerza de enderezamiento.
- 2 Ninguna resistencia al colocar la rata acostada de lado, seguida de esfuerzo y éxito de enderezamiento al final.
- 3 Enderezamiento sin éxito
- 4 No movimientos.

También observamos otros posibles efectos secundarios, y la aparición de cambios de conducta espontánea, cambios tróficos y cambios cutáneos, relacionados o secundarios al establecimiento de la neuropatía.

8. VALORACIÓN HISTOPATOLÓGICA.

Una vez transcurridos 30 días de la lesión, y tras haber realizado las correspondientes valoraciones, los animales fueron sacrificados con pentobarbital sódico a dosis de 200 mg/Kg vía intraperitoneal, según el protocolo del Comité Ético de Experimentación Animal de la Universidad de Valencia, y procedimos a tomar muestras de los nervios ciáticos en cada uno de los grupos.

Las muestras se tomaron tanto en el nervio no lesionado de la pata derecha, como en el sitio de lesión del nervio ciático de la pata izquierda.

El estudio morfológico se realizó sobre las muestras fijadas en formalina al 10%. Éstas, fueron tratadas en un procesador automático de tejidos Myr[®] (figura 50) e incluidas en parafina (figura 51).

Se realizó inclusión longitudinal del nervio. Los cortes se realizaron con un micrótopo Leitz a 4/5 micras de espesor, recogidos en portas y montados para microscopía en Entellan[®] (Merck OB 527604, Germany).

Las secciones fueron teñidas con una técnica de Hematoxilina-Eosina (Hematoxilina de Harris, Merk Ref. 10925305000153; Eosin Y, Sigma[®] E 6003, Sigma Chemical CO) (figura 52).

El estudio morfológico se realizó con un microscopio Leitz DM2500.



Figura 50. Detalle del procesador Myr.



Figura 51. Inclusión en parafina

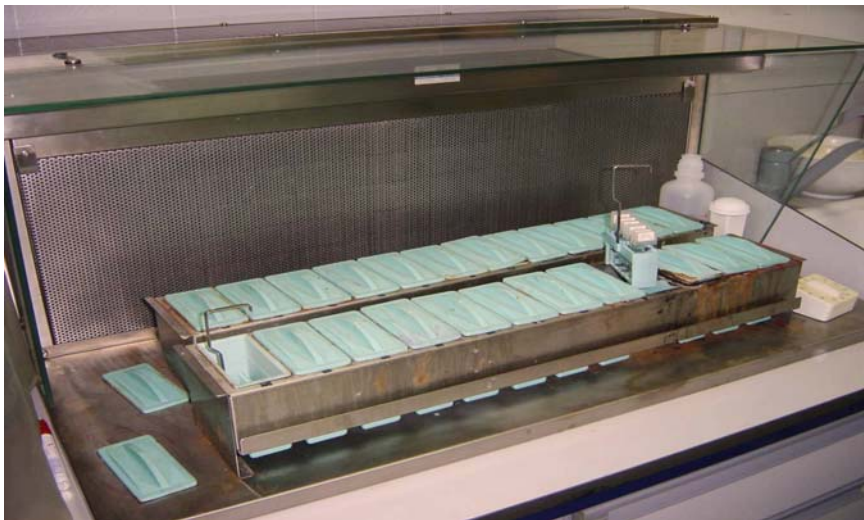


Figura 52. Batería de tinción.

9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

El análisis estadístico ha venido precedido por un estudio descriptivo de las respuestas mecánica y térmica de los animales, atendiendo al grupo de tratamiento, sexo o pata. Los estadísticos descriptivos calculados son los habituales: media, desviación típica y número de casos. El estudio descriptivo se acompaña de gráficas de las medias de respuestas que resumen la información y permiten, junto con las características numéricas, plantear hipótesis acerca del comportamiento de las variables analizadas, hipótesis que serán contrastadas con un análisis estadístico posterior.

Para llevar a cabo el análisis estadístico fue necesario, en primer lugar, tener en cuenta las características del diseño experimental utilizado. Recordemos que las ratas fueron divididas en 12 grupos, tantos como tratamientos se utilizaron, más un grupo control que no fue sometido a tratamiento alguno. Los 12 tratamientos fueron en realidad sólo 6, que a unos grupos se aplicaron antes y a otros después de intervenir quirúrgicamente la pata izquierda del animal. Para cada tratamiento, la respuesta de la rata a estímulos *térmicos* o *mecánicos* se siguió a lo largo de 9 tiempos, en concreto los días -3, -2, -1, 1, 2, 3, 7, 15 y 30, tomando como día origen (día 0) aquél en que el animal fue sometido a la intervención quirúrgica. Hemos de añadir que las respuestas se midieron en ambas patas. Estas condiciones configuran un diseño experimental de medidas repetidas con factores entre sujetos tal como se muestra en la tabla 4.

Factores	Intrasujeto	Entre sujetos	Valores
Día	x		9 (-3, -2, ..., 15, 30)
Pata	x		2 (izquierda, derecha)
Tratamiento		x	13 (1 control + 6 + 6)
Sexo		x	2 (macho, hembra)

Tabla 4. Esquema del diseño experimental de medidas repetidas para el análisis estadístico.

El método estadístico utilizado para contrastar las distintas hipótesis relacionadas con las respuestas a los estímulos mecánicos y térmicos, particularmente el efecto significativo de los distintos tratamientos, es un Análisis de la Varianza Multifactorial con Medidas Repetidas, para cuya aplicación se ha utilizado el software estadístico SPSS[®] (Statistical Package for Social Sciences) en su versión 15.0. Los detalles complementarios, de cada uno de los análisis realizados se encuentran descritos en su apartado correspondiente de la sección de Resultados. Las diferencias serán consideradas significativas si $P < 0.05$.

V. RESULTADOS

1. RESULTADOS DE LA HIPERALGESIA MECÁNICA Y TÉRMICA

Como hemos descrito anteriormente en el apartado de material y método, las ratas fueron divididas en 12 grupos, tantos como tratamientos se han utilizado, más un grupo control que no fue sometido a tratamiento alguno, aunque sí a intervención quirúrgica, como todos los demás. Los 12 tratamientos fueron en realidad sólo 6, que a unos grupos se aplicaron antes y a otros después de intervenir quirúrgicamente la pata izquierda del animal, para producir la lesión neuropática por constricción crónica.

Para cada tratamiento, la respuesta de la rata a estímulos *mecánicos* y *térmicos* se siguió a lo largo de 9 tiempos, en concreto los días -3, -2, -1, 1, 2, 3, 7, 15 y 30. Las respuestas se midieron en ambas patas en cada animal.

Las variables de respuesta medidas fueron la resistencia al peso para el estímulo mecánico medida en *gramos* y la resistencia al calor medida en *segundos*, para el estímulo térmico.

1.1. ANÁLISIS DE DESCRIPTIVOS DE LAS RESPUESTAS MECÁNICA Y TÉRMICA

Las tablas 5 a 8 recogen los resultados estadísticos descriptivos de las respuestas mecánica y térmica para ambas patas, por grupo de tratamiento y sexo, a lo largo de los 9 de días de observación. Las figuras 53 a 56, resumen aquellas tablas, facilitan su comprensión y permiten conjeturar algunas hipótesis sobre el efecto de los tratamientos.

PATAIZQUERDA

Tratamiento socio control	Itilamasa		Itilamasa2		Itilamasa3		Itilamasa4		Itilamasa5		Itilamasa6		Itilamasa7		Itilamasa8		Itilamasa9		Itilamasa10				
	Media	Desv. Est.	N	Media	Desv. Est.	N	Media	Desv. Est.	N	Media	Desv. Est.	N	Media	Desv. Est.	N	Media	Desv. Est.	N	Media	Desv. Est.	N		
34.60	6.91	5	34.74	4.58	5	22.00	12.83	5	17.24	6.79	5	16.66	3.86	5	18.14	3.57	5	24.12	5.84	5	23.54	4.42	5
33.89	6.91	7	34.06	6.06	7	21.20	12.83	7	16.11	3.25	7	16.73	3.86	7	16.93	3.03	7	19.46	3.74	7	23.06	4.13	7
34.13	5.91	12	34.34	5.27	12	22.56	8.83	12	16.58	4.78	12	16.70	3.41	12	17.43	3.17	12	20.40	5.12	12	23.26	4.05	12
35.90	10.87	7	38.49	9.11	7	34.40	8.79	4	33.43	4.57	4	29.20	6.02	4	26.00	4.36	4	23.60	5.48	4	17.80	8.36	4
27.50	3.61	3	27.93	10.26	3	16.85	6.72	2	21.55	3.18	2	20.45	4.45	2	17.95	3.89	2	20.30	2.12	2	23.75	4.31	2
33.38	9.90	10	35.32	10.23	10	26.55	11.73	6	29.47	7.22	6	26.28	6.29	6	23.32	5.63	6	22.63	4.71	6	33.12	9.91	6
26.60	6.58	4	30.78	10.86	4	14.43	3.28	4	21.33	5.44	4	18.10	2.75	4	20.93	1.31	4	25.15	4.64	4	25.85	3.04	4
24.35	4.31	2	25.60	4.81	2	19.35	0.67	2	18.15	1.77	2	12.90	2.69	2	11.55	0.35	2	21.40	1.41	2	24.60	0.57	2
25.85	5.57	6	29.05	9.17	6	16.07	2.73	6	20.27	4.59	6	16.37	3.63	6	17.80	4.05	6	23.90	4.13	6	25.43	2.46	6
31.43	4.43	4	33.40	8.20	4	22.30	-	1	22.40	-	1	22.40	-	1	25.40	-	1	25.40	-	1	24.70	-	1
29.40	6.79	2	21.85	8.41	2	17.45	5.30	2	14.85	3.46	2	18.75	2.62	2	18.40	1.88	2	15.90	1.56	2	24.80	15.04	2
30.75	4.70	6	29.58	9.46	6	19.07	4.68	3	17.47	5.00	3	19.97	2.80	3	20.73	4.28	3	16.97	2.15	3	24.77	11.20	3
36.10	7.59	4	43.03	8.34	4	23.95	3.66	4	22.85	2.40	4	25.63	5.76	4	22.15	1.96	4	20.45	3.82	4	23.45	3.81	4
38.00	1.13	2	33.70	4.10	2	22.65	2.90	2	19.85	3.89	2	24.30	3.25	2	14.20	6.36	2	16.50	3.68	2	25.70	2.97	2
36.73	5.88	6	39.62	6.38	6	23.52	2.78	6	21.47	2.84	6	25.18	4.74	6	19.63	5.30	6	19.13	3.95	6	24.20	3.44	6
40.10	4.83	3	44.40	1.04	3	43.53	5.62	3	30.30	7.06	3	28.83	10.37	3	21.07	1.68	3	20.37	1.90	3	24.50	3.92	3
29.30	5.67	3	36.47	4.20	3	13.27	2.72	3	16.90	3.12	3	17.00	4.90	3	16.90	4.65	3	22.27	3.20	3	25.80	2.45	3
34.70	7.56	6	40.43	5.13	6	18.12	7.08	6	23.90	8.82	6	22.92	9.73	6	18.98	3.87	6	21.32	2.57	6	25.65	3.07	6
35.27	5.22	3	41.00	4.07	3	26.40	7.19	3	31.77	7.48	3	24.70	2.18	3	24.40	6.22	3	19.90	1.30	3	26.97	6.17	3
27.63	3.65	3	34.77	3.82	3	25.40	0.60	3	26.03	7.64	3	27.70	3.88	3	21.43	6.41	3	27.33	6.59	3	33.07	2.78	3
31.45	5.81	6	41.07	2.81	6	25.40	5.62	6	28.90	7.45	6	26.29	3.03	6	23.92	5.88	6	23.62	5.88	6	30.02	5.43	6
32.32	7.41	5	35.18	10.61	5	33.30	-	1	22.00	-	1	21.70	-	1	24.40	-	1	31.30	-	1	23.30	-	1
35.56	7.77	5	29.28	8.09	5	28.78	5.75	5	16.88	3.90	5	15.98	2.61	5	14.12	2.55	5	15.28	2.49	5	26.90	5.07	5
33.84	7.36	10	32.18	7.10	10	26.80	6.21	6	17.12	3.66	6	17.28	3.53	6	15.83	3.98	6	14.93	2.17	6	21.30	4.84	6
36.82	9.46	5	31.88	5.74	5	17.68	4.45	4	21.98	8.91	4	14.50	5.20	4	12.98	5.98	4	13.90	6.23	4	15.78	5.98	4
31.00	8.20	10	26.81	6.06	10	19.34	3.88	5	19.96	8.93	5	20.62	5.33	5	22.30	6.66	5	19.62	6.58	5	21.88	6.60	5
30.03	3.64	4	27.68	6.78	4	27.53	7.05	4	19.90	2.16	4	23.43	0.81	4	18.33	4.41	4	22.45	2.94	4	25.88	3.46	4
34.40	0.71	2	35.00	3.68	2	21.40	1.70	2	20.90	6.22	2	21.10	5.37	2	21.90	1.13	2	15.75	1.95	2	22.95	5.66	2
31.48	3.28	6	30.97	4.40	6	25.48	6.36	6	19.90	3.28	6	22.65	2.76	6	19.52	3.92	6	20.22	3.83	6	24.88	3.99	6
31.97	10.72	3	33.47	9.73	3	16.07	4.23	3	20.37	1.93	3	20.82	1.57	3	17.90	3.12	3	27.10	2.95	3	34.67	8.58	3
26.10	3.06	3	33.80	5.90	3	25.90	6.80	3	17.90	1.25	3	20.37	3.52	3	17.90	3.52	3	33.27	5.17	3	34.67	8.58	3
29.03	7.75	6	26.80	5.65	6	20.88	7.39	6	20.85	4.62	6	20.82	4.31	6	19.60	3.63	6	25.18	4.31	6	25.02	5.87	6
34.27	6.89	3	34.27	11.72	3	30.70	2.17	3	22.83	8.13	3	22.57	4.71	3	27.13	4.71	3	27.00	5.67	3	30.87	1.50	3
30.43	2.41	3	31.37	6.73	3	21.83	6.99	3	22.83	6.09	3	19.10	2.07	3	22.93	4.13	3	21.37	2.08	3	20.60	3.92	3
32.35	5.07	6	38.55	10.04	6	26.27	6.71	6	22.73	6.43	6	20.83	2.79	6	25.03	4.58	6	24.18	4.91	6	25.73	6.22	6
31.45	6.64	6	38.68	6.78	6	24.80	10.64	5	25.12	3.79	5	24.92	7.81	5	20.70	7.61	5	21.58	4.11	5	25.12	4.65	5
31.45	6.64	6	37.73	4.52	6	24.80	10.64	5	25.12	3.79	5	24.92	7.81	5	20.70	7.61	5	21.58	4.11	5	25.12	4.65	5
33.83	7.68	50	36.08	7.90	50	25.00	8.29	39	23.85	7.29	39	22.94	5.64	39	22.40	4.77	39	22.79	4.82	39	26.56	5.96	39
30.97	6.48	46	34.04	7.13	46	20.93	6.23	40	19.25	5.18	40	19.61	5.44	40	17.81	4.95	40	19.90	4.69	40	23.82	5.68	40
32.46	6.91	96	33.52	8.29	96	22.94	7.56	79	21.54	6.88	79	21.25	5.75	79	20.68	5.22	79	21.32	4.84	79	25.17	5.94	79

Tabla 5. Estadísticos descriptivos de la respuesta al estímulo mecánico de la pata izquierda

PATA DERECHA

tratamiento	sexo	dia -3		dia -2		dia -1		dia +1		dia +2		dia +3		dia +7		dia +15		dia +30							
		Media	Desv. ttp.	N	Media	Desv. ttp.	N	Media	Desv. ttp.	N	Media	Desv. ttp.	N	Media	Desv. ttp.	N	Media	Desv. ttp.	N	Media	Desv. ttp.	N			
control	macho	39,64	5,07	5	39,56	5,41	5	39,28	4,03	5	36,90	5,94	5	31,12	6,31	5	30,96	12,82	5	41,92	7,83	5	33,76	7,38	5
	hembra	31,76	5,92	7	34,41	7,24	7	33,39	8,52	7	36,03	6,22	7	29,69	6,07	7	32,43	4,71	7	41,29	5,58	7	31,53	5,43	7
	Total	35,04	7,75	12	36,56	6,80	12	35,84	7,40	12	36,39	8,52	12	33,70	8,10	12	31,82	8,51	12	41,55	6,28	12	32,46	6,10	12
Ga	macho	39,70	5,28	7	42,36	6,61	7	38,43	7,77	7	46,80	1,61	4	39,38	3,11	4	39,98	4,70	4	36,28	4,67	4	41,93	3,98	4
	hembra	34,00	2,02	3	36,90	3,55	3	34,05	2,19	3	34,05	2,19	3	32,20	2,26	2	36,65	0,07	2	27,95	1,06	2	33,60	0,14	2
	Total	37,99	5,20	10	40,72	6,23	10	34,55	8,94	10	42,55	6,77	6	36,98	4,53	6	38,67	4,03	6	35,50	5,64	6	35,15	5,25	6
SODa	macho	34,68	7,32	4	34,13	6,12	4	30,60	9,64	4	33,88	7,05	4	33,48	4,36	4	29,13	5,42	4	28,03	2,31	4	30,03	4,62	4
	hembra	20,85	4,45	2	25,55	8,98	2	28,10	9,19	2	30,55	13,93	2	21,75	7,42	2	20,05	5,87	2	30,25	5,59	2	25,15	5,02	2
	Total	30,07	9,33	6	31,27	7,63	6	29,77	8,62	6	31,83	10,33	6	29,57	7,69	6	26,10	6,82	6	28,77	3,28	6	28,40	4,92	6
Ca	macho	30,40	4,61	4	29,60	7,57	4	28,15	6,29	4	29,50	1,34	2	26,90	1,11	1	29,40	1,11	1	21,00	1,11	1	14,90	1,11	1
	hembra	22,10	4,53	2	25,55	1,63	2	28,80	5,66	2	31,15	3,18	2	30,35	3,61	2	20,85	2,76	2	22,60	1,84	2	28,40	2,83	2
	Total	27,63	5,93	6	28,25	6,27	6	28,37	5,50	6	30,60	2,44	3	29,20	3,24	3	23,70	5,31	3	22,07	1,59	3	23,90	8,05	3
Ga + SODa	macho	39,93	6,94	4	44,50	5,38	4	42,33	3,75	4	39,88	8,80	4	47,15	3,97	4	34,03	10,36	4	30,03	4,80	4	37,18	6,65	4
	hembra	34,95	5,30	2	35,70	5,66	2	28,45	2,12	2	41,60	2,12	2	26,20	8,34	2	28,45	2,47	2	23,40	8,34	2	22,80	3,96	2
	Total	38,27	6,41	6	41,57	6,67	6	37,70	8,89	6	40,45	6,94	6	40,65	10,62	6	31,78	8,34	6	27,82	6,28	6	32,38	9,21	6
Ga + Ca	macho	37,27	2,94	3	42,87	2,40	3	45,13	6,17	3	34,17	4,83	3	33,17	5,98	3	25,50	10,78	3	32,57	7,04	3	31,40	5,87	3
	hembra	33,47	5,25	3	34,67	5,84	3	35,00	4,47	3	30,33	3,05	3	32,53	3,10	3	26,00	8,51	3	26,13	7,69	3	27,07	2,12	3
	Total	35,37	4,24	6	38,77	7,83	6	40,07	7,35	6	32,25	4,18	6	31,33	4,51	6	25,75	8,69	6	29,35	7,48	6	29,23	4,60	6
Ga+SODa+Ca	macho	26,63	2,93	3	39,53	2,72	3	36,93	14,78	3	36,70	9,21	3	38,60	11,33	3	38,30	5,92	3	30,73	1,82	3	33,60	5,45	3
	hembra	31,37	4,57	3	33,73	9,58	3	37,20	8,57	3	33,27	9,69	3	38,30	12,23	3	37,07	8,16	3	29,73	7,93	3	35,23	7,09	3
	Total	29,00	4,30	6	36,63	7,06	6	37,07	10,81	6	34,98	8,66	6	38,30	8,59	6	32,17	7,59	6	30,23	5,17	6	34,42	5,73	6
Gd	macho	27,48	7,44	5	27,72	2,46	5	33,76	3,42	5	40,20	1,11	1	37,20	1,11	1	21,60	1,11	1	21,20	1,11	1	25,90	1,11	1
	hembra	33,62	4,80	5	29,84	8,22	5	25,80	5,24	5	37,42	2,01	5	25,96	2,69	5	18,88	3,12	5	24,12	6,87	5	22,66	5,46	5
	Total	30,55	6,73	10	28,83	5,84	10	29,78	5,91	10	37,88	2,13	6	24,45	5,11	6	20,17	2,88	6	23,63	6,26	6	23,20	5,06	6
SODd	macho	33,68	4,33	5	38,14	6,77	5	30,96	10,19	5	39,70	7,75	4	31,90	9,95	4	35,15	5,40	4	35,25	4,07	4	26,40	5,87	4
	hembra	29,46	9,44	5	29,26	10,15	5	22,64	10,66	5	37,30	1,11	1	23,70	6,76	4	30,50	1,11	1	36,40	1,11	1	28,20	1,11	1
	Total	31,57	7,27	10	33,70	9,39	10	26,80	10,77	10	39,22	6,79	5	28,52	6,45	5	34,22	5,12	5	35,48	3,56	5	26,76	5,15	5
Cd	macho	27,93	10,05	4	27,68	6,65	4	27,28	4,79	4	34,13	5,86	4	24,23	5,00	4	26,95	10,63	4	24,78	10,09	4	25,00	7,27	4
	hembra	35,05	10,25	2	29,70	3,39	2	25,00	2,55	2	33,85	4,31	2	29,30	10,75	2	25,65	0,64	2	21,50	0,42	2	21,40	5,52	2
	Total	29,90	9,87	6	28,55	5,47	6	27,85	3,98	6	34,03	4,94	6	29,57	6,71	6	26,52	8,27	6	23,68	8,00	6	23,80	6,42	6
Gd + SODd	macho	38,87	3,25	3	34,67	8,61	3	31,07	5,05	3	38,60	0,79	3	33,07	4,71	3	27,03	2,15	3	31,30	2,01	3	28,00	4,51	3
	hembra	32,63	6,13	3	31,43	3,69	3	27,80	5,73	3	33,37	1,36	3	27,13	3,17	3	30,93	8,99	3	28,97	4,10	3	26,73	7,70	3
	Total	35,75	5,56	6	33,05	6,18	6	29,43	5,15	6	35,98	3,03	6	30,25	8,90	6	28,98	6,23	6	30,13	3,16	6	27,37	5,69	6
Gd + Cd	macho	38,90	3,81	3	47,60	1,45	3	43,57	9,59	3	40,10	8,02	3	43,50	4,40	3	36,57	6,00	3	32,23	4,85	3	37,70	6,29	3
	hembra	33,90	2,56	3	33,23	4,79	3	33,43	9,43	3	27,77	1,18	3	32,87	4,17	3	26,87	6,05	3	28,50	3,65	3	26,63	6,40	3
	Total	35,40	4,81	6	40,42	8,48	6	38,50	10,16	6	33,93	8,48	6	37,22	9,05	6	31,72	7,76	6	30,37	4,35	6	32,17	8,30	6
Gd+SODd+Cd	macho	32,90	5,02	6	39,15	4,70	6	35,42	8,00	6	29,60	7,37	5	31,08	5,83	5	29,24	8,68	5	32,88	6,41	5	29,44	5,75	5
	hembra	32,90	5,02	6	39,15	4,70	6	35,42	8,00	6	29,60	7,37	5	31,08	5,83	5	29,24	8,68	5	32,88	6,41	5	29,44	5,75	5
	Total	34,72	7,28	50	37,22	8,13	50	35,45	8,69	50	37,96	7,60	39	35,98	8,67	39	31,17	8,54	39	32,04	7,35	39	31,89	7,80	39
Total	macho	31,55	6,43	46	34,93	7,29	46	30,30	8,09	46	33,53	6,02	40	28,23	7,50	40	28,23	7,50	40	30,05	8,01	40	27,98	6,09	40
	hembra	31,20	7,04	96	35,17	7,95	96	32,98	8,76	96	35,72	7,15	79	32,86	8,70	79	31,91	7,32	79	31,03	7,71	79	29,91	7,21	79
	Total	31,20	7,04	96	35,17	7,95	96	32,98	8,76	96	35,72	7,15	79	32,86	8,70	79	31,91	7,32	79	31,03	7,71	79	29,91	7,21	79

Tabla 6. Estadísticos descriptivos de la respuesta al estímulo mecánico de la pata derecha

		PATAIZQUIERDA																						
Tratamiento sexo control	Medio	día-3		día-2		día-1		día+1		día+2		día+3		día+7		día+15		día+30						
		Medio	Desv. f.p.	N	Medio	Desv. f.p.	N	Medio	Desv. f.p.	N	Medio	Desv. f.p.	N	Medio	Desv. f.p.	N	Medio	Desv. f.p.	N					
macho	15,00	5,99	5	14,50	6,28	5	14,90	3,85	5	17,10	13,94	5	20,90	5,41	5	18,30	6,05	5	19,10	3,23	5			
hembra	22,93	7,04	7	24,07	7,99	7	24,57	7,80	7	28,43	9,80	7	31,93	12,64	7	21,86	8,47	7	21,29	8,21	7	23,79	6,70	7
Total	19,63	7,54	12	20,25	8,21	12	20,42	8,59	12	25,63	9,64	12	27,13	11,48	12	20,18	7,67	12	19,46	6,65	12	21,83	5,84	12
Ga	29,21	9,41	7	31,86	6,46	7	26,50	4,92	7	26,50	10,02	4	18,38	5,28	4	24,13	9,70	4	22,75	6,50	4	31,63	6,05	4
macho	28,93	9,44	10	31,30	6,48	10	28,75	6,67	10	27,83	9,16	6	16,75	4,80	6	22,83	7,97	6	20,83	7,33	6	27,67	7,91	6
hembra	31,63	5,76	4	32,25	6,44	4	32,88	5,33	4	17,63	3,09	4	15,13	3,28	4	10,75	2,02	4	19,25	3,66	4	24,13	6,41	4
Total	21,75	10,25	2	26,25	8,13	2	25,75	10,86	2	25,50	10,61	2	20,25	1,77	2	19,50	1,41	2	17,75	6,01	2	25,50	13,44	2
SODa	28,75	8,18	6	30,25	6,90	6	30,50	7,39	6	20,25	6,69	6	17,58	6,09	6	18,67	4,82	6	18,75	3,88	6	24,58	7,83	6
macho	28,75	2,53	4	36,13	7,95	4	34,25	3,80	4	22,50	-	1	21,00	-	1	18,00	-	1	19,00	-	1	26,00	-	1
hembra	19,75	5,65	2	24,00	2,83	2	36,00	4,24	2	15,00	2,83	2	16,00	8,49	2	18,25	1,06	2	18,00	3,54	2	18,50	0,00	2
Total	25,75	5,05	6	31,08	8,87	6	34,83	3,61	6	17,50	4,77	3	16,33	1,04	3	18,17	0,76	3	18,33	2,57	3	21,00	4,33	3
Ga+SODa	28,75	5,85	4	34,13	6,58	4	36,50	12,86	4	20,88	8,23	4	25,75	1,89	4	17,13	5,20	4	22,63	8,44	4	23,13	3,97	4
macho	29,75	4,60	2	43,25	9,55	2	43,25	9,55	2	33,25	1,66	2	37,00	0,71	2	24,25	6,72	2	40,25	17,32	2	36,00	10,61	2
hembra	29,08	5,00	6	31,92	7,77	6	38,75	11,33	6	25,00	9,64	6	29,50	6,00	6	19,50	6,23	6	28,50	13,62	6	27,42	8,73	6
Total	47,33	11,37	3	39,67	18,55	3	42,50	9,10	3	19,50	2,00	3	35,17	6,83	3	17,83	3,55	3	26,00	6,95	3	25,17	5,35	3
Ga+Ca	38,83	2,08	3	37,33	6,37	3	37,33	9,75	3	25,33	3,62	3	30,50	7,94	3	13,33	1,76	3	26,83	4,54	3	23,33	5,82	3
hembra	43,08	8,67	6	31,50	14,34	6	39,92	8,90	6	22,42	4,13	6	32,83	7,10	6	15,58	3,51	6	26,42	5,27	6	23,75	5,28	6
Total	22,17	1,61	3	24,17	8,55	3	16,83	4,54	3	20,67	7,29	3	26,50	3,04	3	23,00	6,06	3	20,50	7,21	3	22,67	2,52	3
Gas+SODa+Ca	28,83	10,56	3	32,67	4,48	3	32,67	11,24	3	38,83	8,52	3	31,00	12,00	3	40,50	18,52	3	41,67	17,68	3	31,67	11,59	3
macho	25,50	7,68	6	28,42	7,68	6	24,75	11,57	6	29,75	12,22	6	29,83	11,44	6	31,75	13,57	6	31,68	16,74	6	27,17	8,98	6
hembra	24,80	3,91	5	25,60	3,78	5	18,20	7,29	5	15,50	-	1	15,00	-	1	15,00	-	1	26,50	-	1	15,00	-	1
Total	29,20	4,71	5	26,10	3,15	5	25,30	6,07	5	24,00	5,44	5	23,30	5,37	5	21,54	5,42	5	30,30	7,01	5	10,20	6,31	5
SODd	27,00	4,70	10	23,35	4,38	10	21,75	7,35	10	22,25	6,69	6	22,38	5,11	6	19,75	7,05	6	20,45	5,53	6	29,67	6,45	6
macho	16,30	2,93	5	17,90	4,53	5	22,30	7,16	5	17,13	3,45	4	27,83	9,44	4	16,63	2,93	4	19,25	8,10	4	19,63	4,97	4
hembra	17,90	1,52	5	15,90	3,21	5	23,10	4,77	5	15,00	-	1	24,50	-	1	14,50	-	1	13,50	-	1	20,50	-	1
Total	17,10	2,35	10	16,40	3,74	10	22,70	5,76	10	16,70	3,13	5	26,90	8,33	5	16,50	6,66	5	16,20	2,71	5	18,10	4,32	5
Gd	12,75	3,89	4	16,63	2,68	4	16,75	3,19	4	20,00	3,51	4	20,38	7,65	4	18,83	5,66	4	18,88	6,18	4	18,38	5,45	4
macho	19,00	2,83	2	17,25	1,68	2	17,25	0,35	2	28,25	1,66	2	32,00	9,49	2	27,75	4,08	2	20,25	0,35	2	30,00	1,41	2
hembra	12,83	3,76	3	18,25	2,63	3	18,25	9,77	3	15,50	10,87	3	25,38	3,28	3	28,17	4,88	3	28,13	4,88	3	21,17	10,05	3
Total	26,33	7,25	3	21,89	4,51	3	20,33	5,90	3	16,00	10,83	3	24,40	4,42	3	21,60	4,01	3	23,33	3,03	3	23,17	10,05	3
Gd+SODd	24,58	5,03	6	21,75	3,11	6	20,67	6,27	6	20,25	14,87	6	22,92	5,72	6	25,08	7,90	6	26,68	7,90	6	24,25	7,39	6
macho	33,83	2,52	3	34,67	3,66	3	39,67	2,52	3	26,67	0,29	3	35,67	12,69	3	25,67	6,83	3	23,00	4,44	3	34,83	6,53	3
hembra	27,33	5,10	3	24,83	5,01	3	29,67	1,35	3	30,00	4,27	3	30,67	6,52	3	24,13	11,45	3	22,83	4,25	3	22,33	2,75	3
Total	30,58	5,14	6	30,75	7,47	6	34,67	5,76	6	29,33	2,80	6	27,92	6,37	6	26,50	11,49	6	22,92	3,89	6	29,58	8,18	6
Gd+SODd+Ca	25,08	7,81	6	34,00	5,28	6	34,83	10,46	6	35,10	20,20	5	27,90	12,33	5	30,10	10,88	5	26,90	13,10	5	27,50	5,00	5
macho	25,42	10,03	50	26,52	10,44	50	26,53	10,49	50	22,10	8,17	39	24,47	7,47	39	19,47	7,34	39	21,44	6,76	39	23,64	7,03	39
hembra	25,57	7,77	46	26,79	7,72	46	29,55	9,13	46	27,65	10,79	40	27,01	10,28	40	22,98	9,19	40	26,93	11,54	40	24,40	7,98	40
Total	25,49	8,98	96	26,86	9,19	96	27,98	10,04	96	24,91	10,01	79	25,76	9,04	79	21,25	8,46	79	24,22	9,82	79	24,17	7,48	79

Tabla 7. Estadísticos descriptivos de la respuesta al estímulo térmico de la pata izquierda

PATA DERECHA

Tratamiento sexo control	dia-3		dia-2		dia-1		dia+1		dia+2		dia+3		dia+7		dia+15		dia+30		
	Medio	Desv. fip.	Medio	Desv. fip.	Medio	Desv. fip.	Medio	Desv. fip.	Medio	Desv. fip.	Medio	Desv. fip.	Medio	Desv. fip.	Medio	Desv. fip.	Medio	Desv. fip.	
15,60 macho	6,20	5	15,60	5,64	5	15,50	6,24	5	20,10	4,33	5	22,80	9,66	5	21,20	2,14	5	20,40	3,86
25,86 hembra	7,00	7	27,50	8,17	7	27,50	9,04	7	31,36	11,16	7	28,66	9,04	7	24,93	14,13	7	22,64	9,61
21,58 Total	8,28	12	22,50	9,42	12	22,50	9,42	12	26,67	10,41	12	25,17	9,66	12	23,18	10,69	12	21,71	7,56
30,21 Ga macho	9,16	7	29,43	8,34	7	29,43	8,34	7	30,63	8,90	7	31,83	8,90	7	27,18	11,91	7	24,93	14,13
29,50 hembra	8,67	3	29,67	7,65	3	29,67	7,65	3	34,25	10,25	3	34,25	10,25	3	27,25	6,72	3	26,50	4,95
30,00 Total	8,53	10	29,50	7,72	10	29,50	7,72	10	31,83	8,49	10	31,83	8,49	10	27,25	6,72	10	26,50	4,95
22,25 SODA macho	4,29	4	34,00	5,28	4	34,00	5,28	4	31,00	9,56	4	27,63	3,09	4	21,63	3,15	4	29,38	6,46
21,00 hembra	8,49	2	24,75	7,42	2	24,75	7,42	2	29,25	8,84	2	21,75	0,15	2	21,00	0,71	2	26,25	5,30
21,83 Total	5,09	6	30,92	7,11	6	30,92	7,11	6	30,62	8,44	6	26,00	3,63	6	21,00	3,65	6	28,33	5,77
25,13 Ca macho	2,86	4	33,63	4,27	4	33,63	4,27	4	28,50	..	4	31,50	..	4	35,00	..	4	31,50	..
16,25 hembra	1,06	2	38,25	0,15	2	38,25	0,15	2	21,00	0,71	2	20,75	5,30	2	30,25	12,37	2	27,00	1,41
22,17 Total	4,96	6	35,17	4,08	6	35,17	4,08	6	23,50	4,16	6	21,83	7,57	6	30,00	11,36	6	28,50	2,78
25,00 Ga+SODA macho	3,11	4	34,75	2,90	4	34,75	2,90	4	27,00	7,36	4	31,75	5,39	4	24,25	8,22	4	24,13	4,61
27,75 hembra	7,42	2	38,25	2,47	2	38,25	2,47	2	31,00	4,95	2	40,50	11,31	2	26,75	9,55	2	27,50	2,83
25,92 Total	4,34	6	34,58	9,18	6	34,58	9,18	6	28,33	6,45	6	34,58	10,77	6	25,08	7,77	6	25,25	4,17
48,17 Ga+Ca macho	7,01	3	42,50	11,31	3	42,50	11,31	3	45,00	8,26	3	35,33	8,89	3	22,83	6,72	3	29,67	7,77
42,83 hembra	9,75	3	30,00	7,21	3	30,00	7,21	3	42,33	9,87	3	41,83	7,42	3	23,67	7,15	3	26,67	7,08
45,50 Total	8,14	6	36,25	10,91	6	36,25	10,91	6	43,67	8,27	6	39,58	8,68	6	23,25	5,13	6	29,17	6,67
22,00 Gas+SODA+Ca macho	3,77	3	31,17	1,53	3	31,17	1,53	3	16,50	7,88	3	25,83	2,02	3	31,33	5,84	3	28,17	1,89
30,67 hembra	10,00	3	34,07	9,40	3	34,07	9,40	3	35,50	15,31	3	34,33	13,42	3	31,33	7,02	3	32,67	7,17
26,33 Total	8,26	6	32,92	6,36	6	32,92	6,36	6	36,00	10,89	6	31,08	10,98	6	32,33	5,88	6	30,42	5,41
22,10 Gd macho	5,58	5	21,80	5,02	5	21,80	5,02	5	18,50	..	5	21,00	..	5	18,00	..	5	25,50	..
29,50 hembra	5,56	5	26,00	4,68	5	26,00	4,68	5	25,90	5,78	5	28,30	4,30	5	24,40	4,34	5	23,10	4,39
25,80 Total	5,54	10	24,15	4,97	10	24,15	4,97	10	26,67	5,97	10	26,67	5,97	10	23,00	3,18	10	23,00	4,34
15,10 SODd macho	3,11	3	17,00	0,99	3	17,00	0,99	3	16,00	3,15	3	11,13	0,96	3	12,08	2,68	3	12,00	7,14
15,25 hembra	3,05	3	17,40	2,89	3	17,40	2,89	3	15,50	3,15	3	15,50	3,15	3	16,00	4,94	3	16,00	7,14
15,25 Total	3,05	6	17,20	1,94	6	17,20	1,94	6	15,75	3,15	6	13,33	2,06	6	14,04	3,81	6	14,00	7,14
13,00 Cd macho	0,93	4	18,00	3,40	4	18,00	3,40	4	21,38	2,17	4	16,63	10,66	4	23,25	6,68	4	20,88	2,15
18,25 hembra	0,15	2	19,50	1,41	2	19,50	1,41	2	38,25	0,15	2	45,00	5,66	2	24,75	6,72	2	21,00	0,71
14,92 Total	1,06	6	16,58	2,75	6	16,58	2,75	6	26,33	7,87	6	31,08	9,16	6	23,25	5,63	6	20,92	1,77
25,50 Gd+SODd macho	3,77	3	20,17	2,08	3	20,17	2,08	3	29,83	5,51	3	38,50	13,61	3	27,67	2,57	3	27,83	8,25
26,67 hembra	8,52	3	24,00	5,22	3	24,00	5,22	3	28,33	8,50	3	34,83	8,28	3	34,83	8,28	3	31,67	6,29
26,08 Total	5,93	6	22,08	4,13	6	22,08	4,13	6	29,08	6,46	6	35,25	11,11	6	29,75	6,89	6	29,75	6,89
36,00 Gd+Cd macho	5,41	3	41,17	2,75	3	41,17	2,75	3	42,17	4,54	3	38,67	5,39	3	32,50	9,34	3	21,00	2,00
26,67 hembra	4,80	3	23,07	4,31	3	23,07	4,31	3	41,17	4,19	3	41,67	14,22	3	30,33	7,18	3	26,00	7,00
31,33 Total	6,86	6	32,12	10,43	6	32,12	10,43	6	42,67	3,95	6	35,33	5,47	6	31,42	7,55	6	23,50	5,16
27,33 Gas+SODA+Ca hembra	6,18	6	34,33	7,71	6	34,33	7,71	6	34,10	13,13	6	35,10	9,51	6	29,00	10,82	6	33,40	8,10
27,33 Total	6,18	6	34,33	7,71	6	34,33	7,71	6	34,10	13,13	6	35,10	9,51	6	29,00	10,82	6	33,40	8,10
24,24 Total macho	9,88	50	27,37	10,41	50	27,37	10,41	50	29,78	9,42	50	29,04	9,92	39	24,14	7,15	39	24,37	7,10
26,54 hembra	8,36	46	27,63	7,43	46	27,63	7,43	46	31,88	9,75	46	32,26	8,70	40	27,01	7,43	40	29,16	10,72
25,34 Total	9,26	96	27,61	8,48	96	27,61	8,48	96	30,84	9,59	96	31,37	8,24	79	25,59	7,49	79	26,80	9,17

Tabla 8. Estadísticos descriptivos de la respuesta al estímulo térmico de la pata derecha

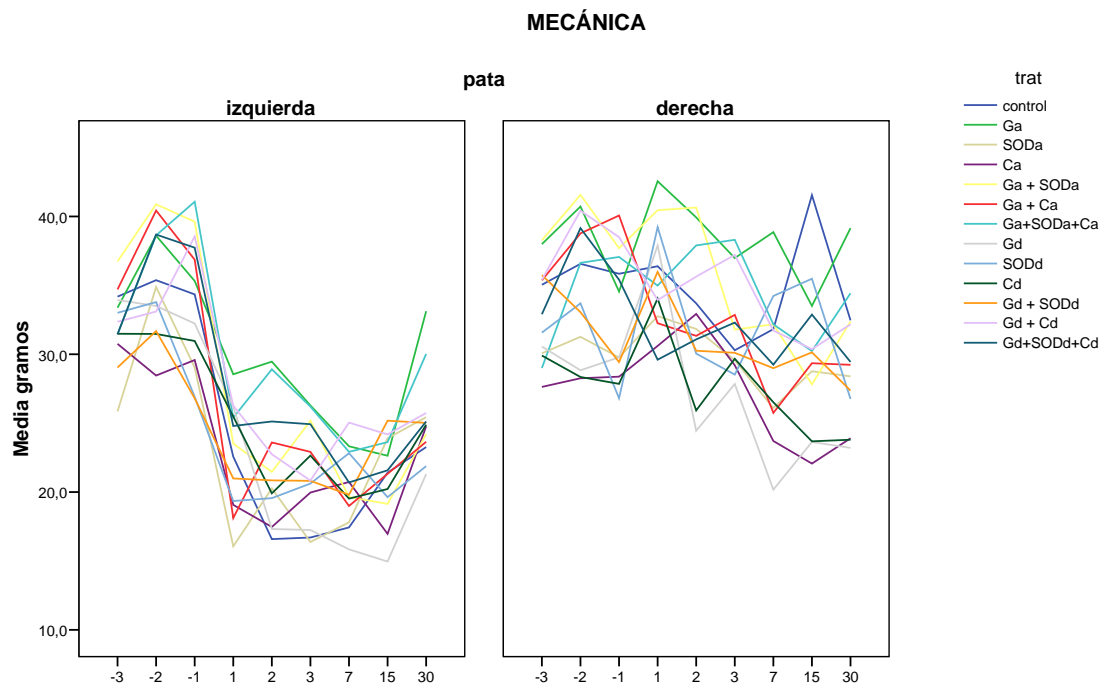


Figura 53. Umbrales mecánicos según la pata de la rata en los diferentes grupos de tratamiento.

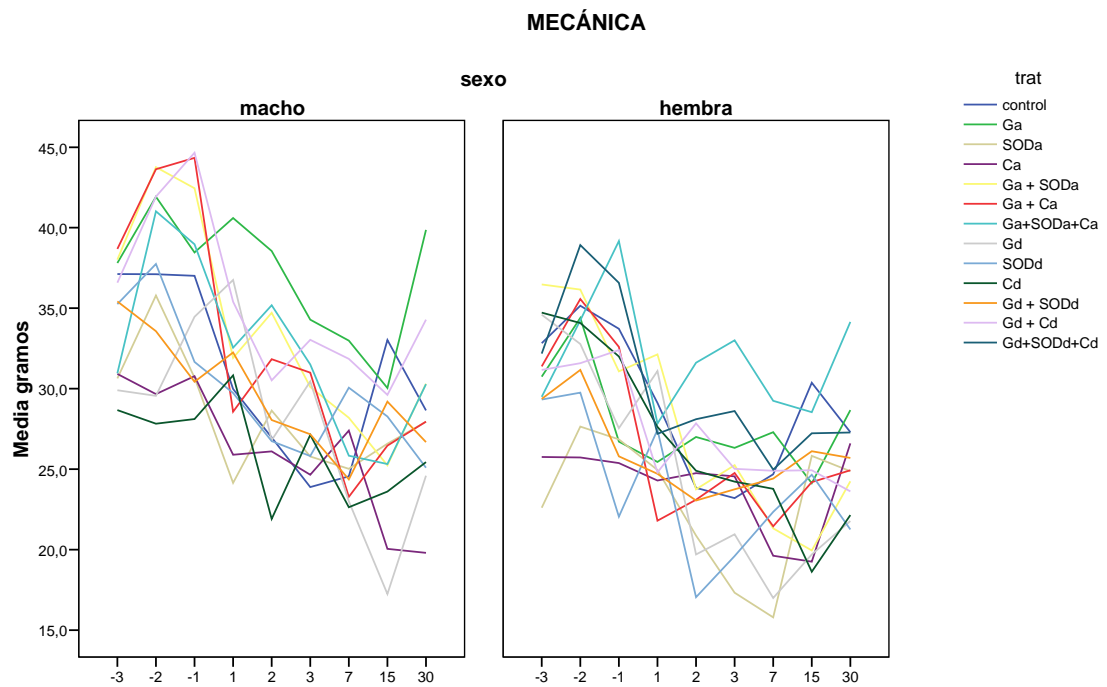


Figura 54. Umbrales mecánicos según el sexo de las ratas en los diferentes grupos de tratamiento.

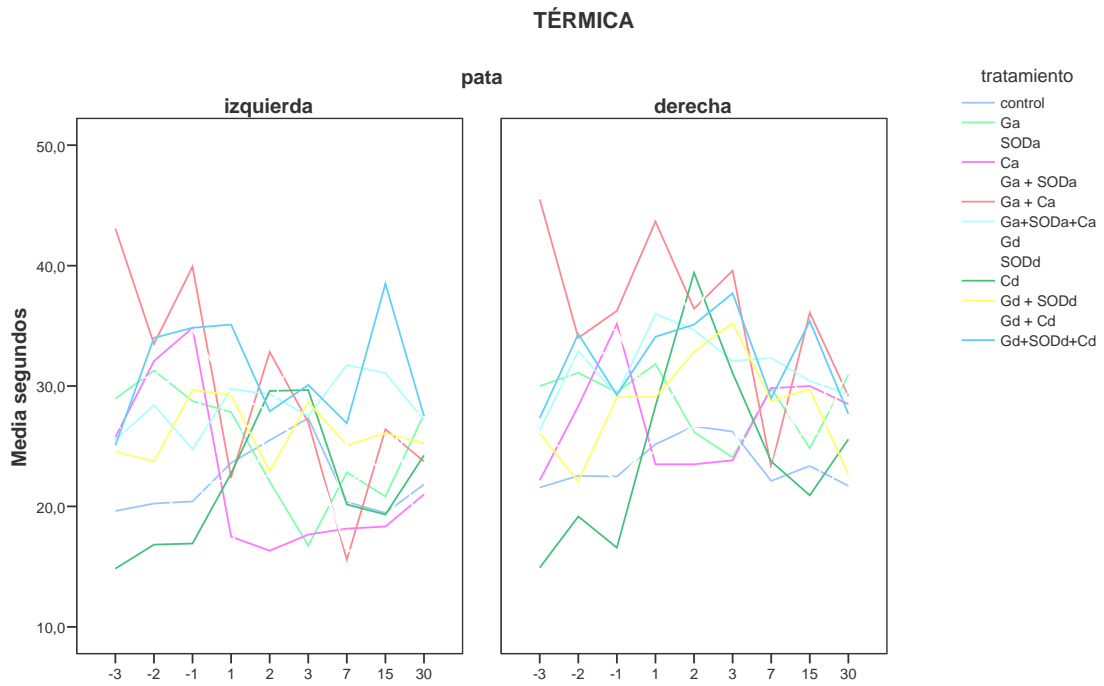


Figura 55. Umbrales térmicos según la pata de la rata en los diferentes grupos de tratamiento.

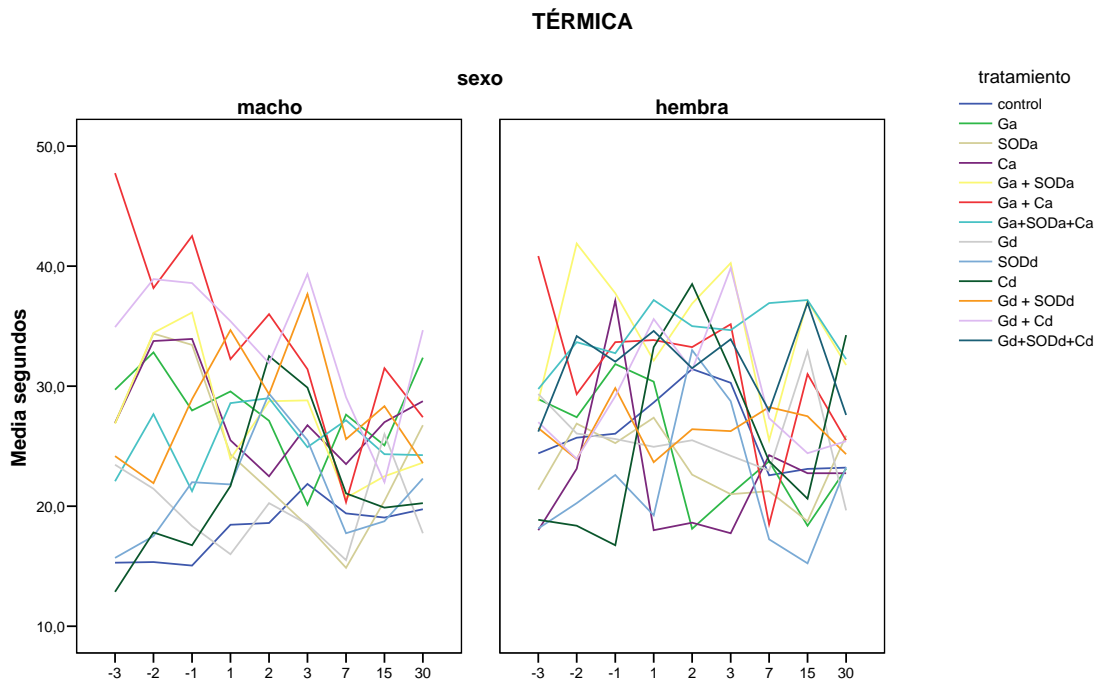


Figura 56. Umbrales térmicos según el sexo de las ratas en los diferentes grupos de tratamiento.

La presencia de efectos significativos para los distintos tratamientos y para el sexo, los dos factores entre sujetos, es menos evidente cuando el estímulo es térmico que cuando es mecánico. De igual modo, los efectos significativos para los dos factores intrasujeto, día y pata, es menos evidente cuando el estímulo es térmico que cuando es mecánico.

En los **umbrales mecánicos** (figuras 53 y 54), la interacción entre el tratamiento y el día es muy evidente para la respuesta mecánica, diferenciándose a su vez muy claramente los comportamientos de ambas patas a partir del día de la intervención (día 0) hasta el día 30, donde los umbrales tienden a igualarse entre las mismas (figura 53). En los tres primeros días antes de la intervención, se observa una adaptabilidad de los animales a los estímulos mecánicos, ya que cada día (del -3 al -1) presentan mayor tolerancia al estímulo mecánico, aumentando progresivamente los umbrales en todos los grupos. Además, en la pata izquierda hay una caída de los umbrales muy acusada el día 1 de la intervención, que prosigue en valores bajos hasta el día 15, observándose después, una tendencia al alza hasta el día 30, pero sin llegar a los valores previos a la intervención. En cambio, en la pata derecha los umbrales permanecen altos, casi como en los valores prequirúrgicos, a partir del día de la intervención, observándose sólo una ligera caída hacia el día 7. En cuanto al sexo (figura 54), las ratas macho presentan, en general, valores umbrales más altos que las hembras en los diferentes grupos y días de medición.

En los **umbrales térmicos** (figuras 55 y 56) observamos una diferencia de valores umbrales entre los distintos grupos de tratamiento, ya desde el día -3 hasta el día 0 de la intervención. En este período de tres días previos a la lesión, ya no se observa la adaptabilidad a los estímulos térmicos, como ocurría en la respuesta mecánica. Además, la diferencia de valores térmicos entre las patas izquierda y derecha después de la intervención, es menos acusada que en la respuesta mecánica (figura 55). Especialmente, en los tres días postoperatorios, es donde observamos más diferencias, siendo menores los umbrales en la izquierda (lesionada), para después igualarse hacia los días 15 y 30. No parece haber diferencia en la respuesta térmica por sexo (figura 56).

En cualquier caso todas estas conjeturas han de corroborarse mediante el correspondiente análisis estadístico.

1.2. EFECTO DE LOS FACTORES INTRASUJETO, DÍA Y PATA.

Para contrastar el efecto de los distintos factores involucrados en el diseño experimental, hemos utilizado el software SPSS 15.0, en concreto la instrucción Modelo Lineal General y, en ella, la opción Medidas Repetidas.

La tabla 9 recoge el resultado del contraste multivariante para los factores intrasujeto para la respuesta al estímulo mecánico. Se desprende de la tabla 9 para la respuesta mecánica, que ambos factores intrasujeto, la pata y el día, tienen un efecto significativo sobre el resultado y existe interacción de ambos factores con el tratamiento. Esta interacción supone que a lo largo de los días la respuesta muestra comportamientos distintos según los tratamientos, como se observa en las figuras 57 y 58 que siguen a las tablas 9 y 10.

Contrastes multivariantes (Lambda de Wilks) MECÁNICA

Efecto	Valor	F	Grados de libertad		Significación
			Hipótesis	Error	
pata	0,2365	209,8863	1	65	0,000
pata * tratamiento	0,7092	2,2214	12	65	0,020
pata * sexo	0,9957	0,2814	1	65	0,597
día	0,1877	31,3659	8	58	0,000
día * tratamiento	0,0723	1,9921	96	400,97	0,000
día * sexo	0,9073	0,7411	8	58	0,655

Tabla 9. Análisis del efecto de los factores intrasujeto en la respuesta mecánica.

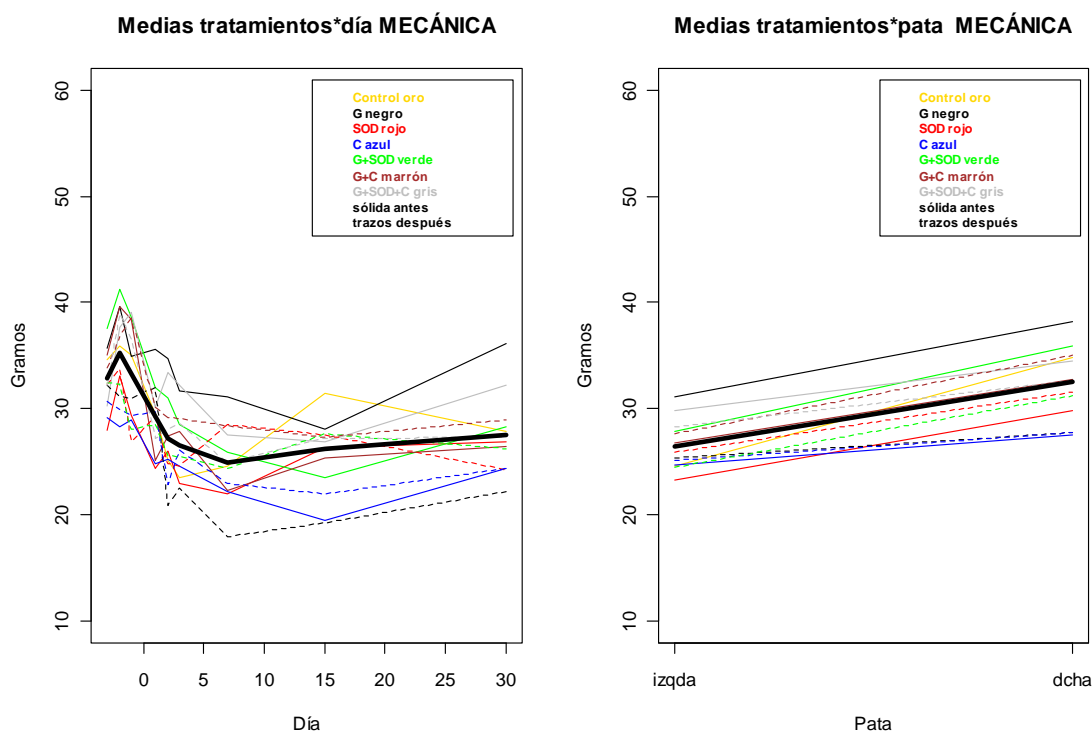


Figura 57. Análisis del efecto de los factores intrasujeto (día y pata) en los umbrales mecánicos.

Según vemos en la figura 57, en la interacción media de tratamiento por día, para la respuesta mecánica, hay un descenso acusado de los umbrales después de la lesión por constricción crónica (día 0), más pronunciado los tres días postquirúrgicos, existiendo una tendencia de los umbrales a ser más bajos hacia el día 7, aunque en algunos grupos el mayor descenso se produce en el día 15, y elevándose luego lentamente los umbrales hacia el día 30, pero sin llegar a los valores previos. El grupo de Ga, muestra en general los umbrales mecánicos más altos en los distintos periodos de medición, y especialmente, en el día 30.

En la figura 57, la interacción media de tratamiento por pata, para la respuesta mecánica, muestra claramente la diferencia de los umbrales mecánicos entre la pata izquierda y la derecha en todos los grupos. El grupo de Ga es el que muestra los valores umbrales más altos en ambas patas.

Por lo visto hasta ahora, podemos sugerir que la gabapentina (G) es eficaz en la hipersensibilidad mecánica, solamente si es dada antes de la intervención, si se da después de la misma, no mejora los umbrales respecto al grupo control. Si se da después, mejora su efecto si se combina con antioxidantes. La asociación de G con antioxidantes antes de la intervención no mejora respecto a dar la G sola.

La tabla 10 recoge el resultado del contraste multivariante para los factores intrasujeto para la respuesta al estímulo térmico.

Contrastes multivariantes (Lambda de Wilks) TÉRMICA

Efecto	Valor	F	Grados de libertad		Significación
			Hipótesis	Error	
pata	0,5772	47,6147	1	65	0,000
pata * tratamiento	0,8266	1,1366	12	65	0,347
pata * sexo	0,9956	0,2903	1	65	0,592
día	0,4709	8,1452	8	58	0,000
día * tratamiento	0,0212	3,2261	96	400,97	0,000
día * sexo	0,9485	0,3939	8	58	0,919

Tabla 10. Análisis del efecto de los factores intrasujeto (térmica)

Se desprende de la tabla 10 para la respuesta térmica, que ambos factores intrasujeto (pata, día) tienen un efecto significativo sobre el resultado, así como la interacción entre el día y el tratamiento, pero no entre la pata y el tratamiento que antes había en la respuesta mecánica. Esta interacción supone que a lo largo de los días la respuesta muestra comportamientos distintos según los tratamientos. Esto se aprecia bien en la figura siguiente (figura 58), en la que se han representado las respuestas medias a lo largo de los días para cada tratamiento y, en trazo negro más grueso, la media total. En ausencia total de interacción, las curvas restantes deberían ser paralelas a ésta última.

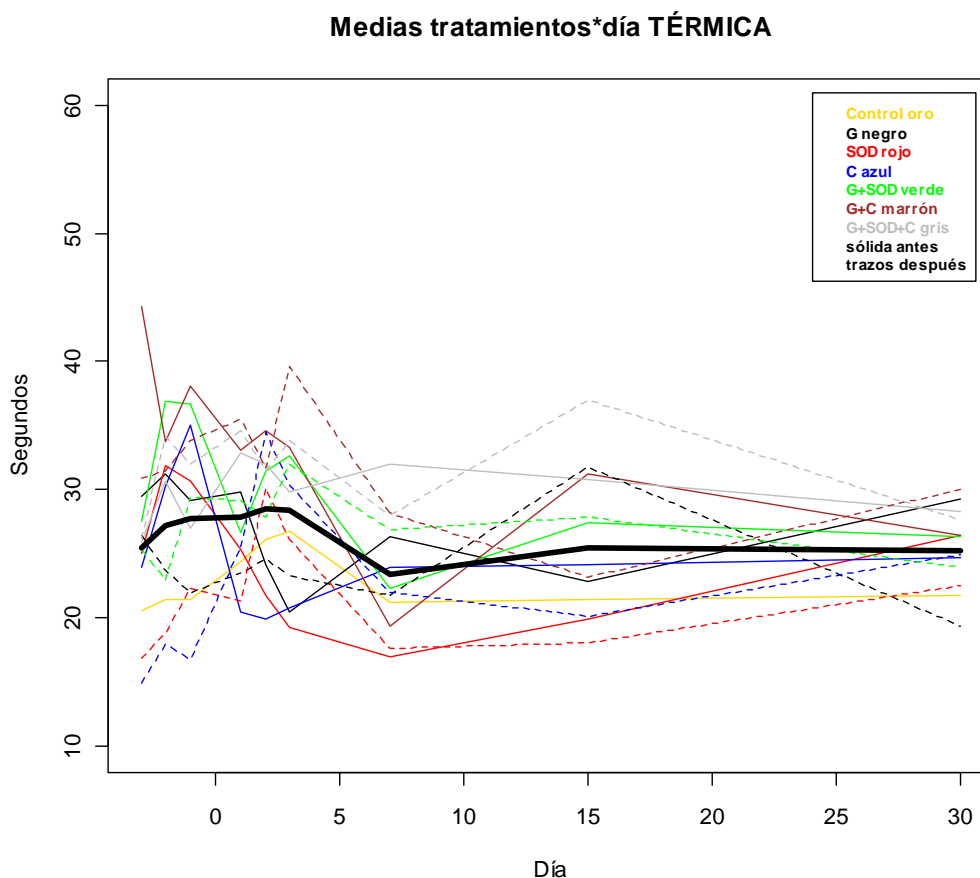


Figura 58. Efecto de la interacción tratamiento por día en los umbrales térmicos.

Observando la figura 58, vemos que considerando todos los tratamientos conjuntamente, hay una caída más acusada en los valores umbrales hacia el día 7, que se van recuperando lentamente hacia el día 30, pero sin llegar a los valores antes de la lesión; aunque esta afirmación no sirve para todos los tratamientos separadamente. En algunos grupos, hay una elevación de los umbrales térmicos los tres días después de la lesión, especialmente los grupos que recibieron antioxidantes después de la misma.

A continuación presentamos de manera detallada, las figuras de la interacción entre los días de medición de los umbrales y la pata, para los diferentes grupos de tratamiento, según sean antes o después de la lesión, en la respuesta mecánica (figuras 59 a 61) y en la respuesta térmica (figuras 62 a 64).

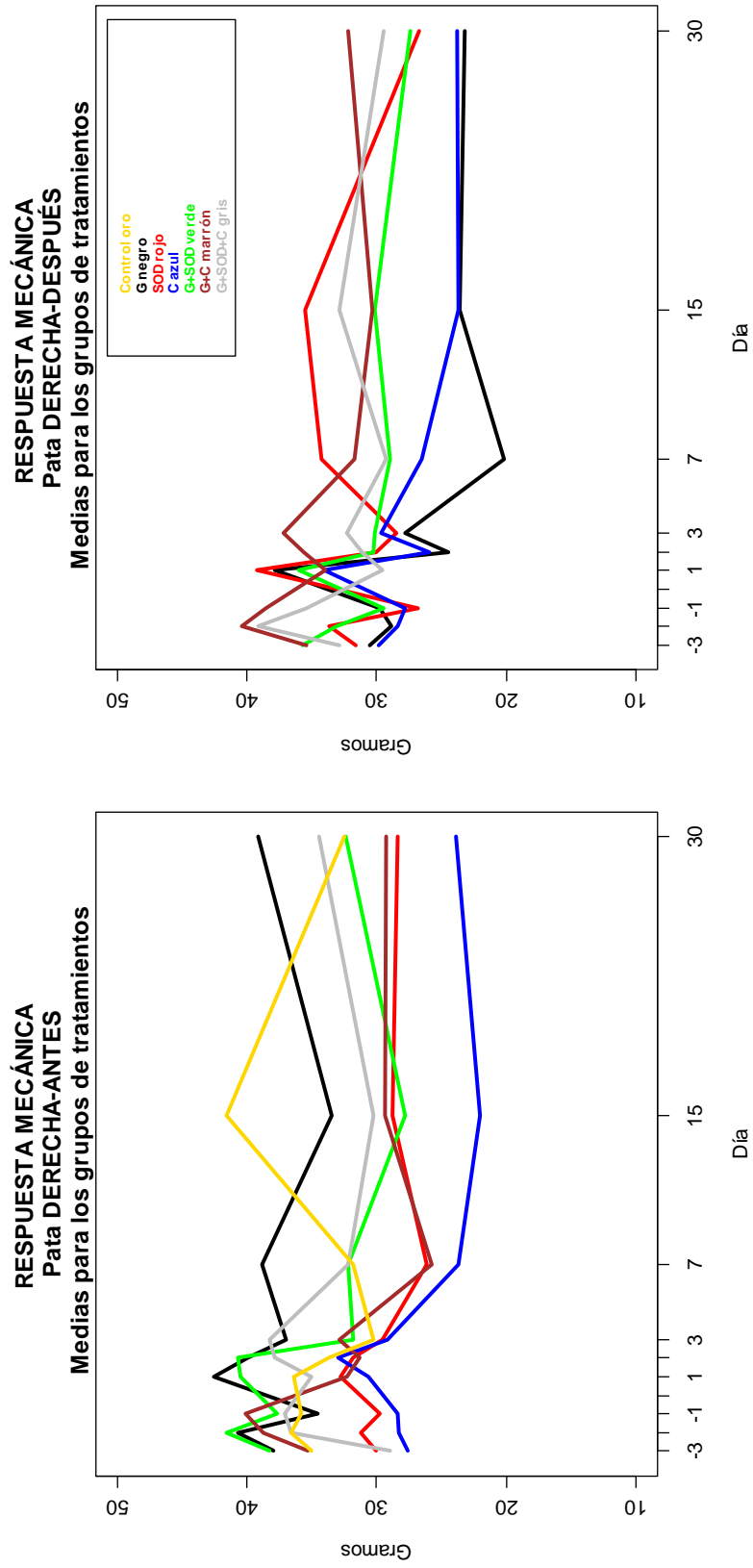


Figura 59. Umbrales mecánicos en la pata derecha según los tratamientos antes o después de la lesión nerviosa.

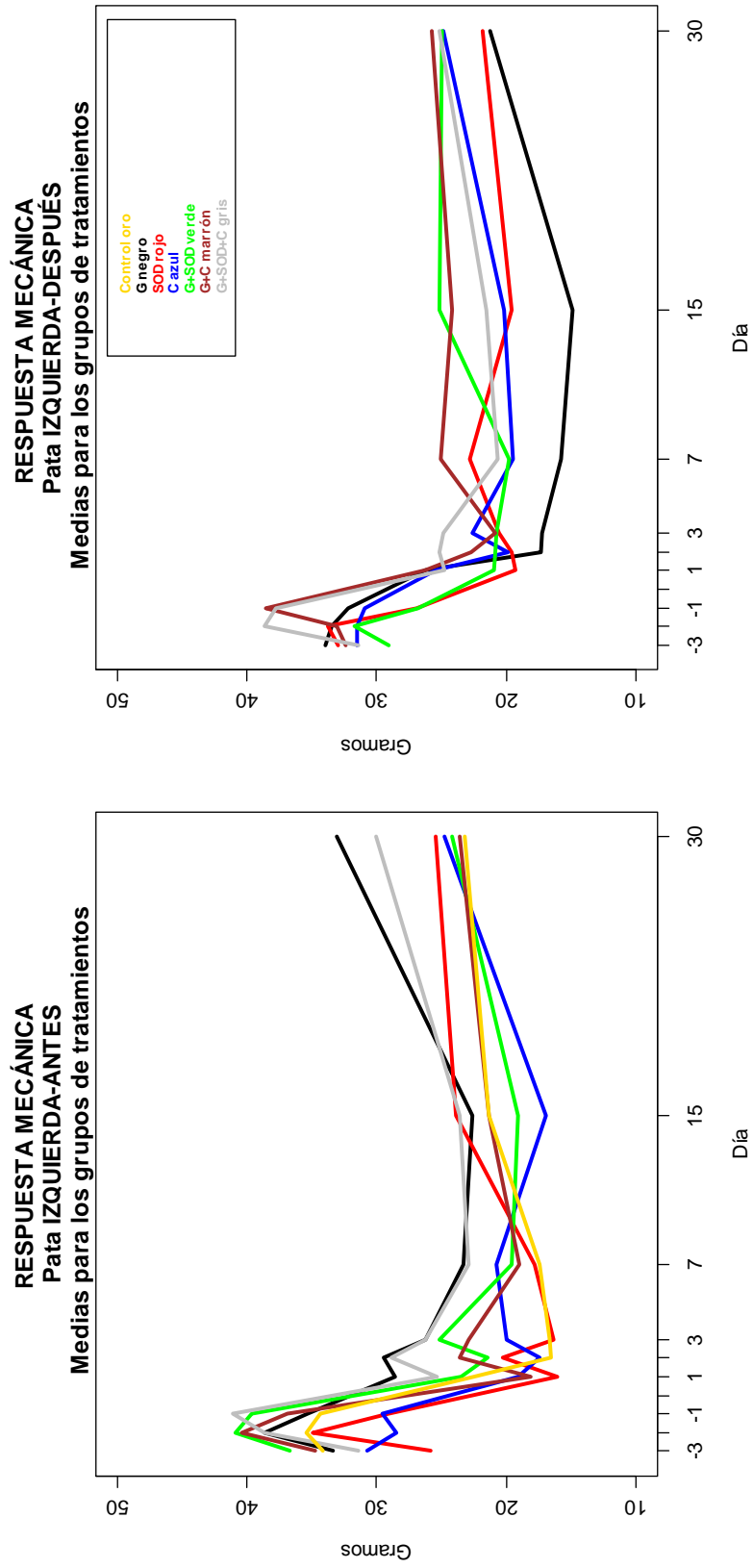


Figura 60. Umbrales mecánicos en la pata izquierda según los tratamientos antes o después de la lesión nerviosa.

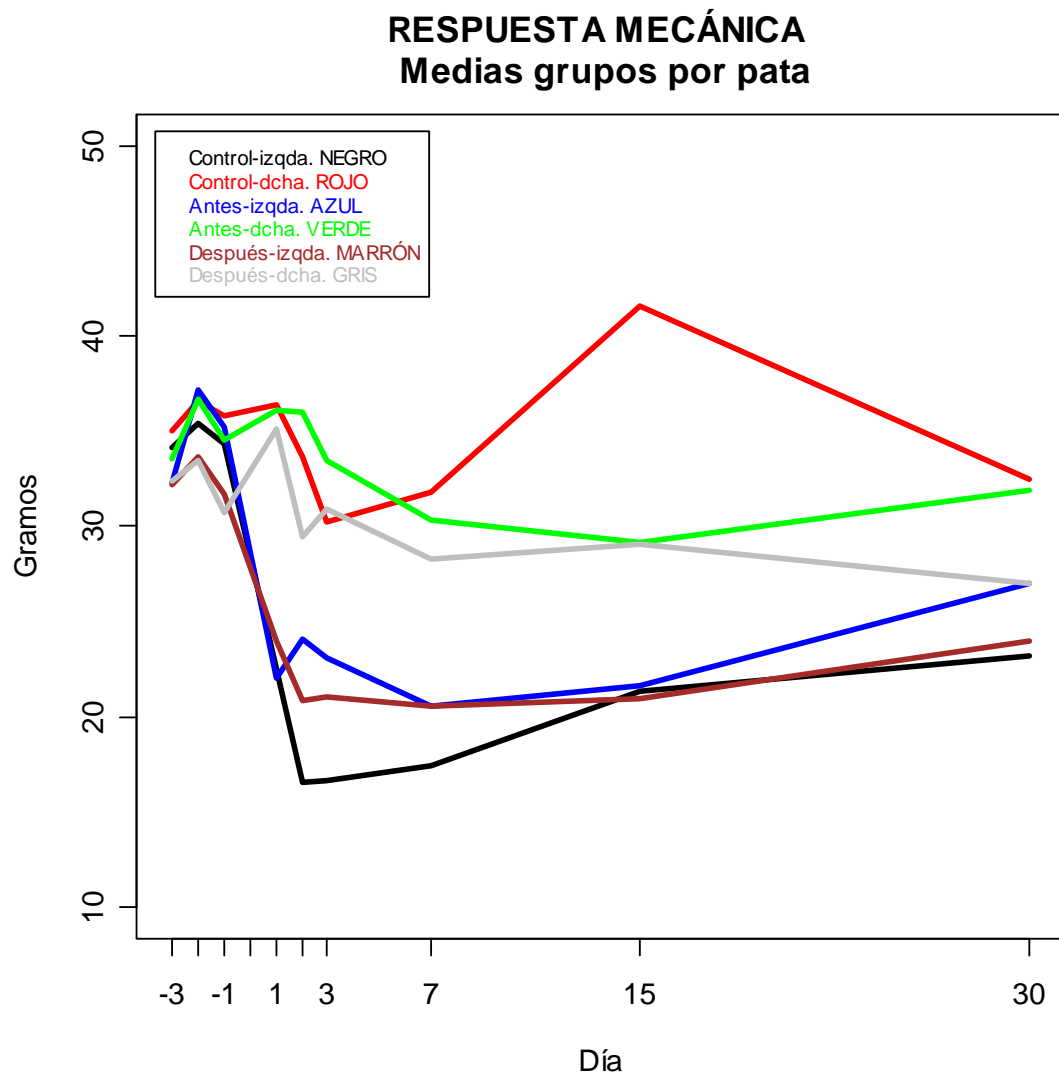


Figura 61. Efecto de la interacción de la pata según el tratamiento sea antes o después de la lesión (respuesta mecánica).

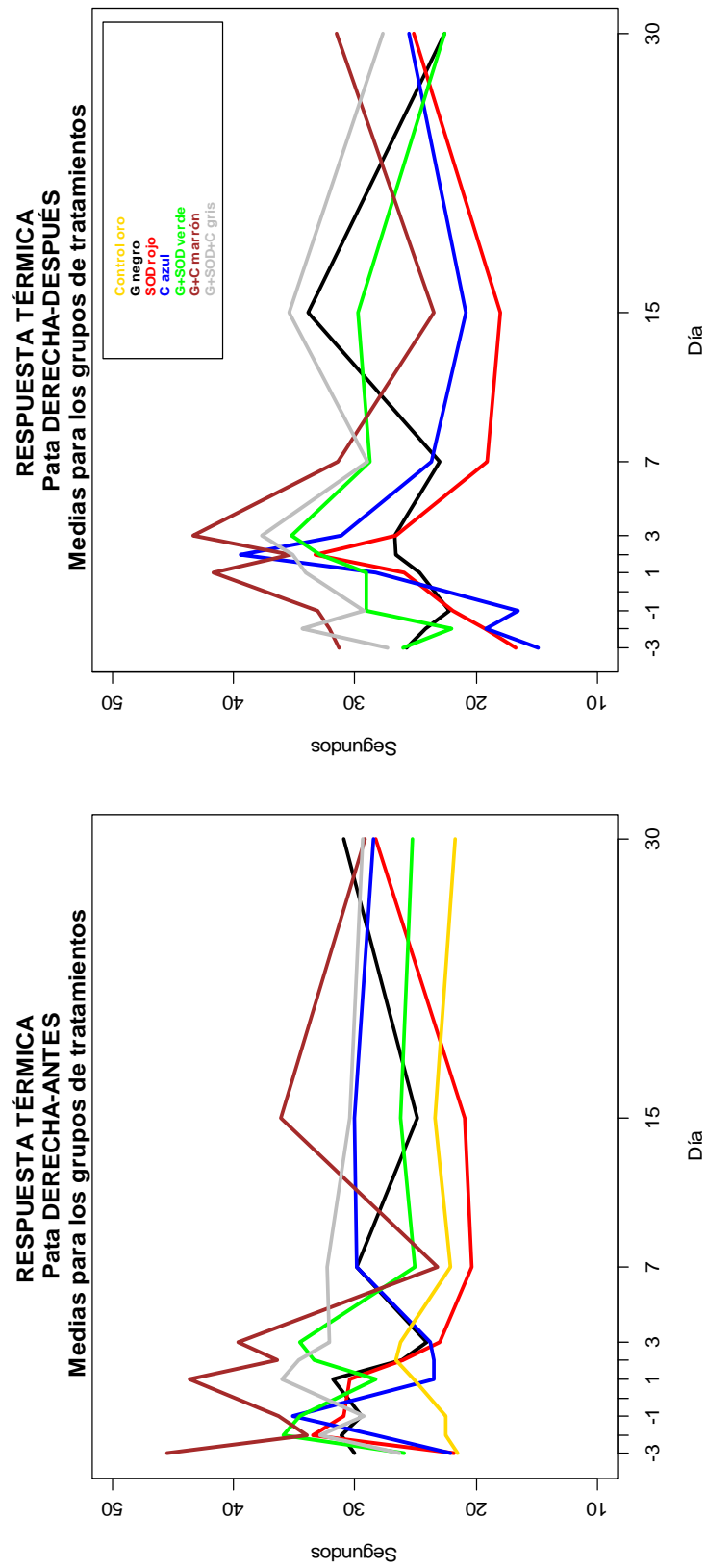


Figura 62. Umbrales térmicos en la pata derecha según los tratamientos antes o después de la lesión nerviosa.

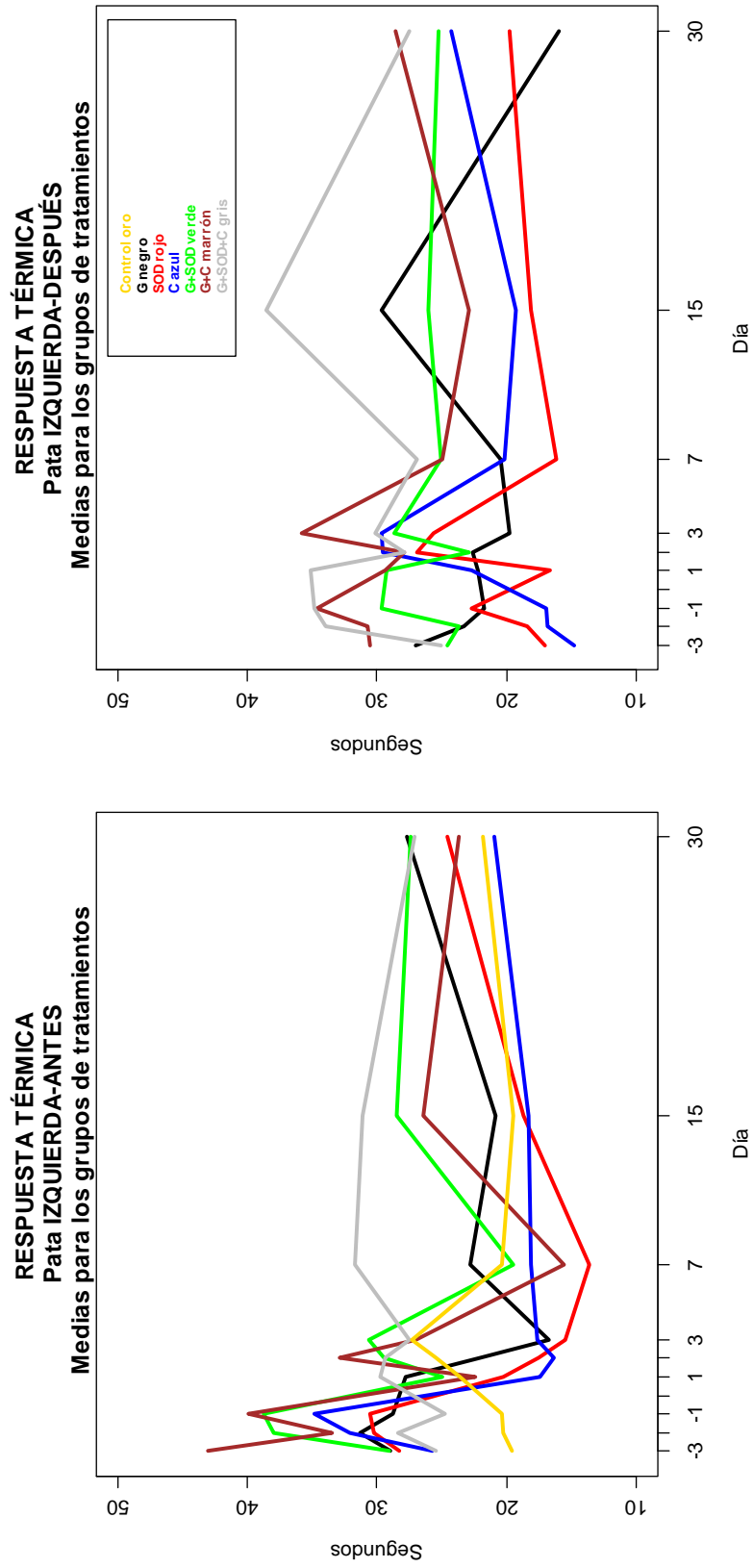


Figura 63. Umbrales térmicos en la pata izquierda según los tratamientos antes o después de la lesión nerviosa.

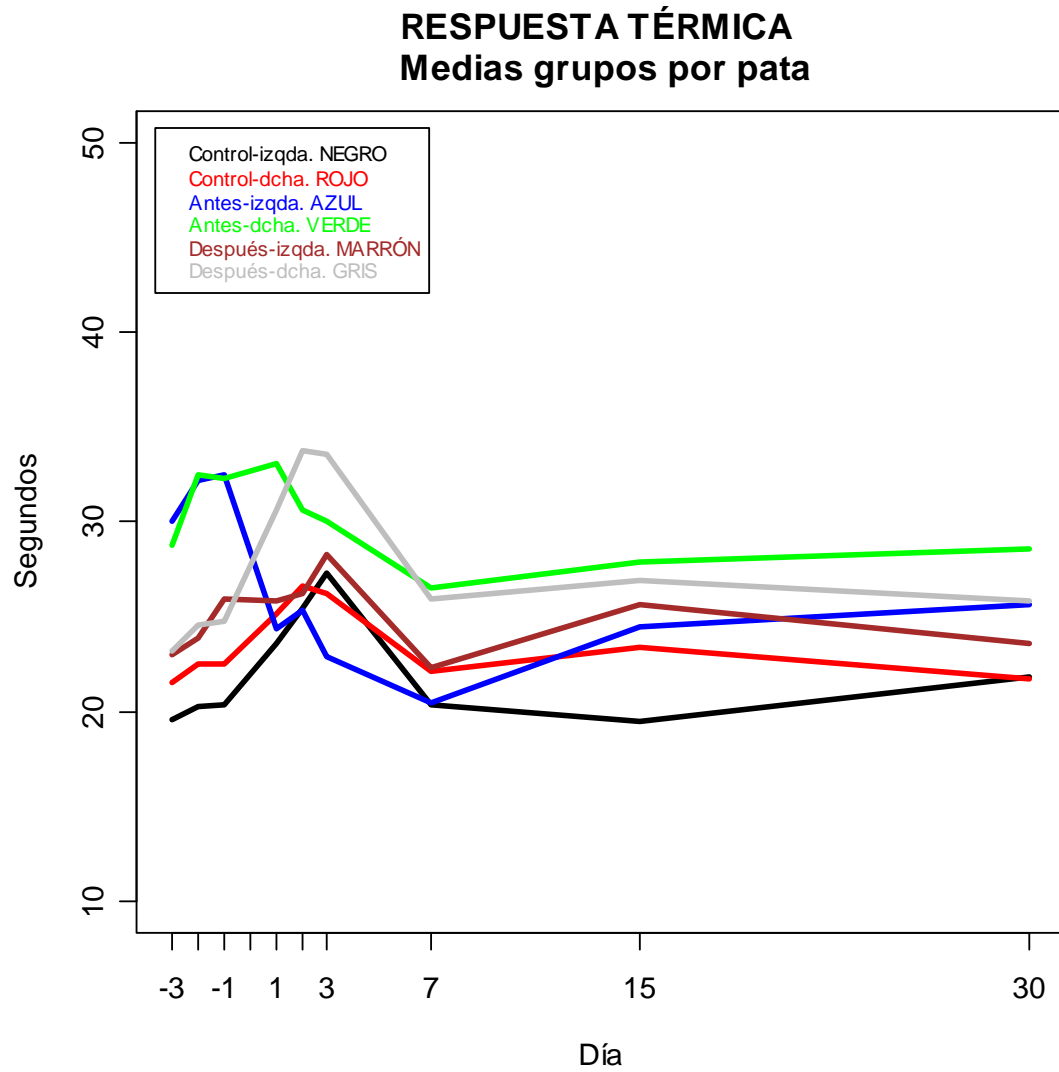


Figura 64. Efecto de la interacción de la pata según el tratamiento sea antes o después de la lesión nerviosa (respuesta térmica).

1.3. EFECTO DE LOS FACTORES ENTRE SUJETOS, TRATAMIENTO Y SEXO

Las tablas 11 y 12 recogen el resultado del análisis de la varianza para los dos factores entre sujetos, tratamiento y sexo, en la respuesta mecánica y térmica.

De la tabla 11 deducimos que tanto el tratamiento como el sexo introducen diferencias en la respuesta al estímulo mecánico. No hay interacciones entre los dos factores para ninguna de las dos respuestas examinadas, por ello no se muestran en las tablas.

Análisis de la varianza de los factores entre sujetos MECÁNICA

Fuente	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Significación
tratamiento	529,04	12	44,09	5,23	0,000
sexo	314,29	1	314,29	37,28	0,000
Error	548,05	65	8,43		

Tabla 11. Análisis de la varianza del efecto de los factores entre sujetos (mecánica).

En la **respuesta mecánica**, si nos fijamos en la figura 65, de media de grupos por sexo, los tres días previos a la lesión nerviosa, los machos del grupo control y los machos de los grupos de tratamientos antes de la misma, presentan los umbrales mecánicos más altos, seguidos por las hembras del grupo control. En los tres días postquirúrgicos, existe una caída similar en todos los grupos y sexos, con tan solo valores umbrales más altos en los machos de los grupos de tratamiento antes de la lesión. Todos los machos de los grupos de tratamiento antes y después de la lesión, presentan los umbrales mecánicos más altos durante la primera semana. Solamente en el día 15, los machos y las hembras del grupo control, tienen valores umbrales mecánicos más altos que el resto de los grupos. Las hembras de los grupos de tratamiento antes y después de la lesión, presentan en los distintos periodos de medición, umbrales mecánicos más bajos que los machos de todos los grupos.

En conclusión, la respuesta mecánica muestra diferencias significativas respecto al sexo. La media para los machos es de 31,53 gramos y para las hembras de 27,49 gramos. La significación de su diferencia es menor que 0,0001, tal como aparece en la tabla 11. Las figuras 66 y 67 nos muestran de manera detallada, los umbrales mecánicos de los grupos estudiados según el sexo.

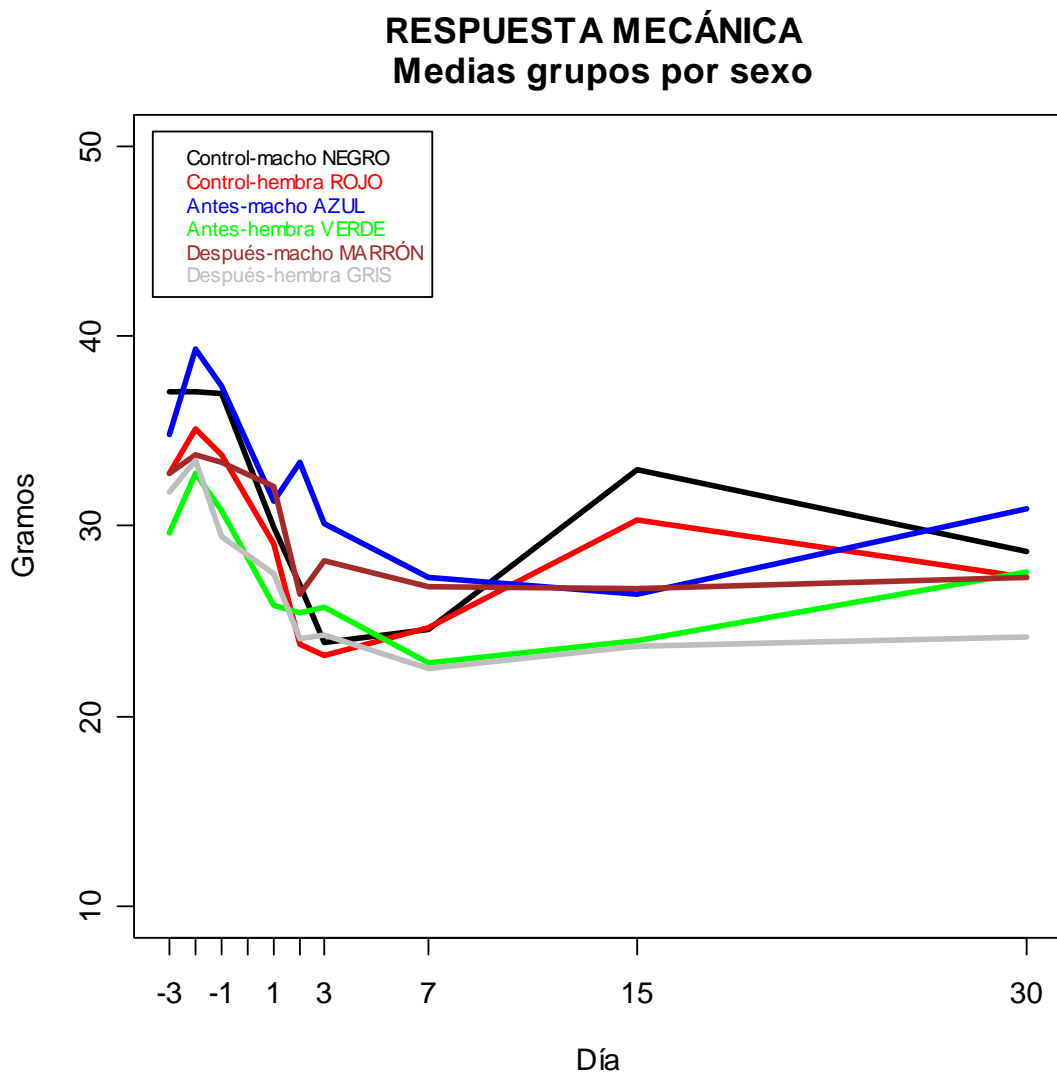


Figura 65. Efecto de la interacción del sexo según el tratamiento sea antes o después de la lesión nerviosa (respuesta mecánica).

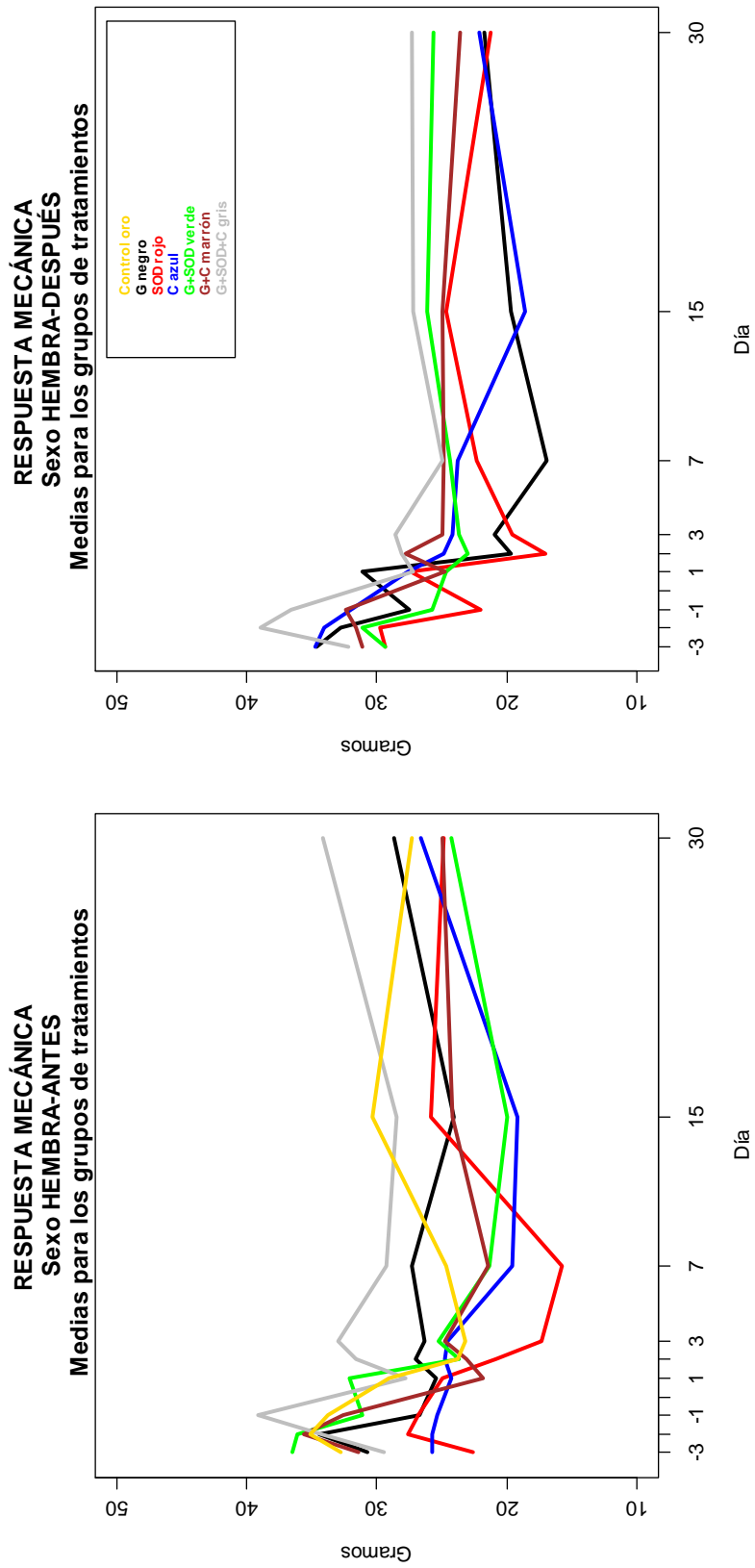


Figura 66. Umbrales mecánicos en las ratas hembras según los tratamientos antes o después de la lesión nerviosa.

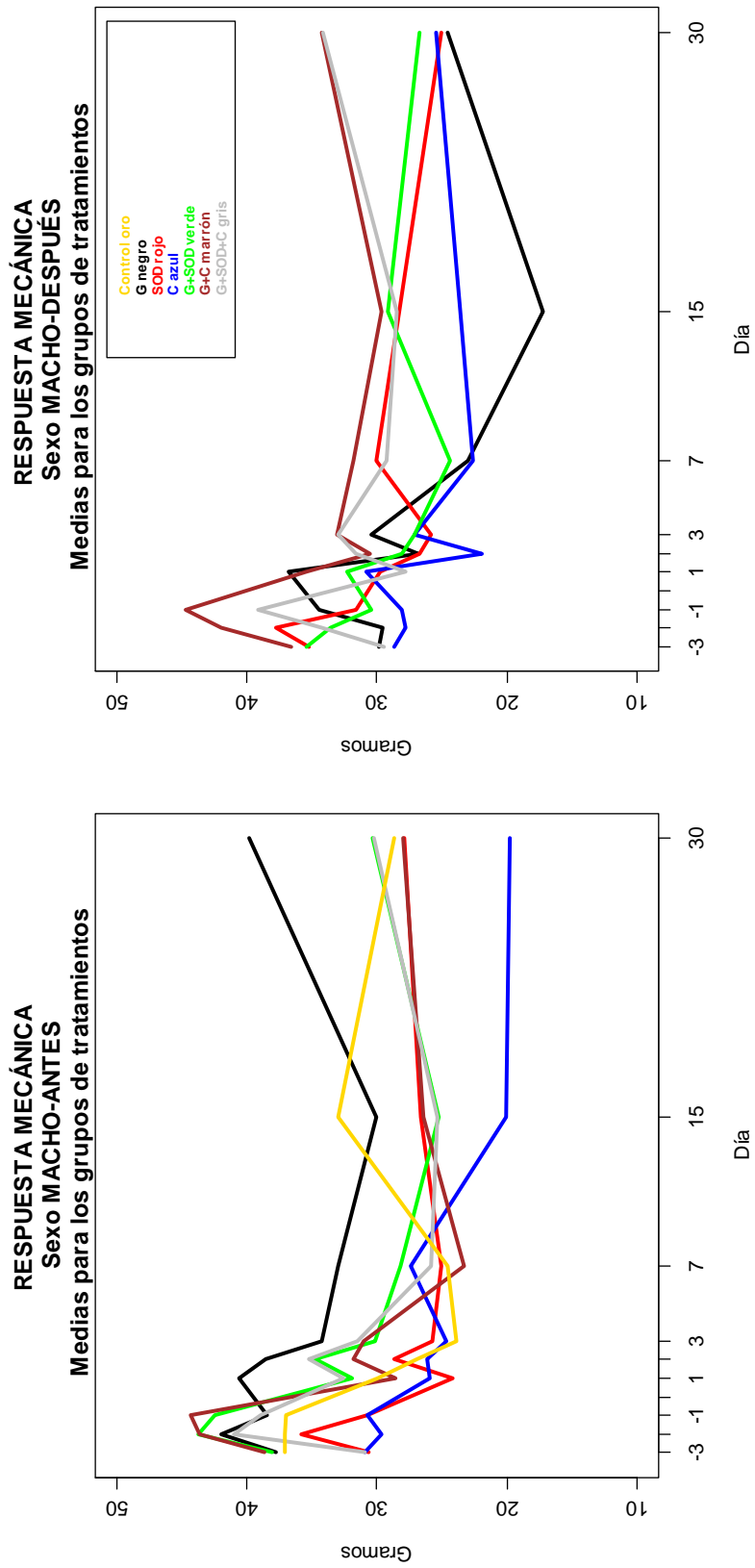


Figura 67. Umbrales mecánicos en las ratas machos según los tratamientos antes o después de la lesión nerviosa

La tabla 12 corresponde a los datos de la **respuesta térmica**, y se deduce que existen diferencias entre los distintos tratamientos, no así con respecto al sexo del animal cuya significación está ligeramente por encima del límite 0,05 (concretamente 0,065). Al ver la figura 68, de medias de grupos por sexo, los valores umbrales térmicos de las hembras de los grupos de tratamiento antes y después de la lesión, parecen ser ligeramente mayores que los de los machos de todos los grupos. Además los machos del grupo control, presentan los umbrales térmicos más bajos. Sin embargo, como ya hemos dicho, el sexo en la respuesta térmica no introduce diferencias significativas.

Análisis de la varianza de los factores entre sujetos TÉRMICA

Factor	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Significación
tratamiento	1078,83	12	89,90	3,92	0,000
sexo	80,58	1	80,58	3,51	0,065
Error	1490,26	65	22,93		

Tabla 12. Análisis de la varianza del efecto de los factores entre sujetos (térmica)

Las figuras 69 y 70, nos muestran los umbrales térmicos de todos los grupos estudiados, separados por el sexo de las ratas.

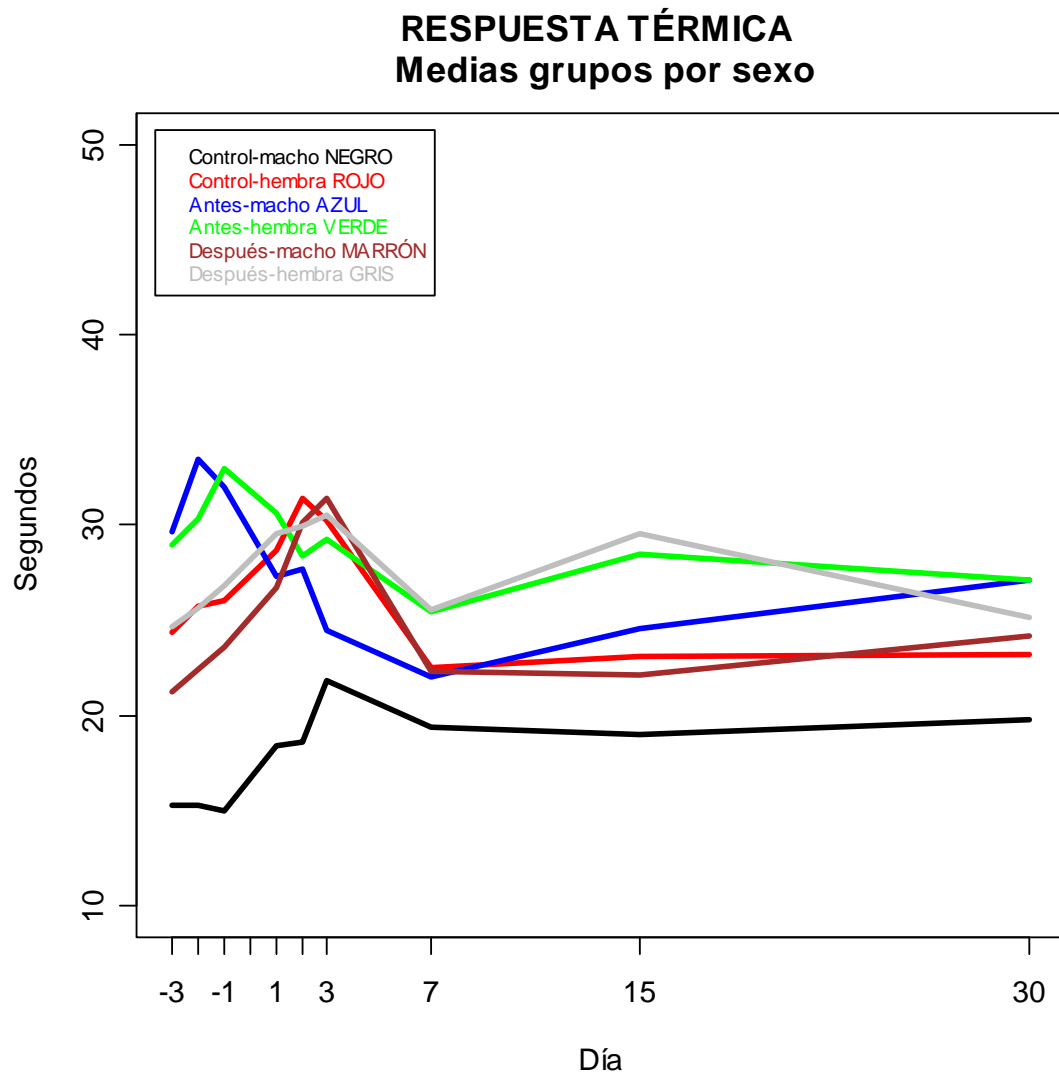


Figura 68. Efecto de la interacción del sexo según el tratamiento sea antes o después de la lesión nerviosa, (respuesta térmica).

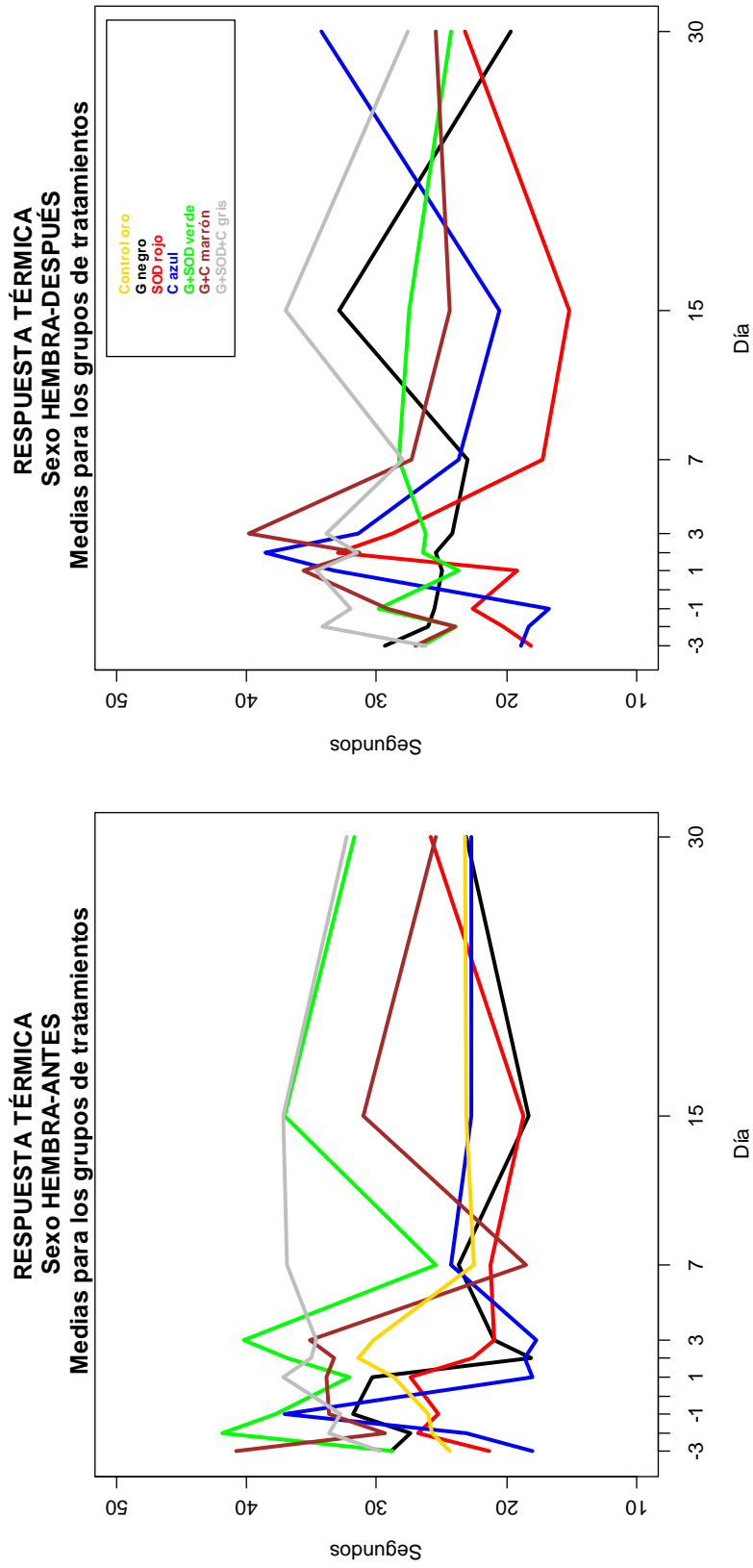


Figura 69. Umbrales térmicos en las ratas hembras según los tratamientos antes o después de la lesión nerviosa.

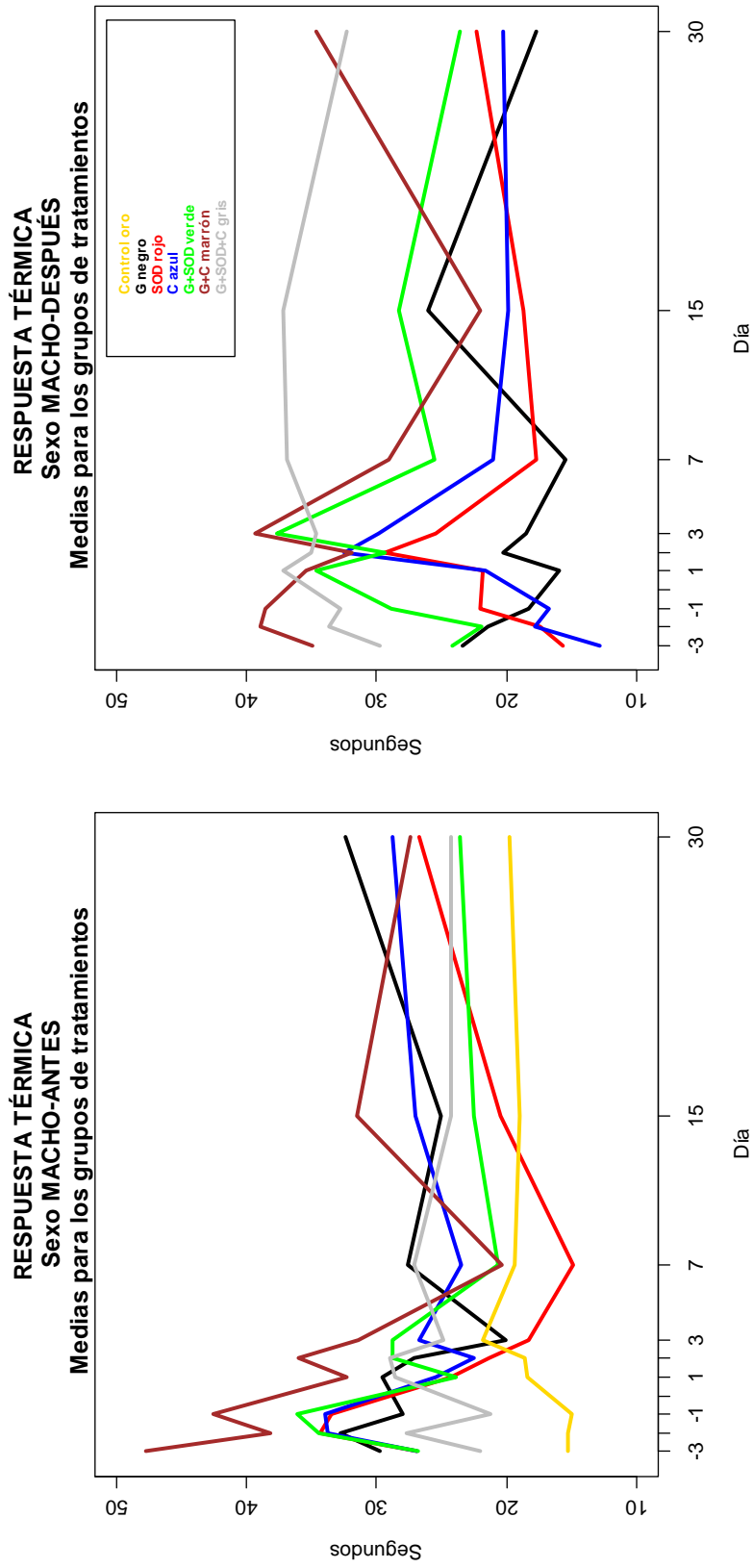


Figura 70. Umbrales térmicos en las ratas machos según los tratamientos antes o después de la lesión nerviosa.

Para saber donde aparecen las diferencias, entre las distintas categorías de los factores cuyo efecto es significativo, se han llevado a cabo tests de comparaciones múltiples con el método Tukey. El resultado de todas las comparaciones múltiples, $78=(13 \times 12)/2$ en nuestro caso, se resume en tablas de subgrupos homogéneos de tratamientos, cuyas medias, que se muestran en la tablas 13 y 14, no presentan diferencias significativas.

MECÁNICA

Pata Izquierda				Pata Derecha			
tratamiento	Subconjunto			tratamiento	Subconjunto		
	1	2	3		1	2	3
Ca	22,61			Ca	27,39		
SODa	23,29			Gd	27,56		
Gd	23,43			Cd	27,75		
Gd + SODd	24,46	24,46		SODa	29,84	29,84	
control	24,65	24,65		Gd + SODd	31,23	31,23	31,23
SODd	24,96	24,96		Gd+SODd+Cd	31,91	31,91	31,91
Cd	25,17	25,17		SODd	32,60	32,60	32,60
Ga + Ca	26,73	26,73	26,73	Ga + Ca	32,77	32,77	32,77
Gd+SODd+Cd	27,18	27,18	27,18	Ga+SODa+Ca	34,52	34,52	34,52
Gd + Cd	27,64	27,64	27,64	control	34,85	34,85	34,85
Ga + SODa	27,82	27,82	27,82	Gd + Cd	35,04	35,04	35,04
Ga+SODa+Ca		29,80	29,80	Ga + SODa		35,86	35,86
Ga			31,49	Ga			38,54

Tabla 13. Comparaciones de subgrupos homogéneos de tratamientos, cuyas medias de umbrales mecánicos no presentan diferencias significativas, tanto en la pata izquierda como en la derecha.

En la **respuesta mecánica** (ver tabla 13), el grupo Ga (gabapentina sola antes de la lesión) es el grupo que muestra los umbrales mecánicos medios más altos, tanto en la pata izquierda (31,49 gramos) como en la derecha (38,54 gramos). Además, el grupo Ga, es el único que llega a ser significativo respecto al grupo control (24,65 gramos), en la pata izquierda intervenida. El grupo Gd no mejora respecto al grupo control, igual que los grupos de antioxidantes administrados solos sin gabapentina (Ca, Cd, SODa y SODd), o en combinación con ella. La administración de gabapentina conjuntamente con los dos antioxidantes tiene más efecto si se administran antes de la intervención (Ga+SODa+Ca), que después (Gd+SODd+Cd), en ambas patas, pero no mejoran respecto a dar la gabapentina sola antes de la lesión (Ga).

Con lo visto hasta aquí, podemos concluir, que en la respuesta mecánica:

1º) La gabapentina tiene un efecto significativo si se da de forma preventiva y sola durante tres días consecutivos, antes de la lesión por constricción crónica del nervio ciático, y que la administración conjunta de la misma, junto a los antioxidantes SOD y catalasa no potencia su acción.

2º) La gabapentina después de la lesión del nervio ciático, no mejora respecto al grupo control.

3º) La asociación de gabapentina con los dos antioxidantes (SOD y catalasa), es más eficaz si se da antes de la lesión (Ga+SODa+Ca) que después de la misma (Gd+SODd+Cd).

4º) Los antioxidantes SOD y catalasa, administrados solos o en combinación con gabapentina, no muestran diferencias significativas respecto al grupo control.

TÉRMICA

Pata Izquierda			Pata Derecha				
tratamiento	Subconjunto		tratamiento	Subconjunto			
	1	2		1	2	3	4
SODd	19,54		SODd	22,24			
Cd	21,59	21,59	control	23,54	23,54		
Ca	21,63	21,63	Cd	24,42	24,42	24,42	
control	22,05	22,05	Gd	26,06	26,06	26,06	
SODa	22,16	22,16	SODa	26,15	26,15	26,15	26,15
Gd	23,13	23,13	Ca	26,48	26,48	26,48	26,48
Ga	24,87	24,87	Ga	28,34	28,34	28,34	28,34
Gd + SODd	26,14	26,14	Gd + SODd	28,40	28,40	28,40	28,40
Ga+SODa+Ca	28,36	28,36	Ga + SODa	29,93	29,93	29,93	29,93
Ga + Ca	29,39	29,39	Ga+SODa+Ca	31,48	31,48	31,48	31,48
Gd + Cd	29,51	29,51	Gd+SODd+Cd		32,37	32,37	32,37
Ga + SODa	29,59	29,59	Gd + Cd			33,70	33,70
Gd+SODd+Cd		31,46	Ga + Ca				35,99

Tabla 14. Comparaciones de subgrupos homogéneos de tratamientos cuyas medias de umbrales térmicos no presentan diferencias significativas, tanto en la pata izquierda como en la derecha.

En la **respuesta térmica** (ver tabla 14), observamos que en los umbrales térmicos de la pata izquierda, el grupo Gd+SODd+Cd es el que presenta la media más alta (31,46 segundos) de los diferentes tratamientos, pero sin llegar a tener diferencias significativas respecto al grupo control (22,05 segundos). Los grupos donde los antioxidantes (SOD y catalasa) son administrados solos, bien antes o después de la lesión nerviosa, tienen umbrales térmicos similares al grupo control. De igual modo, los grupos donde la gabapentina es administrada sola (Ga y Gd), tienen umbrales térmicos ligeramente superiores a los del grupo control, pero sin diferencias significativas.

Por tanto, para la respuesta térmica en la pata izquierda donde hemos producido la lesión por constricción crónica del nervio ciático, la gabapentina tiene un mayor efecto, aunque no es significativo, si se administra conjuntamente con los antioxidantes, preferiblemente después de la lesión (Gd+SODd+Cd). Esta afirmación, también podemos realizarla para la respuesta térmica en la pata derecha. Ahora bien, en los umbrales térmicos medios de la pata derecha, encontramos dos grupos de tratamiento donde ya existen diferencias significativas respecto a los umbrales medios del grupo control (23,54 segundos), y que son el grupo Gd+Cd (33,70 segundos, de valor medio) y el grupo Ga+Ca (35,99 segundos, de valor medio).

Por tanto, para la respuesta térmica podemos decir que:

1º) La gabapentina administrada sola (Ga y Gd), aunque eleva ligeramente los umbrales térmicos respecto al grupo control, no presenta efectos significativos.

2º) Los antioxidantes SOD y catalasa, administrados aisladamente, tampoco tienen efecto significativos sobre los umbrales térmicos del grupo control.

3º) La asociación conjunta de gabapentina con SOD y catalasa, después de la lesión (Gd+SODd+Cd), mejora los umbrales térmicos del grupo control, en ambas patas, pero sin llegar a tener diferencias significativas.

4º) El tratamiento con gabapentina y catalasa (Gd+Cd y Ga+Ca), mejora de forma significativa los umbrales térmicos de la pata derecha del grupo control, pero no en la pata izquierda lesionada.

1.4. ANÁLISIS DEL EFECTO INMEDIATO DEL TRATAMIENTO

Además de los resultados analizados anteriormente, los días en que el animal fue sometido al tratamiento farmacológico, se registraba su respuesta al estímulo mecánico y térmico, antes y después del tratamiento. Se pretende comprobar con estos datos el efecto, llamémosle inmediato, que dicho tratamiento tenía sobre el animal. La hipótesis de ausencia de efecto supondría que al comparar las medias de la respuesta antes y después, éstas serían iguales. Alternativamente, deberían presentarse diferencias entre ambas.

El contraste correspondiente se ha llevado a cabo mediante un test t de muestras emparejadas, que lo que realmente comprueba es si las diferencias entre los valores observados antes y después tiene media 0. Se trabaja con las diferencias para eliminar el efecto rata.

Las tablas siguientes recogen el resultado de las comparaciones para las distintas combinaciones de sexo, pata y días en los que el tratamiento fue administrado, sin tener en cuenta el cruce por tratamientos. No se ha cruzado por tratamientos, porque siendo éstos tan numerosos, 13, el total de combinaciones resultantes, $52=2 \times 2 \times 13$, conduciría a tan escaso número de datos en todas ellas, que hace inviable la aplicación del test.

Como cabía esperar, en la mayoría de combinaciones la hipótesis nula se rechaza, significación < 0.05 , y se acepta la alternativa, a saber, que la respuesta inmediata posterior es mayor que la anterior a la administración del tratamiento (valor negativo de la diferencia que se ha calculado, antes – después). Hay no obstante algunas excepciones (en amarillo en las tablas 15 y 16) que conviene comentar. Afectan sobre todo al estímulo térmico y al tercer día del tratamiento, pareciendo indicar una cierta fatiga del animal que ya no responde como al inicio.

Test de muestras emparejadas MECÁNICA

Sexo	Pata	día	Media	Des. Típica	t	gl	Significación	
Macho	Izquierda	-3	-7,88	9,89	-3,98	24	0,001	
		-2	-0,22	8,90	-0,13	24	0,901	
		-1	-2,36	8,62	-1,37	24	0,184	
		1	-5,54	11,93	-1,80	14	0,094	
		2	-8,03	10,33	-3,01	14	0,009	
		3	-8,63	10,44	-3,20	14	0,006	
	Derecha	-3	-4,55	8,22	-2,77	24	0,011	
		-2	-1,95	6,53	-1,50	24	0,148	
		-1	-2,12	6,97	-1,52	24	0,141	
		1	-0,89	8,17	-0,42	14	0,678	
		2	-5,88	10,29	-2,21	14	0,044	
		3	-1,93	7,55	-0,99	14	0,340	
	Hembra	Izquierda	-3	-9,23	8,20	-4,36	14	0,001
			-2	-4,34	6,12	-2,75	14	0,016
-1			-6,27	9,38	-2,59	14	0,021	
1			-11,75	12,25	-4,18	18	0,001	
2			-8,66	8,52	-4,43	18	0,000	
3			-9,81	7,27	-5,88	18	0,000	
Derecha		-3	-4,99	5,73	-3,37	14	0,005	
		-2	-7,03	7,91	-3,44	14	0,004	
		-1	-5,38	9,54	-2,18	14	0,046	
		1	-6,05	9,25	-2,85	18	0,011	
		2	-10,74	8,99	-5,21	18	0,000	
		3	-7,53	7,34	-4,47	18	0,000	

Tabla 15. Efecto inmediato del tratamiento para los umbrales mecánicos.

Test de muestras emparejadas TÉRMICA

Sexo	Pata	día	Media	Des. Típica	t	gl	Significación	
Macho	Izquierda	-3	-4,92	11,29	-2,18	24	0,039	
		-2	-9,52	7,91	-6,02	24	0,000	
		-1	-6,64	10,52	-3,16	24	0,004	
		1	-11,37	11,69	-3,76	14	0,002	
		2	-6,40	10,25	-2,42	14	0,030	
		3	-2,33	7,28	-1,24	14	0,235	
	Derecha	-3	-7,36	10,61	-3,47	24	0,002	
		-2	-9,40	8,26	-5,69	24	0,000	
		-1	-2,82	11,19	-1,26	24	0,220	
		1	-10,93	7,34	-5,77	14	0,000	
		2	-3,60	13,23	-1,05	14	0,310	
		3	-3,87	10,87	-1,38	14	0,190	
	Hembra	Izquierda	-3	-7,97	10,43	-2,96	14	0,010
			-2	-6,63	11,06	-2,32	14	0,036
-1			-1,63	8,04	-0,79	14	0,444	
1			-13,79	13,29	-4,52	18	0,000	
2			-7,24	7,78	-4,06	18	0,001	
3			-2,03	9,90	-0,89	18	0,384	
Derecha		-3	-8,43	12,01	-2,72	14	0,017	
		-2	-8,70	9,43	-3,57	14	0,003	
		-1	-5,40	9,93	-2,11	14	0,054	
		1	-9,97	16,52	-2,63	18	0,017	
		2	-6,58	9,21	-3,11	18	0,006	
		3	-1,13	8,97	-0,55	18	0,589	

Tabla 16. Efecto inmediato del tratamiento para los umbrales térmicos.

1.5. ANÁLISIS DE LA RESPUESTA MECÁNICA Y TÉRMICA EN LOS TRES ÚLTIMOS DÍAS

En los tres últimos días del periodo de observación, días 7, 15 y 30, los animales no fueron sometidos a ningún tratamiento. Es interesante medir y comparar las respuestas a ambos estímulos, mecánicos y térmicos, obtenidas en esos días para la pata

izquierda, la que fue sometida a la lesión neuropática. La evolución de las medias de ambas respuestas a lo largo de los 3 días se muestra en las siguientes figuras 71 y 72.

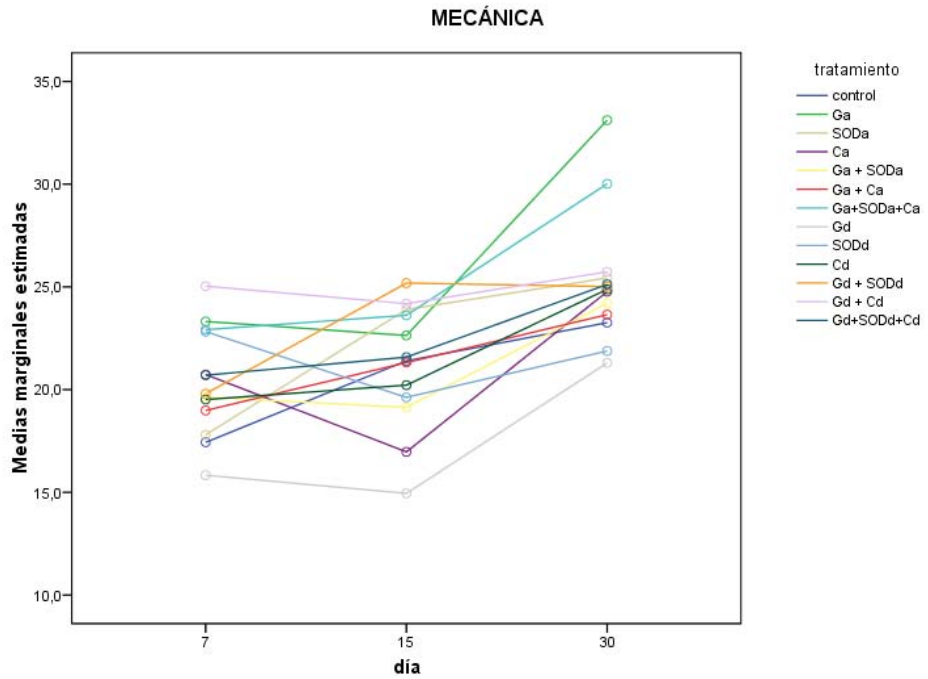


Figura 71. Umbrales mecánicos medios en la pata izquierda en los tres últimos días.

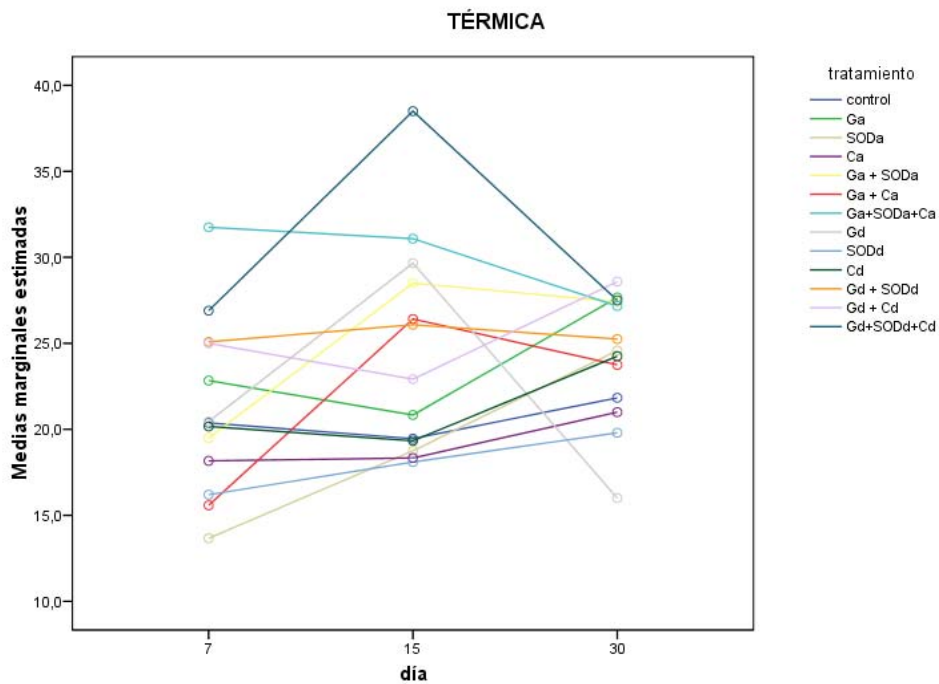


Figura 72. Umbrales térmicos medios en la pata izquierda en los tres últimos días.

El análisis estadístico de estos resultados debe ser semejante al utilizado para los 9 días de medición, pero como la hipótesis de esfericidad, independencia de las medidas a lo largo de los días, es ahora aceptada, recurrimos a un análisis de la varianza clásico con dos factores entre sujetos: *día* y *tratamiento*. El sexo no está incluido porque se ha comprobado que no tiene un efecto significativo.

Análisis de la varianza del los factores entre sujetos MECÁNICA

Fuente	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Significación
tratamiento	1249,85	12	104,15	4,16	0,000
día	1016,13	2	508,06	20,30	0,000
tratamiento*día	585,97	24	24,42	0,98	0,500
error	4955,57	198	25,03		

Tabla 17. Análisis de la varianza del tratamiento y día (respuesta mecánica) en los tres últimos días.

Análisis de la varianza del los factores entre sujetos TÉRMICA

Fuente	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Significación
tratamiento	3237,39	12	269,78	4,39	0,000
día	479,16	2	239,58	3,90	0,022
tratamiento*día	2072,09	24	86,34	1,40	0,108
error	12168,68	198	61,46		

Tabla 18. Análisis de la varianza del tratamiento y día (respuesta térmica) en los tres últimos días.

Los resultados del análisis para ambas medidas se muestran en las tablas ANOVA. En ambos casos los efectos principales, tratamiento y día, son significativos, no así su interacción, a pesar de lo que las figuras 71 y 72 puedan sugerir, con p-valores de 0,500 y 0,108 respectivamente (ver tablas 17 y 18).

Para determinar entre tratamientos o días se han producido las diferencias de medias y recurrimos como antes, a las comparaciones múltiples mediante el método Tukey, resumiéndose el resultado de dichas comparaciones en las correspondientes tablas de subconjuntos homogéneos de medias (tabla 19).

TÉRMICA				MECÁNICA		
tratamiento	Subconjunto			tratamiento	Subconjunto	
	1	2	3		1	2
SODd	18,03			Gd	17,36	
SODa	19,00			control	20,70	20,70
Ca	19,17			Ca	20,82	20,82
control	20,56			Ga + SODa	20,99	20,99
Cd	21,25	21,25		Ga + Ca	21,32	21,32
Ga + Ca	21,92	21,92	21,92	SODd	21,44	21,44
Gd	22,04	22,04	22,04	Cd	21,54	21,54
Ga	23,78	23,78	23,78	SODa	22,38	22,38
Ga + SODa	25,14	25,14	25,14	Gd+SODd+Cd	22,47	22,47
Gd + SODd	25,47	25,47	25,47	Gd + SODd		23,33
Gd + Cd	25,50	25,50	25,50	Gd + Cd		24,98
Ga+SODa+Ca		30,00	30,00	Ga+SODa+Ca		25,52
Gd+SODd+Cd			30,97	Ga		26,36

Tabla 19. Subconjuntos homogéneos de medias de umbrales térmicos y mecánicos en la pata izquierda, en los tres últimos días.

Mediante el método de Tukey observamos los correspondientes subconjuntos homogéneos de tratamientos, cuyas medias se muestran en la tabla 19; se consideran los tres últimos días en conjunto, sin diferenciar día a día, siendo las medias de la pata izquierda (tabla 19).

En la **respuesta térmica**, son los grupos de gabapentina asociada con antioxidantes, los que muestran las medias más altas. Concretamente el grupo Gd+SODd+Cd (media 30,97 segundos), seguido del Ga+SODa+Ca (media 30 segundos), presentan diferencias significativas respecto al control (media de 20,56 segundos). En cambio, los antioxidantes cuando son administrados solos (antes o después de la lesión), no varían los umbrales térmicos respecto al control. Lo mismo ocurre con la gabapentina, antes (Ga) o después (Gd) de la misma.

Por tanto, podemos afirmar que la asociación de gabapentina con los antioxidantes, SOD y catalasa, tanto si el tratamiento se da antes (Ga+SODa+Ca), como después (Gd+SODd+Cd) de la lesión por constricción crónica del nervio ciático, sí logra aumentar los umbrales térmicos de manera significativa respecto al grupo control, durante el último periodo de observación.

Si hacemos comparaciones de los grupos de tratamientos día a día, en la pata izquierda, utilizando los valores descriptivos, observamos que los grupos que presentan los umbrales térmicos más altos, respecto al control, son:

Día 7: Ga+SODa+Ca = 31,75 seg.
 Gd+SODd+Cd = 26,90 seg.
 Control = 20,38 seg.

Día 15: Gd+SODd+Cd = 38,50 seg.
 Ga+ SODa+ Ca = 31,08 seg.
 Control = 19,46 seg.

Día 30: Gd+Cd = 28,58 seg.
 Ga = 27,67 seg.
 Gd+SODd+Cd = 27,50 seg.
 Control = 21,83 seg.

En la **respuesta mecánica**, siguiendo con las comparaciones múltiples de subconjuntos homogéneos (ver tabla 19), es el grupo Ga (media de 26,36 gramos) y el Ga+SODa+Ca (media de 25,52 gramos) los que presentan valores más altos respecto al control (20,70 gramos), aunque sin mostrar diferencias significativas entre ellos.

El grupo Gd (media de 17,36 gramos), no mejora los umbrales mecánicos respecto al control. Solamente hay diferencias significativas entre el Gd y los siguientes grupos: Gd+SODd, Gd+Cd, Ga+SODa+Ca y Ga, pero no respecto al control.

En la respuesta mecánica el efecto preventivo (antes de la lesión) con gabapentina sola (Ga), o asociada a los dos antioxidantes (Ga+SODa+Ca), aunque eleva los valores umbrales mecánicos, no tiene efectos significativos respecto al control, en el periodo entre el día 7 y 30.

Sí podemos afirmar que hay diferencias significativas entre dar gabapentina antes (Ga) respecto a después (Gd) de la lesión, sugiriendo un efecto preventivo de la misma, en la hipersensibilidad mecánica.

Si como antes, hacemos comparaciones de grupos de tratamiento, día a día, en la pata izquierda, con los valores descriptivos, observamos que los grupos con umbrales mecánicos más altos respecto al control, son:

Día 7: Gd+Cd = 25,03 gramos.
 Ga = 23,32 gramos.
 Ga+SODa+ Ca = 22,92 gramos.
 Control = 17,43 gramos.

Día 15: Gd+SODd = 25,18 gramos
 Gd+Cd = 24,18 gramos.
 SODa = 23,90 g., Ga+SODa+Ca = 23,62 g. Ga = 22,63g.
 Control = 21,40 gramos

Día 30: Ga = 33,12 gramos.
 Ga+SODa+Ca = 30,02 gramos.
 Control = 23,26 gramos.

Ahora mostramos las comparaciones múltiples, mediante el método Tukey, de los correspondientes subconjuntos homogéneos de medias que aparecen por día, en la pata izquierda y considerando todos los tratamientos en conjunto (tabla 20).

TÉRMICA			MECÁNICA		
día	Subconjunto		día	Subconjunto	
	1	2		1	2
7	21,25		7	20,08	
30	24,17	24,17	15	21,32	
15		24,22	30		25,17

Tabla 20. Subconjuntos homogéneos de medias de umbrales térmicos y mecánicos en la pata izquierda, en los tres últimos días de medición, considerando todos los tratamientos conjuntamente.

Como vemos en la tabla 20, el día 7 presenta las medias más bajas, tanto en la respuesta mecánica como en la térmica, mostrando además, diferencias significativas respecto al día 15 en la térmica, y respecto al día 30 en la mecánica.

El día 30 tiene los umbrales mecánicos más altos (25,7 gramos), con diferencias significativas respecto a los días 7 y 15. En cambio en la respuesta térmica, los umbrales térmicos, son ligeramente más altos en el día 15 (24,22 segundos).

2. EVOLUCIÓN DEL PESO

El peso de los animales es una variable de interés. No desde el punto de vista de su influencia en la respuesta porque las dosis de tratamiento fueron administradas según el peso con el fin de eliminar su efecto, pero sí desde el punto de vista de su evolución a lo largo del periodo de estudio. En lugar de utilizar el peso directo se ha utilizado la diferencia de peso entre el día del tratamiento y el día inicial. Se dispone así de 8 diferencias correspondientes a los días -2, -1, 1, 2, 3, 7, 15 y 30.

La figura 73, muestra la evolución de las medias de estas diferencias. Se observa una caída de peso desde el día de inicio del estudio hasta el día 3, considerando todos los grupos conjuntamente, con una recuperación progresiva que les permite superar su peso inicial hacia el final del proceso.

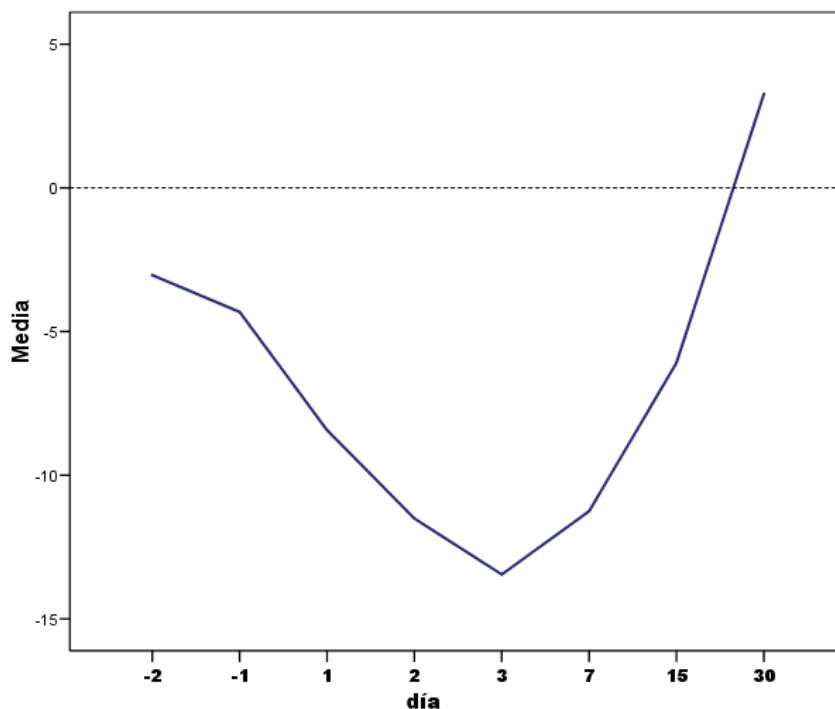


Figura 73. Evolución del peso (medias de todos los grupos) a los largo del periodo de estudio.

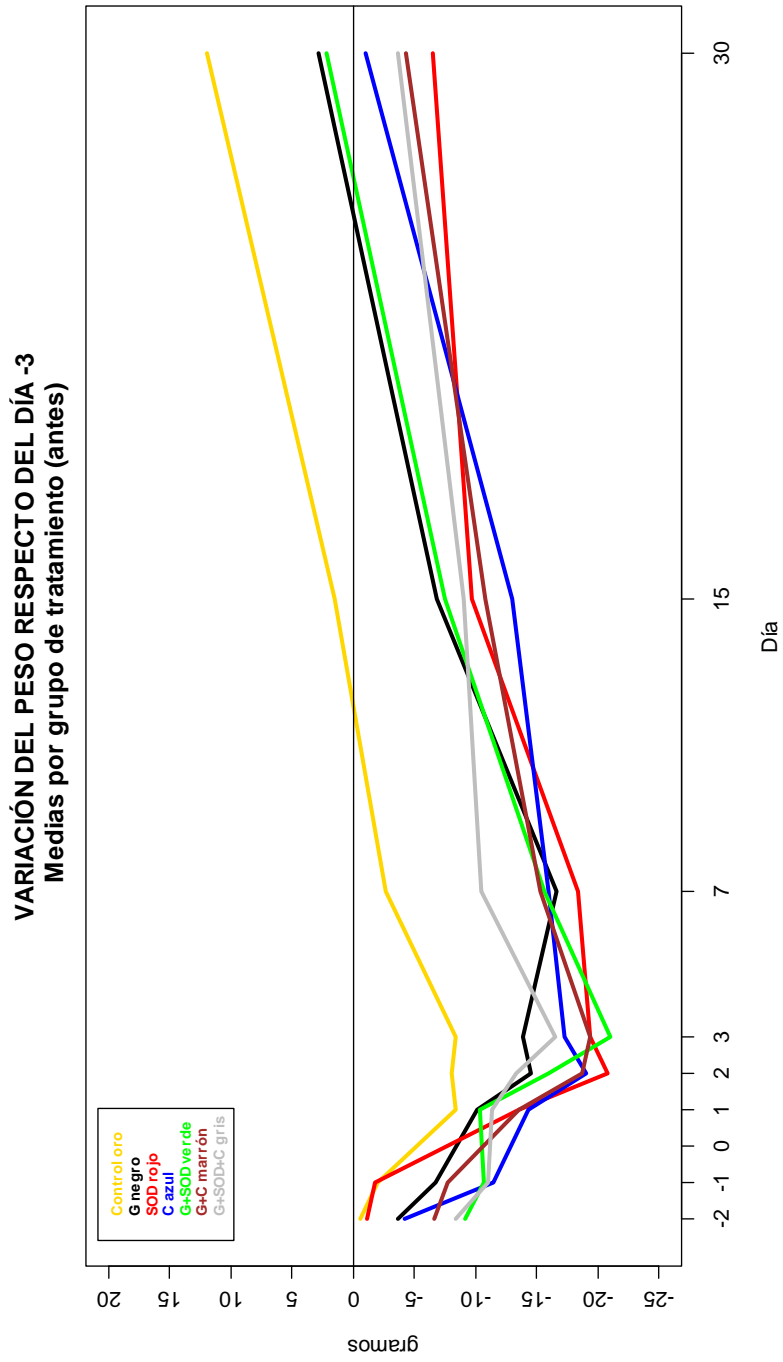


Figura 74. Variación del peso respecto del día – 3 (inicio del estudio) en los grupos de tratamiento antes de la lesión.

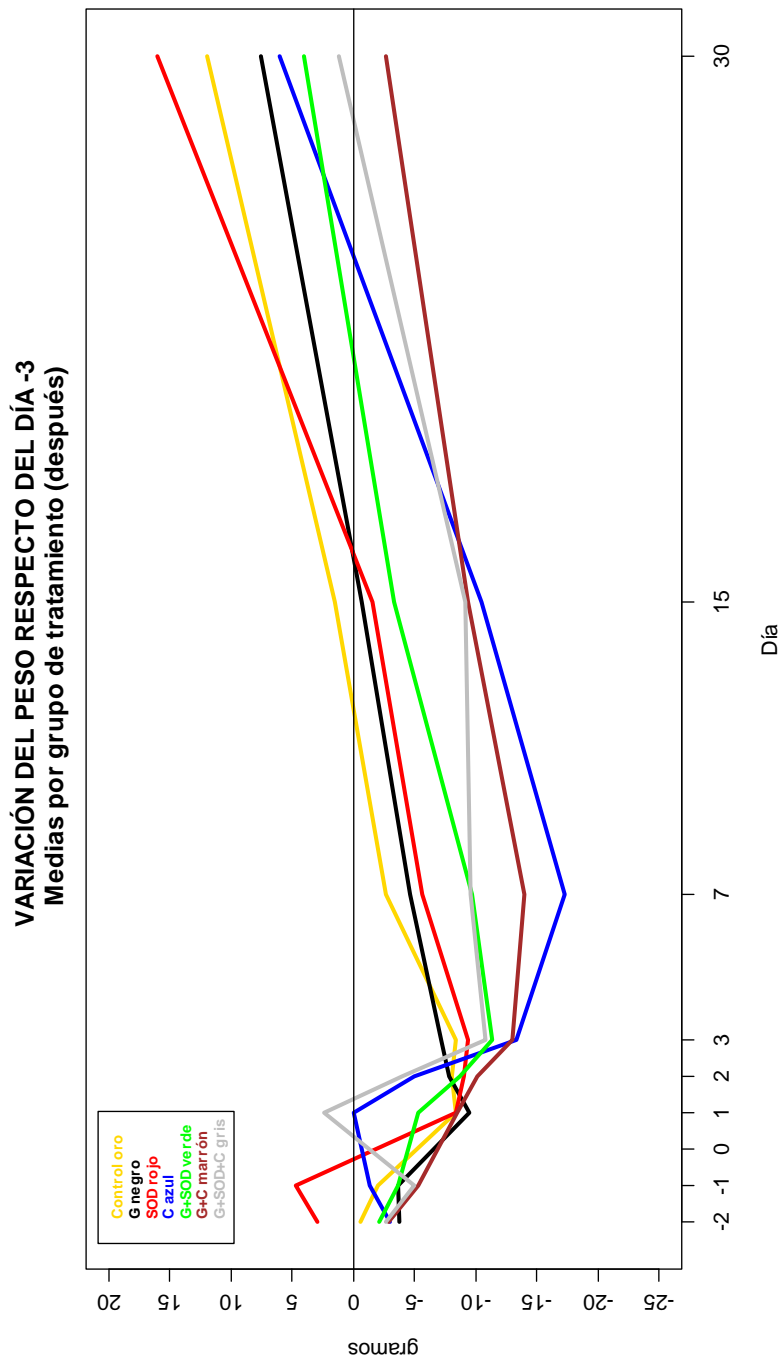


Figura 75. Variación del peso respecto del día - 3 (inicio del estudio) en los grupos de tratamiento después de la lesión.

Al observar la evolución del peso de las ratas en los diferentes grupos estudiados (ver figuras 74 y 75) a lo largo del tiempo, vemos que todos presentan una disminución del peso en el día 3 (tercer día después de la lesión).

Es de interés observar en la figura 74, que el grupo control presenta una menor pérdida de peso durante todo el estudio, si lo comparamos con los grupos que han recibido los tratamientos antes de la lesión. Además, a partir del día 3, los grupos que recibieron tratamiento antes y el grupo control, van aumentando progresivamente su peso hasta el final del estudio (día 30). Más concretamente, el grupo control ya logra superar su peso inicial a partir del día 15. En el día 30, los grupos Ga y Ga+SODa, además del control, son los únicos que superan su peso inicial.

En la figura 75, los grupos de tratamiento después de la lesión neuropática, también presentan una caída del peso hacia el día 3. A partir del día 7, todos los grupos presentan una recuperación progresiva del peso, que llega a superar al inicial antes del día 30, a excepción del grupo Gd+Cd. En el día 30, el grupo SODd, presenta mayor aumento de peso, superando al del control.

3. RESULTADOS DE LA SEDACIÓN Y OTROS EFECTOS

En las ratas de los grupos con gabapentina, sola o asociada a los antioxidantes, se observó un efecto sedante a las dos horas de su administración. Este efecto se demostró en los cambios de postura según el sistema de puntuación propuesto por Devor y Zalkind^{305,362}, concretamente, moderada atonía y ataxia, soportando las ratas su peso, pero sin llegar a levantarse con sus patas traseras. En cambio, permanecieron intactos los reflejos de enderezamiento, es decir, las ratas luchaban cuando eran colocadas de lado, con una fuerza rápida de enderezamiento. No hubo cambios de postura ni cambios en los reflejos en el resto de los grupos.

Después de producir la lesión por constricción crónica, se observó que durante la primera semana tras la cirugía, la marcha y la postura eran muy variables entre los animales, y se estabilizaba a lo largo del mes. Las ratas caminaban con una cojera por la

pata lesionada, mostrando una ventroflexión de los dedos, que se mantenían muy juntos, y evitaban cargar el peso en la pata izquierda afectada. Parecían proteger la pata, levantándola y manteniéndola cerca del flanco mientras permanecían sentadas o tumbadas. También se observó engrosamiento y alargamiento de las uñas, debido a que evitaban acicalarse la pata izquierda lesionada. Estas conductas eran observadas hasta después de dos semanas de la intervención.

4. RESULTADOS HISTOPATOLÓGICOS

Los resultados histopatológicos en los diferentes grupos nos muestran en general, una degeneración axonal walleriana, que resulta de la lesión simultánea del axón y de la mielina. El nervio ciático lesionado, en todos los grupos, muestra una lesión mixta segmentaria que afecta al axón y a la mielina. La intensidad de la lesión en cuanto a ser más o menos difusa, es decir, con mayor o menor afectación del número de fibras lesionadas, varía según los grupos, siendo más acentuada en el grupo control, y mostrando en general menos lesiones el grupo Ga. En el resto de grupos, hay en general pocas diferencias significativas.

La degeneración axonal walleriana, se produce en los procesos en los que existe isquemia, compresión o sección traumática del nervio, y en nuestro caso, por la constricción crónica del nervio ciático. En las fases iniciales suele producirse una tumefacción del axón con desintegración de túbulos y neurofilamentos en los segmentos distales. De forma concomitante, la mielina se retrae a ambos lados del nódulo de Ranvier. En días posteriores son acusadas las alteraciones por desintegración progresiva, tanto del axón como de la mielina, y son patentes los fragmentos de la última, en forma de ovoides englobando porciones del axón. Posteriormente, dentro de las primeras semanas que siguen a la lesión, se produce la fagocitosis de los restos de axón y mielina por macrófagos, y pueden aparecer las primeras fibras finamente mielinizadas y proliferación de las células de Schwann, que tienden a disponerse formando cordones a lo largo de los axones lesionados, dentro de las láminas basales conservadas. A continuación presentamos una selección de los resultados.



Figura 76. Nervio ciático izquierdo (grupo control). Lesiones nodulares (flecha roja) a nivel del epineuro, múltiples, de disposición secuenciada, correspondientes a los puntos de ligadura.

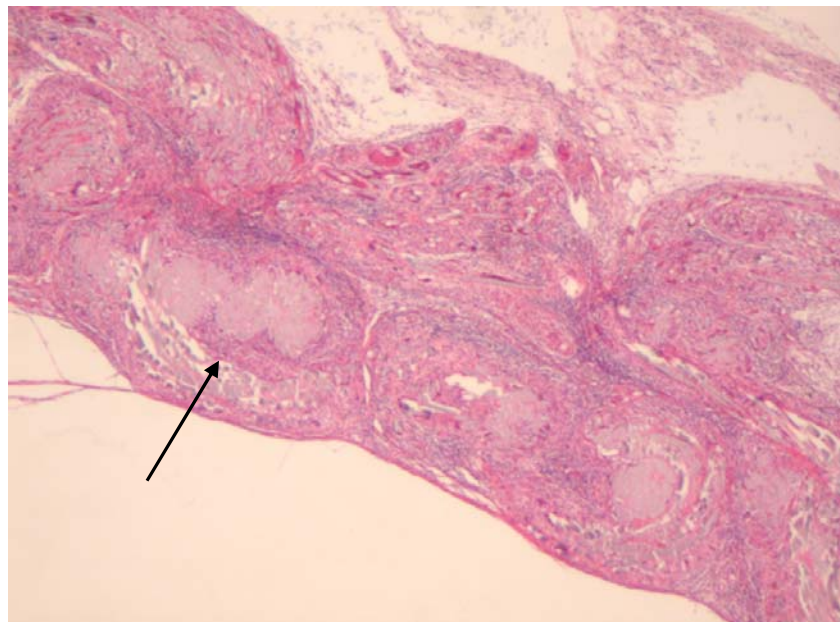


Figura 77. Lesiones nodulares por cuerpo extraño (grupo control). Detalle de las lesiones nodulares (flecha) afectando al perineuro del nervio.

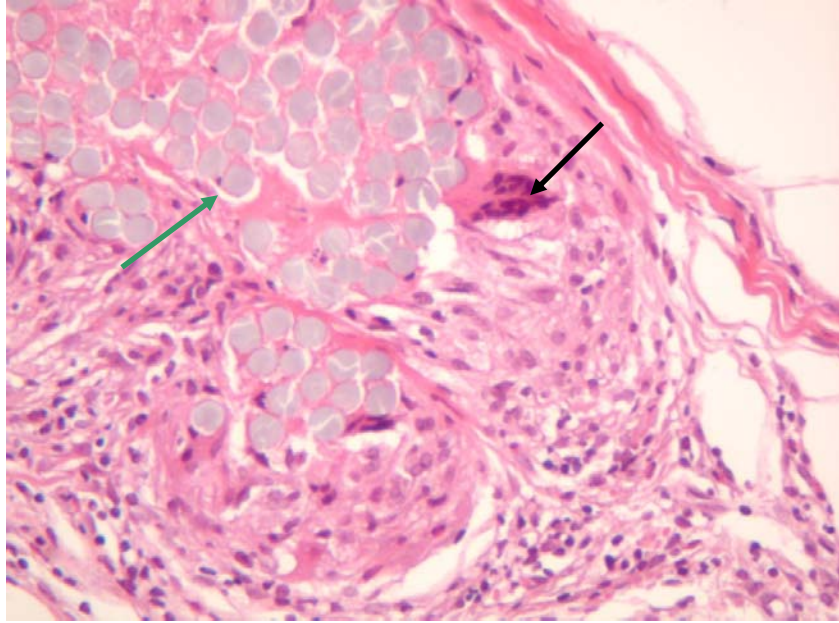


Figura 78. Nervio ciático izquierdo (grupo control). Cuerpos extraños circulares homogéneos (flecha verde) correspondientes a los puntos de ligadura, y macrófagos con patrón de célula multinucleada gigante (flecha negra).

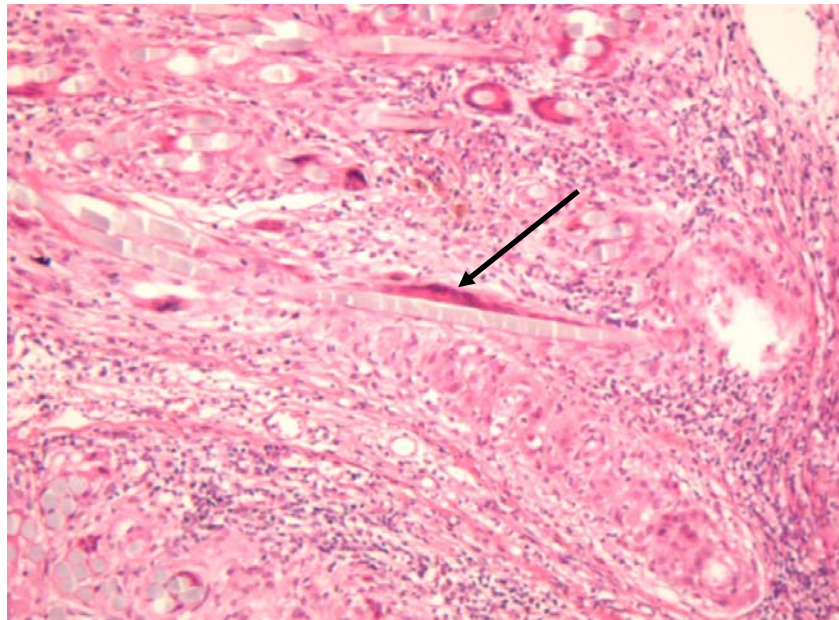


Figura 79. Nervio ciático izquierdo (grupo control). Zona de infiltración linfocitaria con macrófagos (flecha negra)

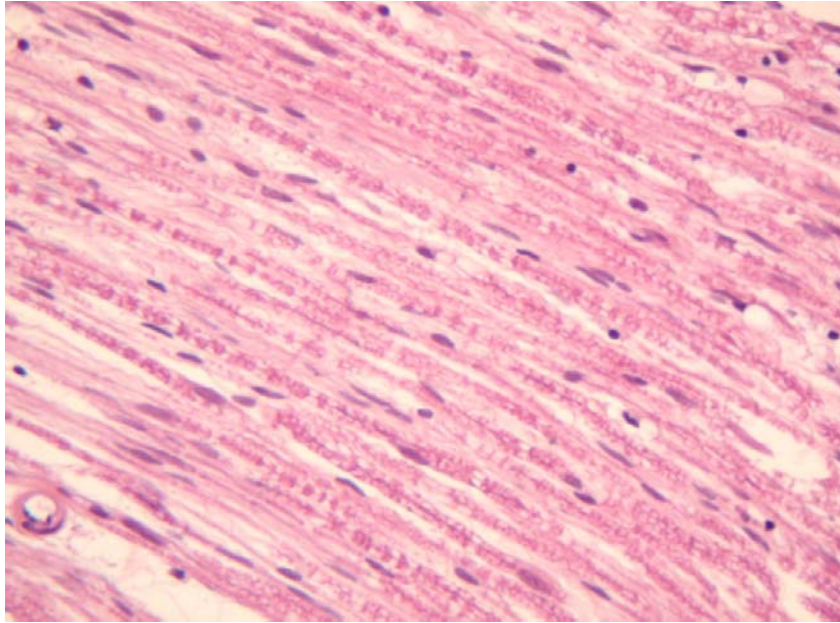


Figura 80. Nervio ciático izquierdo (grupo control). Lesión de intensidad media, difusa, que afecta a fibras nerviosas en forma variable, con algunas áreas dentro de los límites de normalidad.

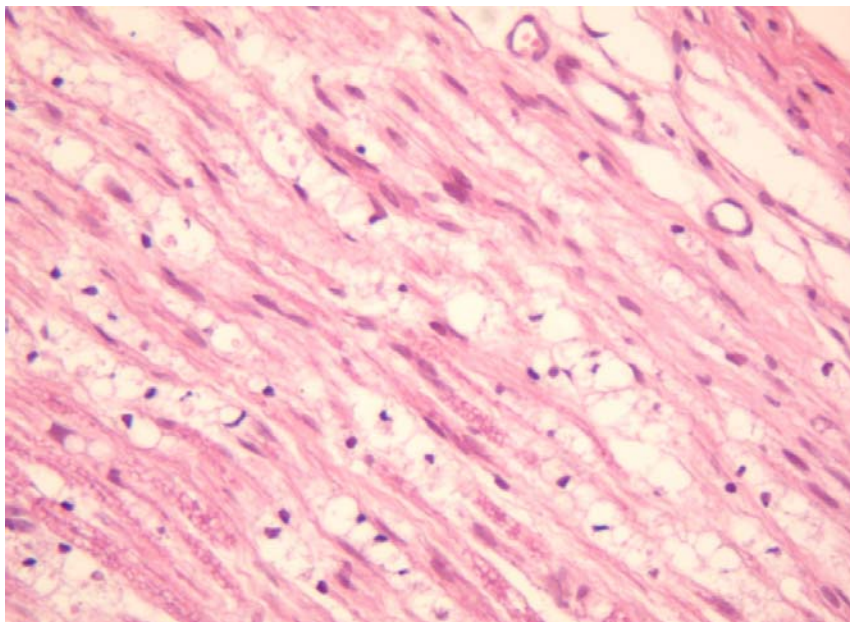


Figura 81. Nervio ciático izquierdo (grupo control). Lesión difusa, con pérdida de la estructura de mielina y vacuolización intensa.

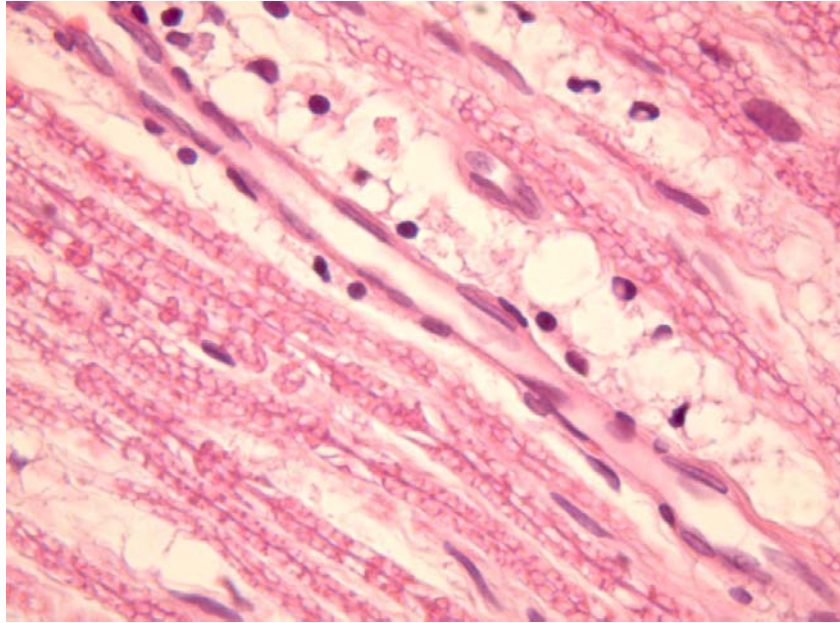


Figura 82. Nervio ciático izquierdo (grupo control). Pérdida de la estructura de mielina, vacuolización intensa y celularidad de núcleo pequeño con citoplasma vacuolizado.

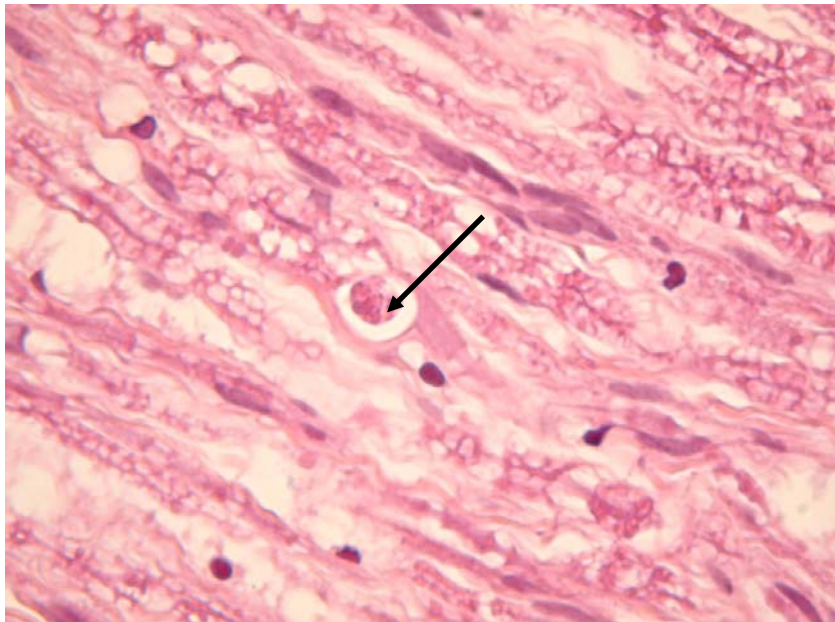


Figura 83. Nervio ciático izquierdo (grupo control). Masas granulares redondeadas, con vacuolización periférica (flecha) distribuidas focalmente.

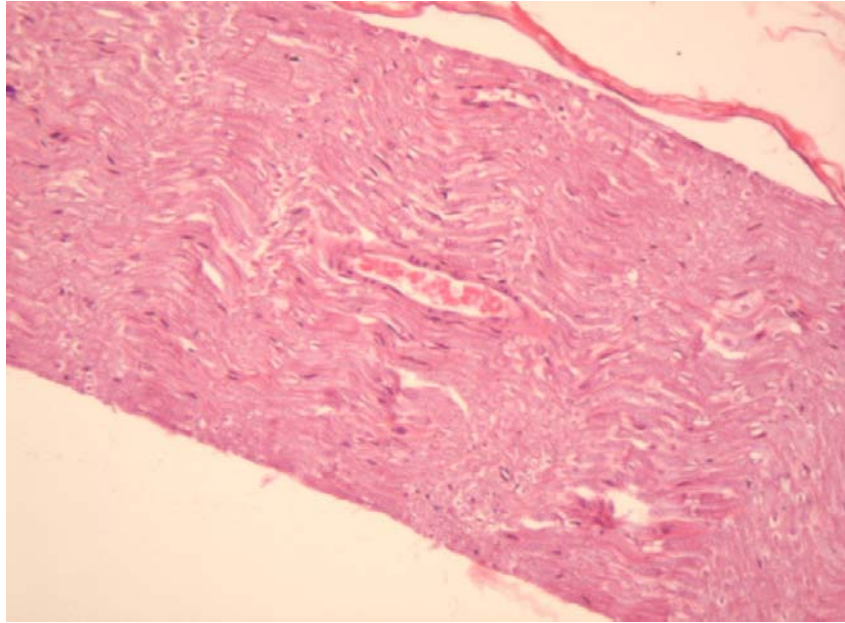


Figura 84. Nervio ciático derecho (grupo Ga). Estructura normal, no evidenciándose lesiones.

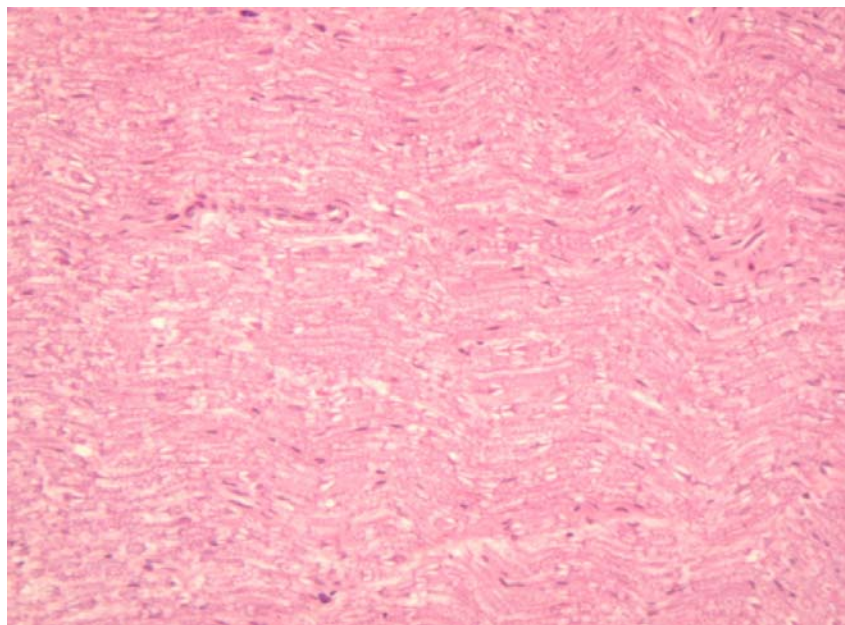


Figura 85. Nervio ciático izquierdo (grupo Ga). Estructura dentro de la normalidad.

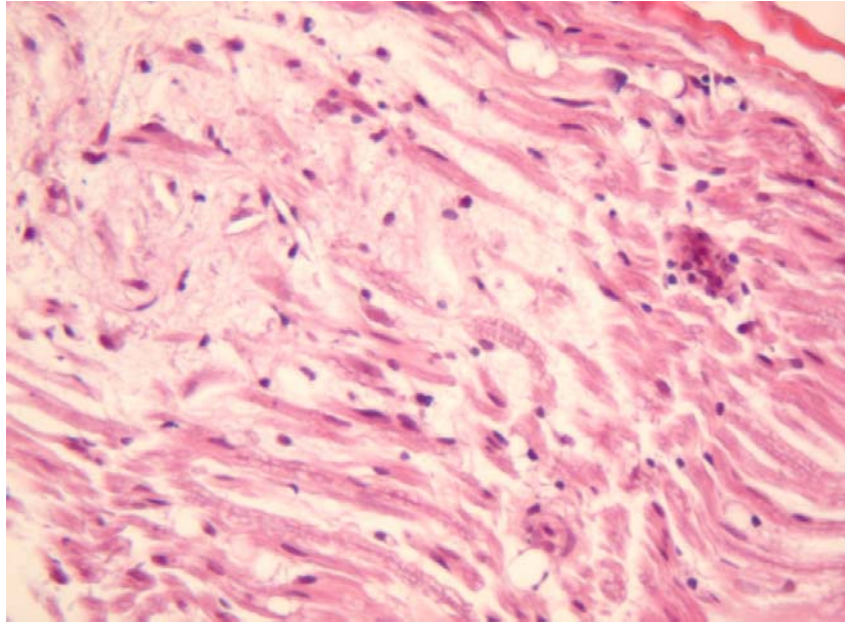


Figura 86. Nervio ciático izquierdo (grupo Ga). Zona de degeneración walleriana.

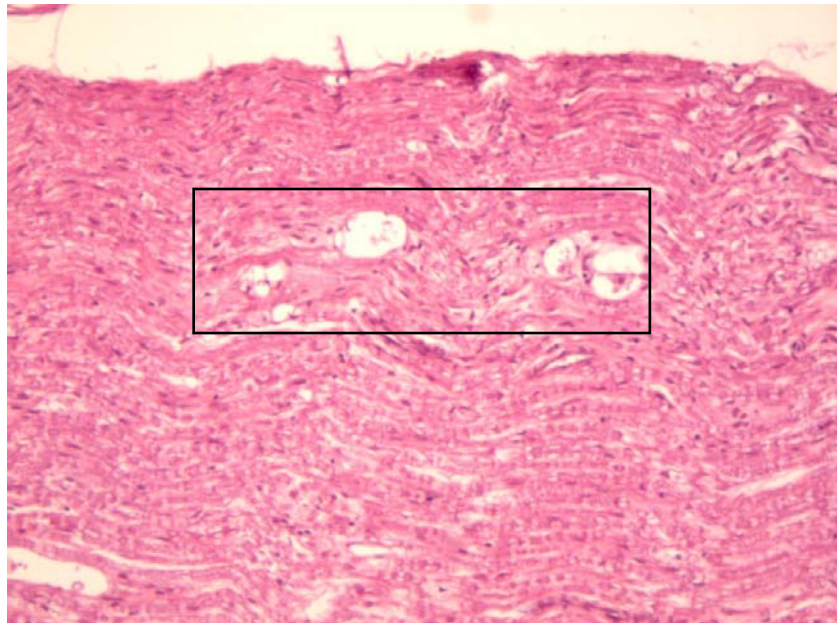


Figura 87. Nervio ciático izquierdo (grupo Ga). Lesión de intensidad media, difusa con afectación de fibras nerviosas y pérdida de la estructura de mielina (cuadro)

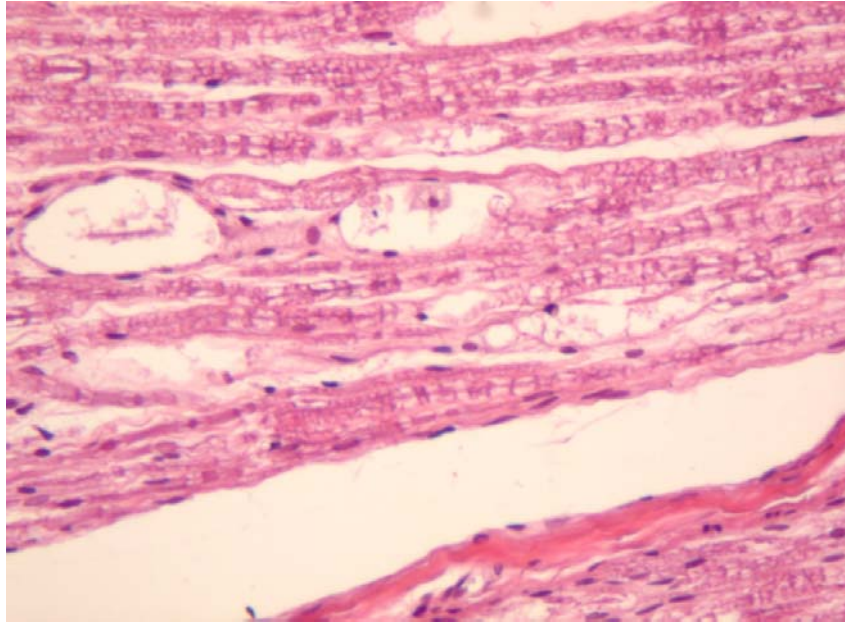


Figura 88. Nervio ciático izquierdo (grupo Ga), detalle de imagen anterior. Vacuolización intensa y aumento de la celularidad, con el núcleo pequeño y citoplasma vacuolizado.

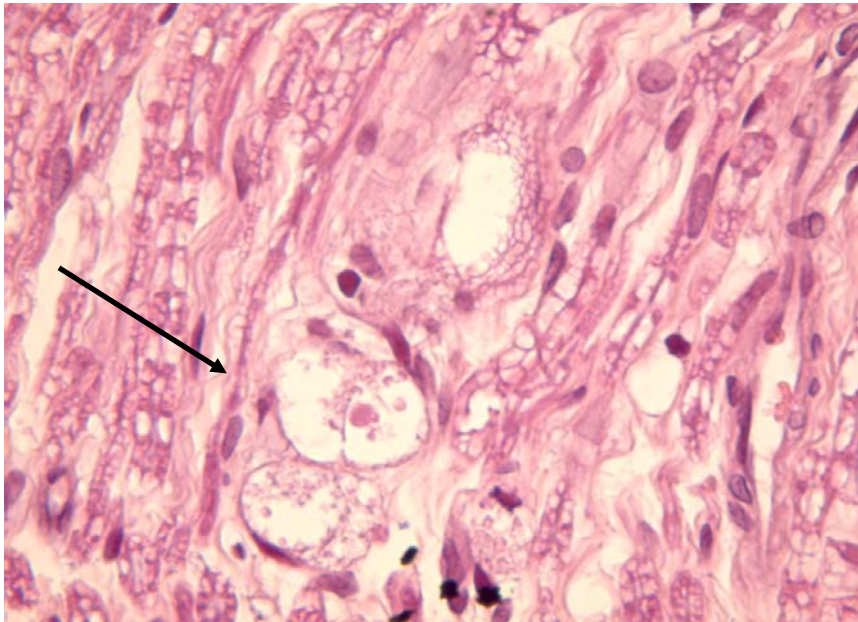


Figura 89. Nervio ciático izquierdo (grupo Ga). Focalmente se observan masas granulares, redondeadas, con vacuolización periférica (flecha); la lesión no se acompaña de componente inflamatorio.

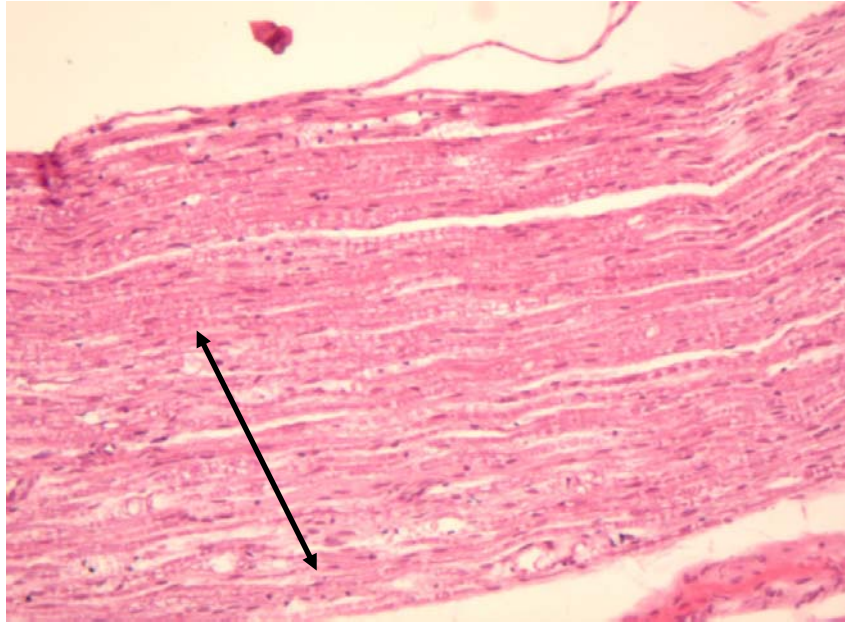


Figura 90. Nervio ciático izquierdo (grupo SODa). Lesión extensa y difusa, de carácter segmentario (flecha), afectando a las fibras nerviosas en su totalidad.

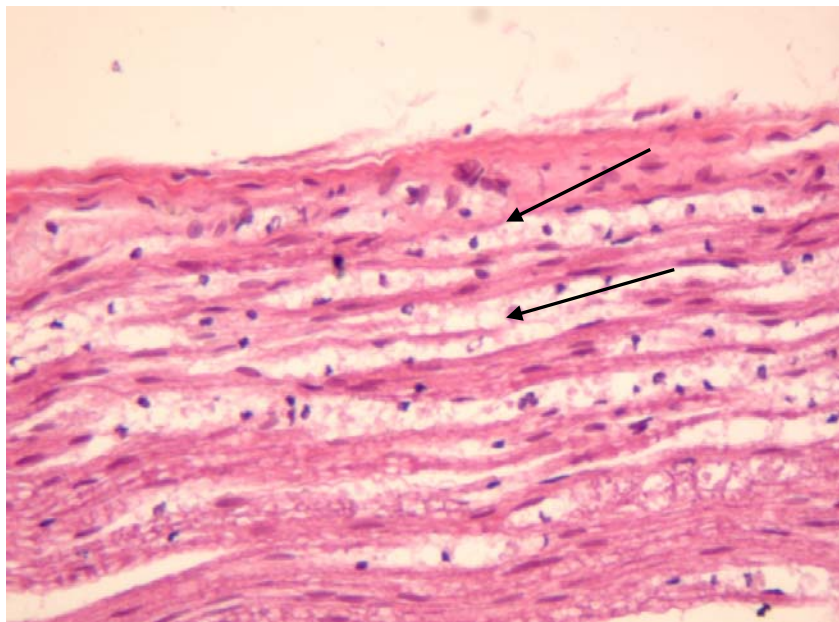


Figura 91. Nervio ciático izquierdo (grupo SODa). Lesión extensa y difusa, con degeneración walleriana (flechas).

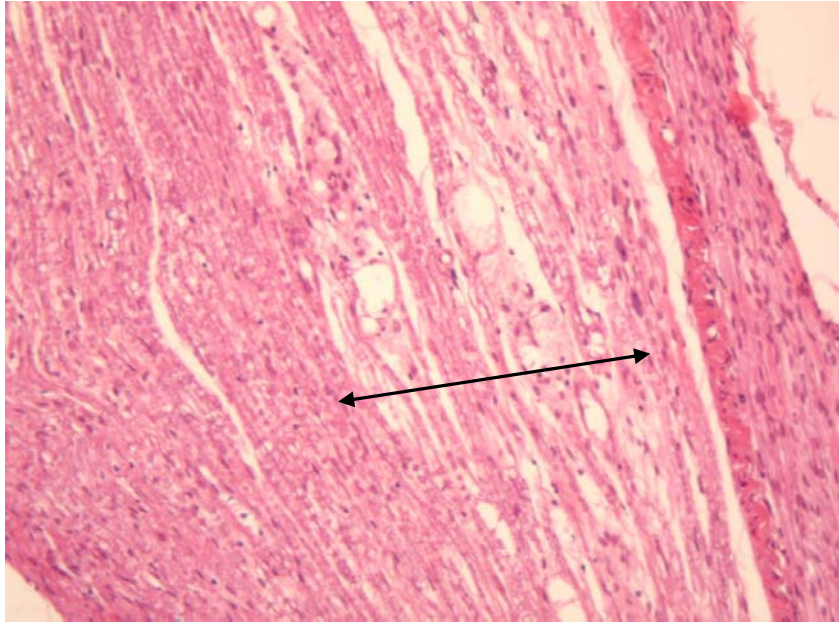


Figura 92. Nervio ciático izquierdo (grupo SODa). Zona de degeneración walleriana de carácter segmentario (flecha), extensa y difusa.

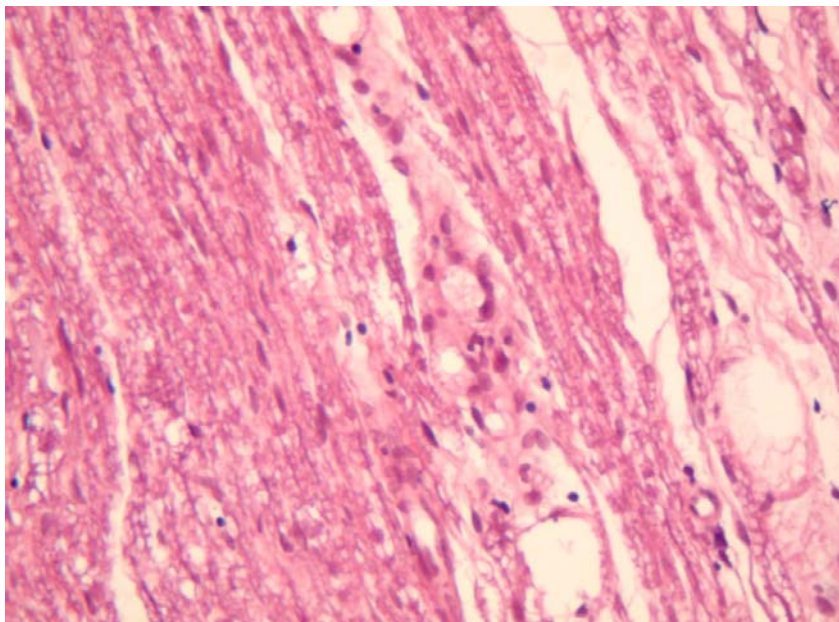


Figura 93. Nervio ciático izquierdo (grupo SODa). Detalle de la zona de degeneración walleriana (ampliación de la 92).

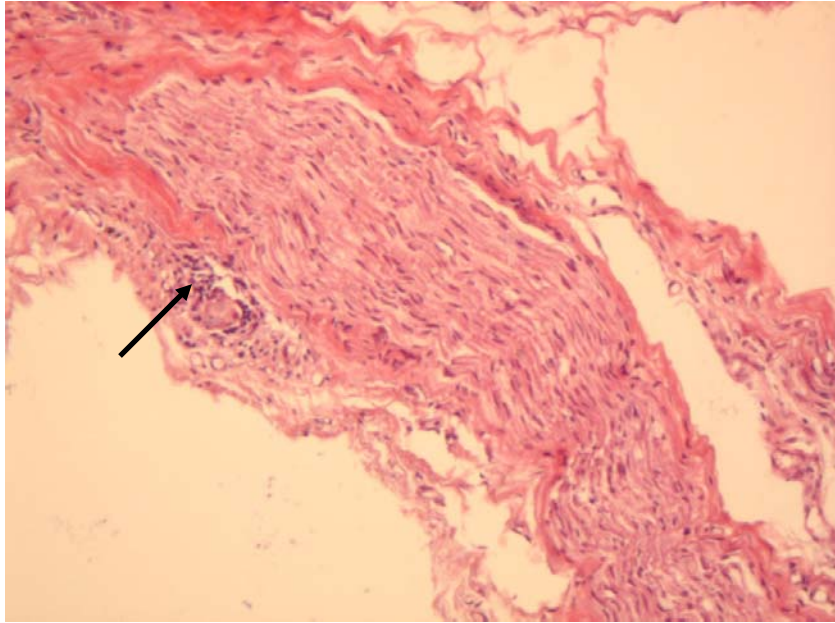


Figura 94. Nervio ciático izquierdo (grupo Ca). Lesión granulomatosa con tendencia a la reparación (flecha), y reducción del componente inflamatorio

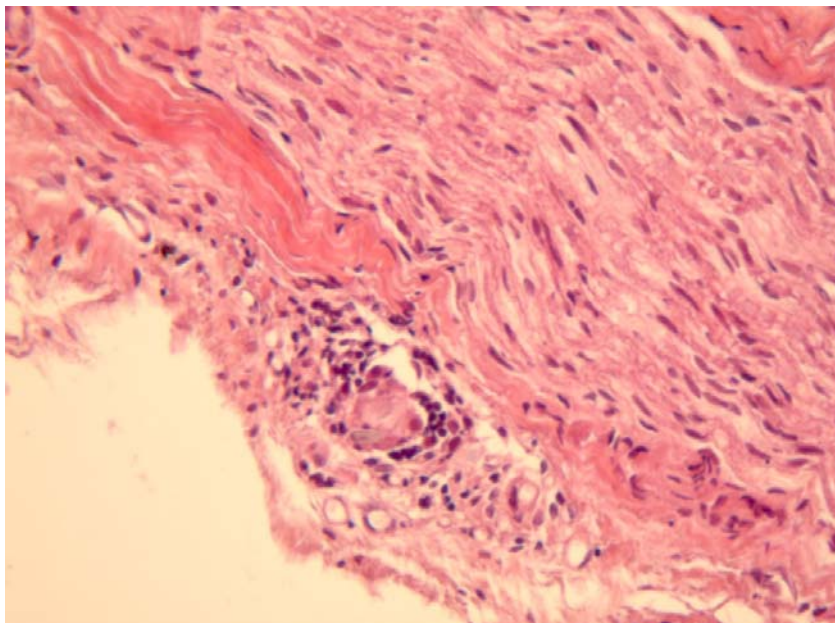


Figura 95. Nervio ciático izquierdo (grupo Ca). Detalle ampliado de la figura anterior.

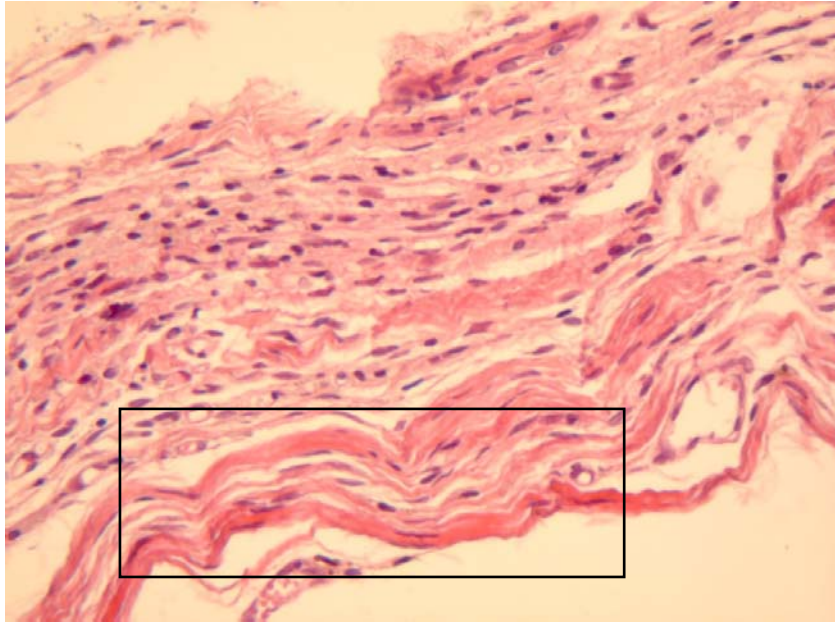


Figura 96. Nervio ciático izquierdo (grupo Ca). Lesión del perineuro con fibrosis, colagenización y engrosamiento del mismo (cuadro).

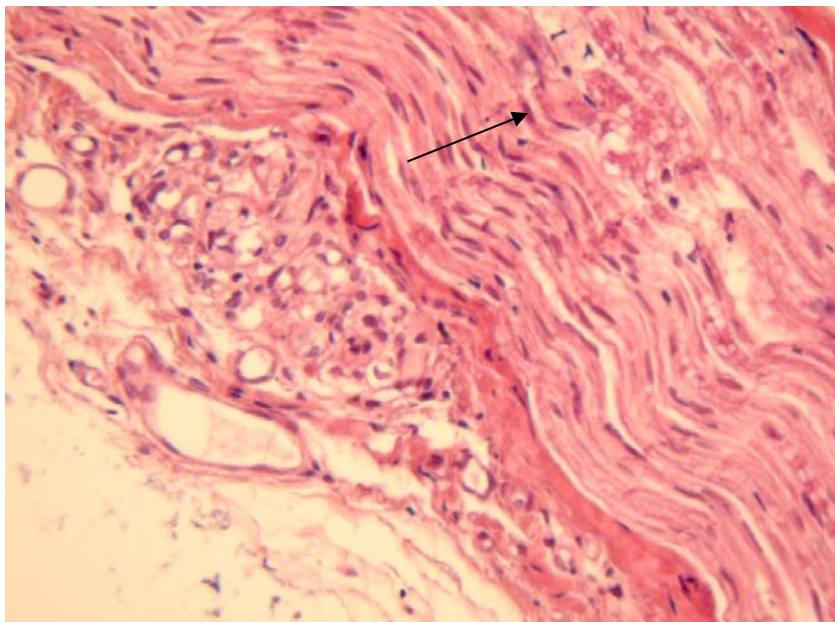


Figura 97. Nervio ciático izquierdo (grupo Ca). Lesión del nervio con atrofia, pérdida de fibras y focos aislados de lesión activa de las fibras nerviosas con vacuolización (flecha).

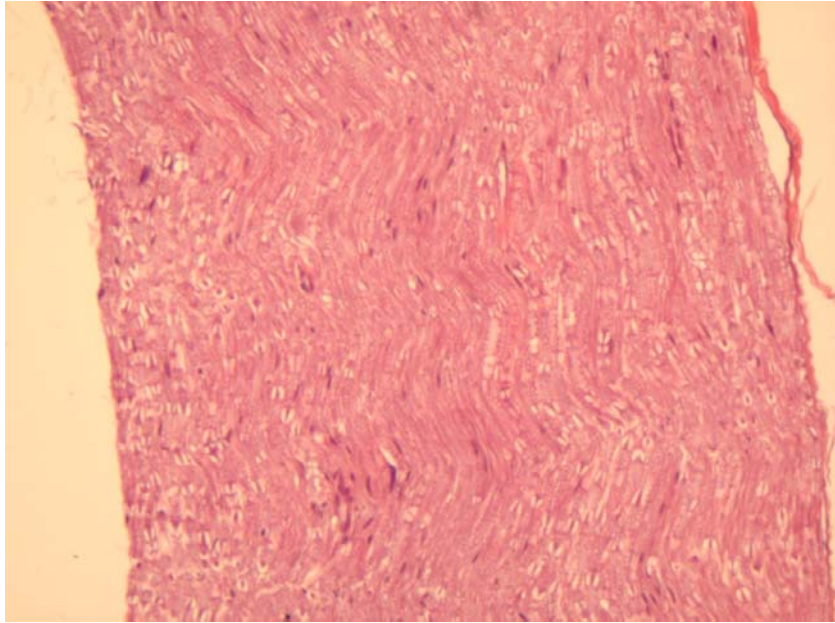


Figura 98. Nervio ciático derecho (grupo Ca). Estructura normal.

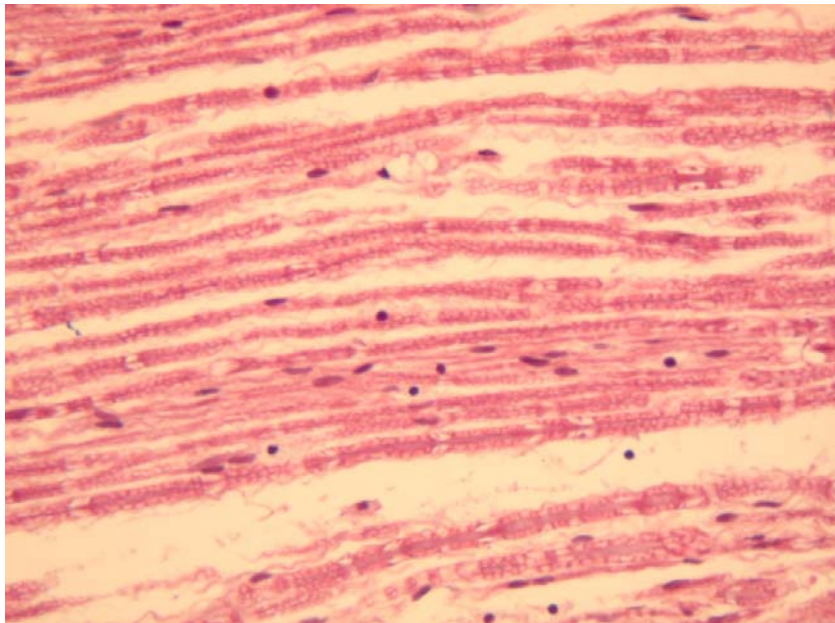


Figura 99. Nervio ciático izquierdo (grupo Ga+SODa). Degeneración axonal, con lesiones desmielinizantes y de carácter segmentario.

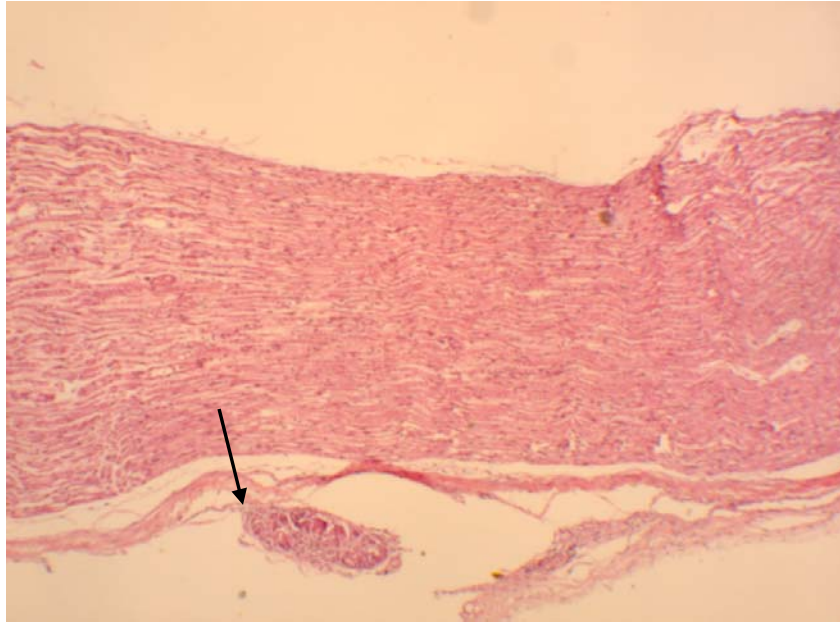


Figura 100. Nervio ciático izquierdo (grupo Gd+SODd). Lesión granulomatosa a cuerpo extraño (flecha), con una reducción del tamaño y componente inflamatorio, localizada en el epineuro.

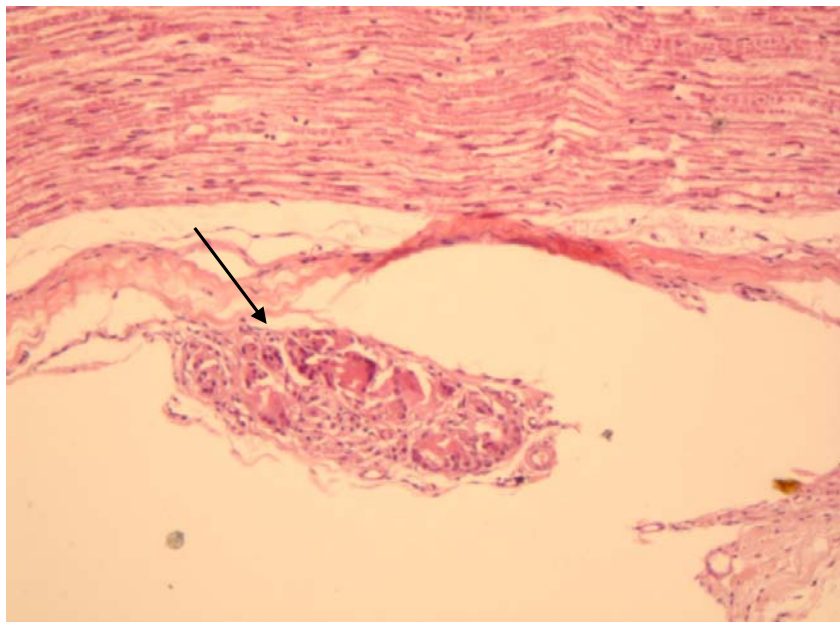


Figura 101. Nervio ciático izquierdo (grupo Gd+SODd). Granuloma a cuerpo extraño (flecha), ampliación de la anterior.

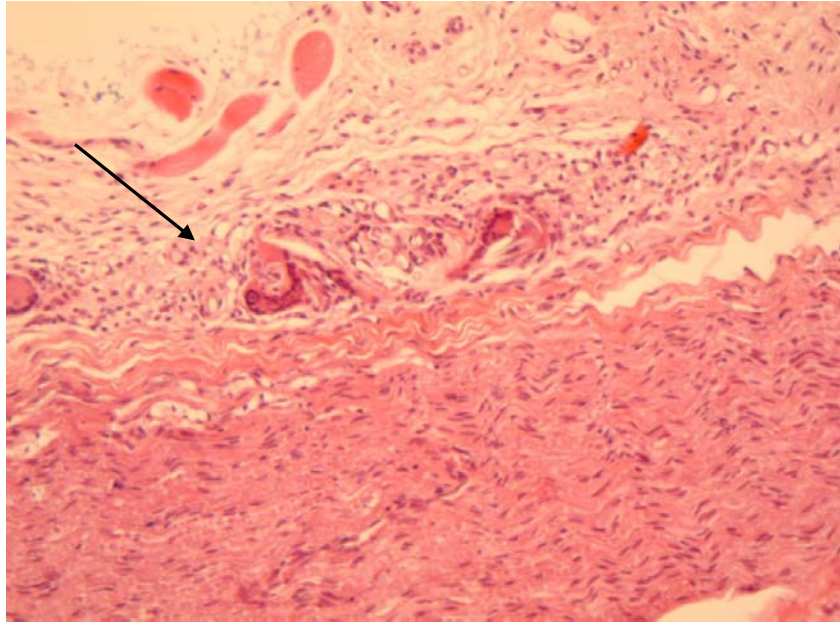


Figura 102. Nervio ciático izquierdo (grupo Gd+SODd). Granuloma a cuerpo extraño (flecha), localizado en el epineuro.

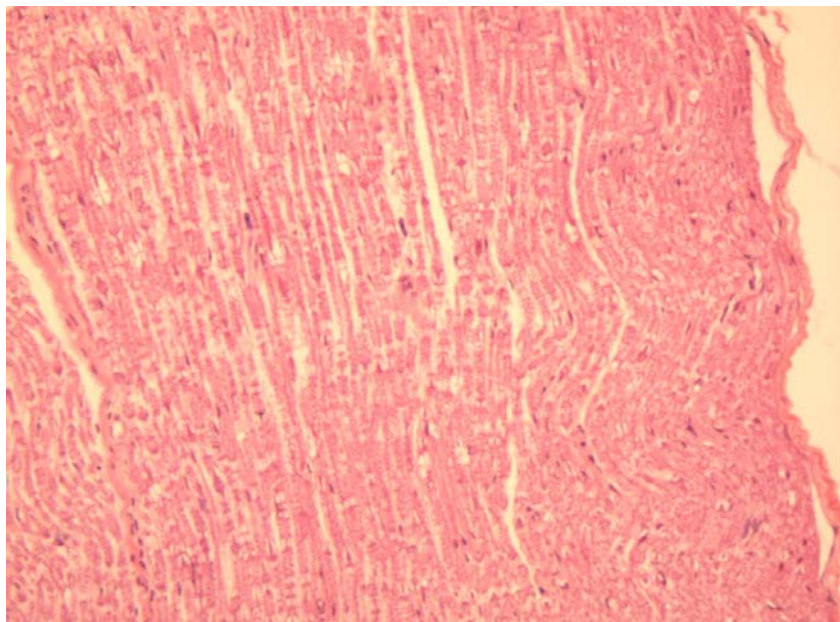


Figura 103. Nervio ciático derecho (grupo Ga+SODa). Estructura normal

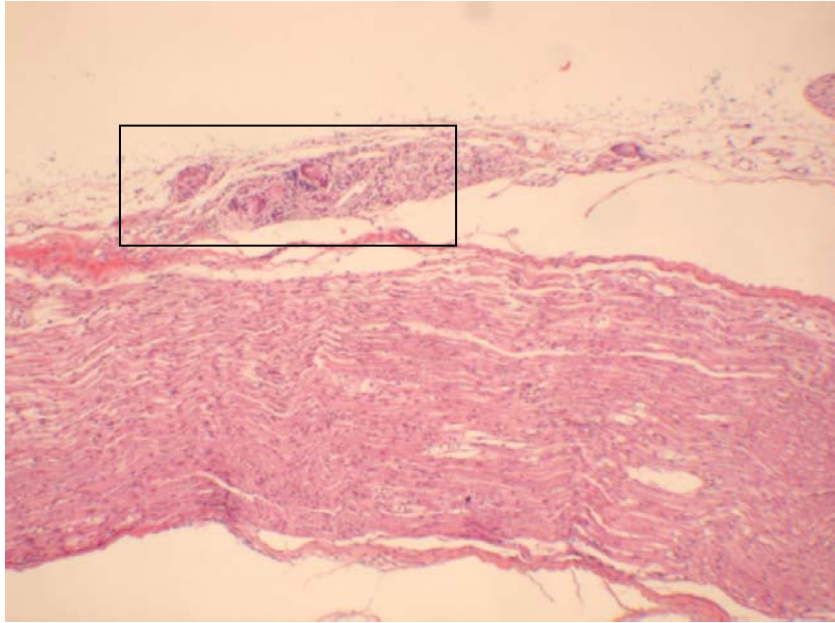


Figura 104. Nervio ciático izquierdo (grupo Ga+Ca). Granuloma a cuerpo extraño (cuadro), localizado en el epineuro, con una reducción del componente inflamatorio.

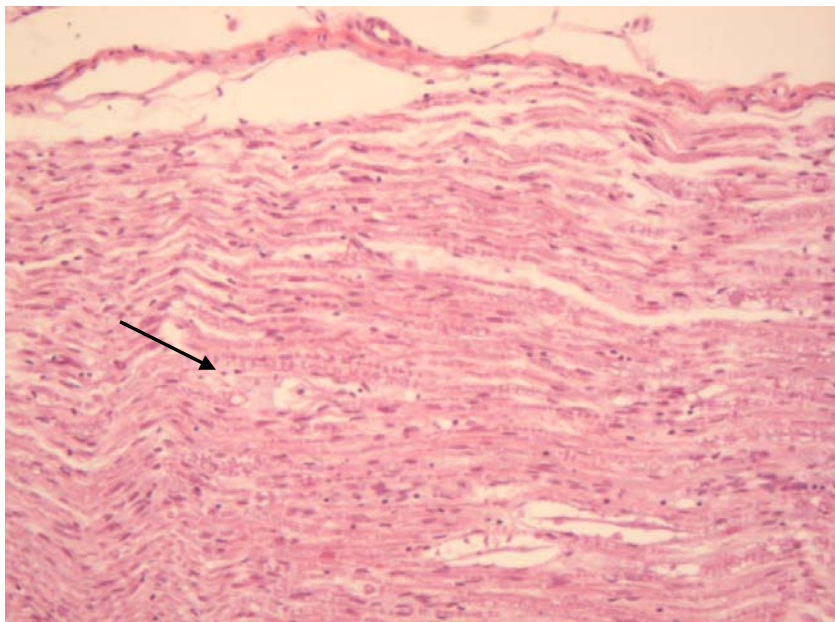


Figura 105. Nervio ciático izquierdo (grupo Ga+Ca). Lesión del perineuro con fibrosis, colagenización y engrosamiento del mismo. Se observa zona de degeneración walleriana focal (flecha)

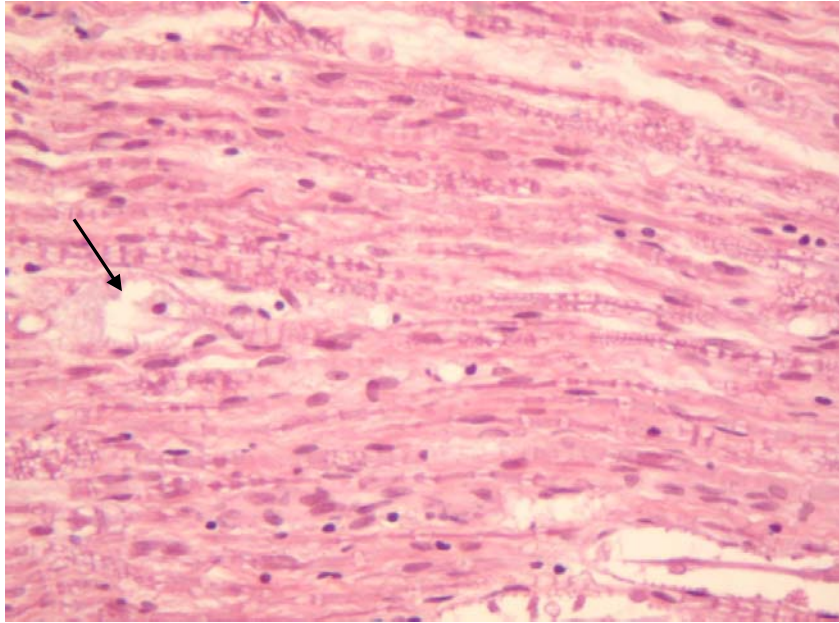


Figura 106. Nervio ciático izquierdo (grupo Ga+Ca). Lesiones de fibras nerviosas, pérdida axónica y desmielinización de carácter segmentario, con degeneración wallerina focal (flecha)

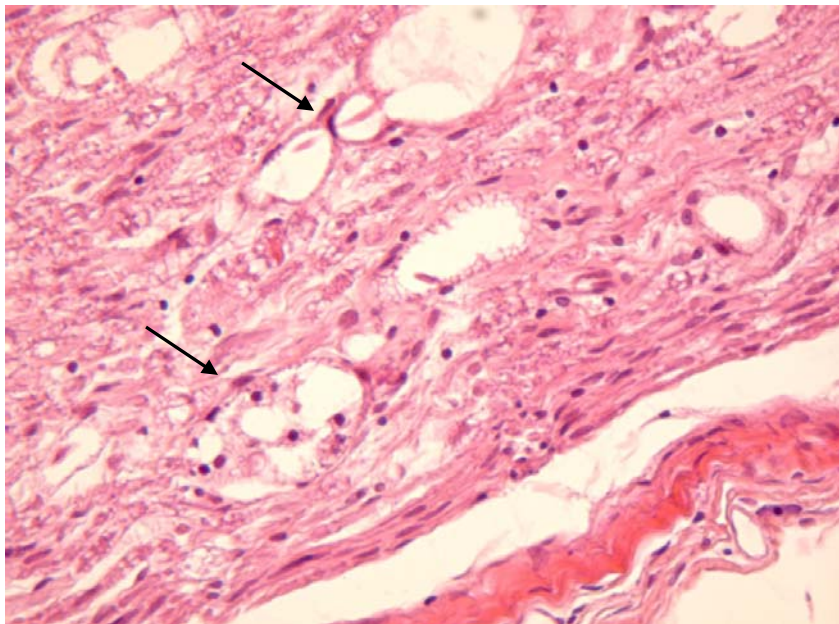


Figura 107. Nervio ciático izquierdo (Gd+Cd). Zonas degeneración walleriana focal (flechas), siendo las lesiones más importantes, en el número de fibras afectadas e intensidad.

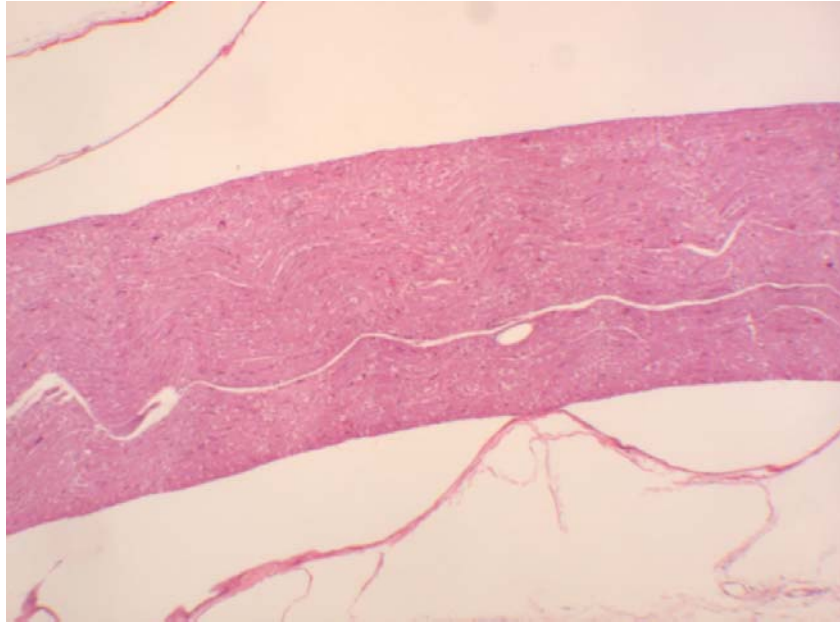


Figura 108. Nervio ciático derecho (grupo Ga+SODa+Ca). Estructura normal.

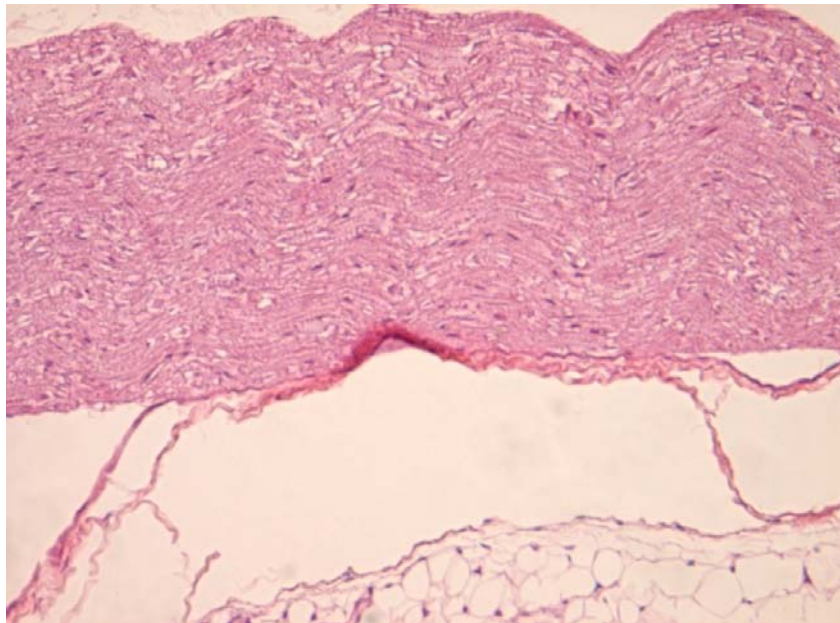


Figura 109. Nervio ciático derecho (grupo Gd+SOD+Cd). Estructura normal

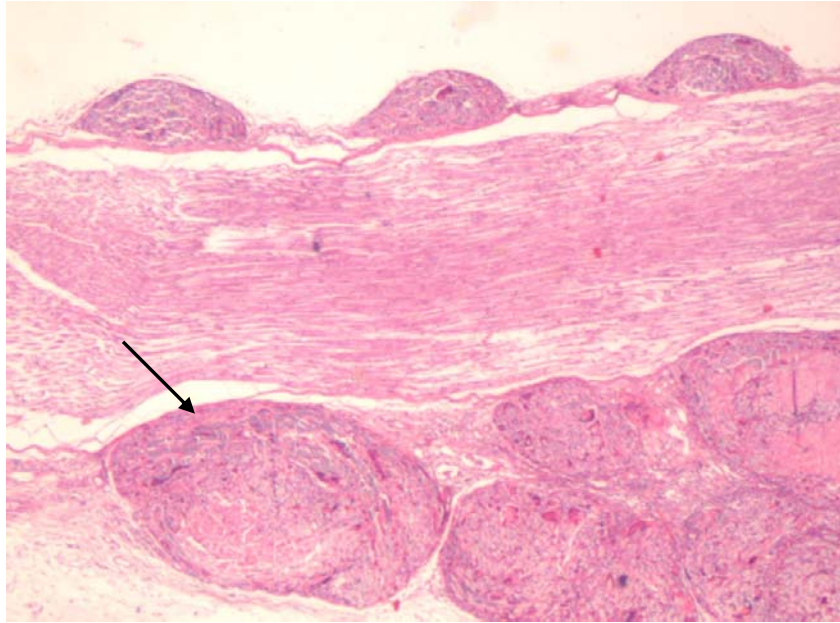


Figura 110. Nervio ciático izquierdo (grupo Gd+SODd+Cd). Granuloma a cuerpo extraño (flecha), con patrones morfológicos de actividad inflamatoria. Se observan los puntos de ligadura localizados en el epineuro.

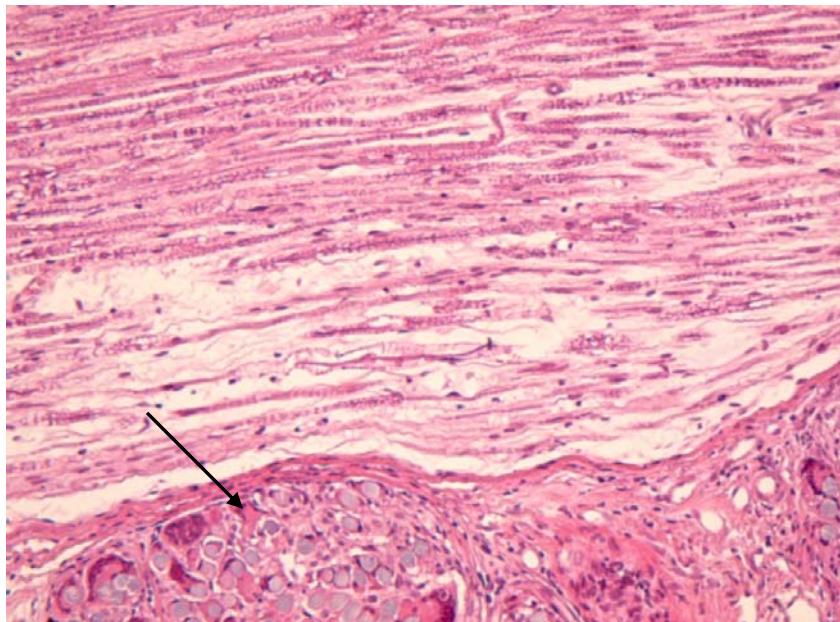


Figura 111. Nervio ciático izquierdo (grupo Gd+SODd+Cd). Desmielinización axónica segmentaria y en la periferia granuloma a cuerpo extraño (flecha);

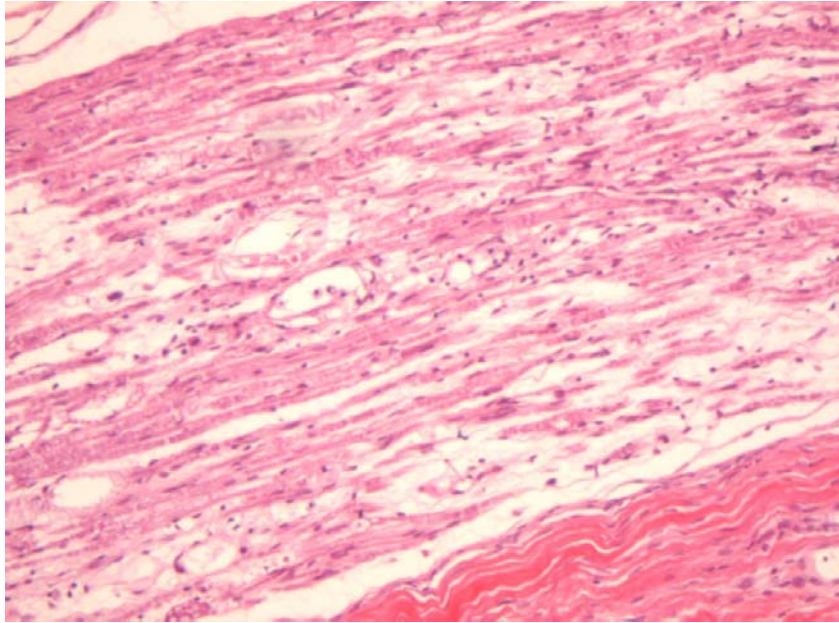


Figura 112. Nervio ciático izquierdo (grupo Ga+SODa+Ca). Lesiones de fibras nerviosas, pérdida axónica y desmielinización de carácter segmentario, con afectación difusa de todo el nervio.

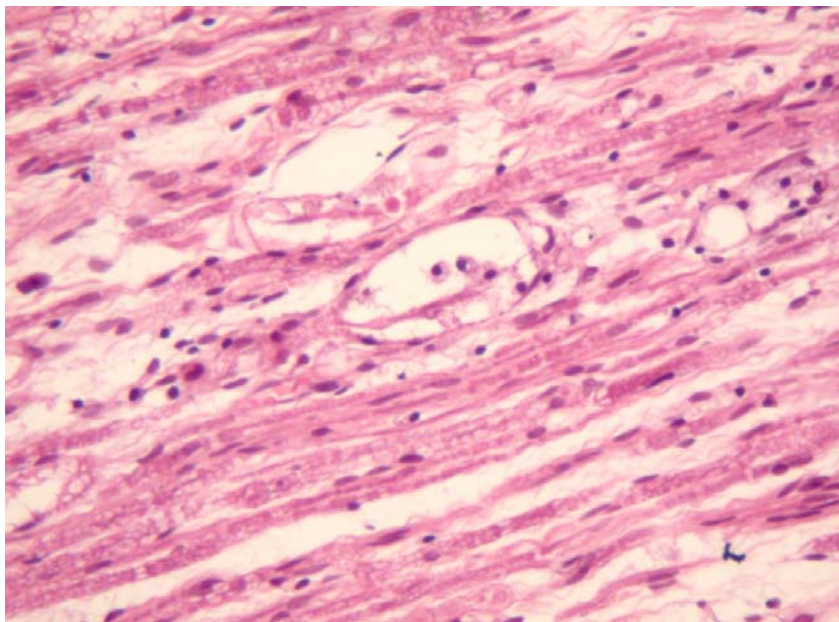


Figura 113. Nervio ciático izquierdo (grupo Ga+SODa+Ca). Degeneración walleriana afectando difusamente al nervio.

VI. DISCUSIÓN

El dolor crónico es un problema importante de salud, que tiene un impacto negativo sobre la calidad de vida, tanto para las personas afectadas como sobre la sociedad; bien sea en términos económicos o funcionales. Entre los estados de dolor crónico, el dolor neuropático es, quizás, el más complejo. Hasta un tercio de los pacientes, con esta situación de dolor, no se benefician de las medicaciones actualmente disponibles, y los que lo hacen sólo logran un alivio parcial, aún a costa de efectos secundarios³⁶³.

En 1994, el Comité de Taxonomía de la IASP definió el dolor neuropático como “dolor iniciado o causado por una lesión primaria o disfunción del sistema nervioso”¹¹, y en 2008, se aprobó y se incluyó en el Protocolo de Kyoto de Terminología Básica de Dolor de la IASP¹², la nueva definición de dolor neuropático como “dolor que se presenta como consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta al sistema somatosensorial”. De esta manera, el término “disfunción” de la definición original, queda eliminado debido a que algunas disfunciones del sistema nervioso, tales como la alodinia y la hiperalgesia no son síntomas exclusivos de dolor neuropático, pues estos fenómenos pueden darse en el dolor inflamatorio como una consecuencia normal y reversible de la plasticidad funcional³⁶⁴.

Los sitios anatómicos de lesiones neuropáticas son múltiples, siendo las localizaciones más frecuentes los nervios periféricos, los plexos, los ganglios de las raíces dorsales, la médula espinal y el cerebro. El área dolorosa dentro del territorio del nervio lesionado, muestra alodinia e hiperalgesia como hechos clínicos. Este estado, de dolor crónico, generalmente dura más que la lesión que desencadena su presencia, y puede surgir como consecuencia de muchas enfermedades o tratamientos para otras patologías (por ejemplo, radioterapia o quimioterapia en el cáncer). Las personas afectadas con dolor neuropático se quejan con frecuencia de un dolor “como quemazón” espontáneo, que va acompañado a veces por un aumento de la sensibilidad a los estímulos sensitivos, con una respuesta exagerada al tacto suave, que es especialmente debilitante. Con frecuencia, no es familiar en sus características sensitivas y, a menudo, se describe como un dolor en disparo, junto con hormigueo, sensación de quemazón o sensaciones eléctricas conocidas como disestesias³⁶³.

A pesar de los progresos recientes, nuestra comprensión de los mecanismos que están detrás del dolor neuropático sigue siendo limitada. El conocimiento que tenemos puede atribuirse en gran medida al desarrollo de varios modelos animales que imitan, por lo menos de una forma limitada, algunos aspectos de este dolor que se describen clínicamente³⁶³. Estos modelos de estudio permiten el acceso al completo espectro de fisiopatologías, tanto en el sistema nervioso periférico, como en el sistema nervioso central, y a los procesos sensoriales anormales subyacentes a nivel celular y molecular³⁶⁴.

Estos modelos experimentales se han basado mayoritariamente en la producción de lesiones de los nervios periféricos, bien por traumatismos físicos o por medios químicos, y cada uno de ellos ha contribuido a nuestro conocimiento sobre el mismo. Además de ofrecer criterios de valoración del comportamiento, por medio de los cuales se puede caracterizar el dolor y los fármacos que lo alivian, estos modelos se han perfilado por métodos electrofisiológicos, anatómicos y moleculares, lo que ha llevado a un mejor conocimiento de la plasticidad del sistema nervioso, periférico y central³⁶³. Nos han ayudado a explicar las acciones de los analgésicos existentes, proporcionando información sobre su eficacia y posibles blancos terapéuticos para futuras drogas³⁶⁴.

Una característica atractiva adicional de estos modelos experimentales es la relativa similitud que se puede anticipar a la inducción del dolor por tratamientos que también se usan en los humanos, lo que permite abordajes tanto para prevenir situaciones de dolor neuropático previstas, como también distintos abordajes para revertir situaciones de dolor establecido³⁶³.

Varios modelos experimentales de neuropatía dolorosa en ratas, se han desarrollado en estos años para estudiar los mecanismos de desarrollo y mantenimiento del dolor neuropático y valorar la eficacia de diferentes tratamientos. Entre ellos podemos citar: el modelo de constricción crónica del nervio ciático de Bennet y Xie¹³¹, en 1998; el de lesión parcial de Seltzer et al.¹³³, en 1990; o el de Kim y Chung¹³⁴ en 1992, así como otros muchos^{68,130,132,135-138}. De entre todos estos modelos, el de constricción crónica del nervio ciático es el más ampliamente utilizado ya que produce una segura, fidedigna y sostenida alodinia táctil, que se asemeja a las condiciones

observadas en los pacientes, ya que la mayor parte de pacientes con dolor neuropático por traumatismo nervioso, tienen lesiones parciales o incompletas del nervio.

En el modelo de lesión por constricción crónica, el utilizado por nosotros en este estudio, se colocan cuatro ligaduras de forma laxa alrededor del nervio ciático común, separadas 1 mm de forma que no impidan completamente la circulación a través de la zona epineural. Durante la primera semana tras la cirugía, la marcha y la postura eran muy variables entre los animales y se estabilizaba en el mes siguiente; recordar que en nuestro estudio la observación se limitó al mes, donde los umbrales ya mostraban una mejoría en la hipersensibilidad mecánica y térmica. Las ratas caminaban con dificultad, mostrando una ventroflexión de los dedos, y evitaban cargar el peso en la pata afectada (en nuestro caso la pata izquierda). Las ratas también parecían proteger la extremidad afectada, levantándola y manteniéndola cerca de su flanco mientras permanecían sentadas o tumbadas. Había engrosamiento y alargamiento de las uñas, debido a que evitaban acicalarse la pata lesionada, como una analogía a la negativa de los pacientes con causalgia a arreglarse las uñas, porque el hacerlo les produce dolor³⁶³.

Como los animales no pueden informar sobre la alodinia y la hiperalgesia, ante el daño tisular y nervioso que provoca hipersensibilidad para un estímulo mecánico o térmico, el término de “hipersensibilidad” es el más idóneo en modelos animales³⁶⁴.

Somos conscientes de las ventajas y desventajas de este modelo de lesión. La extensión de la lesión en el nervio ciático es variable, porque no es posible el control completo de la misma laxitud de las ligaduras entre todos los grupos experimentales. Esto altera la velocidad y extensión del edema intraneural y de la desmielinización, así como los síntomas acompañantes del comportamiento.

No es posible el control preciso de las diferentes poblaciones de tipos de fibras aferentes que se lesionan con este procedimiento, y el grado sustancial de pérdida de fibras mielinizadas grandes puede justificar el grado relativo de dificultad asociado con la detección de la hipersensibilidad estudiada. Además, la propia pérdida sustancial de fibras mielinizadas hace que surja la pregunta de qué tipo de fibras en concreto pueden mediar en la hipersensibilidad del comportamiento observada³⁶³. Este modelo permite el examen del dolor neuropático y es sensible a los estímulos térmicos y táctiles,

permitiendo estudiar la respuesta térmica y mecánica a diferentes tratamientos administrados; en nuestro caso a la administración de gabapentina y de antioxidantes, para comprobar su posible efecto preventivo en el dolor neuropático.

La gabapentina es un anticonvulsivante que actúa principalmente sobre las corrientes de Ca^{2+} voltaje dependientes, en las neuronas del asta dorsal de la médula espinal, implicadas en el desarrollo de este tipo de dolor. El aumento de la concentración intracelular de Ca^{2+} es importante para el establecimiento de la hiperexcitabilidad neuronal y el consiguiente mantenimiento de la sensibilización central que conforma cierta fisiopatología del dolor neuropático.

El desarrollo del dolor neuropático implica una serie de cambios periféricos y centrales, incluyendo hiperalgesia primaria e hiperalgesia secundaria, sensibilización periférica y central, y fenómeno de *wind-up*.

Como sabemos, en circunstancias normales, el estímulo doloroso resulta de la propagación de impulsos nerviosos a lo largo de las fibras nociceptivas aferentes hacia la médula espinal. Estas fibras aferentes son de dos tipos principales: fibras A- δ ligeramente mielínicas de conducción rápida, y fibras C amielínicas de conducción más lenta. Ambas fibras A- δ y C terminan principalmente en las láminas I y II del asta dorsal y están implicadas en los aspectos periféricos del dolor neuropático. En estados patológicos, las fibras A- β también pueden jugar un papel importante en la transmisión del estímulo doloroso y en el mantenimiento de la alodinia.

Después de una lesión nerviosa periférica, las células inflamatorias participan en el desarrollo del dolor neuropático. Al liberar su contenido intracelular incrementan la sensibilidad de los nociceptores para nuevos estímulos. Con la activación de dichas células, la vasodilatación y la extravasación de proteínas plasmáticas, se acompaña la liberación de mediadores químicos; entre los que incluimos serotonina, bradiquinina, sustancia P, histamina, y productos de las vías de la ciclooxigenasa y lipooxigenasa del metabolismo del ácido araquidónico. El resultado final es una sensibilización química de los nociceptores de umbral alto, para transmitir estímulos dolorosos de baja intensidad. Esta “sensibilización periférica” se caracteriza por una respuesta aumentada

a estímulos mecánicos y químicos en el sitio de la lesión, o zona de hiperalgesia primaria³⁶⁵.

Además, después de la lesión nerviosa periférica, se producen cambios de corta y larga duración a nivel de la médula espinal. Estas alteraciones, pueden llevar a un estado de hiperexcitabilidad con una entrada nociceptiva intensa en el asta dorsal.

Tras una lesión nerviosa neuropática, suele haber una desmielinización que lleva a la producción de impulsos ectópicos que descargan a lo largo de la fibra nerviosa. Estas señales ectópicas, que persisten por largos periodos de tiempo, incluso cuando el estímulo ha cesado, juegan un papel importante en el inicio y mantenimiento del dolor neuropático³⁶⁵.

En condiciones fisiológicas, los potenciales de acción que recorren las neuronas aferentes primarias se originan sólo en sus terminaciones periféricas. Estas terminaciones poseen receptores y canales iónicos que son activados por los estímulos nocivos, entre los que destacan, por su importancia funcional, los canales de sodio voltaje dependientes. Éstos, como la gran mayoría de las proteínas neuronales, son sintetizados en el pericarion de la neurona y son transportados hacia las terminaciones periféricas, existiendo 9 subtipos designados como Nav1.1 a Nav1.9, y que se hallan en proporciones variables, en los diversos tipos de neuronas aferentes primarias. El Nav1.1 está presente predominantemente en las neuronas A- β , mientras el Nav1.8 predomina en las C y el Nav1.9 se encuentra exclusivamente en las C.

Las fibras nerviosas mielínicas (A- β y A- δ) poseen una concentración muy baja de canales de sodio voltaje dependientes en las zonas recubiertas por mielina, debido a una acción inhibitoria local dependiente de la propia mielina. Estos canales se localizan preferentemente en los nódulos de Ranvier, indispensables para la conducción saltatoria del impulso nervioso, donde la fibra no está recubierta por mielina; mientras que en las fibras C amielínicas se distribuyen a lo largo de la fibra. Sin embargo, cuando una lesión neuropática provoca una desmielinización de las neuronas sensitivas, se produce una acumulación de los canales de sodio voltaje dependientes en las zonas desmielinizadas, que pueden convertirse en fuente de impulsos nerviosos³⁶⁶.

Además, cuando se produce una lesión de la fibra nerviosa, el segmento distal de ésta se atrofia, mientras que la parte proximal, la que se mantiene en contacto con el cuerpo celular, prolifera distalmente y forma una masa de fibras poco organizada, denominada neuroma. Asimismo, los receptores y los canales iónicos sintetizados en el pericarion, son transportados por vía anterógrada axoplásmica hacia la periferia y comienzan a acumularse en el neuroma. Con la formación del neuroma, un número anormalmente alto de canales de sodio y de α -adrenoreceptores están presentes en la membrana neuronal del mismo, contribuyendo al desarrollo de la actividad ectópica. Lo mismo ocurre con el pericarion, donde también se verifica un aumento de los canales de sodio voltaje dependientes. Los impulsos nerviosos así generados en los neuromas, en los cuerpos celulares o en los sitios desmielinizados, debido al aumento del número y la actividad de los canales de sodio voltaje dependientes, se denominan impulsos ectópicos, dado que surgen en localizaciones donde habitualmente no se generan potenciales de acción^{365,366}.

Como resultado de la lesión nerviosa periférica, también pueden producirse alteraciones en el sistema nervioso simpático, llevando a una respuesta anormal en las fibras aferentes nociceptivas primarias. Ya en 1993, McLachlan et al.³⁶⁷ mostraron que después de una lesión nerviosa periférica en ratas, axones noradrenérgicos crecen dentro del ganglio de la raíz dorsal y forman estructuras semejantes a cestas alrededor de las neuronas sensoriales. Se ha comprobado que los neuromas son particularmente ricos en receptores adrenérgicos α_2 y reciben una abundante innervación de fibras simpáticas postganglionares. En algunas neuropatías, los cuerpos celulares de las neuronas sensitivas también se vuelven ricos en este tipo de receptores, observándose una proliferación de fibras simpáticas postganglionares que rodean los cuerpos celulares de las neuronas sensitivas, en los ganglios raquídeos posteriores. La liberación de noradrenalina dentro de los cuerpos celulares de las células de los ganglios de la raíz dorsal, puede desencadenar actividad que puede ser convertida en señales nociceptivas dentro del sistema nervioso central. Estos resultados pueden explicar la actividad simpática alterada encontrada en el síndrome de dolor regional complejo (CRPS)³⁶⁵.

Mientras la hiperalgesia primaria ocurre como resultado de una sensibilización en el área inmediata del daño tisular, la hiperalgesia secundaria ocurre en un área de

tejido no lesionado alrededor del sitio de lesión. Aquí, la sensibilidad aumentada a un tacto ligero puede producir dolor. Se cree que la hiperalgesia secundaria se desarrolla como consecuencia de cambios que ocurren tanto en el sistema nervioso periférico, como por mecanismos centrales que aumentan la excitabilidad del sistema nociceptivo. Estos mecanismos centrales, que también contribuyen a la hiperalgesia primaria y al dolor espontáneo, son los responsables de la sensibilización de las neuronas del área sensitiva primaria de la médula espinal. Esta sensibilización se denomina sensibilización central, por oposición a la sensibilización periférica, que se produce en las neuronas aferentes primarias.

Como consecuencia de la lesión nerviosa periférica, estímulos excesivos sensoriales son transmitidos al sistema nervioso central, provocando una reorganización neuroplástica y alteraciones en los campos receptivos de las neuronas del asta dorsal de la médula espinal. Estos cambios en el sistema nervioso central incluyen la expansión en el tamaño del campo receptivo, el aumento en la magnitud y duración de la respuesta al estímulo, y una reducción del umbral, de forma que estímulos mecánicos normalmente no dolorosos activan neuronas que transmiten información nociceptiva. No solo las neuronas del asta dorsal son activadas, sino sus propiedades de respuesta también cambian. Ocurre un progresivo aumento en la excitabilidad de estas neuronas y una expansión de sus campos receptivos³⁶⁵.

Es necesario distinguir los fenómenos de sensibilización central que ocurren inmediatamente después de una estimulación nociva aguda y que terminan poco después de finalizada ésta, sin inducir alteraciones permanentes en la capacidad funcional de las neuronas; de los fenómenos de sensibilización central producidos después de una estimulación nociva más prolongada, o de alta frecuencia e intensidad, los cuales conducen a alteraciones neuronales que perduran más allá del período de estimulación y se vuelven prácticamente independientes de la propia estimulación. Los primeros tienen una función adaptativa, al facilitar respuestas reflejas y comportamientos protectores, mientras los segundos están relacionados con la presentación de dolor crónico; pudiendo producir alteraciones permanentes del sistema nociceptivo sin una finalidad fisiológica evidente³⁶⁶.

La sensibilización de las neuronas del asta dorsal de la médula espinal se ha estudiado con especial profundidad en las de respuesta dinámica amplia o neuronas WDR (“wide dynamic range”) de la lámina V de la médula espinal, que se proyectan hacia los núcleos supraespinales. Sin embargo, probablemente muchos de los fenómenos descritos en estas neuronas también se aplican a otras neuronas de la médula espinal, como las neuronas de proyección nociceptivas específicas, las neuronas propioespinales y las interneuronas.

La activación repetida de los nociceptores por diversos estímulos, conduce a un estado de hiperexcitabilidad de las neuronas WDR, que se caracteriza por: aumento de la respuesta a los estímulos, aumento de los campos receptivos, reducción del umbral de activación y aumento de la actividad espontánea. Estas alteraciones se relacionan con los síntomas observados en la práctica clínica, es decir, hiperalgesia primaria, hiperalgesia secundaria, alodinia y dolor espontáneo, respectivamente.

Este estado de hiperexcitabilidad se caracteriza por su prolongación en el tiempo, más allá de la estimulación que lo origina. En este aspecto, la sensibilización central se asemeja a un fenómeno de facilitación de la transmisión sináptica denominado *potenciación a largo plazo*, y que consiste en el aumento de la eficacia de una sinapsis excitatoria después de una estimulación de corta duración y alta frecuencia. Hay que destacar que es posible inducir la potenciación a largo plazo con estímulos cutáneos, térmicos, mecánicos o químicos. El “*wind-up*” es otro fenómeno de sensibilización central, que consiste en el aumento de respuesta de las neuronas WDR de la médula espinal cuando se aplica un estímulo de forma repetitiva, pero con baja frecuencia y con intensidad constante y suficiente para activar las fibras C. Este fenómeno de *wind-up* parece ser importante en el mantenimiento de la mayoría de formas de dolor neuropático³⁶⁶.

La liberación de neurotransmisores tales como sustancia P, glutamato, péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), ácido γ -aminobutírico (GABA) y neurokinina A, parecen ser un factor clave en la desinhibición e inducción de la sensibilización central. Muchos neurotransmisores actúan sobre receptores localizados pre y postsinápticamente en la terminación de las fibras aferentes primarias en el asta dorsal. La sensibilización central, la potenciación a largo plazo y el *wind-up* dependen

de la activación sostenida de los receptores del glutamato de tipo AMPA (cuyo principal agonista es el ácido α -amino-3-hidroxil-5-metil-4-isoxazolpropiónico) y de tipo NMDA (así designado puesto que su agonista principal es el *N*-metil-D-aspartato), y del consecuente aumento de la concentración intracelular de Ca^{2+} y activación de proteincinasas (PK) que fosforilan determinados receptores y/o canales iónicos³⁶⁵.

La activación de los receptores AMPA por el glutamato permite el rápido ingreso a la neurona de Na^+ y, en mucha menor cantidad, de Ca^{2+} ; en cambio, los receptores NMDA, son particularmente permeables al Ca^{2+} . Sin embargo, los receptores NMDA poseen una característica particular, que consiste en el bloqueo de su canal iónico por el ión magnesio (Mg^+), que impide el paso de Ca^{2+} siempre que la neurona esté en reposo, es decir, cuando su membrana no está despolarizada^{366,367}.

La cascada empieza con la estimulación de la aferencia primaria y la consiguiente liberación presináptica de sustancia P, glutamato y CGRP en la sinapsis entre su terminación central y la neurona espinal. El glutamato se une a los receptores AMPA y NMDA, mientras la sustancia P se une a los receptores NK-1, sobre la membrana postsináptica. Mientras que la unión del glutamato a los receptores NMDA no produce efecto alguno debido al bloqueo por parte del Mg^+ , la unión a los receptores AMPA provoca la rápida entrada de Na^+ y la consecuente despolarización de la membrana de la neurona espinal, y la posible generación de un potencial de acción. Esta rápida transmisión sináptica (de milisegundos), que se produce en casi todas las sinapsis glutaminérgicas, finaliza con la inactivación de los receptores AMPA y la apertura de los canales de potasio sensibles al voltaje, con la consiguiente repolarización de la membrana³⁶⁶.

Sin embargo, la despolarización transitoria de la membrana provoca la apertura de los canales de Ca^{2+} controlados por el potencial eléctrico de la misma, los denominados canales de calcio voltaje dependientes, y si se produce una despolarización repetitiva de la membrana, como consecuencia de una estimulación reiterada de las fibras C (como ocurre en la potenciación a largo plazo o en el *wind-up*), la membrana neuronal tiende a quedar despolarizada debido al aumento de la concentración intracelular de Na^+ y Ca^{2+} . De esta manera, los canales iónicos de los receptores NMDA dejan de estar bloqueados por el Mg^+ , y su activación por el

glutamato liberado por las terminaciones centrales de las fibras aferentes primarias permite la entrada de grandes cantidades de Ca^{2+} , que activarán diversas enzimas fundamentales para las alteraciones de la excitabilidad neuronal, la inducción de oncogenes y la producción de óxido nítrico (NO)³⁶⁶.

El aumento de la concentración intracelular de Ca^{2+} es importante para el establecimiento de la hiperexcitabilidad neuronal y el consiguiente mantenimiento de la sensibilización central. Este aumento depende, como se ha mencionado, de la activación de los receptores NMDA, pero también de la apertura de los canales de calcio voltaje dependientes, cuyo número aumenta en los modelos experimentales de dolor neuropático, y de la movilización del Ca^{2+} almacenado en el retículo endoplásmico. Los iones de Ca^{2+} , actúan como segundos mensajeros llevando a la activación de diversas enzimas, entre ellas la proteincinasa C (PKC), la fosfolipasa C, la óxido nítrico sintetasa (NOS), y la inducción de la expresión génica^{365,366}.

Por ejemplo, la PKC que puede ser activada por los receptores NK1, por los receptores metabotrópicos de glutamato de tipo I (mGluR1) y/o por la elevación de la concentración intracelular de Ca^{2+} , produce los siguientes efectos principales: a) fosforilación de los receptores NMDA, inhibiendo el bloqueo por el Mg^{2+} , b) fosforilación de los canales de K^{+} sensibles al voltaje, responsables de la repolarización de la membrana, lo que posibilita la activación de los receptores NMDA, y c) translocación hacia la membrana de los receptores AMPA intracelulares almacenados, con lo que aumenta el número de receptores presentes en la sinapsis. Hay que señalar que en los modelos experimentales de dolor crónico se ha observado un aumento del número de receptores AMPA en la médula espinal. Otra proteincinasa (PK) activada por el aumento del Ca^{2+} intracelular es la cinasa dependiente del complejo calcio-calmodulina de tipo II (CaMKII), enzima que fosforila los receptores AMPA, aumentando así su conductancia³⁶⁶.

La activación de la óxido nítrico sintetasa (NOS) y el consecuente incremento de la producción y liberación de óxido nítrico (NO), son otras consecuencias del aumento de la concentración intracelular de Ca^{2+} . Se ha descrito un aumento de NOS en la médula espinal, tanto en modelos de dolor inflamatorio como en modelos de dolor neuropático, y los inhibidores de esa enzima poseen propiedades analgésicas³⁶⁸. Existen

tres isoformas de NOS, incluyendo la NOS neuronal (nNOS), la NOS endotelial (eNOS) y la NOS inducible (iNOS), que median la síntesis de NO desde la L-arginina. Se sabe que la nNOS en la médula espinal contribuye a la producción del NO implicado en el mantenimiento de la hiperalgesia térmica desarrollada después de la sección del nervio espinal L5³⁶⁹ y a la alodinia postherpética³⁷⁰. La inyección intratecal de inhibidores no selectivos de la NOS, como el ester hidrocloreto metil N^G-nitro-L-arginina (L-NAME), reducen la hiperalgesia térmica y mecánica en un modelo de dolor neuropático mediante la ligadura parcial del nervio ciático³⁷¹.

El reciente estudio de Tanabe et al.³⁶⁸, demuestra que el NO se produce continuamente en la médula espinal y participa en el mantenimiento de la hiperalgesia térmica y mecánica que se desarrolla después de la ligadura parcial del nervio ciático, donde la nNOS y la iNOS son las principales responsables de la producción del NO espinal. La inyección intratecal del inhibidor altamente selectivo de la nNOS, N^ω-propil-L-arginina, y de dos inhibidores de la iNOS, L-NIL (N-(1-iminoetil)-L-lisina hidrocloreto) y AMT (2-amino-5,6-dihidro-6-metil-4H-1,3-tiazina hidrocloreto), después de la ligadura parcial del nervio ciático, revertió casi completamente la hipersensibilidad térmica y mecánica. De esta forma, la producción espinal de NO a través de las nNOS y iNOS lleva a la activación de las vías de señalización NO-cGMP-PKG y NO-peroxinitrito, las cuales participan en el mantenimiento de la hiperalgesia térmica y mecánica.

El NO es una sustancia muy liposoluble, por lo cual atraviesa fácilmente las membranas citoplasmáticas, y esto le confiere la propiedad de poder actuar sobre las membranas vecinas, independientemente de la transmisión sináptica. Así puede difundir hacia atrás en la membrana presináptica y sensibilizar otros receptores³⁶⁵. Las principales acciones del NO son el aumento de la concentración intracelular de GMPC y la consiguiente activación de la proteincinasa G (PKG), la cual contribuye a la sensibilización central a través de la fosforilización y consecuente inhibición de los receptores inhibidores GABA_A; junto a la generación de peroxinitritos por su rápida reacción con el anión superóxido, los cuales aumentan la fosforilación de los receptores NMDA y contribuyen a la sensibilización central en modelos animales de dolor

neuropático³⁶⁸. La activación de la proteincinasa A (PKA) por los receptores CGRP provoca igualmente desinhibición por la fosforilación de los receptores GABA_A³⁶⁶.

La importancia de las PK en la sensibilización central se ha demostrado en diversos estudios que constataron que su inhibición atenúa la hiperalgesia y la alodinia que se observan en los modelos experimentales de dolor³⁶⁶.

Por otro lado, los niveles aumentados de fosfolipasa C pueden llevar a la producción de prostaglandinas que contribuyen al desarrollo de la sensibilización. Las prostaglandinas se difunden y entonces incrementan la excitabilidad de las neuronas adyacentes, expandiendo de esta manera el tamaño del campo receptivo, lo cual ha sido propuesto como un mecanismo para la ampliación de la sensibilización central y del desarrollo de hiperalgesia secundaria³⁶⁵.

El aumento de la concentración intracelular de Ca²⁺ puede incluso producir la activación de algunos genes, a través de diversas vías de señalización intracelular. Las proteínas productos de los proto-oncogenes *c-fos* y *c-jun* pueden ser importantes en el proceso de sensibilización prolongada. Un aumento persistente en la expresión *fos* surge después de la transección del nervio ciático. El *c-fos* ha sido utilizado como marcador de la activación de las neuronas de la médula espinal por los estímulos nocivos, y algunas sustancias analgésicas como los opioides y los antiinflamatorios no esteroideos, inhiben la inducción del *c-fos* en las neuronas nociceptivas³⁶⁶.

En resumen, la activación del receptor NMDA conlleva una serie de eventos que incrementan la respuesta del sistema nociceptivo. Los receptores NMDA pueden contribuir a los cambios de medio o largo plazo, observados en los estados de dolor crónico, tales como el wind-up, la facilitación, la sensibilización central, cambios en los campos receptivos periféricos, inducción de oncogenes, y potenciación a largo plazo. Incluso los receptores NMDA presinápticos, pueden tener un papel en el desarrollo de tolerancia a opioides³⁶⁵.

La alteración en la función de las fibras sensoriales puede también jugar un papel significativo en el mantenimiento del dolor neuropático. Normalmente, la estimulación de las fibras A-β, las cuales terminan sobre las láminas III y IV de la

médula espinal, produce una sensación táctil. Sin embargo, en algunos síndromes de dolor neuropático, la estimulación de estas fibras conduce a un aumento de sensaciones dolorosas (alodinia). Una hipótesis implica la evidencia de formación de ramificaciones en el interior de la médula espinal. Las fibras nerviosas que normalmente no transmiten dolor, se propagan hacia las regiones más superficiales del asta dorsal, al interior de las láminas implicadas en la transmisión dolorosa. Fibras que normalmente terminan en la lámina III y IV, envían brotes hacia la lámina II en el asta dorsal. Conexiones presinápticas pueden desarrollarse entre fibras A- β y C, de forma que la estimulación de las fibras A- β activa las fibras C, llevando a la producción de dolor.

Junto a los fenómenos de sensibilización central a nivel de la médula espinal, también se ha demostrado fenómenos de sensibilización en estructuras supraespinales, principalmente en el tálamo y la corteza. Por ejemplo, las neuronas del complejo ventrobasal del tálamo, que desempeñan un papel fundamental en el procesamiento del componente discriminativo-sensorial del dolor, presentan alteraciones en su actividad espontánea y en las respuestas a la estimulación periférica, tanto en modelos de dolor inflamatorio crónico como en los modelos de dolor neuropático. Los receptores NMDA desempeñan, también en este caso, un papel fundamental en la sensibilización de las neuronas talámicas en situaciones experimentales de dolor crónico. Asimismo, en la corteza somatosensorial primaria, se producen alteraciones de las respuestas neuronales y reorganización somatotópica de los campos receptivos. Además, la estimulación térmica nociceptiva repetida de la piel provoca un aumento de la respuesta de las neuronas WDR en la corteza somatosensorial primaria, un fenómeno semejante al *wind-up* observado en la médula espinal. La sensibilización de las neuronas que participan en el componente afectivo-cognitivo del dolor ha sido menos estudiada. Junto a todo ello, en el dolor neuropático también se produce una potenciación de las vías descendentes noradrenérgica, serotoninérgica y dopaminérgica, que ejercen un efecto de facilitación de la transmisión nociceptiva en el asta dorsal de la médula espinal³⁶⁶.

Con todo lo mencionado, vemos que el dolor neuropático sigue a una serie de sucesos que implican cambios en el sistema nervioso periférico y central, que son mediados por la actividad de aminoácidos excitatorios que actúan sobre receptores y que llevan a un incremento del Ca²⁺ intracelular. El aumento de la concentración

intracelular de Ca^{2+} es importante para el establecimiento de la hiperexcitabilidad neuronal y el consiguiente mantenimiento de la sensibilización central que se observa en la fisiopatología del dolor neuropático. La activación del receptor NMDA está asociada con el aumento de la concentración intracelular de calcio y la activación de la protein cinasa C sensible al calcio, resultando en la producción de NO, el cual produce aumento persistente del dolor. Se cree que uno de los mecanismos responsables de la hiperalgesia en el dolor crónico neuropático puede implicar no solo al NO, sino también a los productos de su reacción con radicales superóxido, como el peroxinitrito³⁰⁸.

En los últimos años, se ha confirmado la implicación de las especies reactivas de oxígeno (ROS) en el procesamiento nociceptivo primario en la médula espinal, y su contribución a la generación del dolor neuropático. Las ROS actúan en procesos celulares normales y la concentración de estos componentes es controlado por el sistema antioxidante que engloba numerosas moléculas no enzimáticas, y enzimas tales como la superóxido dismutasa (SOD) y la catalasa. Las células expresan dos isoformas de SOD, una citoplasmática (CuZnSOD) y una mitocondrial (MnSOD), y ambas isoformas convierten al radical superóxido, formado a partir del oxígeno molecular, a peróxido de hidrógeno. La catalasa está localizada en los peroxisomas y convierte el peróxido de hidrógeno a agua. Cuando la producción de ROS es mayor que la actividad del sistema antioxidante hay estrés oxidativo y ocurre daño celular³⁰⁹.

Por este motivo, partiendo de la supuesta participación tanto de los canales de calcio voltaje dependientes, como de las especies reactivas de oxígeno (ROS) en los mecanismos fisiopatológicos implicados en el dolor neuropático, hemos querido comprobar si la administración de gabapentina y de las enzimas superóxido dismutasa y catalasa, de forma preventiva a dosis bajas, tienen efectos analgésicos cuando se administran antes de provocar una lesión neuropática, en un modelo neuropático por constricción crónica del nervio ciático en ratas.

En nuestro trabajo, al estudiar la hipersensibilidad mecánica, hemos constatado que la gabapentina tiene un efecto significativo si se da de forma preventiva y sola, durante tres días consecutivos, a dosis de 100mg/Kg./día, antes de la lesión. La administración conjunta de la misma, junto a los antioxidantes SOD (100 U/kg/día) y catalasa (50.000U/kg/día), no potencia su acción. En cambio a dosis de 100 mg/Kg./día,

durante tres días consecutivos después de la lesión, no mejora los umbrales mecánicos respecto al grupo control. Además, la asociación de gabapentina con los dos antioxidantes (SOD y catalasa), es más eficaz si se administra antes de la lesión neuropática (Ga+SODa+Ca), que después de la misma (Gd+SODd+Cd). Los antioxidantes SOD y catalasa, a las dosis administradas en nuestro estudio, solos o en combinación con gabapentina, no muestran diferencias significativas respecto al grupo control. Con respecto al sexo, encontramos diferencias significativas ($< 0,0001$) en la respuesta mecánica, siendo la media de los machos (31,535 gramos), más alta que la de las hembras (27,497 gramos).

Es importante el efecto de los tratamientos en los tres últimos días de estudio, es decir, en su efecto a largo plazo. El grupo Ga (umbral medio de 26,36 gramos) y el grupo Ga+SODa+Ca (umbral medio de 25,52 gramos) son los que presentan valores más altos respecto al grupo control (20,70 gramos), aunque sin mostrar diferencias significativas entre ellos. En cambio, sí había diferencias significativas entre administrar la gabapentina antes (Ga), o después de la lesión (Gd), sugiriendo un efecto preventivo de la misma en la hipersensibilidad mecánica al dolor.

Con respecto a los resultados obtenidos en la hipersensibilidad térmica, encontramos que la gabapentina administrada sola, bien antes de la lesión (Ga) o después de la misma (Gd), elevaba ligeramente los umbrales térmicos respecto al grupo control, aunque no presentaba diferencias significativas. Los antioxidantes SOD y catalasa, administrados aisladamente, tampoco tenían efectos significativos sobre los umbrales térmicos. Además, la asociación de gabapentina, SOD y catalasa después de la lesión (Gd+SODd+Cd), produjo los umbrales térmicos más altos en la pata izquierda lesionada, pero sin diferencias significativas respecto al control. Observamos que las únicas diferencias significativas en los umbrales térmicos, se daban en la pata derecha de los grupos Gd+Cd y Ga+Ca. Respecto al sexo, no había diferencias en los umbrales térmicos. En cambio, en los tres últimos días de observación, es decir, en el efecto del tratamiento a largo plazo, eran los grupos Gd+SODd+Cd (media de 30,9 seg.) y Ga+SODa+Ca (media de 30 seg.), los que tenían diferencias significativas respecto al control (media de 20,5 seg.); por tanto, la administración conjunta de gabapentina con los dos antioxidantes, tanto si el tratamiento es anterior (Ga+SODa+Ca), o posterior

(Gd+SODd+Cd) a la lesión, sí aumenta los umbrales térmicos de manera significativa, durante el último periodo (del día 7 al día 30 de la lesión).

Estos resultados nos hacen sugerir que la gabapentina, administrada antes de la lesión nerviosa, tiene un efecto preventivo en la hipersensibilidad mecánica del dolor neuropático; en cambio, en la hipersensibilidad térmica, necesita su asociación a los antioxidantes SOD y catalasa para ser efectiva.

Los efectos analgésicos de la gabapentina han sido estudiados en diversos modelos de dolor en experimentación animal^{365,372}, como los modelos de dolor inflamatorio inducidos con el test de formalina³⁷³⁻³⁷⁷ o con carragenina³⁷⁷, donde la gabapentina antagonizó el desarrollo de la hiperalgesia mecánica y térmica mediante su acción a nivel de la sensibilización central³⁶⁵. Se ha visto que el receptor NMDA juega un importante papel en la inducción y mantenimiento de la hiperalgesia térmica³⁷⁸, mientras el receptor AMPA está implicado en el desarrollo de hiperalgesia mecánica³⁷⁹. La gabapentina mediante su interacción con la subunidad $\alpha_2\delta$ de los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje, puede inhibir la liberación de los aminoácidos excitatorios desde las aferencias primarias³⁶⁵.

La gabapentina también ha sido utilizada en varios modelos de dolor neuropático. Entre ellos, destaca el modelo de constricción crónica del nervio ciático, donde la gabapentina ha sido eficaz en diversos estudios^{147,380-391}, administrada sistémicamente o bien vía intratecal, sola o asociada a otros fármacos. Las dosis efectivas de gabapentina utilizadas en estos estudios, variaban entre 10-300mg/Kg. cuando era por vía sistémica, o entre 10-300 μ por vía intratecal. En nuestro estudio, utilizamos dosis de 100 mg/Kg/día vía intraperitoneal, durante tres días consecutivos, con el fin de confirmar si eran suficientes para prevenir el dolor neuropático. Otros modelos en animales de dolor neuropático donde la gabapentina ha sido eficaz, son la ligadura del nervio espinal^{376,391,392}, la ligadura parcial del nervio ciático³⁹³, la neuropatía diabética³⁹⁴, la neuralgia postherpética³⁹⁵ y la neuralgia trigeminal³⁹⁶.

Existen más estudios en animales donde la gabapentina ha demostrado su eficacia, como han sido los modelos de dolor postoperatorio^{397,398}, dolor óseo inducido por cáncer²²⁷ y dolor por aracnoiditis adhesiva lumbar³⁹⁹.

Entre los estudios clínicos, la gabapentina ha sido de utilidad con buenos resultados, tanto en pacientes con dolor agudo postoperatorio²⁰⁰, por ejemplo, por histerectomía vaginal²⁰¹, histerectomía abdominal²⁰²⁻²⁰⁵, cirugía ortopédica mayor²⁰⁶, reparación artroscópica de rodilla²⁰⁷, cirugía discal lumbar^{208,209}, colecistectomía laparoscópica²¹⁰, nefrectomía²¹¹, laminectomía lumbar²¹², mastectomía²¹³ o cirugía por cáncer de mama²¹⁴ entre otros, como en los pacientes que sufren dolor crónico, por neuropatía postherpética^{215,216}, neuropatía diabética periférica²¹⁷, dolor de miembro fantasma^{218,219}, dolor neuropático canceroso^{218,220}, dolor neuropático por lesión en la médula espinal^{218,221,222}, o dolor en el síndrome de Guillain-Barré^{218,223}. Además, Kong e Irwin²²⁴ han sugerido que la administración perioperatoria de gabapentina, puede ser eficaz no solo como analgesia postoperatoria, sino también para la ansiólisis preoperatoria, para prevenir el dolor crónico postquirúrgico, atenuar la respuesta hemodinámica de la laringoscopia e intubación, prevenir las náuseas y vómitos postoperatorios, e incluso reducir el delirio postoperatorio.

En nuestro trabajo, la gabapentina administrada sola antes de la lesión por constricción crónica del nervio ciático, tiene un efecto preventivo en la hipersensibilidad mecánica de este modelo experimental de dolor neuropático. Muchos estudios clínicos^{201, 208-212,224} han demostrado este efecto preventivo de la gabapentina, mediante su administración preoperatoria y la consiguiente disminución en la intensidad del dolor postoperatorio. También Jorda M.⁴⁰⁰ en su estudio de tesis doctoral, nos indica que la analgesia preventiva con gabapentina en pacientes con amputación mayor de miembro inferior, podría atenuar o prevenir el desarrollo de los cambios fisiopatológicos neuronales que siguen a la amputación y que están implicados en la producción del dolor de miembro fantasma. En nuestros resultados, sí había diferencias significativas entre dar la gabapentina antes (Ga) respecto a darla después de la lesión (Gd), sugiriendo este efecto preventivo en la hipersensibilidad mecánica del dolor neuropático, posiblemente debido a su efecto sobre la sensibilización central, a través de su acción principal sobre la subunidad $\alpha_2\delta$ de los canales de Ca^{2+} voltaje dependientes. Hay que señalar, que este efecto preventivo con la administración aislada de gabapentina, no se daba en la hipersensibilidad térmica, y ello podría ser debido, por una parte, a los diferentes tipos de fibras aferentes implicados en la transmisión de ambos estímulos, esto es, fibras mielínicas (A- β y A- δ) para los estímulos mecánicos y

fibras amielínicas C para los térmicos nociceptivos; y por otra, a las bajas dosis administradas de gabapentina. Recordemos que la gabapentina era administrada a dosis únicas de 100 mg/Kg/día i.p., sólo durante tres días consecutivos, cuando a nivel clínico se necesitan varias dosis al día, durante aproximadamente 7-10 días, para conseguir niveles terapéuticos.

Los resultados histopatológicos de nuestro estudio, mostraban una degeneración axonal walleriana, que resultaba de la lesión simultánea del axón y de la mielina. La lesión en el nervio ciático afectado por constricción crónica, en todos los grupos, mostraba una lesión mixta segmentaria tanto en el axón, como en la mielina. La intensidad de la lesión en cuanto a ser más o menos difusa, es decir, con mayor o menor afectación del número de fibras lesionadas, variaba según los grupos, siendo más acentuada en el grupo control, y mostrando en general menos lesiones en el grupo Ga.

El grado de mielinización de las fibras aferentes primarias, el cual confiere la velocidad de conducción de la fibra, depende de la integridad de las células de Schwann que las envuelven y que controlan la función y el desarrollo de la neurona sensorial. La lesión nerviosa puede resultar en desdiferenciación de la célula de Schwann y el consiguiente cambio en la producción normal de mielina y en la síntesis de factores neurotróficos.

La exposición prolongada del entorno neuronal al exceso de factores de crecimiento puede tener efectos adversos tanto en las neuronas lesionadas, como en las intactas³⁶⁴. La disponibilidad de factores de crecimiento en los blancos periféricos de las neuronas de gran y pequeño diámetro, mantiene el fenotipo normal neuronal.

El factor de crecimiento nervioso (NGF) es aceptado en las terminaciones libres sensoriales, y transportado retrógradamente al cuerpo celular, donde controla la expresión de genes que son cruciales para la función sensorial. Estos genes incluyen los que codifican canales iónicos, receptores y neurotransmisores. La lesión traumática de un nervio, en nuestro estudio la lesión por constricción crónica del nervio ciático, puede interrumpir la entrega del NGF a lo largo del axón y llevar a una mala comunicación entre el cuerpo celular y sus blancos neuronales. Las consecuencias son: una regulación a la baja de la sustancia P (SP) y del péptido relacionado con el gen de calcitonina

(CGRP) en fibras peptidérgicas, con una regulación aumentada de la normalmente inactivada SP, en las fibras A β .

El NGF tisular puede conducir además, a la sensibilización central y periférica mediante el aumento del contenido neuronal del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), el cual posee acciones proalgésicas, ya que antagonizando o secuestrando su receptor Trk B in vivo, se pueden atenuar conductas de dolor crónico. Además, el factor neurotrófico derivado de la glia (GDNF) tiene potentes efectos neuroprotectores en neuronas sensoriales axotomizadas, y puede prevenir la hipersensibilidad mecánica que se desarrolla, por ejemplo, después de la ligadura del nervio espinal, e incluso revertir algunos de los cambios en la expresión de canales de Na⁺ que son consecuencia de la desorganización de la célula de Schwann y del dolor neuropático³⁶⁴.

El estudio realizado por Gabay y Tal⁴⁰¹ en 2004, ya planteaba que la mayor patología en los estudios histológicos del modelo de constricción crónica del nervio ciático, es la masiva degeneración de axones mielinizados distales al sitio de ligadura, con menos daños en las fibras C no mielínicas, lo que contribuía a la descarga ectópica originada desde el sitio de la lesión y desde el ganglio de la raíz dorsal, en las fibras aferentes lesionadas. Esta descarga se acompañaba además, por un nivel elevado de neurotrofinas, en el sitio de la lesión y en el ganglio de la raíz dorsal. Estos autores se cuestionaban qué tipo de axones eran los responsables de los cambios observados después de la lesión por constricción crónica, y estudiaron mediante registros electrofisiológicos, el carácter y tipo de axones que contribuían a las sensaciones anormales del dolor neuropático en este modelo de lesión. Concluyeron que había una igual reducción en el número de fibras axónicas A y C distalmente al sitio de la lesión, pero preservando la proporción constante entre fibras mielínicas y amielínicas, de aproximadamente 4:1; y ello partiendo de la base, de que es difícil precisar exactamente la pérdida de fibras afectadas, debido al hecho de que no es posible el control completo de la misma laxitud de las ligaduras en todos los nervios, por parte del experimentador.

Harían falta más estudios, para saber si la gabapentina tiene más efecto sobre las fibras A mielínicas, que sobre las C amielínicas, y a través de qué mecanismo fisiopatológico.

Lo que si sabemos, es que la plasticidad de los canales iónicos está íntimamente relacionada con el dolor neuropático, y muchas drogas han sido diseñadas para modular estos canales. En particular, los canales que son voltaje dependientes para los iones de Na^+ , K^+ , y Ca^{2+} , así como el complejo receptor NMDA, subyacen en el proceso de información sensorial y son puntos claves como blancos en el tratamiento del dolor neuropático³⁶⁴.

Los **canales de sodio** voltaje dependientes, propagan los potenciales de acción a través de las neuronas y estimulan la hiperexcitabilidad después de una lesión nerviosa. Hay diferentes isoformas de dichos canales, con diferentes propiedades farmacológicas, en las neuronas sensoriales. Las subunidades α de los canales Na_v 1.8 y 1.9, son expresadas exclusivamente en las pequeñas fibras C no miélicas y son resistentes al bloqueo por tetrodotoxina (TTX); mientras la subunidad α de los canales Na_v 1.7, que es susceptible al bloqueo por TTX, es expresada en neuronas sensoriales y simpáticas.

El daño nervioso y tisular puede llevar a cambios en la expresión y función de las subunidades α , con un cambio resultante en la excitabilidad neuronal, para detrimento del sistema sensorial. El daño nervioso periférico produce una disminución de la transcripción de los canales Na_v 1.8 y 1.9 en el ganglio de la raíz dorsal, a pesar de la translocación, inserción y agrupamiento de los canales de sodio en las prominencias terminales de los sitios de neuroma y en zonas de desmielinización. La nueva y densa distribución de los canales de sodio explica la hiperexcitabilidad ectópica, donde los potenciales de acción se propagan a lo largo de la neurona en ausencia de estímulo. Estas descargas espontáneas, las cuales resultan en parte de la desdiferenciación de las células de Schwann, promueven el diálogo cruzado entre fibras dañadas y no lesionadas, por medio de las comunicaciones efápticas³⁶⁴.

La capacidad analgésica de las drogas antiepilépticas como carbamazapina, oxcarbazepina, fenilhidantoína y lamotrigina, y de los anestésicos locales, los antiarrítmicos mexiletina y tocaína, y la lidocaína, se debe al bloqueo de estos canales de sodio, con lo cual se suprimen las descargas anómalas originadas en los sitios de lesión. Los efectos secundarios de estos fármacos, están relacionados a su falta de selectividad en el bloqueo de los canales de sodio. El reciente desarrollo de un

bloqueador selectivo del canal Na_v 1.8, muestra su eficacia en modelos preclínicos de neuropatía y podría mejorar el índice terapéutico de estas drogas³⁶⁴.

Los **canales de K^+** voltaje dependientes, actúan como frenos en el sistema, repolarizando a las neuronas activas para restaurar el potencial de membrana basal, frenando el tren rápido de descargas. Los canales K_v7 (KCNQ) operan en umbrales bajos en el SNC y son responsables de la corriente M inhibitoria en las neuronas del ganglio de la raíz dorsal. Retigabina es un agente que facilita la corriente M mediante la apertura de los canales K_v7 , y ha mostrado que inhibe las respuestas neuronales evocadas eléctricamente in vivo en el asta dorsal, de manera dosis dependiente, bloqueando las descargas ectópicas en fibras sensoriales axotomizadas⁴⁰².

Los **canales HCN** son canales dependientes de la hiperpolarización activada por nucleótidos cíclicos, y son permeables a iones Na^+ y K^+ . Estos canales prevalecen en el tejido cardiaco y en las neuronas del ganglio de la raíz dorsal, donde modulan el ritmo y la forma de la onda de los potenciales de acción, y contribuyen a restaurar los potenciales de membrana. Se ha visto su importancia en la hipersensibilidad mecánica mediada por las fibras A, y en las descargas neuronales espontáneas asociadas con la lesión nerviosa periférica³⁶⁴.

Los **canales de Ca^{2+}** voltaje dependientes, conducen iones Ca^{2+} dentro de la neurona durante la despolarización, y de esta forma juegan un papel importante en la liberación de neurotransmisores en la sinapsis, en la excitabilidad de la membrana y en los sucesos de señalización intracelular que contribuyen a la expresión de genes³⁶⁴.

Están formados por la subunidad principal α_1 , que contiene los rasgos característicos de los canales dependientes de voltaje, y por las subunidades auxiliares α_2 , β , γ y δ . Mediante el análisis de sus secuencias génicas, se conocen al menos 10 canales de calcio en mamíferos. Los distintos canales de Ca^{2+} poseen funciones diferentes según sus localizaciones celulares. A pesar de su diversidad molecular, los canales se pueden dividir en dos categorías: los activados por alto voltaje (HVA), entre los que están los canales de Ca^{2+} tipo L-, N-, P/Q- y R-, que requieren una fuerte despolarización para su activación; y los canales de Ca^{2+} tipo T activados por bajo voltaje (LVA), que se activan con una despolarización leve^{403,404}.

Los canales de Ca^{2+} ejercen funciones esenciales para la célula. Están presentes en las células excitables y desempeñan dos papeles fundamentales: a diferencia de los canales de Na^+ , no se inactivan bruscamente, por lo que pueden proporcionar una corriente de entrada mantenida para respuestas despolarizantes de larga duración; y además, son el único nexo de transducción de señales, entre la despolarización y todas las actividades no eléctricas controladas por los fenómenos de excitación⁴⁰³.

Los canales L (de alta conductancia y corriente de larga duración) median la entrada de Ca^{2+} en células que sufren procesos de contracción o secreción en respuesta a despolarizaciones largas o estables. Son también la fuente de entrada de Ca^{2+} para procesos lentos, como la expresión génica. Varios fármacos, como el caso de las dihidropiridinas, actúan bloqueando los canales L en el corazón y en el músculo liso vascular. Por tanto, son determinantes clave en la excitabilidad de membrana y en regular la actividad dependiente de la expresión de genes⁴⁰³.

La transmisión sináptica de la mayor parte de las sinapsis del SNC es mediada a través de los canales P/Q-, N- y R-, ya que son los canales dominantes en las terminaciones nerviosas presinápticas que secretan neurotransmisores en respuesta a potenciales de acción. Los P/Q están implicados en la liberación de transmisores en la unión sináptica, siendo los canales R, los que particularmente prevalecen en las vías nociceptivas de la médula espinal^{364,403}.

Los canales T, son canales de calcio activados por bajo voltaje que permiten el flujo de Ca^{2+} en la restauración del potencial de membrana, y son los que contribuyen mayormente al control de la excitabilidad neuronal³⁶⁴.

De todos los canales de calcio voltaje dependientes, los tipos P/Q-, N- y T, así como la subunidad auxiliar $\alpha_2\delta$, son los más extensamente estudiados en la nocicepción. Gabapentina es una droga utilizada en el dolor neuropático, pues modula la función de los canales de Ca^{2+} voltaje dependientes, al unirse a esta subunidad. La subunidad $\alpha_2\delta$ está regulada al alza después de una lesión nerviosa, y constituye la base potencial de la capacidad de la droga, para reducir selectivamente la transmisión después del daño nervioso³⁶⁴. La expresión de la subunidad $\alpha_2\delta_1$ ($\text{Ca}_v \alpha_2\delta_1$) está altamente regulada al alza en la espina dorsal y en los ganglios de la raíz dorsal, después de una lesión nerviosa

periférica¹⁴⁶⁻¹⁴⁸, lo cual se correlaciona con el dolor neuropático establecido en modelos animales¹⁴⁶⁻¹⁴⁹.

Recientemente, Taylor CP.²³⁵ nos aporta una revisión exhaustiva de los mecanismos de analgesia de gabapentina y de pregabalina, sobre la subunidad $\alpha_2\delta$ de los canales de calcio dependientes de voltaje ($\text{Ca}_v \alpha_2\delta$). Gabapentina es una droga que difiere en su estructura y en su mecanismo de acción de otros analgésicos y aunque ha sido eficaz en estudios randomizados para tratar convulsiones epilépticas, y desórdenes de ansiedad, su interés en el tratamiento del dolor neuropático hace que prestemos atención a sus mecanismos de acción.

Esta droga no es GABAérgica, sino que reduce la liberación estimulada de transmisores por su unión a las proteínas $\alpha_2\delta$ del canal de calcio ($\text{Ca}_v \alpha_2\delta$). La nomenclatura Ca_v es útil para evitar la confusión con los no relacionados receptores adrenérgicos α_2 . Aunque su estructura química está relacionada con el GABA, esto no implica que tenga una acción farmacológica relacionada con el mismo. Gabapentina difiere del GABA en que atraviesa fácilmente las barreras membranosas gracias a un sistema de transportadores de L-aminoácidos²³⁵.

El sitio de unión específico y de alta afinidad es la subunidad proteica auxiliar $\alpha_2\delta$ de los canales de calcio voltaje dependientes o $\text{Ca}_v \alpha_2\delta$. Esta subunidad se asocia directamente con la subunidad principal del canal de calcio, $\text{Ca}_v \alpha_1$, en una proporción 1:1, y ambas son proteínas transmembrana, a diferencia de la subunidad β que es enteramente citosólica. La subunidad $\text{Ca}_v \alpha_1$ es la responsable de todas las propiedades características de los canales voltaje dependientes, como el poro, las compuertas que abren o cierran el canal, el sensor de voltaje y los sitios de unión de ciertas toxinas. Las restantes subunidades se consideran auxiliares o reguladoras, ya que participan en funciones complementarias como, por ejemplo, la de conferir la capacidad de inactivación del canal.

Con respecto a la estructura del canal, la subunidad $\text{Ca}_v \alpha_1$ muestra cuatro dominios homólogos (I-IV) dispuestos en simetría cuádruple. Cada dominio tiene, a su vez, seis segmentos α -hélice transmembrana (S_1 - S_6); los segmentos S_5 y S_6 de cada dominio constituyen las paredes del poro, mientras que el segmento S_4 posee muchas

cargas positivas y es la parte principal del módulo sensor de voltaje, en el que también participan otros segmentos, S₁, S₂ y S₃, que permiten al módulo su exposición alterna a ambos lados de la membrana y su contacto con el módulo compuerta y con el poro. Los extremos carboxilo y amino terminales de la subunidad Ca_v α₁ son intracelulares⁴⁰³.

Gran cantidad de la unión de gabapentina a la subunidad Ca_v α₂δ, ocurre en el tejido muscular esquelético además del cerebro, sin embargo gabapentina no altera la función cardíaca o muscular. Su acción farmacológica, por dicha unión, está confinada al cerebro y médula espinal²³⁵.

En ocasiones, se han supuesto mecanismos GABAérgicos para la gabapentina, sin embargo, no se han puesto de manifiesto sitios de unión relacionados con el GABA. A diferencia del GABA, no se une a los sitios radioligandos del GABA, ni a sus receptores alostéricos, ni a los sitios del transportador del GABA, ni a las enzimas relacionadas con la síntesis o degradación del GABA, o a otras moléculas asociadas únicamente con la sinapsis del GABA. Además, los sitios de unión de la gabapentina a la proteína Ca_v α₂δ están localizados en muchas regiones del cerebro con escasas sinapsis de GABA.

La resonancia magnética por espectroscopia en humanos mostró que la gabapentina aumenta las concentraciones de GABA en el cerebro, del mismo modo que lo hacía el inhibidor de la transaminasa del GABA, vigabatrina; sin embargo, esto no indica una verdadera acción gabaérgica, ya que otros tratamientos no dependientes del GABA como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y la terapia electroconvulsiva, también aumentan el GABA en el cerebro. En ratas, la gabapentina no aumenta el GABA en el cerebro, ni altera su turnover, a pesar de abundantes ejemplos de analgesia en modelos experimentales.

Un grupo de investigadores²²⁹⁻²³¹ han sugerido que la gabapentina aumenta la función del receptor GABA_B, sin embargo, otros⁴⁰⁵ no han corroborado estos resultados. En contraste, las acciones de gabapentina persisten en presencia de antagonistas del GABA_B²³⁵ y reduce la acción del GABA en las sinapsis en el locus ceruleus de la rata por un mecanismo presináptico distinto del GABA_B^{235,406}.

La unión a la proteína $Ca_v \alpha_2\delta$ es suficiente y necesaria, para la acción analgésica de la gabapentina, aunque acciones adicionales en otros blancos moleculares no pueden descartarse. Nos podemos preguntar ¿cómo la unión a la subunidad $Ca_v \alpha_2\delta$ modula la actividad neuronal?

Varios estudios *in vitro* indican que la gabapentina disminuye la entrada estimulada de calcio, a través de los canales de calcio dependientes de voltaje presinápticos, y de esta manera reduce la liberación de neurotransmisores sinápticos. Experimentos con terminaciones sinápticas aisladas (sinaptosomas) a partir de cerebros homogeneizados (de humanos o de ratas), y estudios electrofisiológicos de cortes cerebrales, sugieren que la gabapentina disminuye la entrada de calcio y de este modo reduce la liberación de los neurotransmisores, dentro de los 10-30 minutos de su aplicación. Así, la liberación estimulada de glutamato, noradrenalina, GABA, sustancia P y CGRP, acetilcolina en la unión neuromuscular y glicina en la médula espinal, se reduce. Esta reducción no es causada por la activación de los receptores $GABA_B$. El patrón anatómico de la densa expresión de la proteína $Ca_v \alpha_2\delta$ tipo 1 en el cerebro, coincide con la expresión en algunos sitios presinápticos neuronales, pero no en todos⁴⁰⁷. Sin embargo, la gabapentina parece aumentar, antes que reducir, la liberación espinal de noradrenalina en humanos y en ratas⁴⁰⁶.

Se especula que proteínas presinápticas adicionales pueden ser necesarias para la acción rápida de la gabapentina (10-30 minutos), en la disminución de la entrada de calcio y la consiguiente disminución de la liberación del transmisor en tejidos cerebrales aislados. Los subtipos de canales de calcio voltaje dependientes implicados en modular la liberación del transmisor *in vitro*, no han sido definidos; sin embargo, los canales tipo N $Ca_v 2.2$ y los tipo P/Q $Ca_v 2.1$, sí han sido implicados²³⁵.

La distribución de la proteína $Ca_v \alpha_2\delta$ tipo 1 en el cerebro y en la médula espinal de ratas, es similar a la distribución autoradiográfica de la gabapentina⁴⁰⁷. Aparece en alta densidad en el asta dorsal espinal y en el cerebro anterior, sobre todo en las capas superficiales del neocórtex (por ejemplo, capas I y II del córtex insular y amigdalario). Así, parece modular preferiblemente unas vías, y tiene en cambio poco efecto en otras. Es posible que la acción de la gabapentina, en ciertas regiones del cerebro con alta expresión de proteína $Ca_v \alpha_2\delta$ tipo 1, como el córtex insular, aumente la analgesia por

reducir los aspectos afectivos y aversivos del dolor, antes que por alterar los umbrales dolorosos. Por ejemplo, las lesiones por accidentes cerebrovasculares en el córtex insular, reducen los aspectos de aversión y no placenteros del dolor, pero mantienen los umbrales dolorosos sin cambios⁴⁰⁸.

Estudios con sistemas recombinantes muestran que la L-leucina, al unirse al sitio de unión de la droga, $Ca_v \alpha_2\delta$, promueve el movimiento de canales de calcio dependientes de voltaje desde el citosol celular a sitios funcionales en la superficie celular. La gabapentina tiene el efecto contrario, moviendo canales de calcio a sitios no funcionales en el interior celular. La acción terapéutica de gabapentina, puede resultar de alterar el tráfico de canales de calcio y también de una rápida modulación de la función sináptica. Las acciones de la gabapentina in vivo pueden resultar de la unión extracelular e intracelular a las proteínas $Ca_v \alpha_2\delta$; sin embargo, está en más alta concentración en el tejido cerebral, antes que en el espacio extracelular²³⁵.

Estudios recientes⁴⁰⁹, sugieren que la gabapentina reduce la señalización intracelular a través de la vía NF- κ B en células cultivadas de neuroblastoma, células de astrocitoma y neuronas sensoriales de ratas cultivadas in vitro. Cuando es activada la proteína NF- κ B, se transloca al núcleo y causa la activación de muchos genes (por ejemplo, COX-2, interleucina-6). Las concentraciones importantes de gabapentina reducen la activación de la NF- κ B causada por la adición de sustancia P. Estos resultados sugieren que una señalización aumentada de NF- κ B puede aumentar las acciones de la gabapentina sobre la liberación del neurotransmisor.

En resumen, la gabapentina comparte un sitio de unión de alta afinidad en la subunidad $Ca_v \alpha_2\delta$, localizada particularmente en las sinapsis. Esta unión es necesaria para justificar las acciones analgésicas de la droga mediante una liberación disminuida de neurotransmisores en la sinapsis y una lenta redistribución de los canales de calcio desde los sitios funcionales en la membrana, hacia el interior del citosol. Además, reduce la señalización intracelular mediante el factor transcriptor de genes, NF- κ B²³⁵.

Hemos de añadir que existen varias hipótesis relacionadas con la acción inhibitoria de la gabapentina y no dependientes de la subunidad $Ca_v \alpha_2\delta$. La mayoría consideran una acción espinal de la droga^{373,392,410}. Entre ellas se encuentran, el aumento

de la corriente del *N*-methyl-D-aspartato (NMDA) en las interneuronas GABAérgicas, el bloqueo de la transmisión mediada por el receptor del ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionico (AMPA) en la médula espinal, la unión al transportador L- α -aminoácido, la activación de los canales K^+ sensibles al ATP (K_{ATP}), y la activación de los canales de corriente catiónica activados por hiperpolarización (Ih)^{224,372}.

Además, se ha visto que la gabapentina también puede actuar inhibiendo los canales de sodio voltaje dependientes³⁷², limitando las descargas repetidas de los potenciales de acción dependientes del Na^+ , en neuronas neocorticales y de la médula espinal⁴¹¹. Pan et al.⁴¹², informaron que la administración de gabapentina inhibe las descargas aferentes ectópicas periféricas desde los sitios de los nervios ciáticos lesionados, en ratas con dolor neuropático. Hoy sabemos que las corrientes de sodio persistentes voltaje dependientes, median la generación de la actividad oscilatoria subumbral del potencial de membrana, y contribuyen a la formación de descargas repetidas en las neuronas.

Yang RH et al.^{236,413}, confirman que la administración de gabapentina produce una inhibición dosis dependiente, de las descargas espontáneas y de las oscilaciones subumbrales del potencial de membrana, en las neuronas de tipo A de los ganglios de la raíz dorsal, comprimidos crónicamente. La gabapentina disminuyó la amplitud de resonancia y abolió las oscilaciones subumbrales del potencial de membrana de las neuronas tipo A del ganglio de la raíz dorsal, a través de la inhibición de las corrientes persistentes de sodio, con la consecuente inhibición de las descargas repetidas en las mismas.

Kanai et al.³⁸⁸, estudiaron los efectos electrofisiológicos de la gabapentina sobre neuronas normales, y sobre neuronas lesionadas con el modelo de constricción crónica del nervio ciático, en ratas. Los registros intracelulares fueron hechos, desde los cuerpos celulares de neuronas sensoriales mielinizadas en los ganglios de la raíz dorsal. Comparadas con las neuronas normales, las neuronas lesionadas presentaban una disminución del intervalo refractario (IR), aumentando el número de potenciales de acción durante despolarizaciones repetidas. La aplicación de gabapentina en las neuronas lesionadas, causó una importante prolongación del IR y una disminución del número de potenciales de acción, durante despolarizaciones sostenidas, retrasando el

pico del potencial de acción. Esto indica que la disminución de la excitabilidad causada por la gabapentina en las neuronas lesionadas por constricción crónica, es el resultado de una disminución de la corriente a través de los canales de Na^+ voltaje dependientes, los cuales son responsables de la fase inicial de despolarización, durante un potencial de acción.

Nos preguntamos si este mecanismo de acción de la gabapentina, en los canales de Na^+ voltaje dependientes de las fibras A mielinizadas lesionadas, podría explicar que tuviera más efecto sobre la hipersensibilidad mecánica que sobre la térmica, en nuestro estudio. La hipersensibilidad térmica nociceptiva, es transmitida a través de fibras C amielínicas, y en nuestros resultados, la gabapentina administrada sola, antes o después de la lesión, no presentaba diferencias significativas respecto al grupo control, en la respuesta térmica. Son necesarios más estudios, para confirmar si la gabapentina tiene más efecto sobre las fibras A mielínicas, que sobre las C amielínicas, y a través de qué mecanismos fisiopatológicos.

También se piensa que la gabapentina adicionalmente, ejerce efectos antinociceptivos a nivel supraespinal⁴¹⁴. Estudios farmacológicos utilizando imágenes de resonancia magnética funcional que detecta los efectos centrales de la droga, han mostrado que reduce significativamente la actividad del tronco cerebral durante la sensibilización central en humanos⁴¹⁵.

Concretamente, la administración sistémica de gabapentina reduce las influencias descendentes, desde la formación reticular hacia neuronas sensoriales trigeminales. Los mecanismos subyacentes de estas acciones supraespinales, implican la activación del sistema noradrenérgico descendente^{371,416}. Específicamente, se piensa que la gabapentina reduce presinápticamente la transmisión GABAérgica en el locus ceruleus después de una lesión nerviosa, y en consecuencia libera (a través de la desinhibición) las neuronas descendentes que terminan sobre los adrenoreceptores α_2 (inhibitorios) en el asta dorsal.

Estos estudios no son las únicas referencias de la dependencia de la gabapentina con el sistema supraespinal de monoaminas, pues se ha visto una interacción dependiente de la lesión, entre una proyección ascendente desde la lámina I hacia el

tronco cerebral y el sistema descendente serotoninérgico, en el cual los receptores espinales 5-HT₃ son importantes para la acción analgésica de la gabapentina⁴¹⁷.

La actividad de estos receptores serotoninérgicos espinales es permisiva para la eficacia inhibitoria de la gabapentina. La corriente de entrada descendente aumentada a los receptores 5-HT₃ espinales después de la lesión nerviosa, puede despolarizar las terminales de las aferencias primarias, hasta el punto de producir una apertura prolongada de los canales de calcio, facilitando a la gabapentina el acceso a la subunidad Ca_v α₂δ. Es importante saber que la eficacia inhibitoria de la gabapentina en animales con dolor neuropático, puede ser bloqueada antagonizando los receptores 5-HT₃ espinales con ondasetron⁴¹⁷.

La serotonina tiene un papel relevante en las emociones y en el humor, y áreas del cerebro medio implicadas en el procesamiento del miedo, del stress o de la ansiedad están en contacto con los circuitos espino-bulbo-espinales, y la actividad en el córtex anterior cingular afecta directamente a las estructuras descendentes moduladoras. Así, este sistema representa una interdependencia anatómica entre los componentes sensoriales y emocionales del dolor, proporcionando la base neural a través de la cual las emociones influyen en el dolor, y recíprocamente el dolor puede influir en el estado mental³⁶⁴.

Continuando con nuestro estudio, vamos a fijarnos en el papel de los antioxidantes en la hiperalgesia mecánica y térmica.

En la hipersensibilidad mecánica, los antioxidantes SOD y catalasa, a las dosis administradas en este trabajo, solos o en combinación con gabapentina, no produjeron diferencias significativas respecto al grupo control.

En la hipersensibilidad térmica, los antioxidantes SOD y catalasa, administrados aisladamente, tampoco tenían efectos significativos sobre los umbrales térmicos.

La administración de SOD y la catalasa, solas o asociadas, no produjeron diferencias significativas respecto al grupo control, ni en la hiperalgesia mecánica ni en la térmica, probablemente debido a que las dosis administradas fueron muy bajas. La SOD se administró a 100 U/Kg/día, durante tres días consecutivos; en cambio en el

reciente estudio de Kwak et al.⁴¹⁸ la dosis utilizada de SOD fue 40 veces superior (4000 U/Kg), mostrando efectos analgésicos prolongados en un modelo experimental de dolor crónico inducido por lesión de isquemia-reperfusión.

Es interesante centrar nuestra atención en los resultados de la respuesta térmica, cuando SOD y catalasa se asociaban a gabapentina. Considerando conjuntamente todo el periodo de estudio, la asociación de gabapentina con SOD y catalasa después de la lesión nerviosa (Gd+SODd+Cd), era el grupo de tratamiento con umbrales térmicos más altos en la pata izquierda lesionada (aunque sin diferencias significativas con el grupo control). Las únicas diferencias significativas en los umbrales térmicos, se daban en la pata derecha de los grupos Gd+Cd y Ga+Ca.

En cambio, si consideramos los tres últimos días de observación (días 7, 15 y 30), es decir, los efectos del tratamiento a largo plazo, eran el grupo Gd+SODd+Cd (media 30,97 segundos), seguido del grupo Ga+SODa+Ca (media 30 segundos), los que tenían diferencias significativas respecto al grupo control (valor medio de 20,56 segundos). Por tanto, en los efectos de los diferentes tratamientos a largo plazo, la administración de gabapentina junto a los dos antioxidantes, tanto si el tratamiento se daba antes (Ga+SODa+Ca) como después (Gd+SODd+Cd) de la lesión por constricción crónica del nervio ciático, sí que lograba aumentar los umbrales térmicos de manera significativa respecto al grupo control.

Los radicales libres y las especies reactivas de oxígeno, han sido implicados como mediadores del dolor crónico^{305,308,309,311,318,368,409} y se ha visto que el tratamiento con antioxidantes y/o atrapadores de radicales libres, puede servir para mejorar o suprimir el dolor neuropático^{305,310-313,368,419-421}.

Las especies reactivas de oxígeno (ROS) incluyen radicales libres, tales como el anión superóxido (O_2^-), el óxido nítrico (NO) y el radical hidroxilo ($OH\bullet$), y otras especies moleculares, como el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y el peroxinitrito ($ONOO^-$). El anión superóxido es convertido a H_2O_2 por la enzima superóxido dismutasa (SOD)⁴²². El radical hidroxilo es producido a partir de H_2O_2 a través de la reacción de Fenton en presencia de Fe^{2+} ⁴²³. Además, el anión superóxido y el NO pueden ser fácilmente convertidos en peroxinitrito, el cual es altamente tóxico. Entre las

ROS, el radical hidroxilo es el más destructivo, por su fuerte reactividad con moléculas celulares⁴²⁴. Por otra parte, es difícil saber cual es la ROS que tiene el papel más importante en el dolor neuropático o inflamatorio. El papel del anión superóxido, del NO y del peroxinitrito en el dolor inflamatorio ha sido enfatizado por Wang⁴²⁵.

Nuestros resultados indican que la asociación de gabapentina junto a los dos antioxidantes, SOD y catalasa tiene efectos significativos en la hiperalgesia térmica, a diferencia de la hiperalgesia mecánica, la cual mejora de forma significativa con la administración preventiva de gabapentina. Esto nos hace pensar que los antioxidantes tienen un papel más relevante en la hiperalgesia térmica, que en la hiperalgesia mecánica.

De acuerdo con estos resultados, Khalil et al.³¹⁸ ya demostraron que los radicales libres contribuyen a modular la respuesta vascular neurogénica y al mantenimiento de la hiperalgesia térmica, en ratas con lesión neuropática por constricción crónica del nervio ciático. Los radicales libres, a través de la interacción con el NO, forman peroxinitritos, que contribuyen al mantenimiento de la hiperalgesia térmica. En su estudio, la actividad de la xantinaoxidasa (XO), la cual cataliza la formación de aniones superóxidos, fue medida en el nervio lesionado. Las ratas con constricción crónica del nervio ciático, tenían una mayor actividad de la XO y umbrales térmicos reducidos en el nervio lesionado, en comparación con el grupo control. El tratamiento con los antioxidantes, SOD (100 U/ml) perfundida localmente en la pata lesionada, o con tirilazad 20 mg/Kg. vía intraperitoneal⁴²⁶, un antioxidante que proporciona más citoprotección en contra de la neurotoxicidad del peroxinitrito que el tratamiento combinado con SOD y catalasa, mejoró significativamente la respuesta vascular neurogénica en el sitio de la lesión, y también la hiperalgesia térmica. Entre los mecanismos antioxidantes del tirilazad están, el aumento de la estabilidad de la membrana atrapando radicales peroxilipídicos, la reducción de la liberación de ácido araquidónico inducido por la peroxidación lipídica, la disminución de la formación de radicales hidroxilo, o el atrapamiento de los mismos, así como el mantenimiento de los niveles endógenos de vitamina E³¹⁸.

Posteriormente, Khalil y Khodr³¹¹, utilizando también tirilazad y el modelo de constricción crónica del nervio ciático, estudiaron el papel de los radicales libres y del NO en la reconversión de los cambios después de la lesión nerviosa, según la edad de

las ratas. Las ratas jóvenes mostraban reducción de la hiperalgesia térmica y mejora del flujo sanguíneo microvascular en el área inervada por el nervio lesionado, a partir de la octava semana de la lesión, mientras en las ratas de más edad, estos cambios se observaban mucho más tarde. El tratamiento precoz con tirilazad (desde el primer día de la lesión) mejoró la hiperalgesia térmica en las ratas jóvenes pero no en las adultas; en estas últimas, la hiperalgesia térmica mejoraba cuando el tirilazad se administraba más tarde, entre los días 7-14 de la lesión nerviosa.

De manera similar, Tal M.³¹⁹ informó que el TEMPOL, un mimético de la SOD, producía alivio de la hiperalgesia térmica cuando era inyectado intraperitonealmente, a los 7-10 días después de la lesión nerviosa por constricción crónica.

En el modelo de constricción crónica del nervio ciático, el tiempo de reducción y la extensión de la respuesta inflamatoria periférica, en el área inervada por el nervio lesionado, coincide con los cambios observados en la conducta dolorosa, produciéndose un pico entre las 2-4 semanas después de la lesión⁴²⁷.

Los radicales libres desempeñan un papel importante en el sitio de la lesión nerviosa, producidos a partir de varias fuentes, incluyendo la activación de neutrófilos o macrófagos por la reacción inflamatoria, la xantinaoxidasa intracelular (XO) y la mitocondria. Ellos producen daño de componentes celulares, como los fosfolípidos A de las membranas celulares, que son convertidos a malondialdehído por peroxidación lipídica. El malondialdehído aparece en sangre y en orina y es un indicador del daño de los radicales libres.

La peroxidación de las moléculas lipídicas invariablemente cambia o daña la estructura molecular de los lípidos, y se rompe la disposición cohesiva de la bicapa lipídica y la organización estructural estable. Además, la ruptura de la integridad de la membrana mitocondrial puede provocar una posterior producción de radicales libres³¹⁸. El sistema nervioso periférico y el central, son una fuente rica de lípidos, y pueden ser el blanco predominante de la peroxidación lipídica mediada por los radicales libres. Por otro lado, la lesión nerviosa produce la activación de los receptores NMDA, en la médula espinal, en las sinapsis cerebrocorticales y en los tejidos periféricos, incluyendo el nervio periférico y las terminaciones nerviosas, con el consiguiente aumento de la

concentración intracelular de Ca^{2+} y la activación de la proteína cinasa C (PKC) sensible al calcio, resultando en la producción de NO, el cual produce más dolor persistente³¹⁸. En 1996, Tal M.³¹⁹ ya sugirió, que el mecanismo responsable de la hiperalgesia en el dolor crónico, puede implicar no solo al NO, sino también el producto de la interacción entre el NO y los radicales superóxidos, la formación de peroxinitritos.

Meller et al.^{378,379} también destacan el papel del NO, en la hiperalgesia térmica en un modelo de dolor neuropático en ratas.

Siniscalco et al.³¹⁰ utilizaron el modelo de constricción crónica del nervio ciático, para examinar la implicación de las especies reactivas de oxígeno en el desarrollo de dolor neuropático. La utilización de PBN, un potente atrapador de radicales libres, disminuyó el desarrollo de hiperalgesia térmica y de alodinia mecánica en los tres primeros días después de la lesión del nervio ciático, y además inhibió precozmente la sobre expresión de los genes responsables de la apoptosis, en el asta dorsal de la médula espinal.

La importancia de las ROS en la hiperalgesia térmica, y su disminución con sustancias antioxidantes o atrapadoras de radicales libres, probablemente tiene su explicación en el tipo de fibras nerviosas y receptores implicados en la transducción térmica nociceptiva.

La capacidad de las terminaciones nociceptoras para responder a diferentes estímulos, está determinada por la presencia en su membrana de los mecanismos de transducción adecuados para cada forma particular de energía. Esta capacidad depende de la presencia de canales iónicos especializados que actúan como moléculas transductoras al variar su actividad en función de la intensidad y naturaleza del estímulo. Será el patrón de expresión de estos canales en los distintos subtipos de nociceptores lo que determine su respuesta a las fuerzas mecánicas, al frío, al calor o a los compuestos químicos.

Entre los canales iónicos transductores destaca, por su participación en muchos sistemas funcionales, la familia de los canales TRP (*transient receptor potential*). Se trata de canales, que al abrirse, permiten la entrada de cationes mono y divalentes,

fundamentalmente Na^+ y Ca^{2+} . En la transducción térmica nociceptiva, se ha visto que temperaturas por encima de los 42 °C activan nociceptores polimodales amielínicos o tipo C. Otras poblaciones de nociceptores A- δ se activan con umbrales de aproximadamente 45 °C y 56 °C. Los distintos umbrales y latencias a pulsos controlados de temperatura hacen pensar en la existencia de mecanismos moleculares de transducción distintos en cada subpoblación de nociceptores. Entre los canales iónicos termosensibles con capacidad para detectar los cambios de temperatura en las terminaciones nerviosas y que parecen participar en la transducción de señales térmicas, destacan los receptores TRPV. El receptor de capsaicina o receptor vaniloide, se conoce como TRPV1, y es un canal catiónico, con elevada permeabilidad al ión calcio, de la familia de los TRP que es activado por capsaicina y otros compuestos vaniloides⁴²⁸.

El **receptor TRPV1** además de activarse por la capsaicina (ingrediente natural responsable de las propiedades picantes de los pimientos chiles), es activado por protones (pH ácido, H^+) y calor con umbral térmico > 43 °C. También se activa por otros compuestos, como endocannabinoides (por ejemplo, anandamida), ácido araquidónico y etanol. El TRPV1 es un receptor polimodal y su presencia en muchas terminaciones nociceptivas polimodales de tipo C explicaría parte de su capacidad global de respuesta. Su actividad es esencial para el desarrollo de hiperalgesia térmica. El hecho de que algunas neuronas sensoriales se activen por el calor pero no por capsaicina, indica que otros mecanismos moleculares deben participar en la transducción de señales térmicas⁴²⁸.

Un segundo canal TRP, el TRPV2 con una secuencia similar (homología del 50%) al receptor TRPV1, también es activado por temperaturas superiores a 52 °C. Otros canales TRP activados por aumentos de la temperatura son los TRPV3 y TRPV4, con umbrales de 33 °C y 25 °C, respectivamente. Las lesiones titulares y los procesos inflamatorios producen fenómenos de sensibilización a los estímulos térmicos, conocidos como hiperalgesia térmica. A nivel molecular, muchos mecanismos de sensibilización parecen converger sobre la actividad del TRPV1⁴²⁸.

La lesión tisular asociada a procesos isquémicos o inflamatorios, produce la liberación de sustancias proalgésicas, por sus efectos excitatorios sobre las terminaciones nociceptivas. Entre las principales sustancias proalgésicas liberadas en la

piel se encuentran el ATP, la bradiquinina, la histamina, y la PGE₂. Una de las dianas principales de acción de estos compuestos es el canal TRPV1. Así, estas sustancias sensibilizan la respuesta del TRPV1 a estímulos térmicos y químicos, disminuyendo los umbrales de respuesta. Este efecto depende de la activación de receptores acoplados a proteínas G, cuyo principal mecanismo de señalización es la activación de la fosfolipasa C, y la consiguiente producción de inositol trifosfato (IP₃) y diacilglicerol (DAG). A su vez, el aumento de DAG activa a la proteincinasa C, que produce la fosforilación de TRPV1⁴²⁸. Otras sustancias proinflamatorias, como el factor de crecimiento nervioso (NGF), parecen ejercer su acción proalgésica, en parte, estimulando la transcripción, con el consiguiente aumento de canales transductores en neuronas sensoriales. La hiperalgesia térmica inducida por NGF, es dependiente de la activación de neutrófilos⁴²⁹.

La inflamación periférica que se produce después de la lesión por constricción crónica del nervio ciático, lleva a una importante producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) en el sitio afectado, incluyendo aniones superóxido, peroxinitritos, radicales hidroxilo y peróxido de hidrógeno (H₂O₂). El H₂O₂ es una ROS estable, que se ha identificado en numerosas enfermedades inflamatorias asociadas a dolor crónico. Tal sería el caso de la artritis reumatoide. El reciente estudio de Keeble et al.⁴²¹ lo destaca como mediador importante de la hiperalgesia inflamatoria a través de su interacción con el receptor TRPV1.

Como hemos mencionado, el receptor TRPV1 es expresado por neuronas aferentes primarias nociceptivas tipo C, y está relacionado intrínsecamente con el desarrollo de hiperalgesia térmica. Es estimulado por temperaturas superiores a 43 °C y protones extracelulares (pH < 6.0)^{430,431}. Nosotros utilizamos una temperatura de 50 °C para valorar la respuesta térmica en todos los grupos de tratamiento, que junto a la reacción inflamatoria periférica en el sitio de la lesión nerviosa, justifican el hecho de que las especies reactivas de oxígeno y la activación del receptor TRPV1 fueran mediadores importantes implicados en la hipersensibilidad térmica. Esto puede explicar que los grupos de tratamiento Gd+SODd+Cd y Ga+SODa+Ca, logran aumentar los umbrales térmicos de manera significativa respecto al grupo control, probablemente por

eliminar los aniones superóxido y H_2O_2 producidos por la lesión de constricción crónica.

En el estudio de Keeble⁴²¹, la inyección intraplantar exógena de H_2O_2 en la pata trasera de ratones, producía hiperalgesia térmica y mecánica (tiempo y dosis-dependiente), con aumento de la actividad de *c-fos* en el asta dorsal de la médula espinal. El H_2O_2 inducía conductas dolorosas en los ratones, por ejemplo, éstos se lamían más frecuentemente la pata afectada y realizaban menos movimientos de limpieza de su cuerpo. Para confirmar que el H_2O_2 era producido de forma endógena durante la inflamación, midieron la generación del mismo en un modelo inflamatorio inducido por carragenina. Los niveles de H_2O_2 estaban significativamente aumentados, en comparación al grupo control (patas tratadas con salino). Sin embargo, la administración de SOD y catalasa (ambas a 300 U), disminuyó de forma importante la hiperalgesia térmica y mecánica inducida por carragenina, al eliminar los aniones superóxido y el H_2O_2 , respectivamente del organismo. La hiperalgesia térmica en respuesta al H_2O_2 intraplantar, pero no la mecánica, era más prolongada en ratones con receptores TRPV1, comparados a ratones con los TRPV1 silentes.

Estudios previos que han utilizado sustancias miméticas de la SOD, como el M40403⁴²⁵ y el TEMPOL⁴³², también inhiben la hiperalgesia inducida por carragenina, sugiriendo el papel destacado del anión superóxido en el dolor. En estos estudios las drogas fueron administradas sistémicamente, lo que hace pensar que el efecto del anión superóxido es más importante a nivel central. Wang et al.⁴²⁵ encontraron un efecto sorprendente de la inyección intratecal de M40403, para abolir la hiperalgesia térmica inducida por carragenina.

El anión superóxido producido por la fosforilación oxidativa mitocondrial es considerado la mayor fuente de ROS en las neuronas durante la excitación. Los niveles mitocondriales de superóxido, son normalmente controlados por la actividad antioxidante de la enzima superóxido dismutasa mitocondrial (MnSOD), la cual convierte los aniones superóxidos a peróxido de hidrógeno, que a su vez es transformado a oxígeno molecular y agua por la acción de la catalasa.

El reciente estudio de Schwartz et al.⁴³³, enfatiza el papel del superóxido mitocondrial, en el mantenimiento del dolor persistente, y de la nitración de la MnSOD, como mecanismo responsable de los niveles aumentados de superóxido en la médula espinal, en un modelo experimental de hiperalgesia secundaria inducida por capsaicina. Los niveles endógenos de SOD mitocondrial (MnSOD) determinan los niveles de superóxido, responsables de la sensibilización central.

La médula espinal parece ser el principal sitio de acción de los superóxidos y de la MnSOD, en la hiperalgesia inducida por capsaicina⁴³³; sin embargo, la posibilidad de que las ROS produzcan sensibilización en regiones supraespinales, no puede ser excluída, debido a que la inyección intracerebroventricular de atrapadores de ROS, también produce efectos antihiperalgésicos en la hiperalgesia secundaria inducida por capsaicina⁴³⁴.

Los niveles mitocondriales de especies reactivas de oxígeno (ROS), también están aumentados en las neuronas del asta dorsal de la médula espinal, en un modelo de dolor neuropático por ligadura del nervio espinal en L₅, como demuestran Park et al.³¹⁴. Además, se ha visto mediante el estudio de Kim et al.⁴³⁵ que la producción aumentada de superóxido mitocondrial, sin lesión nerviosa, mediante la inyección intratecal de inhibidores complejos del transporte mitocondrial de electrones (antimicina A o rotenone) en ratones, puede producir hiperalgesia mecánica.

Estos datos indican que la elevación de las ROS a nivel espinal, puede ser un factor suficiente para inducir sensibilización central, siendo la mitocondria la mayor fuente de ROS.

Por cuanto hemos ido considerando, podemos afirmar que el dolor neuropático es un proceso de manifestación clínica variada, de etiología multifactorial, modulado por la evolución de los acontecimientos físicos y moleculares, que conducen a dicha expresión.

Basados en esta concepción, a la luz de los conocimientos disponibles en el momento actual, que hemos ido desgranando e interpretando a lo largo de este estudio, consideramos que el manejo de esta entidad clínica, debe hacerse de forma

multifactorial, con diferente intensidad de carga en el misma, en función del periodo evolutivo.

Esta concepción hace que nos sigamos planteando nuevos estudios experimentales, con el fin de aproximarnos, lo más posible, a la interpretación y cuantificación de la participación reduccionista en el proceso sistémico, capaz de facilitarnos la realidad biológica del fenómeno.

VII. CONCLUSIONES

1. El modelo experimental utilizado, se ha mostrado útil y eficaz, para el estudio del dolor neuropático.
2. La gabapentina administrada preventivamente y de forma aislada, según el régimen utilizado en este estudio, se muestra eficaz en el control de la hipersensibilidad mecánica, pero no en la térmica. La adición de antioxidantes enzimáticos, SOD y catalasa, no evidencia una potenciación del efecto anterior.
3. Los antioxidantes SOD y catalasa, a las dosis administradas, y de forma aislada, no mejoran ni la hipersensibilidad mecánica, ni la térmica.
4. La administración conjunta de gabapentina, SOD y catalasa, tanto si el régimen es anterior o posterior a la lesión nerviosa, muestra una eficacia significativa en la hiperalgesia térmica a largo plazo.
5. El sexo de los animales influye significativamente en la hipersensibilidad mecánica, siendo los umbrales medios de los machos, más altos que los de las hembras.
6. La gabapentina posee efectos sedativos a las dos horas de su administración, independientemente de que se asocie o no a antioxidantes.
7. La degeneración axonal walleriana, con afectación mixta segmentaria del axón y mielina, es la lesión histopatológica evidenciada en este modelo experimental.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Sherrington CS. *The integrative action of the nervous system*. New York: C Scribner and Sons, 1906.
2. Lewis T. *Pain*. London: MacMillan, 1942.
3. Bonica JJ. *The management of pain*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1953.
4. Wall PD, Melzack R, eds. *Textbook of pain*, 3rd ed. Edinburgh, UK: Churchill-Livingstone, 1994.
5. Stein C. The control of pain in peripheral tissue by opioids. *N Engl J Med* 1995; 332: 168S-169S.
6. Dickenson A, Besson JM, Born GV, et al. *The pharmacology of pain. Handbook of experimental pharmacology*. No. 130. New York: Springer-Verlag, 1997; 130: 1-479.
7. Millan MJ. The induction of pain: an integrative review. *Progr Neurobiol* 1999; 57: 1-164.
8. Snider WD, McMahon SB. Tackling pain at the source: new ideas about nociceptors. *Neuron* 1998; 20: 629-632.
9. Fjell J, Cummins TR, Fried K, et al. In vivo NGF deprivation reduces SNS expression and TTX-R sodium currents in IB4-negative DGR neurons. *J Neurophysiol* 1999; 81: 803-810.
10. Fjell J, Cummins TR, Dib-Hajj SD, et al. Differential role of GDNF and NGF in the maintenance of two TTX-resistant sodium channels in adult DRG neurons. *Mol Brain Res* 1999; 67: 267-282.
11. Merskey H, Bugduk N. *Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms*, 2nd ed. Seattle, WA: IASP Press, 1994.
12. Loeser JD, Treede RD. The Kyoto protocol of IASP basic pain terminology. *Pain* 2008; 137: 473-477.
13. Kumazawa T, Kruger L, Mizumua K. The polymodal receptor: a gateway to pathological pain. *Progr Brain Res* 1996; 113: 3-539.

14. Schimidt RE, Schaible HG, Messlinger K, et al. Silent and active nociceptores: structure, functions end clinical implications. In: Gebhart GE, Hammond DI, Jensen TS, eds. *Progress in pain research and management*. Vol 2. Seattle: IASP Press, 1994: 235-247.
15. Schimt RE. The articular polymodal nociceptor in healt and disease. In: Kumazawa T, ed. *The polymodal receptor—a gateway to pathological pain. Progress in brain research*. Vol 113. Amsterdam: Elsevier, 1996: 53-81.
16. Neumann S, Donbell TP, Leslie T, et al. Inflammatory pain hypersensitivity-mediated by phenotypic switch in myelinated primary sensory neurons. *Nature* 1996; 384: 360-364.
17. Byers MR, Bonica JJ. Mecanismos de dolor periférico y plasticidad de nociceptores. En: Loeser JD, Butler SH, Richard Chapman C, Turk DC, eds. *Bonica. Terapéutica del dolor* Vol. I, 3ª edición, McGraw-Hill Interamericana S.A., México 2003: 30-85.
18. Lincoln J, Milner P, Appenzeller O, et al. Innervation of normal human sural and optic nerves by noradrenaline- and peptide- containing nervi vasorum and nervorum: effect of diabetes and alcoholism. *Brain Res* 1993; 632: 48-56.
19. Hoyle CH, Thomas PK, Burnstock G, et al. Immunohistochemical localisation of neuropeptides and nitric oxide synthase in sural nerves from Egyptian mummies. *J Auton Nerv Syst* 1997; 67: 105-108.
20. Zochodne DW. Epineurial peptides: a role in neuropathic pain? *Can J Neurol Sci* 1993, 20: 69-72.
21. Kruger L. The functional morphology of thin sensory axons: some principles and problems. In: Kumazawa T, Kruger L, Mizumura K, eds. *The polymodal receptor—a gateway to pathological pain. Progress in brain research*. Vol 113. Amsterdam: Elsevier, 1996: 255-272.
22. Lawson SN. Peptides and cutaneous polymodal nociceptor neurones. *Prog Brain Res* 1996; 113: 369-386.
23. Barker D. The morphology of muscle receptors. In: Hunt CC, ed. *Handbook of sensory physiology*. Vol 3/2. Berlin: Springer-Verlag, 1974; 3: 2-190.

24. Mense S. Group III and IV receptors in skeletal muscle: are they specific or polymodal? *Prog Brain Res* 1996; 113: 85-100.
25. Watkins LR, Maier Sf, Goehler LE. Immune activation: the role of pro-inflammatory cytokines in inflammation, illness responses and pathological pain states. *Pain* 1995; 63: 289-302.
26. Sugiura Y, Terui N, Hosoya Y. Difference in distribution of centrals terminals between visceral and somatic unmyelinated (C) primary afferent fibers. *J Neurophysiol* 1989; 62: 834-840.
27. Byers M. Sensory innervation of periodontal ligament of rat molars consists of unencapsulated Ruffini-like mechanoreceptors end free nerve endings. *J Comp Neurol* 1985; 231: 500-518.
28. Willis WD. *The pain system: the neural basis of nociceptive transmission in the mammalian nervous system*. Basel: Karger, 1985.
29. Sindou M, Quoex C, Baleyrier C. Fiber organization at the posterior spinal cor-rootlet junction in man. *J Comp Neurol* 1974; 153: 15-26.
30. Coggeshall RE, Maynard CW, Langford LA. Unmyelinated sensory and preganglionic fibers in rat L6 and S1 ventral apinal roots. *J Comp Neurol* 1980;193: 41-47.
31. Hildebrand C, Karlsson M, Risling M. Ganglionic axons in motor roots and pia mater. *Prog Neurobiol* 1997; 51: 89-128.
32. Häbler HJ, Janig W, Koltzenburg M, et al. A quantitative study of the central projection patterns of unmyelinated ventral root afferents in the cat. *J Physiol* 1990; 422: 265-287.
33. Michael GJ, Averill S, Nitkunan A, et al. Nerve growth factor treatment increases brain-derived neurotrophic factor selectively in TrkA-expressing root ganglion cells and in their central terminations within the spinal cord. *J Neurosci* 1999; 17: 8476-8490.

34. Tonra JR, Curtis R, Wrong V, et al. Axotomy upregulates the anterograde transport and expression of brain-derived neurotrophic factor by sensory neurons. *J Neurosci* 1998; 18: 4374-4383.
35. Barnett EM, Evans GD, Sun N, et al. Anterograde tracing of trigeminal afferent pathways from the murine tooth pulp to cortex using herpes simplex virus type 1. *J Neurosci* 1995; 15:2972-2982.
36. Card JP. Exploring brain circuitry with neurotropic viruses: new horizons in neuroanatomy. *Anat Rec* 1998; 253:176-185.
37. Senger DL, Campenot RB. Rapid retrograde tyrosine phosphorylation of trkA and other proteins in rat sympathetic neurons in compartmented cultures. *J Cell Biol* 1997; 138: 411-421.
38. Snyder JH. Nitric oxide: first in a new class of neurotransmitters. *Science* 1992; 257: 494-496.
39. Wiesenfeld-Hallin Z, Hao JX, Xu XJ, et al. Nitric oxide mediates ongoing discharges in dorsal root ganglion cells after peripheral nerve injury. *J Neurophysiol* 1993; 70: 2350-2351.
40. Hölscher C. Nitric oxide, the enigmatic neuronal messenger: its role in synaptic plasticity. *Trends Neurosci* 1997; 20: 298-303.
41. Iadecola C. Bright and dark sides of nitric oxide in ischemic brain injury. *Trends Neurosci* 1997; 20: 132-139.
42. Aley KO, McCarter G, Levine JD. Nitric oxide signalling in pain and nociceptor sensitization in the rat. *J Neurosci* 1998; 18: 7008-7014.
43. Meller ST, Gebhart GF. Nitric oxide (NO) and nociceptive processing in the spinal cord. *Pain* 1993; 52: 127-136.
44. Zigmond MJ, Bloom FE, Landis SC, et al., eds. *Fundamental neuroscience*, 4th ed. New York: Academic Press, 1999.
45. Nolte J. *The human brain*. St. Louis: Mosby, 1999.
46. Hille B. *Ionic channels of excitable membranes*, 2nd ed. Sunderland, MA: Sinauer Associates, 1992: 1-385.

47. Rang HP, Bevan S, Dray A. Nociceptive peripheral neurons: cellular properties. In: Wall PD, Melzack R, eds. *Textbook of pain*. Edinburgh, UK: Churchill Livingstone, 1994: 57-58.
48. Ritter AM, Mendell LM. Somal membrane properties of physiologically identified sensory neurons in the rat: effects of nerve growth factor. *J Neurophysiol* 1992; 68: 2033-2041.
49. Yuen EC, Mobley WC. Therapeutic potential of neurotrophic factors for neurological disorders. *Ann Neurol* 1996; 40: 346-354.
50. Meyer RA, Campbell JN, Srinivasa NR. Peripheral neural mechanisms of nociception. In: Wall PD, Melzack R, eds. *Textbook of pain*. Edinburgh, UK: Churchill Livingstone, 1994: 13-44.
51. Dubner R, Ruda MA. Activity-dependent neuronal plasticity following tissue injury and inflammation. *Trends Neurosci* 1992; 15: 96-103.
52. MacDermott AB, Mayer ML, Westbrook GL, et al. NMDA receptor activation increases cytoplasmic calcium concentration in cultures of spinal cord neurons. *Nature* 1986; 321: 519-522.
53. Yashpal K, Pitcher GM, Parent A, et al. Noxious thermal and chemical stimulation induce increases in 3H-phorbol 12,13-dibutyrate binding in spinal cord dorsal horn as well as persistent pain and hyperalgesia, which is reduced by inhibition of protein kinase C. *J Neurosci* 1995; 15: 3263-3272.
54. Kumazawa T. The polymodal receptor: bio-warning and defense system. *Prog Brain Res* 1996; 113: 3-18.
55. Dray A. Kinins and their receptors in hyperalgesia. *Can J Physiol Pharmacol* 1997; 75: 704-712.
56. Rang HP, Urban L. New molecules in anesthesia. *Br J Anaesth* 1995; 75: 145-156.
57. Ascher P, Stevens CF. Signalling mechanisms: editorial overview. *Curr Opin Neurobiol* 1996; 6: 291-293.

58. Amara S, Stühmer W. Signalling mechanisms: editorial overview. *Curr Opin Neurobiol* 1998; 8: 313-315.
59. Amara SG, Sonders MS. Neurotransmitter transporters as molecular targets for addictive drugs. *Drug Alcohol Depend* 1998; 51: 87-96.
60. Malberg AB, Chen C, Tonegawa S, et al. Preserved acute pain and reduced neuropathic pain in mice lacking PKC γ . *Science* 1997; 278: 279-283.
61. Besson JM, Dickenson A, eds. *Handbook of experimental pharmacology. The pharmacology of pain*. Vol 130. Berlin: Springer, 1997.
62. Kimura T, Yu JG, Edvinsson L, et al. Cholinergic, nitric oxidergic innervation in cerebral arteries of the cat. *Brain Res* 1997; 773: 117-124.
63. Yamamoto T, Shimoyama N. Role of nitric oxide in the development of thermal hyperesthesia induced by sciatic nerve constriction injury in the rat. *Anesthesiology* 1995; 82: 1266-1273.
64. Brain S, Williams TJ, Tippins JR, et al. Calcitonin gene-related peptide is a potent vasodilator. *Nature* 1985; 313: 54-56.
65. Hökfelt T, Zhang X, Xu ZQ et al. Phenotype regulation in dorsal root ganglion neurons after nerve injury: focus on peptides and their receptors. In: Borsook D, ed. *Molecular neurobiology of pain*. Seattle: IASP Press, 1997: 115-143.
66. Hökfelt T, Zhang X, Xu ZQ et al. Cellular and synaptic mechanisms in transition of apin from acute to chronic. In: Jensen TS, Turner JA, Wiesenfeld-Hallin Z, eds. *Proceedings 8th World Congress on Pain. Progress in pain research and management*. Seattle: IASP Press, 1997; 8: 133-153.
67. Wall PD. Inflammatory and neurogenic pain: new molecules, new mechanisms, *Br J Anaesth* 1995; 75: 123-124.
68. Devor M, Jänig W, Michaelis M. Modulation of activity in dorsal root ganglion neurons by sympathetic activation in nerve-injured rats. *J Neurophysiol* 1994; 71: 38-47.
69. Perl ER. Cutaneous polymodal receptors: characteristics and plasticity. *Prog Brain Res* 1996; 113: 21-28.

70. Kingery WS, Davies MF, Maze M. Molecular mechanisms for the analgesic properties of alpha-2 adrenergic agonists. In: Borsook D, ed. *Molecular neurobiology of pain. Progress in pain research and management*. Vol 9. Seattle: IASP Press, 1997: 275-304.
71. Levi-Montalcini R. The nerve growth factor 35 years later. *Science* 1987; 237: 1154-1162.
72. Lewin GR, Mendell LM. Nerve growth factor and nociception. *Trends Neurosci* 1993; 16: 353-359.
73. McMahon SB, Bennet DLH. Growth factors and pain. In: Dickenson A, Besson JM, eds. *The pharmacology of pain*. New York: Springer, 1997: 135-165.
74. Lee KF, Li E, Huber LJ, et al. Targeted mutation of the gene encoding the low affinity NGF receptor p75 leads to deficits in the peripheral sensory nervous system. *Cell* 1992; 69: 737-749.
75. Fundin BT, Pfaller K, Rice FL. Different distributions of the sensory and autonomic innervation among the microvasculature of the rat mystacial pad. *J Comp Neurol* 1997; 389: 545-568.
76. Fundin BT, Bergman E, Ulfhake B. Alterations in mystacial pad innervation in the aged rat. *Exp Brain Res* 1997; 117: 324-340.
77. Fundin BT, Silos-Santiago I, Ernfors P, et al. Differential dependency of cutaneous mechanoreceptors on neurotrophins, trk receptors, and P75 LNGFR. *Dev Biol* 1997; 190: 94-116.
78. Molliver DC, Wright DE, Leitner ML, et al. IB4-binding DRG neurons switch from NGF to GDNF dependence in early postnatal life. *Neuron* 1997; 19: 849-861.
79. Devor M, Govrin-Lippman R, Angelides K. Na⁺ channel immunolocalization in peripheral mammalian axons and changes following nerve injury and neuroma formation. *J Neurosci* 1993; 13: 1976-1992.

80. Petty BG, Cornblath DR, Adornato BT, et al. The effect of systemically administered recombinant human nerve growth factor in healthy human subjects. *Ann Neurol* 1994; 36: 244-246.
81. Taiwo Y, Levine JD, Burch RM, et al. Hyperalgesia induced in the rat by the amino-terminal octapeptide of nerve growth factor. *Proc Nat Acad Sci USA* 1991; 88: 5144-5148.
82. Davis BM, Lewin GR, Mendell LM, et al. Altered expression of nerve growth factor in skin of transgenic mice leads to changes in response to mechanical stimuli. *Neuroscience* 1993; 56: 789-792.
83. Davis BM, Fundin BT, Albers KM, et al. Overexpression of nerve growth factor in skin causes preferential increases among innervation to specific sensory targets. *J Comp Neurol* 1997; 387: 489-506.
84. Chudler EH, Anderson LC, Byers MR. Nerve growth factor depletion by autoimmunization produces hypoalgesia in adult rats. *Brain Res* 1997; 765: 327-330.
85. Chudler EH, Anderson LC, Byers MR. Trigeminal ganglion neuronal activity and glial fibrillary acidic protein immunoreactivity after inferior alveolar nerve crush in adult rats. *Pain* 1997; 73: 141-149.
86. Yamamoto M, Mitsuma N, Ito Y, et al. Expression of glial cell line-derived neurotrophic factor and GDNFR-alpha mRNAs in human peripheral neuropathies. *Brain Res* 1998; 809: 175-181.
87. Kashiba H, Hyon B, Senba E. Glial cell line-derived neurotrophic factor and nerve growth factor receptor mRNAs are expressed in distinct subgroups of dorsal root ganglion neurons and are differentially regulated by peripheral axotomy in the rat. *Neurosci Lett* 1998; 252: 107-110.
88. Rothwell NJ, Hopkins SJ. Cytokines and the nervous system II: actions and mechanisms of action. *Trends Neurosci* 1995; 18: 130-136.
89. Anand KJS. Long-term effects of pain in neonates and infants. Proceedings 8th World Congress on Pain. In: Jensen TS, Turner JA, Wiesenfeld-Hallin Z, eds.

- Progress in pain research and management*. Seattle: IASP Press, 1997; 8: 881-892.
90. Anand P, Terenghi G, Birch R, et al. Endogenous NGF and CNTF levels in human peripheral nerve injury. *Neuroreport* 1997; 8: 1935-1938.
 91. Ibáñez CF. Emerging themes in structural biology of neurotrophic factors. *Trends Neurosci* 1998; 21: 438-444.
 92. Terman GW, Bonica JJ. Mecanismos medulares y su modulación. En: Loeser JD, Butler SH, Richard Chapman C, Turk DC, eds. *Bonica. Terapéutica del dolor* Vol. I, 3ª edición, McGraw-Hill Interamericana S.A., México 2003: 86-184.
 93. Rexed B. A cytoarchitectonic atlas of the spinal cord in the cat. *J Comp Neurol* 1954; 100: 297-379.
 94. Le Bars D, Willer JC. Fisiología del dolor. En: *Encyclopédie Médico-Chirurgicale: Anestesia-Reanimación*. Elsevier, Paris 2005: E-36-020-A-10: 1-29.
 95. Kittelberg KP, Borsook D. Bases neurológicas del dolor. En: Borsook D, LeBel AA, McPeck B, eds. *Massachusetts General Hospital tratamiento del Dolor* Marbán, S.L., Madrid 1999: 8-25.
 96. Beal JA, Penny JE, Bicknell HR. Structural diversity of marginal (lamina I) neurons in the adult monkey (*Macaca mulatta*) lumbosacral spinal cord: a Golgi study. *J Comp Neurol* 1981; 202(2): 237-254.
 97. Brown AG. *Organization in the spinal cord: the anatomy and physiology of identified neurons*. Berlin: Springer-Verlag, 1981.
 98. Dubner R, Bennett GJ. Spinal and trigeminal mechanisms of nociception. *Annu Rev Neurosci* 1983; 6: 381-418.
 99. Wall PD. The dorsal horn. In: Wall PD, Melzack R, eds. *Textbook of pain*. New York: Churchill Livingstone; 1984: 80-87.

100. Jeftinija S. Enkephalins modulate excitatory synaptic transmission in the superficial dorsal horn by acting at mu-opioid receptor sites. *Brain Res* 1988; 460: 260-268.
101. Willcockson WS, Chung JM, Hori Y et al. Effects of iontophoretically released amino acids and amines on primate spinothalamic tract cells. *J Neurosci* 1984; 4: 732-740.
102. Duggan AW, Riley RC, Mark MA, et al. Afferent volley patterns and the spinal release of immunoreactive substance P in the dorsal horn of the anesthetized spinal cat. *Neuroscience* 1995; 65: 849-858.
103. Neumann S, Doubell TP, Leslie T, et al. Inflammatory pain hypersensitivity mediated by phenotypic switch in myelinated primary sensory neurons. *Nature* 1996; 384: 360-364.
104. Mantyh PW, Rogers SD, Honore P, et al. Inhibition of hyperalgesia by ablation of lamina I spinal neurons expressing the substance P receptor (see comments). *Science* 1997; 278: 275-279.
105. Allen BJ, Li J, Menning PM, et al. Primary afferent fibers that contribute to increased substance P receptor internalization in the spinal cord after injury. *J Neurophysiol* 1999; 81: 1379-1390.
106. Abbadie C, Trafton J, Liu H, et al. Inflammation increases the distribution of dorsal horn neurons that internalize the neurokinin-1 receptor in response to noxious and non-noxious stimulation. *J Neurosci* 1997, 17: 8049-8060.
107. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965; 150: 971-979.
108. McMahon SB. Neuropathic pain mechanisms. In: Giamberardino MA, ed. *Pain 2002-An Updated Review: Refresher Course Syllabus*. Seattle: IASP Press, 2002: 155-163.
109. Koltzenburg M. Classification of neuropathic pain. In: Giamberardino MA, ed. *Pain 2002-An Updated Review: Refresher Course Syllabus*. Seattle: IASP Press, 2002: 149-153.

110. Backonja MM. Defining neuropathic pain. *Anesth Analg* 2003; 97: 785-790.
111. Jensen TS, Sindrup SR, Bach FW. Test the classification of pain: reply to Mitchell Max. *Pain* 2002; 96: 407-408.
112. Max MB. Clarifying the definition of neuropathic pain. *Pain* 2002; 96: 406-407.
113. Lewis RA, Said G. Tackling neuropathic pain. Different perspectives of clinicians and investigators. *Neurology* 2008; 70: 1582-1583.
114. Ochoa JL. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2009; 72: 1282-1283.
115. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research diagnostic purposes. *Neurology* 2008; 70: 1630-1635.
116. Rasmussen PV, Sindrup SH, Jensen TS, Bach FW. Symptoms and signs in patients with suspected neuropathic pain. *Pain* 2004; 110: 461-469.
117. Ali Z, Ringkamp M, Hartke TV, et al. Uninjured C-fiber nociceptores develop spontaneous activity and alpha-adrenergic sensitivity following L6 spinal nerve ligation in monkey. *J Neurophysiol* 1999; 81: 455-466.
118. Hansson PT, Dickenson AH. Pharmacological treatment of peripheral neuropathic pain conditions based on shared commonalities despite multiple etiologies. *Pain* 2005; 113: 251-254.
119. Jensen TS, Gebhart GF. New pain terminology: a work in progress. *Pain* 2008; 140: 399-400.
120. Devor M. Nociception in Kyoto. *Pain* 2008; 140: 519-520.
121. Loeser JD, Treede RD. Reply to the letter to the editor by Devor. *Pain* 2008; 140: 520-521.
122. Merskey H. Nociception in Kyoto. *Pain* 2009; 143: 159
123. Backonja MM. Neuropatías dolorosas. En: Loeser JD, Butler SH, Richard Chapman C, Turk DC, eds. *Bonica. Terapéutica del dolor* Vol. I, 3ª edición, McGraw-Hill Interamericana S.A., México 2003: 447-466.

124. Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS. Chronic neuropathic pain: mechanisms, drugs targets and measurement. *Fundam Clin Pharmacol* 2007; 21: 129-136.
125. Attal N, Fermanian C, Fermanian J, Lanteri-Minet M, Alchaar H, Bouhassira D. Neuropathic pain: Are there distinct subtypes depending on the aetiology or anatomical lesion? *Pain* 2008; 138: 343-353.
126. Rowbotham MC. Neuropathic pain: from basic science to evidence-based treatment. In: Giamberardino MA, ed. *Pain 2002-An Updated Review: Refresher Course Syllabus*. Seattle: IASP Press, 2002: 165-176.
127. Woolf C, Bennet GJ, Doherty M, Dubner R, et al. Towards a mechanism based classification of pain. *Pain* 1998; 77: 227-229.
128. Zimmermann M. Ethical guidelines for investigations of experimental pain in conscious animals (editorial). *Pain* 1983; 16: 109-110.
129. Baños JE, Ruiz G. Modelos experimentales de dolor neuropático en animales. En: J. Serra Catafau, ed. *Tratado de dolor neuropático*. Editorial Médica Panamericana, S.A., Madrid 2007: 57-64.
130. Wall PD, Devor M. The effect of peripheral nerve injury on dorsal root potentials and on transmission of afferents signals into the spinal cord. *Brain Res* 1981; 209: 95-111.
131. Bennet GJ, Xie YK. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain* 1988; 33: 87-107.
132. Vos BP, Strassman AM, Maciewicz RJ. Behavioral evidence of trigeminal neuropathic pain following chronic constriction injury to the rat's infraorbital nerve. *J Neurosci* 1994; 14: 2708-2723.
133. Seltzer Z, Dubner R, Shir Y. A novel behavioural model of neuropathic pain disorders produced in rats by partial sciatic nerve injury. *Pain* 1990; 43: 205-218.
134. Kim SH, Chung JM. An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. *Pain* 1992; 50: 355-363.

135. Maves TJ, Pechman PS, Gebhart GF, et al. Possible chemical contribution from chronic gut sutures produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain* 1993; 54: 57-69.
136. DeLeo JA, Coombs DW, Willenbring S, et al. Characterization of a neuropathic pain model: sciatic cryoneurolysis in the rat. *Pain* 1994; 56: 9-16.
137. Ahlgren SC, White DM, Levine JD. Increased responsiveness of sensory neurons in the saphenous nerve of the streptozotocindiabetic rat. *J Neurophysiol* 1992; 68: 2077-2085.
138. Wiesenfeld-Hallin Z, Hao JX, Xu XJ, et al. Genetic factors influence the development of mechanical hypersensitivity, motor deficits and morphological damage after transient spinal cord ischemia in the rat. *Pain* 1993; 55: 235-241.
139. Tal M, Bennett GJ. Extra-territorial pain in rats with a peripheral mononeuropathy: mechano-hyperalgesia and mechano-allodynia in the territory of an uninjured nerve. *Pain* 1994; 57: 375-382.
140. Woolf CJ. Somatic pain-pathogenesis and prevention. *Br J Anaesth* 1995; 75: 169-176.
141. Decostered I, Woolf CJ. Spared nerve injury: an animal model of persistent peripheral neuropathic pain. *Pain* 2000; 87: 149-158.
142. Coggeshall RE, Dougherty PM, Pover Cm, Carlton SM. Is large myelinated fiber loss associated with hiperalgesia in a model of experimental peripheral neuropathy in the rat? *Pain* 1993; 52: 233-242.
143. Wieder NA, Borsook D. Dolor neuropático. En: Borsook D, LeBel AA, McPeck B, eds. *Massachusetts General Hospital tratamiento del Dolor* Marbán, S.L., Madrid 1999: 219-242.
144. Tanaka M, Cummins TR, Ishikawa K, et al. SNS Na⁺ channel expression increases in dorsal root ganglion neurons in the carragean inflammatory pain model. *Neuroreport* 1998; 9: 967-972.
145. Cummins TR, Sheets PL, Waxman SG. The roles of sodium channels in nociception: Implications for mechanisms of pain. *Pain* 2007; 131: 243-257.

146. Boroujerdi A, Kim HK, Lyu YS, Kim DS, Figueroa KW, Chung JM, Luo D. 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: 358-366.
147. Luo ZD, Calcutt NA, Higuera ES, Valder CR, Song YH, Svensson CI, et al. Injury type-specific calcium channel alpha 2 delta-1 subunit up-regulation in rat neuropathic pain models correlatos with antiallodynic effects of gabapentin. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002; 303: 1199-1205.
148. Luo ZD, Chaplan SR, Higuera ES, Sorkin LS, Stauderman KA, Williams ME, et al. Upregulation of dorsal ganglion (alpha)2(delta) calcium channel subunit and its correlation with allodynia in spinal nerve-injured rats. *J Neurosci* 2001; 21: 1868-1875.
149. Li CY, Song YH, Higuera ES, Luo ZD. Spinal dorsal horn calcium channel alpha2delta-1 subunit upregulation contributes to peripheral nerve injury-induced tactile allodynia. *J Neurosci* 2004; 24: 8494-8499.
150. Li CY, Zhang XL, Matthews EA, Li KW, Kurwa A, Boroujerdi A, et al. Calcium channel alpha2delta1 subunit mediates spinal hyperexcitability in pain modulation. *Pain* 2006; 125: 20-34.
151. Wall PD, Gutnick M. Ongoing activity in peripheral nerves: the physiology and pharmacology of impulses arising from a neuroma. *Exp neurol* 1974; 45: 576-589.
152. Wall PD, Devor M. Sensory afferent impulses originate from dorsal root ganglia as well as from the periphery in normal and nerve-injured rats. *Pain* 1983; 17: 321-339.
153. Devor M, Seltzer Z. Pathophysiology of damaged nerves in relation to chronic pain. In: Wall PD, Melzack R, eds. *Textbook of pain*. 4th ed. London: Churchill Livingstone, 1999: 129-164.
154. Boucher TJ, Okuse K, Bennet DL, et al. Potent analgesic effects of GDNF in neuropathic pain states. *Science* 2000; 290: 124-127.

155. Liu X, Eschenfelder S, Blenk K-H, Jänning W, Häbler H-J. Spontaneous activity of axotomized afferent neurons after L5 spinal nerve injury in rats. *Pain* 2000; 84: 309-318.
156. Sheen K, Chung JM. Signs of neuropathic pain depend on signals from injured nerve fibers in a rat model. *Brain Res* 1993; 610: 62-68.
157. Yoon YW, Na HS, Chung JM. Contributions of injured and intact afferents to neuropathic pain in an experimental rat model. *Pain* 1996; 64: 27-36.
158. Li Y, Dorsi MJ, Meyer RA, Belzberg AJ. Mechanical hiperalgesia after an L5 spinal nerve lesion in the rat is not dependent on input from injured nerve fibers. *Pain* 2000; 85: 493-502.
159. Colburn RW, Rickman AJ, DeLeo JA. The effect of site and type of nerve injury on spinal glial activation and neuropathic pain behaviour. *Exp Neurol* 1999; 157: 289-304.
160. Liu CN, Wall PD, Ben-Dor E, et al. Tactile allodynia in the absence of C-fiber activation: altered firing properties of DRG neurons following spinal nerve injury. *Pain* 2000; 84: 309-318.
161. Michaelis M, Liu X, Jänning W. Axotomized and intact muscle afferents but no skin afferents develop ongoing discharges of dorsal root ganglion origin after peripheral nerve lesion. *J Neurosci* 2000; 20: 2742-2748.
162. McMahon SB, Bennett DLH. Trophic factors and pain. In: Wall PD, Melzack R, eds. *Textbook of pain*. 4th ed. London: Churchill Livingstone, 1999: 105-128.
163. Waxman SG, Kocsis JD, Black JA. Type III sodium channel mRNA is expressed in embryonic but not adult spinal sensory neurons, and is reexpressed following axotomy. *J Neurophysiol* 1994; 72: 466-470.
164. Watkins LR, Maier SF. Neuropathic pain: the immune connection. In: Carr DB, ed. *Pain Clinical Updates*. Vol XII, No.1; Seattle: IASP Press, 2004: 1-4.
165. Ji RR, Suter MR. p38 MAPK, microglial signaling, and neuropathic pain. *Mol Pain* 2007; Nov 1; 3: 33, Review.

166. Echeverry S, Shi XQ, Zhang J. Characterization of cell proliferation in rat spinal cord following peripheral nerve injury and the relationship with neuropathic pain. *Pain* 2008; 135: 37-47.
167. Sakai A, Asada M, Seno N, Suzuki H. Involvement of neural cell adhesion molecule signaling in glial cell line-derived neurotrophic factor-induced analgesia in a rat model of neuropathic pain. *Pain* 2008; 137: 378-388.
168. Mika J, Korostynski M, Kaminska D, Wawrzczak-Bargiela A, Osikowicz M, Makuch W, et al. Interleukin-1alpha has antiallodynic and antihyperalgesic activities in a rat neuropathic pain model. *Pain* 2008; 138: 587-597.
169. DeLeo JA, Yeziarsky RP. The role of neuroinflammation and neuroimmune activation in persistent pain. *Pain* 2001; 90:1-6.
170. Sinddall PJ, Cousins MJ. Persistent pain as a disease entity: implications for clinical management. *Anesth Analg* 2004; 99: 510-520.
171. Mohamed SA, Mohamed K, Borsook D. Elección del abordaje farmacoterapéutico: analgésicos no opioides y adyuvantes. En: Borsook D, LeBel AA, McPeck B, eds. *Massachusetts General Hospital tratamiento del Dolor* Marbán, S.L., Madrid 1999: 76-104.
172. Max MB, Gilron IH. Antidepresivos, relajantes musculares y antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato. En: Loeser JD, Butler SH, Richard Chapman C, Turk DC, eds. *Bonica. Terapéutica del dolor* Vol. II, 3ª edición, McGraw-Hill Interamericana S.A., México 2003: 2026-2046.
173. Sindrup SH, Broesen K, Gram LF. The mechanism of action of antidepressants in pain treatment: controlled cross-over studies in diabetic neuropathy. *Clin Neuropharmacol* 1992b; 15: 380A-381A.
174. Markowitz JS, Patrick KS. Venlafaxine-tramadol similarities. *Med Hypotheses* 1998; 51: 167-168.
175. Rowbotham MC, Petersen KL. Anticonvulsivos y anestésicos locales. En: Loeser JD, Butler SH, Richard Chapman C, Turk DC, eds. *Bonica. Terapéutica del dolor* Vol. II, 3ª edición, McGraw-Hill Interamericana S.A., México 2003: 2047-2057.

176. Fox A, Gentry C, Patel S, et al. Comparative activity of the anti-convulsants oxcarbazepine, carbamazepine, lamotrigine and gabapentina in a model of neuropathic pain in the rat and guinea-pig. *Pain* 2003; 105: 355-362.
177. McQuay H, Carrol D, Jadad AR et al. Anticonvulsant drugs for management of pain: a review. *BMJ* 1995; 311: 1047-1052.
178. Fields HL, Rowbotham MC, Devor M. Excitability blockers: anticonvulsivantes and low concentration local anesthetics in the treatment of chronic pain. In: Dickenson A, Besson JM, eds. *Handbook of Experimental Pharmacology*. Berlin: Springer-Verlag, 1997: 93-116.
179. Todorovic SM, Rastogi AJ, Jevtovic-Todorovic V. Potent analgesic effects of anticonvulsants on peripheral thermal nociception in rats. *Br J Pharmacology* 2003; 140: 255-260.
180. Blackburn-Munro G, Dickinson T, Fleetwood-Walker SM. Non-opioid actions of lamotrigine within the rat dorsal horn after inflammation and neuropathic nerve damage. *Neurosci Res* 2001; 39: 385-390.
181. Burchiel KJ. Carbamazepine inhibits spontaneous activity in experimental neuromas. *Exp Neurol* 1988; 102: 249-253.
182. Campbell FG, Graham JG, Zilkha KJ. Clinical trial of carbamazepine (Tegretol) in trigeminal neuralgia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1966; 29: 265-267.
183. Rockliff BW, Davis EH. Controlled sequential trials of carbamazepine in trigeminal neuralgia. *Arch Neurol* 1966; 15: 129-136.
184. Nicol CF. A four year double-blind study of Tegretol in facial pain. *Headache* 1969; 9: 54-57.
185. Rull JA, Quibrera R, Gonzalez-Millan H, Lozano Castañeda O. Symptomatic treatment of peripheral diabetic neuropathy with carbamazepine (Tegretol): double blind crossover trial. *Diabetologia* 1969; 5: 215-218.
186. Lockman La, Hunninghake DB, Krivit W, Desnick RJ. Relief of pain of Fabry's disease by diphenylhydantoin. *Neurology* 1973; 23: 871-875.

187. Chadda VS, Mathur MS. Double blind study of the effects of diphenylhydantoin sodium on diabetic neuropathy. *J Assoc Physicians India* 1978; 26: 403-406.
188. Albert HH. Infusion therapy of acute trigeminal neuralgia using phenytoin i.v. *Muench Med Wochenschr* 1978; 120: 529-530.
189. Cheung H, Kamp D, Harris E. An in vitro investigation of the action of lamotrigine on neuronal voltage-activated sodium channels. *Epilepsy Res* 1992; 13: 107-112.
190. Teoh H, Fowler LJ, Bowery NG. Effect of lamotrigine on the electrically-evoked release of endogenous amino acids from slices of dorsal horn of the rat spinal cord. *Neuropharmacology* 1995; 34: 1273-1278.
191. Zakrzewska JM, Chaudhry Z, Nurmikko TJ, Patton DW, Mullens EL. Lamotrigine (Lamictal) in refractory trigeminal neuralgia: results from a double-blind placebo controlled crossover trial. *Pain* 1997; 73: 223-230.
192. Cavanero S, Bonicalzi V. Lamotrigine control of central pain. *Pain* 1996; 68: 179-181.
193. Lunardi G, Leandri M, Albano C, et al. Clinical effectiveness of lamotrihgin and plasma levels in essential and symptomatic trigeminal neuralgia. *Neurology* 1997; 48: 1714-1717.
194. Bajwa ZH, Sami N, Warfield CA, Wootton J. Topiramate relieves refractory intercostals neuralgia. *Neurology* 1999; 52: 1917.
195. Perucca E. A pharmacological and clinical review on topiramate, a new antiepileptic drug. *Pharmacol Res* 1997; 35: 241-256.
196. Jones MW. Topiramate: safety and tolerability. *Can J Neurol Sci* 1998; 25: S3-S15.
197. Cutrer FM, Limmroth V, Moskowitz MA. Possible mechanisms of valproate in migraine prophylaxis. *Cephalalgia* 1997; 17: 93-100.
198. Silberstein SD. Divalproex sodium in headache: literature review and clinical guidelines. *Headache* 1996; 36: 547-555.

199. Peiris JB, Perera GL, Devendra SV, Lionel ND. Sodium valproate in trigeminal neuralgia. *Med J Aust* 1980; 2: 278.
200. Ho KY, Gan TJ, Habib AS. Gabapentin and postoperative pain – a systematic review of randomized controlled trials. *Pain* 2006; 126: 91-101.
201. Rorarius MGF, Mennander S, Suominen P, et al. Gabapentin for prevention of postoperative pain after vaginal hysterectomy. *Pain* 2004; 110: 175-181.
202. Turan A, Karamanlioglu B, Memis D, Usar P, Pamukcu Z, Tureto M. The analgesic effects of gabapentin after total abdominal hysterectomy. *Anesth Analg* 2004; 98: 1370-1373.
203. Dierking G, Duedahl TH, Rasmussen ML, Fomsgaard JS, Moiniche S, Romsing J. Effects of gabapentin on postoperative morphine consumption and pain after abdominal hysterectomy: a randomized, double-blind trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 322-327.
204. Gilron I, Orr E, Tu D, O'Neill JP, Zamora JE, Bell AC. A placebo-controlled randomized clinical trial of perioperative administration of gabapentin, rofecoxib and their combination for spontaneous and movement-evoked pain after abdominal hysterectomy. *Pain* 2005; 113: 191-200.
205. Turan A, White PF, Karamanlioglu B, Memis D, Tasdogan M, Pamukcu Z, et al. Gabapentin: an alternative to the cyclooxygenase-2 inhibitors for perioperative pain management. *Anesth Analg* 2006; 102: 175-181.
206. Tuncer S, Bariskaner H, Reisli R, Sarkilar G, Cicekci F, Otelcioglu S. Effect of gabapentin on postoperative pain: a randomized, placebo-controlled clinical study. *The Pain Clinic* 2005; 17: 95-99.
207. Ménigaux C, Adam F, Guignard B, Sessler DI, Chauvin M. Preoperative gabapentin decreases anxiety and improves early functional recovery from knee surgery. *Anesth Analg* 2005, 100: 1394-1399.
208. Pandey CK, Navkar DV, Giri PJ, Raza M, Behari S, Singh RB, et al. Evaluation of the optimal preemptive dose of gabapentin for postoperative pain relief after lumbar discectomy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Neurosurg Anesthesiol* 2005; 17: 65-68.

209. Pandey CK, Sahay S, Gupta D, Ambesh SP, Singh RB, Raza M, et al. Preemptive gabapentin decreases postoperative pain after lumbar discectomy. *Can J Anaesth* 2004; 51: 986-989.
210. Pandey CK, Priye S, Singh S, Singh U, Singh RB, Singh PK. Preemptive use of gabapentin significantly decreases postoperative pain and rescue analgesic requirements in laparoscopic cholecystectomy. *Can J Anaesth* 2004; 51: 358-363.
211. Pandey CK, Singhal V, Kumar M, Lakra A, Ranjan R, Pal R, et al. Gabapentin provides effective postoperative analgesia whether administered pre-emptively or post-incision. *Can J Anaesth* 2005; 52: 827-831.
212. Radhakrishnan M, Bithal PK, Chaturvedi A. Effect of preemptive gabapentin on postoperative pain relief and morphine consumption following lumbar laminectomy and discectomy: a randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *J Neurosurg Anesthesiol* 2005; 17: 125-128.
213. Dirks J, Fredensborg BB, Christensen D, Fomsgaard JS, Flyger H, Dahl JB. A randomized study of the effects of single-dose gabapentin versus placebo on postoperative pain and morphine consumption after mastectomy. *Anesthesiology* 2002; 97: 560-564.
214. Fassoulaki A, Patris K, Sarantopoulos C, Hogan Q. The analgesic effect of gabapentin and mexiletine after breast surgery for cancer. *Anesth Analg* 2002; 95: 985-991.
215. Rowbotham MC, Harden N, Stacey B, Berstein P, Magnus-Miller L. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 1837-1842.
216. Rice AS, Maton S. Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Pain* 2001; 94: 215-224.
217. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, Schwartz SL, Fonseca V, Hes M, et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 1831-1836.

218. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations. *Pain* 2007; 132: 237-251.
219. Bone M, Critchley P, Buggy DJ. Gabapentin in postamputation phantom limb pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Reg Anesth Pain Med* 2002; 27: 481-486.
220. Caraceni A, Zecca E, Bonezzi C, Arcuri E, Tur RY, Maltoni M, et al. Gabapentin for neuropathic cancer pain: a randomized controlled trial from the gabapentin cancer pain study group. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2909-2917.
221. Levendoglu F, Ogün CÖ, Özerbil Ö, Ögün TC, Ugurlu H. Gabapentin is a first line drug for the treatment of neuropathic pain in spinal cord injury. *Spine* 2004; 29: 743-751.
222. Tai Q, Kirshblum S, Chen B, Millis S, Johnston M, DeLisa JA. Gabapentin in the treatment of neuropathic pain after spinal cord injury: a prospective, randomized double-blind, crossover trial. *J Spinal Cord Med* 2002; 25:100-105.
223. Pandey CK, Bose N, Garg G, Singh N, Baronia A, Agarwal A, et al. Gabapentin for the treatment of pain in Guillain-Barré syndrome: a double-blinded, placebo-controlled, crossover study. *Anesth Analg* 2002; 95: 1719-1723.
224. Kong VKF, Irwin MG. Gabapentin: a multimodal perioperative drug?. *Br J Anaesth* 2007; 99: 775-786.
225. Gottrup H, Juhl G, Kristensen AD, et al. Chronic oral gabapentina reduces elements of central sensitization in humans experimental hyperalgesia. *Anesthesiology* 2004; 101: 1400-1408.
226. Wu WP, Hao JX, Ongini E, et al. A nitric oxide (NO) - releasing derivative of gabapentina, NCX 8001, alleviates neuropathic pain-like behavior after spinal cord and peripheral nerve injury. *Br J Pharmacology* 2004; 141: 65-74.
227. Donovan-Rodriguez T, Dickenson AH, Urch C. Gabapentin normalizes spinal neuronal responses that correlate with behavior in a rat model of cancer-induced bone pain. *Anesthesiology* 2005; 102: 132-140.

228. Armijo JA, Herranz JL. Fármacos antiepilépticos y anticonvulsivos. En: J. Flórez, director. *Farmacología humana*. 5ª edición. Elsevier España S.L., Barcelona, 2008: 579-605.
229. Bertrand S, Nouel D, Morin F, Nagy F, Lacaille JC. Gabapentin actions on Kir3 currents and N-type Ca^{2+} channels via GABA_B receptors in hippocampal pyramidal cells. *Synapse* 2003; 50: 95-109.
230. Bertrand S, Ng GY, Purisal MG. The anticonvulsant, antihyperalgesic agent gabapentin is an agonist at brain γ -aminobutyric acid type B receptors negatively coupled to voltage-dependant calcium channels. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 298: 15-24.
231. Ng GY, Bertrand S, Sullivan R, et al. γ -aminobutyric acid type B receptors with specific heterodimer composition and postsynaptic actions in hippocampal neurons are targets of anticonvulsant gabapentin action. *Mol Pharmacol* 2001; 59: 144-152.
232. Honmou O, Kocsis J, Richerson GB. Gabapentin potentiates the conductance increase induced by nipecotic acid in CA1 pyramidal neurons in vitro. *Epilepsy Res* 1995; 20: 193-202.
233. Taylor CP, Gee NS, Su TZ, et al. A summary of mechanistic hypotheses of gabapentin pharmacology. *Epilepsy Res* 1998; 29: 233-249.
234. Gee NS, Brown JP, Dissanayake VU, et al. The novel anticonvulsant drug, gabapentin (Neurontin), binds to the $\alpha_2\delta$ subunit of a calcium channel. *J Biol Chem* 1996; 271: 5768-5776.
235. Taylor CP. Mechanisms of analgesia by gabapentin and pregabalin – Calcium channel $\alpha_2\delta$ [$\text{Ca}_v \alpha_2\delta$] ligands. *Pain* 2009; 142: 13-16.
236. Yang RH, Wang WT, Chen JY, Xie RG, Hu SJ. Gabapentin selectively reduces persistent sodium current in injured type-A dorsal root ganglion neurons. *Pain* 2009; 143: 48-55.
237. Serpell MG. Gabapentin in neuropathic pain syndromes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2002; 99: 557-566.

238. Mellegers MA; Furlan Ad, Mailis A. Gabapentin for neuropathic pain: Systematic review of controlled and uncontrolled literature. *Clin J Pain* 2001; 284-295.
239. Dworkin RH, Corbin AE, Young Jr JP, Sharma U, Lamoreaux L, Bockbrader H, et al. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2003; 60: 1274-1283.
240. Sabatowski R, Galvez R, Cherry DA, Jacquot F, Vincent E, Maisonobe P et al. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 2004; 109: 26-35.
241. van Seventer R, Feister HA, Young Jr JP, Stoker M, Versavel M, Rigaudy L. Efficacy and tolerability of twice-daily pregabalin for treating pain and related sleep interference in postherpetic neuralgia: a 13-week, randomized trial. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 375-384.
242. Lesser H, Sharma U, LaMoreaux L, Poole RM. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy. *Neurology* 2004; 63: 2104-2110.
243. Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux L, Sharma U. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2004; 110: 628-638.
244. 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: 253-260.
245. 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: 254-263.
246. Siddall PJ, Cousins MJ, Otte A, Griesing T, Chambers R, Murphy TK. Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury: a placebo-controlled trial. *Neurology* 2006; 67: 1792-1800.

247. Ribera MV, Mesas Á, Mora L. Tratamiento farmacológico del dolor neuropático. En: J. Serra Catafau, ed. *Tratado de dolor neuropático*. Editorial Médica Panamericana, S.A., Madrid 2007: 287- 298.
248. Montgomery SA, Tobias K, Zornberg GL, Kasper S, Pande AC. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: a 6-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of pregabalin and venlafaxine. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 771-782.
249. Rickels K, Pollack MH, Feltner DE, Lydiard RB, Zimbroff DL, Bielski RJ, et al. Pregabalin for treatment of generalized anxiety disorder: a 4-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin and alprazolam. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 1022-1030.
250. Jänig W. What is the mechanism underlying treatment of pain by systemic application of lidocaine?. *Pain* 2008; 137: 5-6.
251. Amir R, Argoff CE, Bennett GJ, Cummins TR, Durieux ME, Gerner P, et al. The role of sodium channels in chronic inflammatory and neuropathic pain. *J Pain* 2006; 7: S1-29.
252. Xiao WH, Bennett GJ. C-fiber spontaneous discharge evoked by chronic inflammation is suppressed by a long-term infusion of lidocaine yielding nanogram per milliliter plasma levels. *Pain* 2008; 137: 218-228.
253. Marchettini P, Lacerenza M, Marangoni C, et al. Lidocaine test in neuralgia. *Pain* 1992; 48: 377-382.
254. Galer BS, Harle J, Rowbotham MC. Response to intravenous lidocaine infusion predicts subsequent response to oral mexiletine: a prospective study. *J Pain Symptom Manage* 1996; 12: 161-167.
255. Dejgard A, Petersen P, Kastrup J. Mexiletine for treatment of chronic painful diabetic neuropathy. *Lancet* 1988; 1: 9-11.
256. Stracke HE, et al. Mexiletine in the treatment of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1992; 15: 1550-1555.

257. Awerbuch GI, Sandy KR. Mexiletine for thalamic pain syndrome. *Int J Neurosci* 1990; 55: 129-133.
258. Chabal C, Jacobson L, Mariano A, et al. The use of oral mexiletine for the treatment of pain after peripheral nerve injury. *Anesthesiology* 1992; 76: 513-517.
259. Sinnot C, Edmonds P, CRopley I, et al. Flecainide in cancer nerve pain. *Lancet* 1991; 337: 1347.
260. Lindstrom P, Lindblom U. The analgesic effect of tocainide in trigeminal neuralgia. *Pain* 1987; 28: 45-50.
261. Watson CP, Babul N. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: a randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology* 1998; 50: 1837-1841.
262. Rowbotham MC, Reisner-Keller LA, Fields HL. Both intravenous lidocaine and morphine reduce the pain of postherpetic neuralgia. *Neurology* 1991; 41: 1024-1028.
263. Arnér S, Meyerson BA. Lack of analgesic effect of opioids on neuropathic and idiopathic forms of pain. *Pain* 1998; 33: 11-23.
264. Galer BS. Medicamentos tópicos. En: Loeser JD, Butler SH, Richard Chapman C, Turk DC, eds. *Bonica. Terapéutica del dolor* Vol. II, 3ª edición, McGraw-Hill Interamericana S.A., México 2003: 2058-2064.
265. DeBenedittis G, Lorenzetti A. Topical aspirin/diethyl ether mixture versus indomethacin and diclofenac/diethyl ether mixtures for acute herpetic neuralgia and postherpetic neuralgia: a double-blind crossover placebo-controlled study. *Pain* 1996; 65: 45-61.
266. Morimoto M, Inamori K, Hyodo M. The effect of indomethacin stupe for postherpetic neuralgia—particulary in comparison with chloroform-aspirin solution. *Pain* 1990; (Suppl) 5: S59.
267. DeBenedittis G, Besana F, Lorenzetti A. A new topical treatment for acute herpetic neuralgia and postherpetic neuralgia: aspirin/diethyl ether mixture. An

- open-label study plus a double-blind controlled clinical trial. *Pain* 1992; 48: 383-390.
268. Kind RB. Topical aspirin in chloroform and the relief of pain due to herpes zoster and postherpetic neuralgia. *Arch Neurol* 1993; 50: 1046-1053.
269. Rowbotham MC, Davies Ps; Verkempink C, Galer BS. Lidocaine patch: double-blind controlled study of a new treatment method for post-herpetic neuralgia. *Pain* 1996; 65: 39-44.
270. Galer BS, Rowbotham MC, Perander J, Friedman E. Topical lidocaine patch relieves postherpetic neuralgia more effectively than a vehicle topical patch: results of an enriched enrolment study. *Pain* 1999; 80: 533-538.
271. Rowbotham MC, Fields HL. Topical lidocaine reduces pain in postherpetic neuralgia. *Pain* 1989; 38: 297-301.
272. Watson Cp, Tyler Kl, Bickers DR, et al. A randomized vehicle-controlled trial of topical capsaicin in the treatment of postherpetic neuralgia. *Clin Ther* 1993; 15: 510-526.
273. Bruxelle J, Luu M, Kong-a-Siou D. Randomized double-blind study of topical capsaicin for treatment of postherpetic neuralgia. Seattle; IASP Press, 1993: 187(abst).
274. Drake HF, Harries AJ, Gamester RE, et al. Randomized double-blind study of topical capsaicin for treatment of postherpetic neuralgia. *Pain* 1990; (Suppl 5): S58.
275. Galer BS, Devers A. The treatment of neuropathic pain with topical clonidine, a pilot study. *Am Pain Soc* 1998 (abst).
276. Nelson KA, Park KM, Robinovitz E, et al. High-dose oral dextromethorphan versus placebo in painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia. *Neurology* 1997; 48:1212-1218.
277. Stubhaug A, Breivik H. Longterm treatment of chronic neuropathic pain with the NMDA (N-methyl-D-aspartate) receptor antagonist ketamine. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 329-331.

278. Eide PK, Stubhaug A, Oye I, et al. Continuous subcutaneous administration of the N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) receptor antagonist ketamine in the treatment of post-herpetic neuralgia. *Pain* 1995; 61: 221-228.
279. Klepstad P, Borchgrevink PC. Four years treatment with ketamine and a trial of dextromethorphan in a patient with severe post-herpetic neuralgia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 422-426.
280. Eide PK, Stubhaug A. Relief of glossopharyngeal neuralgia by ketamine-induced N-methyl-D-aspartate receptor blockade. *Neurosurgery* 1997; 41: 505-508.
281. Nikolajsen L, Hansen PO, Jensen TS. Oral ketamine therapy in the treatment of postamputation stump pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 427-429.
282. Kato Y, Homma I, Ichiyanagi K. Postherpetic neuralgia (Letter). *Clin J Pain* 1995; 11: 336-337.
283. Jansen KLR. Ketamine—can chronic use impair memory? *Int J Addict* 1990; 25: 133-139.
284. Subramaniam K, Subramaniam B, Steinbrook R. Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: a quantitative and qualitative systematic review. *Anesth Analg* 2004; 99: 482-495.
285. Bell RF. Ketamine for chronic non-cancer pain. *Pain* 2009; 141: 210-214.
286. Sang CN, et al. A placebo-controlled trial of dextromethorphan and memantine in diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia. *American Pain Society abstracts*, 1997.
287. Pud D, Eisenberg E, Spitzer A, et al. The NMDA receptor antagonist amantadine reduces surgical neuropathic pain in cancer patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Pain* 1998; 75: 349-354.
288. Johnson JW, Kotermanski SE. Mechanism of action of memantine. *Curr Opin Pharmacol* 2006; 6: 61-67.
289. Buvanendran A, Kroin JS. Early use of memantine for neuropathic pain. *Anesth Analg* 2008; 107: 1093-1094.

290. Hackworth RJ, Tokarz KA, Fowler IM, Wallace SC, Stedje-Larsen ET. Profound pain reduction after induction of memantine treatment in two patients with severe phantom limb pain. *Anesth Analg* 2008; 107: 1377-1379.
291. Schley M, Topfner S, Wiech K, Schaller HE, Konrad CJ, Schmelz M, Birbaumer N. Continuous brachial plexus blockade in combination with the NMDA receptor antagonist memantine prevents phantom pain in acute traumatic upper limb amputees. *Eur J Pain* 2007; 11: 299-308.
292. Grande LA, O'Donnell BR, Fitzgibbon DR, Terman GW. Ultra-low dose ketamine and memantine treatment for pain in an opioid-tolerant oncology patient. *Anesth Analg* 2008; 107: 1380-1383.
293. Sinis N, Birbaumer N, Gustin S, Schwarz A, Bredanger S, Becker ST, Unertl K, Schaller HE, Haerle M. Memantine treatment of complex regional pain syndrome: a preliminary report of six cases. *Clin J Pain* 2007; 23: 237-243.
294. 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: 960-966.
295. Maier C, Dertwinkel R, Mansourian N, Hosbach I, Schwenkreis P, Senne I, Skipka G, Zenz M, Tegenthoff M. Efficacy of the NMDA-receptor antagonist memantine in patients with chronic phantom limb pain – results of a randomized double-blinded, placebo-controlled trial. *Pain* 2003; 103: 277-283.
296. Wiech K, Kiefer RT, Töpfer 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: 408-413.
297. Smith C, Marks AD, Lieberman MA. Toxicidad del oxígeno y daño de los radicales libres. En: Smith C, Marks AD, Lieberman MA, eds. *Bioquímica Básica de Marks. Un enfoque clínico*. 2ª ed. McGraw-Hill Interamericana de España, S.A., Madrid, 2006: 365-381.

298. Balazs L, Leon M. Evidence of an oxidative challenge in the Alzheimer's brain. *Neurochem Res* 1994; 19: 1131-1137.
299. Coyle JT, Puttfarcken P. Oxidative stress, glutamate, and neurodegenerative disorders. *Science* 1993; 262: 689-695.
300. Gerlach M, Ben Shachar D, Riederer P, Youdim MB. Altered brain metabolism of iron as a cause of neurodegenerative diseases? *J Neurochem* 1994; 63: 793-807.
301. Götz ME, König G, Riederer P, Youdim MBH. Oxidative stress: free radical production in neural degeneration. *Pharmacol Ther* 1994; 63: 37-122.
302. Hensley K, Pye QN, Tabatabaie T, Stewart CA, Floyd RA. Reactive oxygen involvement in neurodegenerative pathways. In: Wood PL, ed. *Neuroinflammation: mechanism and management*. Totowa, NJ: Humana Press; 1997: 265-281.
303. Jenner P. Oxidative damage in neurodegenerative disease. *Lancet* 1994; 344: 796-798.
304. Lewen A, Matz P, Chan PH. Free radical pathways in CNS injury. *J Neurotrauma* 2000; 17: 871-890.
305. Kim HK, Park SK, Zhou JL, Taglialatela G, et al. Reactive oxygen species (ROS) play an important role in a rat model of neuropathic pain. *Pain* 2004; 111: 116-124.
306. Todorovic SM, Meyenburg A, Jevtovic-Todorovic V. Redox modulation of peripheral T-type Ca²⁺ channels in vivo: alteration of nerve injury-induced thermal hyperalgesia. *Pain* 2004; 109: 328-339.
307. Twining CM, Sloane EM, Milligan ED, Chacur M, et al. Peri-sciatic proinflammatory cytokines, reactive oxygen species, and complement induce mirror-image neuropathic pain in rats. *Pain* 2004; 110: 299-309.
308. Naik AK, Tandan SK, Kumar D, Dudhgaonkar SP. Nitric oxide and its modulators in chronic constriction injury-induced neuropathic pain in rats. *Eur J Pharmacol* 2006; 530: 59-69.

309. Guedes RP, Bosco LD, Teixeira CM, Araújo ASR, Llesuy S, Belló-Klein A, et al. Neuropathic pain modifies antioxidant activity in rat spinal cord. *Neurochem Res* 2006; 31: 603-609.
310. Siniscalco D, Fuccio C, Giordano C, Ferraraccio F, Palazzo E, Luongo L, et al. Role of reactive oxygen species and spinal cord apoptotic genes in the development of neuropathic pain. *Pharmacol Res* 2007; 55: 158-166.
311. Khalil Z, Khodr B. A role for free radicals and nitric oxide in delayed recovery in aged rats with chronic constriction nerve injury. *Free Radic Biol Med* 2001; 31: 430-439.
312. Naik AK, Tandan SK, Dudhgaonkar SP, Jadhav SH, Kataria M, Prakash VR, Kumar D. Role of oxidative stress in pathophysiology of peripheral neuropathy and modulation by *N*-acetyl-L-cysteine in rats. *Eur J Pain* 2006; 10: 573-579.
313. Kim HK, Kim JH, Gao X, Zhou JL, Lee I, Chung K, Chung JM. Analgesic effect of vitamin E is mediated by reducing central sensitization in neuropathic pain. *Pain* 2006; 122: 53-62.
314. Park ES, Gao X, Chung JM, Chung K. Levels of mitochondrial reactive oxygen species increase in rat neuropathic spinal dorsal horn neurons. *Neurosci Lett* 2006; 391: 108-111.
315. Guedes RP, Araújo ASR, Janner D, Belló-Klein A, Ribeiro MFM, Partata WA. Increase in reactive oxygen species and activation of Akt signaling pathway in neuropathic pain. *Cell Mol Neurobiol* 2008; 28: 1049-1056.
316. Halliwell B, Gutteridge JM. Free radicals in biology and medicine. Oxford: Clarendon Press; 1989.
317. Schapira AH, Cooper JM. Mitochondrial function in neurodegeneration and aging. *Mutat Res* 1992; 275: 1133-1143.
318. Khalil Z, Liu T, Helme RD. Free radicals contribute to the reduction in peripheral vascular responses and the maintenance of thermal hyperalgesia in rats with chronic constriction injury. *Pain* 1999; 79: 31-37.

319. Tal M. A novel antioxidant alleviates heat hyperalgesia in rats with an experimental painful peripheral neuropathy. *Neuroreport* 1996; 7: 1382-1384.
320. Tizot DA, Raimbaud E, Lockhart B, Lestage P, Goldstein S. Synthesis, structure, and neuroprotective properties of novel imidazolyl nitrones. *J Med Chem* 2000; 43: 2165-2175.
321. Quiles C, Serra J. Síndromes de dolor regional complejo. En: J. Serra Catafau, ed. *Tratado de dolor neuropático*. Editorial Médica Panamericana, S.A., Madrid 2007: 401-411.
322. 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 Memoirs, 1867.
323. Mitchell SW. *Injuries of nerves and their consequences*. London: Smith Elder; 1872.
324. Medical Research Council. The diagnosis and treatment of peripheral nerve injuries. *Med Res Coun Spec Rep* 1920; 54: 1-59.
325. Evans JA. Reflex sympathetic dystrophy. *Surg Gynecol Obstet* 1946; 82: 36-44.
326. Galer BS, Bruehl S, Harden RN. IASP diagnostic criteria for complex regional pain syndrome: a preliminary empirical validation study. *Clin J Pain* 1998; 14: 48-54.
327. Stanton-Hicks M, Janig W, Hassenbusch S, et al. Reflex sympathetic dystrophy: changing concepts and taxonomy. *Pain* 1995; 63: 127-133.
328. Galer BS, Schwartz L, Allen RJ. Síndromes de dolor regional complejo: tipo I (distrofia simpática refleja) y tipo II (causalgia). En: Loeser JD, Butler SH, Richard Chapman C, Turk DC, eds. *Bonica. Terapéutica del dolor* Vol. I, 3ª edición, McGraw-Hill Interamericana S.A., México 2003: 467-496.
329. Berry JD, Rowbotham MC, Petersen KL. Complex regional pain syndrome-like symptoms during herpes zoster. *Pain* 2004; 110: 8-9.

330. Harden RN, Bruehl S, Galer BS, et al. Complex regional pain syndrome: Are the IASP diagnostic criteria valid and sufficiently comprehensive? *Pain* 1999; 83: 211-221.
331. Hogan QH, Abram Se. Neural blockade for diagnosis and prognosis: a review. *Anesthesiology* 1997; 86: 216-241.
332. Raja SR. Nerve blocks in the evaluation of chronic pain: a plea for caution in their use and interpretation. *Anesthesiology* 1997; 86: 4-6.
333. Veldman PH, Reynen HM, Arntz IE, et al. Signs and symptoms of reflex sympathetic dystrophy: prospective study of 829 patients. *Lancet* 1993; 342: 1012-1016.
334. Allen G, Galer BS, Schwartz L. Epidemiological review of 134 patients with complex regional pain syndrome assessed in a chronic pain clinic. *Pain* 1999; 80: 539-544.
335. Veldman PJM, Goris RJA. Multiple reflex sympathetic dystrophy. Which patients are at risk for developing a recurrence of reflex sympathetic dystrophy in the same or another limb? *Pain* 1996; 64: 463-466.
336. Philip Pa, Philip M Monga TN. Reflex sympathetic dystrophy in central cord syndrome: case report and review of the literature. *Paraplegia* 1990; 28: 48-54.
337. Gellman H, Keenan MA, Stoneardy SE, et al. Reflex sympathetic dystrophy in brain-injured patients. *Pain* 1992; 51: 307-311.
338. Schwartzman RJ, Kerrigan J. The movement disorder of reflex sympathetic dystrophy. *Neurology* 1990; 40: 57-61.
339. Howard SA, Hawthorne KB, Jackson WT. Reflex sympathetic dystrophy and cigarette smoking. *J Hand Surg Am* 1988; 13A: 470-472.
340. Pawelka S, Fialka V, Ernst E. Reflex sympathetic dystrophy and cigarette smoking. *J Hand Surg Am* 1993; 18A: 168-169.
341. Mailis A, Wade J. Profile of Caucasian women with possible genetic predisposition to reflex sympathetic dystrophy: a pilot study. *Clin J Pain* 1994; 10: 210-217.

342. Pak TJ, Martin GM, Magness JL, et al. Reflex sympathetic dystrophy: a review of 140 cases. *Minn Med* 1970; 53: 507-512.
343. Bruehl S, Husfeldt B, Lubenow TR, et al. Psychological differences between reflex sympathetic dystrophy and non-RSD chronic pain patients. *Pain* 1996; 67: 107-114.
344. DeGood DE, Cundiff GW, Adams LE, et al. A psychosocial and behavioral comparison of RSD, low back pain, and headache patients. *Pain* 1993; 54: 317-322.
345. Woolf CJ, Doubell TP. The pathophysiology of chronic pain-increased sensitivity to low threshold A-fibre inputs. *Curr Opin Neurobiol* 1994; 4: 525-534.
346. Oyen WJG, Arntz IE, Claessens AMJ, et al. Reflex sympathetic dystrophy of the hand: an excessive inflammatory response? *Pain* 1993; 54: 151-156.
347. Heerschap A, Hollander JA, Reynen H, et al. Metabolic changes in reflex sympathetic dystrophy: a ³¹P NMR spectroscopy study. *Muscle Nerve* 1993; 16: 367-373.
348. de Mos M, Huygen FJPM, Stricker BHCh, Dieleman JP, Sturkenboom MCJM. The association between ACE inhibitors and the complex regional pain syndrome: suggestions for a neuro-inflammatory pathogenesis of CRPS. *Pain* 2009; 142: 218-224.
349. Birklein F. Complex regional pain syndrome: a loss of inhibition?. *Pain* 2009; 142: 177-178.
350. Galer BS, Butler S, Jensen M. Case reports and hypothesis: a neglect-like syndrome may be responsible for the motor disturbance in reflex sympathetic dystrophy. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10: 385-392.
351. Campbell JN, Meyer RA, Raja SN. Is nociceptor activation by alpha-1 adrenoreceptors the culprit in sympathetically maintained pain? *Am Pain Soc J* 1992; 1: 3-11.

352. Arnold JMO, Teasell RW, MacLeod AP, et al. Increased venous alpha-adrenoreceptor responsiveness in patients with reflex sympathetic dystrophy. *Ann Intern Med* 1993; 118: 619-621.
353. Hannington-Kiff JG. Does failed natural opioide modulation in regional sympathetic ganglia cause reflex sympathetic dystrophy? *Lancet* 1991; 338: 1125-1127.
354. Livingston WK. *Pain Mechanisms*. New York: Macmillan, 1943.
355. Rashiq S, Galer BS. Myofascial dysfunction in complex regional pain syndrome. *Clin J Pain* 1999; 15: 151-153.
356. Schott GD. Mechanisms of causalgia and related clinical conditions: the role of the central and of the sympathetic nervous systems. *Brain* 1986; 109: 717-738.
357. Grande LA, Loeser JD, Ozuna J, et al. Complex regional pain syndrome as a stress response. *Pain* 2004; 110: 495-498.
358. Payne R. Reflex sympathetic dystrophy syndrome: diagnosis and treatment. In: Fields HL, ed. *Pain syndromes in neurology*. London: Butterworths, 1990: 107-129.
359. Galer BS, Jensen M. Development and preliminary validation of a pain measure specific to neuropathic pain: the neuropathic pain scale. *Neurology* 1997; 48: 332-339.
360. Raja SN. Motor dysfunction in CRPS and its treatment. *Pain* 2009; 143: 3-4.
361. Sullivan MJL, Lynch ME, Clark AJ. Dimensions of catastrophic thinking associated with pain experience and disability in patients with neuropathic pain conditions. *Pain* 2005; 113: 310-315.
362. Devor M, Zalkind V. Reversible analgesia, atonia, and loss of consciousness on bilateral intracerebral microinjection of pentobarbital. *Pain* 2001; 94: 101-112.
363. Ossipov MH, Lai J, Porreca F. Mecanismos de dolor neuropático experimental: integración a partir de modelos animales. En: McMahon SB, Koltzenburg M, eds. *Wall y Melzack Tratado del Dolor*. 5ª edición, Elsevier España S.A., Madrid, España 2007: 953-970.

364. Dickenson AH, Bee LA. Neurobiological mechanisms of neuropathic pain and its treatment. In: Castro-Lopes J, Raja S, Schmelz M, eds. *Pain 2008 - An Updated Review. Refresher Course Syllabus*. IASP Press, Seattle, USA, 2008: 277- 286.
365. Nicholson B. Gabapentin use in neuropathic pain syndromes. *Acta Neurol Scand* 2000; 101: 359-371.
366. Castro-Lopes J.M. Fisiopatología del dolor neuropático. En: J. Serra Catafau, ed. *Tratado de dolor neuropático*. Editorial Médica Panamericana, S.A., Madrid 2007: 115-127.
367. McLachlan EM, Janing W, Devor M, Michaelis M. Peripheral nerve injury triggers noradrenergic sprouting within dorsal root ganglia. *Nature* 1993; 363: 543-546.
368. Tanabe M, Nagatani Y, Saitoh K, Takasu K, Ono H. Pharmacological assessments of nitric oxide synthase isoforms and downstream diversity of NO signaling in the maintenance of thermal and mechanical hypersensitivity after peripheral nerve injury in mice. *Neuropharmacology* 2009; 56: 702-708.
369. Mabuchi T, Matsumura S, Okuda-Ashitaka E, Kitano T, Kojima H, Nagano T, et al. Attenuation of neuropathic pain by the nociceptin/orphanin FQ antagonist JTC-801 is mediated by inhibition of nitric oxide production. *Eur J Neurosci* 2003; 17: 1384-1392.
370. Sasaki A, Mabuchi T, Serizawa K, Takasaki I, Andoh T, Shiraki K et al. Different roles of nitric oxide synthase-1 and -2 between herpetic and postherpetic allodynia in mice. *Neuroscience* 2007; 150: 459-466.
371. Takasu K, Honda M, Ono H, Tanabe M. Spinal α_2 -adrenergic and muscarinic receptors and the NO release cascade mediate supraspinally produced effectiveness of gabapentin at decreasing mechanical hypersensitivity in mice after partial nerve injury. *Br J Pharmacol* 2006; 148: 233-244.
372. Cheng JK, Chiou LC. Mechanisms of the antinociceptive action of gabapentin. *J Pharmacol Sci* 2006; 100: 471-486.

373. Shimoyama N, Shimoyama M, Davis AM, Inturrisi CE, Elliott KJ. Spinal gabapentin is antinociceptive in the rat formalin test. *Neurosci Lett* 1997; 222: 65-67.
374. Yoon MH, Yaksh TL. The effect of intrathecal gabapentin on pain behavior and hemodynamics on the formalin test in the rat. *Anesth Analg* 1999; 89: 434-439.
375. Carlton SM, Zhou S. Attenuation of formalin-induced nociceptive behaviors following local peripheral injection of gabapentin. *Pain* 1998; 76: 201-207.
376. Urban MO, Ren K, Park KT, Campbell B, Anker N, Stearns B, et al. Comparison of the antinociceptive profiles of gabapentin and 3-methylgabapentin in rat models of acute and persistent pain: implications for mechanism of action. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 313: 1209-1216.
377. Field MJ, Oles RJ, Lewis AS, McCleary S, Hughes J, Singh L. Gabapentin (neurontin) and S-(+)-3-isobutylgaba represent a novel class of selective antihyperalgesic agents. *Br J Pharmacol* 1997; 121: 1513-1522.
378. Meller ST, Pechman PS, Gebhart GF, Maves TJ. Nitric oxide mediates the thermal hyperalgesia produced in a model of neuropathic pain in the rat. *Neuroscience* 1992; 50: 7-10.
379. Meller ST, Gebhart GF. Spinal mediators of hyperalgesia. *Drugs* 1994; 47: 10-20.
380. Coderre TJ, Kumar N, Lefebvre CD, Yu JS. Evidence that gabapentin reduces neuropathic pain by inhibiting the spinal release of glutamate. *J Neurochem* 2005; 94:1131-1139.
381. De la O-Arciniega M, Díaz-Reval MI, Cortés-Arroyo AR, Domínguez-Ramírez AM, López-Muñoz FJ. Anti-nociceptive synergism of morphine and gabapentin in neuropathic pain induced by chronic constriction injury. *Pharmacol Biochem Behav* 2009; 92: 457-464.
382. Nakazato-Imasato E, Kurebayashi Y. Pharmacological characteristics of the hind paw weight bearing difference induced by chronic constriction injury of the sciatic nerve in rats. *Life Sci* 2009; 84: 622-626.

383. Roeska K, Doods H, Arndt K, Treede RD, Ceci A. Anxiety-like behaviour in rats with mononeuropathy is reduced by the analgesic drugs morphine and gabapentin. *Pain* 2008; 139: 349-357.
- 384.Coderre TJ, Kumar N, Lefebvre CD, Yu JS. A comparison of the glutamate release inhibition and anti-allodynic effects of gabapentin, lamotrigine, and riluzole in a model of neuropathic pain. *J Neurochem* 2007; 100: 1289-1299.
385. Joshi SK, Hernandez G, Mikusa JP, Zhu CZ, Zhong C, Salyers A, Wismer CT, et al. Comparison of antinociceptive actions of standard analgesics in attenuating capsaicin and nerve-injury-induced mechanical hypersensitivity. *Neuroscience* 2006; 143: 587-596.
386. Walczak JS, Beaulieu P. Comparison of three models of neuropathic pain in mice using a new method to assess cold allodynia: the double plate technique. *Neurosci Lett* 2006; 399: 240-244.
387. De Vry J, Kuhl E, Franken-Kunkel P, Eckel G. Pharmacological characterization of the chronic constriction injury model of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol* 2004; 491: 137-148.
388. Kanai A, Sarantopoulos C, McCallum JB, Hogan Q. Painful neuropathy alters the effect of gabapentin on sensory neuron excitability in rats. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 507-512.
389. Field MJ, Gonzalez MI, Tallarida RJ, Singh L. Gabapentin and the neurokinin(1) receptor antagonist CI-1021 act synergistically in two rat models of neuropathic pain. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 303: 703-705.
390. Sarantopoulos C, McCallum B, Kwok WM, Hogan Q. Gabapentin decreases membrane calcium currents in injured as well as in control mammalian primary afferent neurons. *Reg Anesth Pain Med* 2002; 27: 47-57.
391. Hunter JC, Gogas KR, Hedley LR, Jacobson LO, Kassotakis L, Thompson J, et al. The effect of novel anti-epileptic drugs in rat experimental models of acute and chronic pain. *Eur J Pharmacol* 1997; 324: 153-160.

392. Hwang JH, Yaksh TL. Effect of subarachnoid gabapentin on tactile-evoked allodynia in a surgically induced neuropathic pain model in the rat. *Reg Anesth* 1997; 22: 249-256.
393. Patel S, Naeem S, Kesingland A, Froestl W, Capogna M, Urban L, et al. The effects of GABA_B agonists and gabapentin on mechanical hyperalgesia in models of neuropathic and inflammatory pain in rat. *Pain* 2001; 90: 217-226.
394. Field MJ, McCleary S, Hughes J, Singh L. Gabapentin and pregabalin, but not morphine and amitriptyline, block both static and dynamic components of mechanical allodynia induced by streptozocin in the rat. *Pain* 1999; 80: 391-398.
395. Chen SR, Pan HL. Effect of systemic and intrathecal gabapentin on allodynia in a new rat model of postherpetic neuralgia. *Brain Res* 2005; 1042: 108-113.
396. Christensen D, Gautron M, Guilbaud G, Kayser V. Effect of gabapentin and lamotrigine on mechanical allodyni-like behaviour in a rat model of trigeminal neuropathic pain. *Pain* 2001; 93: 147-153.
397. Field MJ, Holloman EF, McCleary S, Hughes J, Singh L. Evaluation of gabapentin and S-(+)-3-isobutylgaba in a rat model of postoperative pain. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 282: 1242-1246.
398. Cheng JK, Pan HL, Eisenach JC. Antiallodynic effect of intrathecal gabapentin and its interaction with clonidine in a rat model of postoperative pain. *Anesthesiology* 2000; 92: 1126-1131.
399. Kroin JS, Buvanendran A, Cochran E, Tuman KJ. Characterization of pain and pharmacologic responses in an animal model of lumbar adhesive arachnoiditis. *Spine* 2005; 30: 1828-1831.
400. Jordá M. *Efectos de la administración precoz de gabapentina en el dolor de miembro fantasma postamputación*. Tesis Doctoral dirigida por Barberá JV y Fenollosa P. Universidad de Valencia, Facultad de Medicina y Odontología, Departamento de Cirugía, Valencia 2004: 1-166.
401. Gabay E, Tal M. Pain behavior and nerve electrophysiology in the CCI model of neuropathic pain. *Pain* 2004; 110: 354-360.

402. Roza C, Lopez-García JA. Retigabine, the specific KCNQ channel opener, blocks ectopic discharges in axotomized sensory fibres. *Pain* 2008; 138: 537-545.
403. Moro MA, Cárdenas A, Hurtado O. Aspectos moleculares de la interacción de los fármacos con sus dianas farmacológicas. En: Lorenzo P, Moreno A, Leza JC, Lizasoain I, Moro MA, eds. *Velázquez Farmacología Básica y Clínica* 17^a edición, Médica Panamericana, Madrid 2004: 75-98.
404. Cao YQ. Voltage-gated calcium channels and pain. *Pain* 2006; 126: 5-9.
405. Lanneau C, Green A, Hirst WD, Wise A, Brown JT, Donnier E, et al. Gabapentin is not a GABA_B receptor agonist. *Neuropharmacology* 2001; 41: 965-975.
406. Tanabe M, Takasu K, Takeuchi Y, Ono H. Pain relief by gabapentin and pregabalin via supraspinal mechanisms after peripheral nerve injury. *J Neurosci Res* 2008; 86: 3258-3264.
407. Taylor CP, Garrido R. Immunostaining of rat brain, spinal cord, sensory neurons and skeletal muscle for calcium channel alpha2-delta ($\alpha_2\text{-}\delta$) type 1 protein. *Neuroscience* 2008; 155: 510-521.
408. Price DD. Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science* 2000; 288: 1769-1772.
409. Park S, Ahn ES, Han DW, Lee JH, Min KT, Kim H, et al. Pregabalin and gabapentin inhibit substance P-induced NF-kappaB activation in neuroblastoma and glioma cells. *J Cell Biochem* 2008; 105: 414-423.
410. Kaneko M, Mestre C, Snachez EH, Hammond DL. Intrathecally administered gabapentin inhibits formalin-evoked nociception and the expression of Fos-like immunoreactivity in the spinal cord of the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 292: 743-751.
411. Wamil AW, McLean MJ. Limitation by gabapentin of high frequency action potential firing by mouse central neurons in cell culture. *Epilepsy Res* 1994; 17: 1-11.

412. Pan HL, Eisenach JC, Chen SR. Gabapentin suppresses ectopic nerve discharges and reverses allodynia in neuropathic rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 288: 1026-1030.
413. Yang RH, Xing JL, Duan JH, Hu SJ. Effects of gabapentin on spontaneous discharges and subthreshold membrane potential oscillation of type A neurons in injured DGR. *Pain* 2005; 116: 187-193.
414. Takeuchi Y, Takasu K, Honda M, Ono H, Tanabe M. Neurochemical evidence that supraspinally administered gabapentin activates the descending noradrenergic system after peripheral nerve injury. *Eur J Pharmacol* 2007; 556: 69-74.
415. Iannetti GD, Zambreanu L, Wise RG, Buchanan TJ, Huggins JP, Smart TS, et al. Pharmacological modulation of pain-related brain activity during normal and central sensitization states in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 18195-18200.
416. Tanabe M, Takasu K, Kayusa N, Shimizu S, Honda M, Ono H. Role of descending noradrenergic system and spinal α_2 -adrenergic receptors in the effects of gabapentin on thermal and mechanical nociception after partial nerve injury in the mouse. *Br J Pharmacol* 2005; 144: 703-714.
417. Suzuki R, Rahman W, Rygh LJ, Webber M, Hunt SP, Dickenson AH. Spinal-supraspinal serotonergic circuits regulating neuropathic pain and its treatment with gabapentin. *Pain* 2005; 117: 292-303.
418. Kwak KH, Han CG, Lee SH, Jeon Y, Park SS, Kim SO et al. Reactive oxygen species in rats with chronic post-ischemia pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; 53: 648-656.
419. Tan EC, Bahrami S, Kozlov AV, Kurvers HA, Ter Laak HJ, Nohl H, et al. The oxidative response in the chronic constriction injury model of neuropathic pain. *J Surg Res* 2009; 152: 84-88.
420. Mao YF, Yan N, Xu H, Sun JH, Xiong YC, Deng XM. Edavarone, a free radical scavenger, is effective on neuropathic pain in rats. *Brain Res* 2009; 1248: 68-75.

421. Keeble JE, Bodkin JV, Liang L, Wodarski R, Davies M, Fernandes ES, et al. Hydrogen peroxide is a novel mediator of inflammatory hyperalgesia, acting via transient receptor potential vanilloid 1-dependent and independent mechanisms. *Pain* 2009; 141: 135-142.
422. Fridovich I. Superoxide anion radical ($O_2^{\cdot-}$), superoxide dismutases, and related matters. *J. Biol. Chem* 1997; 272: 18515-18517.
423. Traystman RJ, Kirsch JR, Koehler RC. Oxygen radical mechanisms of brain injury following ischemia and reperfusion. *J Appl Physiol* 1991; 71: 1185-1195.
424. Reiter RJ, Tan DX, Burkhardt S. Reactive oxygen and nitrogen species and cellular and organismal decline: amelioration with melatonin. *Mech Ageing Dev* 2002; 123: 1007-1019.
425. Wang ZQ, Porreca F, Cuzzocrea S, Galen K, Lightfoot R, Masini E, et al. A newly identified role for superoxide in inflammatory pain. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 309: 869-878.
426. Fici GJ, Althaus JS, Hall ED, von Voigtlander PF. Protective effects of tirilazad methylate in a cellular model of peroxynitrite toxicity. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1996; 91: 357-371.
427. Basile S, Khalil Z, Helme RD. Skin vascular reactivity to the neuropeptide substance P in rats with peripheral mononeuropathy. *Pain* 1993; 52: 217-222.
428. Viana F. Fisiología de la transducción sensorial. En: J. Serra Catafau, ed. *Tratado de dolor neuropático*. Editorial Médica Panamericana, S.A., Madrid 2007: 41-50.
429. Bennett G, al-Rashed S, Hoult JR, Brain SD. Nerve growth factor induced hyperalgesia in the rat hind paw is dependent on circulating neutrophils. *Pain* 1998; 77: 315-322.
430. Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. The capsaicine receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 1997; 389: 816-824.

431. Tominaga M, Caterina MJ. Thermosensation and pain. *J Neurobiol* 2004; 61: 3-12.
432. Khattab MM. TEMPOL, a membrane-permeable radical scavenger, attenuates peroxynitrite- and superoxide anion-enhanced carrageenan-induced paw edema and hyperalgesia: a key role for superoxide anion. *Eur J Pharmacol* 2006; 548: 167-173.
433. Schwartz ES, Kim HY, Wang J, Lee I, Klann E, Chung JM, Chung K. Persistent pain is dependent on spinal mitochondrial antioxidant levels. *J Neurosci* 2009; 29: 159-168.
434. Lee I, Kim HK, Kim JH, Chung K, Chung JM. The role of reactive oxygen species in capsaicin-induced mechanical hyperalgesia and in the activities of dorsal horn neurons. *Pain* 2007; 133: 9-17.
435. Kim HY, Chung JM, Chung K. Increased production of mitochondrial superoxide in the spinal cord induces pain behaviors in mice: the effect of mitochondrial electron transport complex inhibitors. *Neurosci Lett* 2008; 447: 87-91.