



**Institut Guttmann- Hospital de Neurorehabilitació
Universitat Autònoma de Barcelona
Màster Universitari de Neurorehabilitació**

**ABORDAJE TERAPÉUTICO DEL DOLOR NEUROPÁTICO EN PACIENTES CON LESIÓN
MEDULAR MEDIANTE LA APLICACIÓN DE LA TERAPIA DE OBSERVACIÓN DE
ACCIONES-PROPUESTA DE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

Alumna: PAULA BELTRAN NAVIDAD

Tutora: Dra. M^ª DOLORS SOLER

BADALONA, 2023

ABREVIATURAS.....	3
1. INTRODUCCIÓN AL CONCEPTO DE DOLOR.....	4
2. ANATOMÍA Y NEUROBIOLOGÍA DEL DOLOR	
2.1 NOCICEPTORES.....	5
2.2 FIBRAS AFERENTES PRIMARIAS.....	7
2.3 TRANSMISIÓN DEL DOLOR EN EL SNC.....	8
2.3.1 VÍAS ASCENDENTES.....	8
2.3.2 VÍAS DESCENDENTES.....	10
3. MODULACIÓN DEL DOLOR.....	11
4. TAXONOMÍA DEL DOLOR.....	12
5. DOLOR NEUROPÁTICO CENTRAL.....	12
6. FISIOPATOLOGÍA DEL DOLOR NEUROPÁTICO CENTRAL.....	14
7. DOLOR Y LESIÓN MEDULAR.....	19
8. DOLOR NEUROPÁTICO Y LESIÓN MEDULAR.....	17
9. COMORBILIDADES ASOCIADAS AL DOLOR NEUROPÁTICO.....	21
10. PRINCIPALES ESTRATEGIAS DIAGNÓSTICAS.....	22
11. TRATAMIENTOS MÁS HABITUALES PARA EL ABORDAJE TERAPÉUTICO DEL DOLOR NEUROPÁTICO	
11.1 TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS	25
11.2 TRATAMIENTOS NO FARMACOLÓGICOS.....	26
11.3 TERAPIAS PSICOLÓGICAS.....	26
11.4 TERAPIAS FISIOTERAPÉUTICAS.....	26
12. PROPUESTA DE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:	
12.1 JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PLANTEADO.....	27
12.2 CONTEXTUALIZANDO LA TERAPIA DE OBSERVACIÓN DE ACCIONES.....	27
12.3 FUNDAMENTOS NEUROFISIOLÓGICOS DE LA APLICACIÓN DE LA TERAPIA DE OBSERVACIÓN DE ACCIONES EN PACIENTES CON LM QUE PRESENTAN DOLOR NEUROPÁTICO DE LARGA EVOLUCIÓN.....	29
12.4 ETAPAS DEL PROCESO DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA.....	31
13. BIBLIOGRAFIA.....	38

ABREVIATURAS

IASP:	<i>Association for the study of pain</i>
SNC:	Sistema nervioso central
GDR:	Ganglios de las raíces dorsales
ME:	Médula espinal
TRP:	Canales de potencial transitorio de receptor
PA:	Potencial de acción
PRGC:	Péptido relacionado con el gen de la calcitonina
SN:	Sistema nervioso
NGF:	Factor de crecimiento nervioso
SNP:	Sistema nervioso periférico
SAL:	Sistema anterolateral
CI:	Corteza insular
CCA:	Corteza cingulada anterior
RMf:	Resonancia magnética funcional
PAG:	Sustancia gris periacueductal
RVM:	Área rostroventral medial medular
NR:	Núcleo del Rafe
Ach:	Acetilcolina
GABA:	Ácido gamma-aminobutírico
SNA:	Sistema nervioso autónomo
LM:	Lesión medular
vPMC:	Corteza premotora ventral
pIFG:	Parte posterior del giro frontal inferior
IPL:	Zona rostral del lóbulo parietal inferior
pSTS:	Sulcus posterosuperior temporal
TPDT:	Test de discriminación táctil entre dos puntos
S-LANSS:	<i>Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (self-complete)</i>
POMS-SF:	<i>Short Form of the Profile of Mood States</i>
BDI:	<i>Beck depression inventory</i>
TSK:	<i>The Tampa Scale for Kinesiophobia</i>
SF-36:	<i>36-item Short Form Survey</i>
rTMS:	Estimulación magnética transcraneal repetitiva
tDCS:	Estimulación transcraneal por corriente directa
ACV:	Accidente cerebrovascular
EM:	Esclerosis múltiple
VIH:	Virus de la inmunodeficiencia humana
ATP:	Adenosín trifosfato
NO:	Óxido nítrico
ABVD:	Actividades básicas de la vida diaria
RMN:	Resonancia magnética nuclear
TAC:	Tomografía axial computarizada
DN4:	<i>Douleur neuropathic 4 questionnaire</i>
NPQ:	<i>The neuropathic pain questionnaire</i>

1) INTRODUCCIÓN AL CONCEPTO DE DOLOR

La International Association for the Study of Pain (IASP) estableció en 2020 la nueva versión de la definición de dolor, que lo define como: “Una experiencia sensorial o emocional desagradable, asociada a una lesión tisular presente o potencial, o que se describe en términos de dicha lesión” (1). Esta definición difiere de la tradicionalmente aceptada que entendía el dolor como consecuencia de una lesión corporal, mientras que actualmente es sabido que hay pacientes que pueden experimentar dolor sin que exista daño tisular, así como que la intensidad del dolor experimentada por el paciente no guarda relación con la gravedad de la lesión, ya que el dolor es una experiencia subjetiva. Gracias a que las recientes investigaciones en el campo de la neurociencia aportan información relevante con relación a los mecanismos implicados en una experiencia de dolor, se está logrando actualizar y adecuar el concepto de dolor.

Cabe destacar el concepto de neuromatriz del dolor propuesto por Ronald Melzak, el mismo que junto a Patrik Wall desarrolló la teoría de la compuerta del dolor. No obstante, a medida que se profundizaba en la comprensión de la fisiología y fisiopatología, se pudo comprobar que dicha teoría no explicaba de manera satisfactoria la complejidad de la experiencia dolorosa. La teoría de la neuromatriz viene a definir el dolor como una experiencia multidimensional basada en la existencia de circuitos formados por diversas estructuras neurales superiores cuya función genera una neurofirma o patrón de actividad neuronal característico de cada individuo (2). En consecuencia, para cada persona la conformación de su neuromatriz definirá los rasgos de su vivencia sensorial (2,3). Si partimos de la idea de que la neuromatriz implica la existencia de un circuito originalmente predeterminado por factores genéticos y biológicos propios de cada individuo, pero susceptible de ser modificado por la experiencia, se expande la aceptación del dolor como un fenómeno dinámico, resultado de la interacción de un substrato genético-biológico y estímulos externos de intensidad y naturaleza variable. Gracias a las experiencias que tenemos a lo largo de nuestra vida, se crean memorias de situaciones peligrosas relacionadas con dolor y sufrimiento que nos mantienen en alerta y también forman parte de esta neuromatriz del dolor.

Recientes estudios en neuroimagen cerebral han observado que en la experiencia del dolor intervienen otras estructuras cerebrales (ganglios basales, cerebelo, amígdala, hipocampo y áreas de la corteza parietal y temporal), que participan en otras funciones no relacionadas propiamente con el procesamiento del estímulo nociceptivo como son las funciones de percepción, motoras, cognitivas y emocionales entre otras. Estas estructuras podrían activarse dependiendo del conjunto de circunstancias particulares de cada individuo (cognición, estado de ánimo, tipos de lesión, contexto, etc. ...), influyendo en la percepción del dolor. El concepto novedoso de la neuromatriz del dolor presenta un rasgo de gran importancia, ya que considera la participación de estructuras del sistema nervioso central (SNC), algunas de las cuales se desconocía su participación en la nocicepción, como piezas fundamentales en este proceso. Por lo que, desde el punto de vista estructural, la neuromatriz incluye el sistema espinotalámico, la corteza prefrontal, la corteza cingulada anterior y posterior, la corteza insular, la corteza somatosensorial primaria y secundaria, el hipocampo, la amígdala, el hipotálamo, el locus coeruleus, los núcleos del rafe y la sustancia gris periacueductal (4).

Por tanto, el dolor está conformado por varios componentes (5,6):

- Componente sensorial-discriminativo: relacionado con las cualidades sensoriales del dolor como son la localización, la calidad, la intensidad y su característica espaciotemporal.
- Componente cognitivo-evaluativo: analiza e interpreta el dolor en función de lo que se está sintiendo y lo que puede ocurrir.
- Componente afectivo-emocional: por el que la sensación dolorosa se acompaña de ansiedad, depresión, miedo, angustia... Respuestas relacionadas con experiencias dolorosas previas, con la personalidad del individuo y con factores socioculturales.

La nocicepción se entiende como el conjunto de respuestas que el organismo genera cuando se detecta una situación potencialmente lesiva, sea esta real o simplemente potencial, y consta de cuatro fases (4,7):

- 1) La transducción es el proceso por el cual el estímulo nociceptivo se convierte en un potencial de acción en el receptor sensorial. O lo que es lo mismo, el proceso de conversión de la energía de un estímulo en una señal eléctrica. Las neuronas codifican información mediante señales eléctricas que resultan de los cambios producidos en el potencial de reposo de la membrana (7).
- 2) La transmisión es la propagación del potencial de acción a lo largo del sistema nervioso, desde el receptor periférico hacia la médula y estructuras supraespinales.
- 3) La percepción es el fenómeno por el cual la señal nociceptiva es procesada a nivel cortical y se transforma en la sensación del dolor.
- 4) La modulación es la respuesta elaborada por el sistema nervioso y permite una amplificación o disminución de la señal nociceptiva en función de las circunstancias concretas.

El organismo está en constante adaptación a los cambios que se producen en los medios internos y externos. En la fase aferente del proceso, la información de dichos cambios es transmitida por las aferencias sensitivas primarias somatosensoriales al SNC para su integración. El SNC genera respuestas eferentes reflejas motoras, bioquímicas, neuroendocrinas y conductuales adaptativas, cuyo fin último es el mantenimiento del equilibrio homeostático y favorecer la supervivencia.

2) ANATOMÍA Y NEUROBIOLOGÍA DEL DOLOR

2.1 NOCICEPTORES

Las terminaciones de las células nerviosas que inician el proceso de transmisión del dolor agudo se denominan nociceptores. Los nociceptores son células especializadas en la transducción de un estímulo nocivo, ya que sirviéndose de una señal bioeléctrica son capaces de advertir al organismo de la existencia de un daño. Estas neuronas sensoriales primarias están especializadas en detectar estímulos intensos y representan, por tanto, la primera línea de

defensa contra cualquier *input* procedente del medio que nos rodea que resulte amenazante o dañino (4). Para que se pueda producir este mecanismo, los nociceptores tienen un alto umbral de excitación y normalmente responden solo ante estímulos lo suficientemente intensos (7,8).

Al igual que otros receptores cutáneos y subcutáneos, los nociceptores transducen distintos estímulos en potenciales del receptor (cambio de potencial o carga iónica entre el interior y exterior celular de la membrana de la célula excitada), que a su vez desencadenan potenciales de acción que son señales eléctricas que se propagan a través de los axones. Estos potenciales de acción son los responsables de la transmisión de información dentro del sistema nervioso (SN) (4,7).

Los nociceptores, al igual que otros receptores somatosensitivos, tienen su soma (cuerpo celular con núcleo y citoplasma) en los ganglios de las raíces dorsales (GRD) que envían una prolongación axónica a la periferia y la otra a la médula espinal o el tronco del encéfalo. Están en estrecha relación con los ganglios del grupo vertebral o tronco simpático, la cual cosa tiene especial relevancia en el caso de la sintomatología asociada a cuadros de dolor crónico.

Los componentes de los nociceptores incluyen un terminal periférico que transduce estímulos externos nocivos, un axón que conduce los potenciales de acción desde la periferia hasta el SNC, un cuerpo celular ubicado en los GRD y una terminal central donde la información es transferida a las neuronas de segundo orden situadas en la médula espinal (ME). El proceso de transducción se realiza mediante canales iónicos transductores de alto umbral, los cuales despolarizan el terminal periférico activando los canales de sodio dependientes de voltaje y permitiendo la entrada de sodio al medio intracelular.

El proceso de transmisión ocurre en respuesta al flujo hacia el interior del terminal central de calcio liberando glutamato, así como otros moduladores sinápticos que actuarán inhibiendo o estimulando la transmisión del impulso nervioso (3).

Los canales del potencial transitorio de receptor (TRP) parece ser que tienen un papel clave en la generación de potenciales de acción (PA) en las fibras nociceptivas. Los TRP son similares a los canales de potasio dependientes de voltaje, ya que en reposo estos canales se encuentran cerrados, mientras que cuando se abren permiten la entrada de sodio y calcio permitiendo la generación de los PA (7,8).

Por lo que respecta a los canales de calcio, estos son los principales responsables de mantener la propagación de la señal en la sinapsis medular a nivel central al permitir la liberación de glutamato, aspartato, péptido relacionado con el gen de la calcitonina (PRGC) y sustancia P. Estos mediadores interactúan con receptores del terminal postsináptico y mantienen la cadena de transmisión del impulso. Los receptores ácido gamma-aminobutírico (GABA), opioides y cannabinoides, localizados en el terminal central, modulan la transmisión de la señal nociceptiva inhibiéndola. También participan en la nocicepción numerosos mensajeros moleculares intra y extracelulares, como son los llamados mediadores inflamatorios. En el lugar de la lesión, se secretan ciertas sustancias químicas con la finalidad de estimular a los nociceptores. Algunas de estas sustancias son: neurotransmisores (serotonina), lípidos (prostaglandinas), péptidos (bradiquinina) y neurotrofinas, proteínas específicas del SN, como el factor de crecimiento nervioso (NGF) (4,7).

2.2 FIBRAS AFERENTES PRIMARIAS

La forma más común a la hora de clasificar las neuronas sensitivas primarias se basa en la velocidad de conducción de sus axones periféricos, relacionados directamente con el diámetro del axón, y si el axón es mielínico o no. Si nos basamos en la distribución de estas velocidades de conducción periférica, las neuronas sensitivas primarias se clasifican comúnmente en diferentes grupos: A α / β , A δ y C (4,6,7).

- Las fibras A mielinizadas de las neuronas de los GRD de tamaño mediano son mecanorreceptores de umbral bajo que median las sensaciones de tacto, presión y vibración (estímulos mecánicos inocuos). Las fibras mecanorreceptoras de bajo umbral entran en la médula espinal y se ramifican en ramas principales ascendentes y descendentes que viajan por las columnas dorsales. Derivadas de estas ramas principales nacen fibras colaterales, que finalizan en ramas que se encuentran en una zona que abarca de la lámina II de Rexed a la V (4,7). Las láminas de Rexed (I-X) suponen una clasificación de la estructura de la ME basada en las características anatomofisiológicas de las neuronas en diferentes regiones de la sustancia gris de la ME descritas por Rexed en 1952.
- Las fibras A mielinizadas delgadas (A δ) y las fibras C amielínicas delgadas de las neuronas pequeñas de los GRD median el dolor ante estímulos térmicos (frío/calor) y puntiformes. Estas fibras A y C terminan en las láminas I, II y V de Rexed (4,7).

Los axones nociceptivos periféricos culminan en terminaciones libres no especializadas. Por convención, se categoriza a los nociceptores según las propiedades de los axones asociados a ellos. Los axones asociados a los nociceptores conducen de forma relativamente lenta y son sólo ligeramente mielínicos o, lo que es más común, amielínicos. En consecuencia, los axones que transmiten información acerca del dolor se relacionan con en el grupo A δ de axones amielínicos, que conducen a alrededor de 20 m/s o en el grupo de fibras C de axones amielínicos, que conducen a velocidades en general inferiores a 2m/s. Por lo tanto, podemos afirmar que estos dos tipos de fibras nerviosas son las encargadas de transmitir estímulos nerviosos, ya que diversos estudios han demostrado que los axones de conducción rápida (A α y A β) que regulan la sensación somatosensitiva no participan en la transmisión del dolor (4,6,7).

En general, los nociceptores A δ de conducción rápida responden a los estímulos mecánicos peligrosamente intensos o a los estímulos mecanotérmicos. Cuando se eleva la intensidad del estímulo hasta un nivel que activa un subgrupo de fibras A δ , se comunica una sensación de hormigueo o, si la estimulación es de intensidad suficiente, una sensación de dolor agudo. Si se incrementa aún más la intensidad del estímulo de modo que entren en juego los axones de las fibras C de conducción lenta y diámetro pequeño, se experimenta una sensación de dolor más sordo y duradero.

Los nociceptores reaccionan a estímulos nocivos capaces de causar daño tisular. Estos están formados por terminaciones nerviosas cutáneas libres, que responden a tres tipos principales:

los nociceptores mecanosensibles A δ , los mecanotérmicos A δ , y los nociceptores polimodales, estos últimos asociados específicamente con fibras C (4).

2.3 TRANSMISIÓN DEL DOLOR EN EL SNC

2.3.1 VÍAS ASCENDENTES

Como se ha comentado anteriormente, el proceso de transmisión del dolor agudo da comienzo en las terminaciones de las neuronas nociceptoras. Esta información captada por los nociceptores se transmite hasta la ME, donde se realizan las sinapsis con las neuronas de segundo orden situadas en el asta dorsal. Los componentes neurales que forman el asta dorsal de la ME incluyen los terminales centrales de neuronas sensitivas primarias, que llevan información procedente de la periferia, incluyendo información nociceptiva, neuronas intrínsecas de la propia asta dorsal, interneuronas y múltiples axones que conducen información hacia (*outputs*) o procedente (*inputs*) del cerebro y tronco encefálico. Principalmente, la transmisión del dolor depende del equilibrio entre las influencias excitatorias e inhibitorias que actúan en los circuitos neuronales del sistema somatosensorial (4,9).

Una vez la información procedente del sistema nervioso periférico (SNP) asciende hacia la ME, las neuronas de primer orden entran en la misma a través de las raíces dorsales de los nervios raquídeos. Estas fibras alcanzan la ME y se ramifican en ascendentes, descendentes y colaterales formando el tracto dorsolateral de Lissauer (7,9). Los axones del tracto de Lissauer ascienden y descienden por uno o dos segmentos medulares antes de penetrar en la sustancia gris de la ME. Una vez aquí, los axones se ramifican y entran en contacto con las neuronas de segundo orden de las láminas de Rexed I, II y V. Principalmente, las fibras C terminan en la lámina I y II, mientras que las fibras A δ terminan en la lámina I y V.

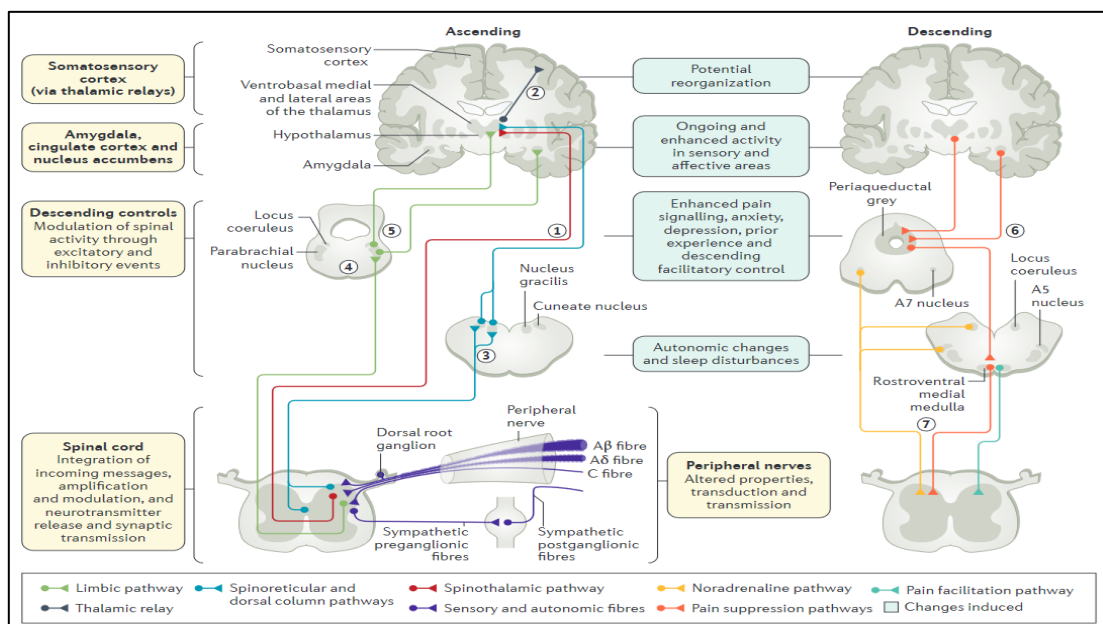
Las fibras de segundo orden situadas en las láminas I y V de Rexed en la ME decusan para formar las vías nociceptivas ascendentes que transmiten información hacia el tálamo alcanzando la corteza somatosensorial a través del tracto espinotalámico (4,9). El tracto espinotalámico o sistema anterolateral (SAL) proporciona información de la intensidad y de la localización del estímulo nocivo.

El SAL es un haz compuesto por fibras espinotalámicas, espinomesencefálicas, espinoreticulares, espinohipotálamicas y espinobulbares. Las fibras espinotalámicas conducen información sensorial hacia el complejo ventrobasiar del tálamo (núcleos ventral-posterolateral y ventral-posteromedial) y forman parte de las vías ascendentes. Al núcleo ventral posterolateral llega la información nociceptiva específica de todo el cuerpo, excepto de la cabeza y cuello, que es conducida por fibras aferentes el nervio trigémino hasta el núcleo ventral posteromedial del tálamo (10).

Respecto al tracto espinotalámico lateral, al ascender desde la ME hacia el tálamo, la mayoría de sus fibras lo hacen por el lado contralateral al estímulo, mientras que el resto ascienden ipsilateralmente. Por lo que respecta al haz espinoreticulotalámico, los axones que lo componen, a diferencia del haz espinotalámico, no cruzan la línea media antes de ascender a centros superiores. El haz espinoreticulotalámico hace sinapsis con diferentes estructuras del

neuroeje como los núcleos de la formación reticular, a diferentes niveles: bulbo, protuberancia, zona mesencefálica, con la sustancia gris periacueductal y de ahí hacia el tálamo; a este haz se le atribuye mayor importancia con relación al componente afectivo del dolor. El haz espinomesencefálico parte del asta posterior ME, cruza la línea media igual que el espinotalámico y asciende hasta la formación reticular del mesencéfalo y a la sustancia gris periacueductal. Por su parte, el haz espinohipotálamico parte también del asta posterior de la ME y viaja hacia centros de control vegetativo. Este haz guarda relación con la activación de respuestas neuroendocrinas y cardiovasculares (10,11).

Todas estas vías ascendentes que conforman el SAL ascienden hasta llegar al tálamo, donde inician su recorrido las neuronas de tercer orden. Así como, a la corteza insular (CI), a la corteza somatosensorial primaria y secundaria y a la corteza cingulada anterior (CCA) (4,10,11).

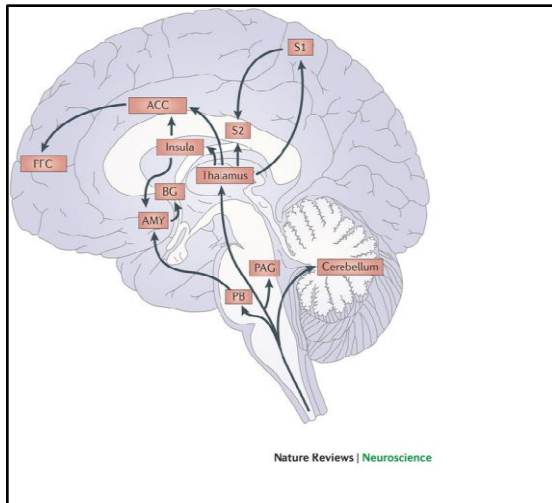


(12)

La información dolorosa y parte del tacto epicrítico también se transmiten a través del fascículo espinocervicotalámico. Este fascículo nace de las láminas III a VIII y asciende por la parte posterior del cordón lateral para culminar en el núcleo cervical lateral entre los niveles C1 y C3 (21). Este fascículo se encarga de los estímulos nociceptivos cutáneos procedentes de diferentes áreas corporales ubicadas fundamentalmente en la línea media del cuerpo. Des del núcleo cervical lateral surgirá el axón que decusará a la hemimédula contralateral formando parte del lemnisco medial, para culminar en la tercera neurona situada en el núcleo ventral posterolateral del tálamo (11).

La información nociceptiva es conducida también a núcleos talámicos de la línea media y a diferentes regiones de la formación reticular, desde donde se proyecta de forma más difusa a diversas estructuras del sistema límbico y a determinadas zonas de la corteza frontal y parietal. Estas regiones constituyen la base morfofuncional donde se organiza el componente afectivo-desagradable de la respuesta dolorosa (10,11).

Para conocer mejor la red de estructuras involucradas en la nocicepción se han realizado estudios de imágenes del cerebro en los que se ha obtenido información relevante mediante diversas técnicas como PET, SPECT o resonancia magnética funcional (RMf). Aunque existen diferencias en los patrones de activación entre los estudios, ha surgido una red constante cortical y subcortical que incluye áreas sensitivas, límbicas, asociativas y motoras. Las regiones más habitualmente activadas son las que se muestran en la siguiente imagen:



- Corteza cingulada anterior (ACC)
- Corteza somatosensorial primaria (S1)
- Corteza somatosensorial secundaria (S2)
- Ínsula
- Tálamo (Thalamus)
- Cerebelo (Cerebellum)
- Amígdala (AMY)

(13)

2.3.2 VÍAS DESCENDENTES

Las estructuras centrales implicadas en el control descendente de la transmisión dolorosa son (10,11):

- 1) Las cortezas somatosensorial primaria y secundaria, la corteza prefrontal, la corteza cingulada anterior y la límbica.
- 2) El núcleo periventricular del hipotálamo.
- 3) La amígdala
- 4) La sustancia gris periacueductal (PAG)
- 5) Los núcleos del rafe y la formación reticular bulbar adyacente.

Las vías descendentes que se originan en estas estructuras se activan con las señales dolorosas aferentes ascendentes. Los impulsos corticales o información *topdown* pueden poner en marcha las regiones del tronco del encéfalo y el hipotálamo que modulan el procesamiento de la información dolorosa en el propio tronco y en la ME.

La sustancia gris periventricular del hipotálamo se comunica con la PAG del mesencéfalo mediante una vía encefalinérgica. La función de las encefalinas como sustancias endógenas moduladoras del dolor se explica más adelante (14). Las fibras descendentes desde la PAG excitan a las neuronas serotoninérgicas del núcleo rafe magno (NR) en el bulbo raquídeo. Posteriormente, las neuronas rafespinales se dirigen, a su vez, al asta posterior y la porción caudal del núcleo del trigémino. Estos axones serotoninérgicos terminan en las interneuronas

encefalinérgicas de las láminas II y III de Rexed, actuando sobre las terminales presinápticas y postsinápticas para suprimir la actividad de las fibras nociceptivas. Además, el hipotálamo se comunica directamente con las astas posteriores medulares y bulbares para actuar sobre la llegada de señales dolorosas (10,11).

Podríamos afirmar que existen dos circuitos interconectados entre sí que modulan la información dolorosa procedente de los centros superiores, uno de ellos va asociado a la localización del dolor en el espacio, mientras que el otro se encarga de los componentes afectivo-motivacionales del mismo.

3) MODULACIÓN DEL DOLOR

La modulación nociceptiva es el proceso por el cual la señal dolorosa puede ser modificada a lo largo del SN, permitiendo el control facilitador o nociceptivo y el control inhibitorio o antinociceptivo.

La modulación endógena del dolor se lleva a cabo a través de las vías descendentes procedentes del tronco del encéfalo y del prosencéfalo, que modulan la transmisión nociceptiva en el interior de la ME. Existen ciertas áreas anatómicas que tienen un papel fundamental en la modulación endógena del dolor, como son la PAG y la RVM. Anatómicamente, la PAG es una región que rodea el acueducto cerebral o de Silvio, mientras que la RVM, desde un punto de vista funcional, abarca el NR y la formación reticular. Este conjunto de áreas anatómicas forman un sistema que participa en la inhibición de procesos nociceptivos o analgesia.

Existen ciertas sustancias mediante las cuales se lleva a cabo la modulación del dolor:

a) Los opioides endógenos como las encefalinas, las β -endorfinas, dinorfina, endomorfina (I y II) y la nociceptina (Orfanina FQ). Estas sustancias son liberadas por activación del sistema descendente modulador del dolor alrededor de la PAG. La acción de estas sustancias produce el cierre de canales de calcio y la apertura indirecta de los canales de potasio. La unión de estos opioides endógenos a sus respectivos receptores genera una hiperpolarización de los nociceptores lo cual supone una reducción de la activación de las neuronas transmisoras del dolor. Todo esto supone el bloqueo de la liberación de neurotransmisores como glutamato y sustancia P, dando como resultado analgesia y disminución de la actividad del nociceptor (14,15).

b) Modulación del dolor mediada por Acetilcolina (ACh), la cual actúa como un neurotransmisor y neuromodulador liberado desde interneuronas y proyecciones colinérgicas específicas, tanto en el cerebro como a nivel medular (14,15).

c) Modulación del dolor mediada por Serotonina. Las neuronas serotoninérgicas comprenden el 20% a nivel de la región RVM de la médula, con relación al cómputo total de neuronas. La estimulación de estos núcleos produce analgesia y liberación de serotonina a nivel del asta dorsal medular, mientras que la lesión de estos núcleos disminuye el umbral doloroso y produce hiperalgesia.

d) Aminoácidos inhibitorios, como GABA, que participan en la modulación del dolor, siendo este el neurotransmisor inhibitorio predominante del SNC. La pérdida de la inhibición nociceptiva mediada por GABA resulta clave en el desarrollo de dolor inflamatorio y neuropático (14,15).

4) TAXONOMÍA DEL DOLOR

Entre los diferentes tipos de dolor descritos en la actualidad encontramos el dolor nociceptivo, el dolor inflamatorio, el dolor neuropático y el dolor de tipo disfuncional (5, 16). A continuación, se describen:

- El dolor nociceptivo se define como el dolor que aparece como consecuencia de la activación de los nociceptores por un estímulo lo suficientemente intenso de carácter mecánico, térmico o químico. Este dolor guarda relación proporcional entre el estímulo doloroso y la respuesta efectuada.
- El dolor inflamatorio es un dolor que aparece como consecuencia de la existencia de un proceso inflamatorio y también guarda relación estímulo-respuesta.
- El dolor neuropático es un dolor que aparece como consecuencia directa de una lesión o enfermedad en el sistema somatosensorial.
- El dolor disfuncional es intenso y suele perdurar en el tiempo, alterando así la vida del individuo. Este dolor deja de tener una función protectora como la tienen el resto, lo cual supone un deterioro de la salud y la funcionalidad de los pacientes. Así mismo, no guarda relación entre el estímulo doloroso y la respuesta, ya que se produce una respuesta desproporcionada. Es un dolor que se mantiene aun habiéndose curado la lesión que inicialmente causaba el dolor y no cursa con un patrón predecible. El dolor disfuncional guarda una estrecha relación con factores psicosociales que pueden producir dicho cuadro clínico.

Por lo que a este trabajo respecta, vamos a centrarnos en el dolor de tipo neuropático y, en concreto, en el dolor neuropático central, el cual está relacionado con trastornos/lesión del SNC, como el que centra este trabajo, la lesión de la ME.

5) DOLOR NEUROPÁTICO CENTRAL

El dolor central es definido como el dolor causado por una lesión o disfunción del SNC (5). Hay que tener en cuenta que para un diagnóstico de dolor central la causa ha de ser un proceso primario en el SNC. Las lesiones más frecuentes son las cerebrovasculares, la esclerosis múltiple y las lesiones traumáticas de la ME.

En el accidente cerebrovascular y en la lesión medular (LM), el inicio del dolor con frecuencia no aparece en los inicios de la lesión (17). En este trabajo vamos a centrarnos en el dolor neuropático central, el cual suele aparecer de forma constante, pero también puede presentarse de forma intermitente o paroxística y su intensidad difiere mucho entre pacientes. El dolor neuropático central suele ser crónico y con frecuencia acompaña al paciente durante toda su vida, comportando un alto grado de sufrimiento.

Por lo que respecta al término crónico, aclararemos que clásicamente el dolor se ha clasificado en agudo y crónico en función de su duración; definiéndose el dolor crónico como aquel cuya duración excede el período normal de curación después de una lesión. Actualmente, se conoce que este plazo es relativamente arbitrario y puramente funcional, ya que la cronificación del dolor depende de diversos factores, no solo el temporal (5,7). En condiciones fisiológicas, existe un equilibrio entre lesión y dolor (la lesión desencadena el dolor y una vez curada la lesión el dolor cede). Pero frente a estímulos dolorosos muy intensos, que se prolongan en el tiempo o repetitivos, se puede perder este equilibrio, produciéndose variaciones en la intensidad y duración de las respuestas nociceptivas.

El dolor crónico es un dolor persistente que puede perpetuarse por un largo período de tiempo posteriormente a una lesión, incluso en ausencia de ella, y que, por tanto, no tiene la función protectora que caracteriza al dolor agudo. Aunque la mayoría de pacientes con dolor crónico lo sufren a consecuencia de una lesión tisular somática periférica, o a veces en el mismo SN, por razones que aún se desconocen en algunos pacientes estas lesiones agudas conducen a cambios en el SN, que perpetúan el estímulo doloroso más allá de la duración del estímulo periférico. Estos cambios que ocurren en la ME y en el cerebro pueden ser anatómicos y funcionales y constituyen la base patológica del dolor crónico, que ya no es considerado como un síntoma, sino una enfermedad por sí misma (18).

Los factores emocionales, cognitivos, conductuales y las experiencias previas influirán considerablemente en la forma de enfrentarse al dolor, tanto si se trata de un dolor agudo como crónico. Sin embargo, en el dolor crónico, donde este no cede curada la lesión tisular inicial y persiste en el tiempo, se asocian importantes síntomas psicológicos, fundamentalmente en forma de ansiedad y depresión, que influirán de forma significativa en la percepción del dolor, en las actividades de la vida diaria y en la calidad de vida (18).

A continuación, describimos una serie de patologías que pueden ser la causa de este dolor:

Causas de dolor neuropático central
<ul style="list-style-type: none">• Dolor post ACV• Infarto talámico• Infarto del tronco del encéfalo• Hemorragia subaracnoidea• Esclerosis múltiple (EM)• Lesión traumática de la ME• Lesión cerebral traumática• Siringomielia y siringobulbia• Tumores cerebrales o abscesos que comprimen estructuras.• Enfermedades inflamatorias: mielitis causadas por virus, sífilis.• Enfermedad de Parkinson• Trombosis venosa cerebral

(19)

Causas de dolor neuropático medular
<ul style="list-style-type: none"> • LM traumática • Lesiones de las vías anterolaterales de la médula • Resección de tumores intramedulares • Lesiones isquémicas: síndrome de la arteria medular anterior y síndrome de Wallenberg • Siringomielia • Mielopatía por radiación • Mielopatía por VIH • Otros orígenes

(19)

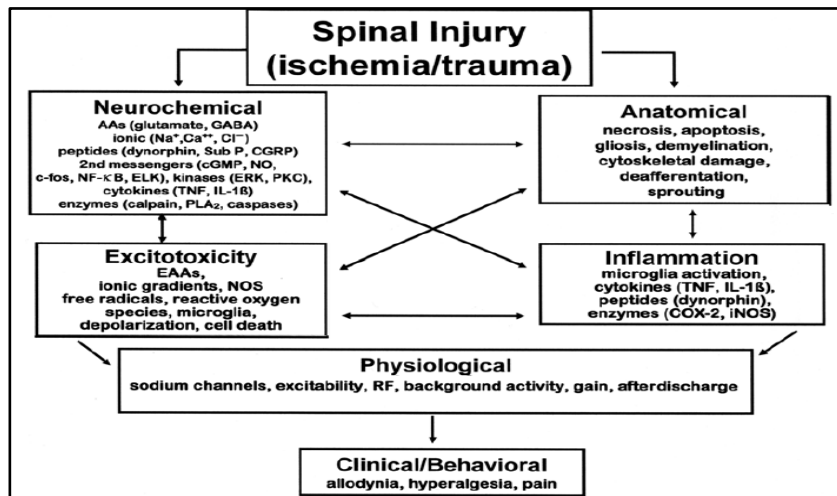
6) FISIOPATOLOGÍA DEL DOLOR NEUROPÁTICO CENTRAL

En las últimas dos décadas, la mayoría de investigadores han encontrado indicios de que en la mayoría de pacientes con dolor neuropático central el sistema espinotalámico está afectado. Por lo tanto, podemos afirmar que, basándonos en resultados de investigaciones en pacientes con LM y que presentan dolor neuropático central, es necesario para el desarrollo del mismo que exista lesión en el tracto espinotalámico, pudiendo estar también relacionadas con su desarrollo alteraciones de otras vías (19,20).

También es relevante mencionar que diversos estudios muestran como hipótesis sobre los mecanismos involucrados en la aparición de dolor la gran importancia que tiene el tálamo. Las áreas talámicas relevantes en el estudio del dolor central son la región ventroposterior, reticular y medial/intralaminar. Ciertas experiencias sensoriales, incluyendo el dolor, son consecuencias bien documentadas asociadas a una LM. Gracias a diversos estudios realizados durante los últimos años, se ha podido obtener información relevante relacionada con los cambios a nivel espinal y supraespinal derivados de la LM que contribuyen al desarrollo del dolor a nivel de la lesión y por debajo de este (21). Teniendo en cuenta las diferentes causas que pueden desencadenar una LM (traumática o no traumática), no es sorprendente que las secuelas patológicas derivadas de la lesión incluyan un amplio espectro de eventos que comprometen la integridad funcional de las vías sensoriales, motoras y autonómicas de la médula espinal (22,23).

Posteriormente a una LM existe una cascada de respuestas celulares, bioquímicas y moleculares, las cuales producen cambios funcionales que contribuyen a la aparición de sensaciones anormales, tales como el dolor. Así mismo, tras una LM se suceden diversos eventos fisiopatológicos primarios y secundarios que forman parte de la cascada lesional que inicia la experiencia del dolor, ya que el daño estructural que sufre el parénquima medular, tanto la sustancia gris como la blanca, conduce a la reorganización de los circuitos espinales que integran, procesan y transmiten información sensorial. Es aceptado generalmente que la LM aguda supone una patología compleja dividida en dos fases. La primera, en la cual se produce el *shock* espinal, supone una pérdida temporal o permanente de las funciones y empieza a acontecer el daño primario. Es donde se inician los primeros procesos bioquímicos que generan una muerte neuronal primaria, relacionada con los procesos de deformación local y/o transformación de energía. Posteriormente existe un daño secundario o segunda fase, que da paso a la generación de otros mecanismos bioquímicos como procesos inflamatorios, pérdida de mielina y de

crecimiento axonal, degeneración walleriana y formación de cicatriz glial entre otros, y que culminan en una segunda fase de muerte neuronal (22,23).



Componentes interactivos de la cascada lesional central que contribuye al desarrollo del dolor neuropático seguido de una LM (23)

Cuatro componentes principales de la cascada (neuroquímicos, excitotóxicos, anatómicos e inflamatorios) están en interacción y dan como resultado la creación de un entorno en el parénquima medular con cambios fisiológicos en las neuronas espinales y supraespinales.

Existe evidencia suficientemente contrastada que muestra que la lesión primaria tras una LM inicia una cascada de mecanismos lesionales secundarios incluyendo cambios vasculares como la reducción del flujo sanguíneo en la zona lesionada, isquemia y/o hemorragia en el parénquima medular, shock neurogénico, alteraciones microcirculatorias, vasoespasmos y trombosis en las arterias espinales. El componente de excitotoxicidad hace referencia a la capacidad de ciertos neurotransmisores como el glutamato y de compuestos afines de destruir neuronas. Cuando se produce una LM aguda, se liberan de forma excesiva ciertos neurotransmisores en la hendidura sináptica, siendo el glutamato uno de los más destacados por su característica excitatoria. Este neurotransmisor es importante, ya que casi todas las neuronas excitatorias del SNC son glutamatérgicas, y es liberado aproximadamente en el 50% de las sinapsis. El glutamato es un aminoácido que no atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo que debe ser sintetizado por las neuronas. En este caso, las células gliales liberan glutamina, el precursor más importante a la hora de sintetizar este aminoácido, la cual cosa nos indica que en una LM las células de la glía tienen un papel importante (22,23).

La activación de las células de la glía sirve para limitar los daños secundarios que aparecen tras un evento doloroso. De hecho, el papel que toma la activación de la glía en el dolor neuropático ha sido ampliamente estudiado. Las citoquinas proinflamatorias, incluidas ciertas interleuquinas, y el factor de necrosis tumoral se producen tanto a nivel periférico como a nivel central tras una lesión nerviosa. Las citoquinas proinflamatorias juegan un papel muy importante en la sensibilización del SNC, pudiendo contribuir a la aparición de alodinia, hiperalgesia y parestesias, así como el fenómeno de sensibilización central.

Las células de la glía suponen un 70% de las células que conforman el SNC y juegan un papel relevante en el mantenimiento de la homeostasis. Las células de la microglía suponen un 20% de las células gliales en condiciones normales, pero proliferan rápidamente en los GRD y en la médula espinal tras una lesión neural. Una vez activadas las células de la microglía, estas estimulan el sistema inmunitario y permiten la liberación de citoquinas, sustancias citotóxicas tales como el óxido nítrico o radicales libres. Esta sopa proinflamatoria empieza en las sinapsis de las áreas anatómicas afectadas por la lesión traumática, pero también se expande a otras áreas del neuroeje. La sobreexpresión de estas células gliales contribuye al aumento de respuestas celulares tales como la sobrerregulación de glucocorticoides y de receptores de glutamato entre otros, lo cual conduce a una excitación espinal y a cambios neuropáticos (24).

Los receptores del glutamato permiten la circulación iónica de sodio, potasio y, en algunos casos, pequeñas cantidades de calcio. Estos receptores, al ser activados, siempre producen respuestas postsinápticas excitadoras. El hecho de que los receptores, permitan la entrada de calcio y sodio en el interior de la neurona postsináptica y la salida de potasio al medio extracelular al unirse a los ligandos (moléculas de glutamato), hace que se mantenga la excitación neuronal producida por el glutamato. Estas alteraciones iónicas también forman parte de la cascada lesional post LM (25,26). Dentro del componente inflamatorio debemos mencionar la producción de radicales libres, prostaglandinas y citoquinas que forman parte del proceso inflamatorio vinculado a la LM. Gran importancia en la LM tiene los radicales libres, unas moléculas que se distribuyen sobre la superficie celular y causan daños en los fosfolípidos que forman la membrana, produciendo una alteración de los gradientes iónicos entre el medio extra e intracelular, lo cual favorece la lisis celular. Todo esto, sumado a una disminución de la producción de adenosín trifosfato (ATP) como fuente de energía y a la pérdida de factor neurotrófico protector, fomenta la apoptosis celular (25,26).

El conjunto de eventos primarios y secundarios mencionados anteriormente asociados a una LM son parte de la cascada lesional central que da inicio al dolor neuropático. Los diferentes componentes anatómicos, neuroquímicos, excitotóxicos e inflamatorios crean un entorno responsable de los cambios funcionales a nivel medular que conducen a la manifestación de diferentes condiciones clínicas como la alodinia (sensación dolorosa provocada por un estímulo no doloroso), la hiperalgesia (sensación dolorosa intensa provocada por un estímulo doloroso de pequeña intensidad) y el dolor espontáneo.

Toda esta serie de cambios funcionales que ocurren en las áreas más cercanas a la lesión no son los únicos cambios producidos en el SN que pueden llegar a generar dolor neuropático. Estudios recientes basados en simulaciones animales han descubierto que existen diversas localizaciones a nivel del SN responsables de la aparición de dolor neuropático posteriormente a una LM. Ocurren eventos en la propia ME, a nivel cerebral y en estructuras periféricas (20,21). A nivel cerebral se producen modificaciones en la corteza motora y sensorial primaria, así como cambios en la representación corporal cortical (homúnculo de Penfield) (18). También se han documentado cambios moleculares en las neuronas del tálamo. La reorganización del cerebro causada por la denervación está causada por un doble mecanismo. En primer lugar, el mecanismo que se produce con mayor rapidez resulta del desenmascaramiento de las sinapsis

inactivas, mientras que el segundo, de aparición más lenta, refleja el proceso de desaferenciación cortical. A nivel periférico también existen cambios que forman parte de los componentes que favorecen la aparición de dolor neuropático.

7) DOLOR Y LESIÓN MEDULAR

El término LM hace referencia al daño que se produce en la ME como resultado de un traumatismo, de una enfermedad o proceso degenerativo que supone una agresión a la ME, produciendo una alteración de forma temporal o permanente en las funciones motoras, sensitivas y/o autónomas de un individuo (24,25).

La LM puede ser de origen traumático o no traumático, la causa más frecuente de LM de etiología traumática son los accidentes de tráfico (38,5%). Las caídas son la segunda, siendo los accidentes laborales y las caídas desde alturas (tejados, terrazas, escaleras, árboles...) las causas principales. Las actividades deportivas suponen alrededor del 10%, siendo las zambullidas el factor causal más frecuente, mientras que los intentos de suicidio son otra de las causas (5%). Las lesiones de etiología no traumática han aumentado considerablemente en las últimas décadas debido al aumento de la esperanza de vida de la población, siendo las lesiones de tipo vascular y neoplásica las más frecuentes. Otras causas de la LM de etiología no traumática son las infecciones, las enfermedades inflamatorias, autoinmunes, las malformaciones esqueléticas, la espina bífida y los trastornos degenerativos de la columna vertebral (26).

La edad media con mayor incidencia está alrededor de la tercera y cuarta década de la vida, pero también existen picos de incidencia en la sexta y séptima década, lo cual indica que la edad media de las personas que sufren una LM ha aumentado en los últimos años (26). También cabe destacar que existe una mayor incidencia en el sexo masculino que en el femenino. La LM y las consecuentes afectaciones derivadas de la misma tienen un gran impacto en el individuo, en su familia, en el entorno que lo rodea y en la sociedad.

La LM, tal y como ya se ha comentado anteriormente, es un evento traumático que da como resultado disfunciones sensoriales como el desarrollo de dolor. Tanto en la LM completa como incompleta, la aparición de dolor acontece dentro de los meses posteriores a la lesión. Más del 80% de pacientes que experimentan dolor lo describen como quemante y punzante, así como de carácter eléctrico (26,27).

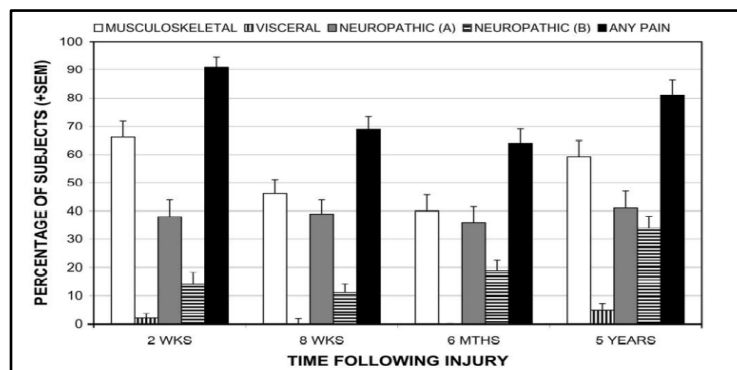
Los pacientes que han sufrido una LM pueden padecer diferentes tipos de dolor. En primer lugar, el dolor que empeora con el movimiento o con el ejercicio físico, de carácter sordo y que aparece en estructuras musculoesqueléticas se define como dolor musculoesquelético. En segundo lugar, el dolor espontáneo abdominal, que es difícil de localizar en una zona en concreto, sordo y que guarda relación con patologías de origen abdominal, se define como visceral. Y, en tercer lugar, el dolor neuropático, del cual hablaremos más detalladamente en este trabajo, se caracteriza por ser un dolor agudo, punzante, de carácter eléctrico o quemante que aparece en los dermatomas situados en el nivel de la lesión, justo por encima del mismo o por debajo del mismo (22,23). El dolor neuropático se desarrolla en aproximadamente un 53% de pacientes con LM, y supone todo un reto terapéutico (22,23).

Siddall et al. definieron tres regiones donde puede aparecer dolor tras una LM (17):

- 1) Dolor por encima del nivel de la lesión, cuando el dolor aparece en los dermatomas craneales justo por encima del mismo.
- 2) Dolor en el nivel de la lesión, el cual se define como la presencia de dolor en los dermatomas cercanos a la zona de lesión espinal.
- 3) Dolor por debajo del nivel de lesión, el cual se define como el dolor que se localiza en los dermatomas distales al lugar de la lesión medular.

El dolor de origen musculoesquelético es el que más comúnmente aparece en pacientes que han sufrido una LM, llegando a padecerlo un 60% de los pacientes. En segundo lugar, un 45% de pacientes que sufren una LM presentan dolor neuropático en el nivel de la lesión, siendo este el más común por delante del dolor por debajo del nivel de la lesión y, por último, el dolor por encima de la lesión. Por lo que respecta al dolor visceral, éste suele aparecer en un 5% de los casos (17).

Con relación al dolor de tipo musculoesquelético y neuropático al nivel de la lesión, estos dos tipos de dolor aparecen en aproximadamente más de la mitad de pacientes que los sufren dentro de los primeros tres meses posteriores a la LM. Esto contrasta con el dolor neuropático por debajo del nivel de la lesión y el dolor de origen visceral, ya que estos dos tipos de dolor aparecen en un tiempo medio de dos años posteriores a la LM. Esto nos indica que el dolor, bien sea de tipo musculoesquelético, neuropático o visceral, no suele aparecer inmediatamente después de padecer un evento traumático como es la LM.



(17)

Con relación a la intensidad percibida por los pacientes que presentan dolor tras una LM, dependiendo del origen del mismo los pacientes reportan un nivel de intensidad mayor o menor. El dolor que supone un nivel mayor de intensidad es el dolor visceral, ya que un 75% de los pacientes que lo sufren lo describen como muy intenso e incluso insoportable. Por lo que respecta al dolor neuropático, un 60% de los pacientes que lo sufren también lo describen como muy intenso o insoportable. En cambio, el dolor más soportable descrito por los pacientes es el dolor de origen musculoesquelético (17).

8) DOLOR NEUROPÁTICO Y LESIÓN MEDULAR

La LM supone una hiperexcitabilidad sustancial de las neuronas del asta dorsal de la médula, la mayoría de las cuales forman parte del tracto espinotalámico, ya que la propia lesión nerviosa supone una reducción de los inputs inhibitorios incrementando la excitabilidad de dichas neuronas. A su vez, como ya se ha comentado anteriormente, las células de la microglía ejercen un papel crucial ya que forman parte del proceso inflamatorio posterior a la LM, funcionando como los principales fagocitos que acuden al lugar de la lesión. Cuando tras una lesión estas células son activadas se produce la liberación de citocinas proinflamatorias, aminoácidos excitatorios y NO entre otros. Se conoce que todos estos elementos juegan un papel fundamental en la mediación del dolor tras una LM y son responsables de la hiperexcitabilidad de las neuronas del asta dorsal, un elemento clave para el desarrollo del dolor neuropático (26,27).

Este incremento de la excitabilidad neuronal de las vías que transmiten la información dolorosa es consecuencia directa del fenómeno conocido como sensibilización. Registros de la situación del medio extracelular de las células del asta dorsal en diversos modelos animales en los que han padecido una LM revelan que existen cambios en las propiedades electrofisiológicas entre las cuales se incluyen:

- a) Cambios en la proporción de neuronas que responden a estímulos nocivos, lo cual supone que existen más neuronas sensibilizadas que se activan ante estímulos dolorosos. Esto se produce ya que ante la aparición de focos ectópicos en las zonas de lesión (interrupción o desmielinización del axón) estos hacen posible la generación de estímulos nerviosos y la transmisión de los mismos hacia otras neuronas adyacentes.
- b) Aumento de la actividad espontánea de las neuronas, lo cual supone la aparición de dolor espontáneo el cual es independiente de estímulos (dolor urente, paroxismos).
- c) Aumento de la actividad evocada ante estímulos inocuos y dolorosos (fenómenos de hiperalgesia y alodinia).
- d) Alteración en los canales iónicos (sodio, calcio y potasio), aumentando la expresión y funcionamiento de los canales de sodio a causa del daño en la ME (12,21).
- e) Disminución del neurotransmisor GABA, liberado por interneuronas inhibitorias, lo cual supone la aparición de un desequilibrio entre interneuronas inhibitorias y excitatorias, lo cual consecuentemente produce acciones excitatorias a nivel espinal (21).

La actividad espontánea en las fibras nociceptivas C se cree que es la responsable de la sensación de quemazón relacionada con el dolor neuropático, así como de la sensibilización de las neuronas del asta dorsal. La hiperexcitabilidad y el aumento de la sensibilidad de las neuronas del asta dorsal en respuesta a estímulos sensoriales ha sido definido como sensibilización central. Por tanto, entendemos por sensibilización la disminución del umbral de excitación de las neuronas ante estímulos (mecánicos, térmicos y/o químicos), lo que supone la aparición de un incremento en la generación y en la frecuencia de los impulsos nerviosos transmitidos por las vías de conducción de información sensorial, bien sea a nivel periférico o a nivel central.

A su vez, la evidencia científica más reciente indica que existen alteraciones en el sistema neuroinmune tras una LM que también contribuyen a la cronificación del dolor. Una clase de células inmunitarias de las cuales ya se ha hablado anteriormente en este trabajo, llamadas microglía, aumentan su presencia y se vuelven más reactivas (en estado de alerta o activas) en respuesta a una lesión o patología (21). A grandes rasgos, los mecanismos más estudiados a la hora de comprender el dolor neuropático son los siguientes: la actividad neuronal ectópica, las alteraciones en los canales de sodio, la alteración en el neurotransmisor GABA, que forma parte de la pérdida de la actividad inhibitoria endógena del SN, la activación anormal del sistema inmunitario y los procesos de sensibilización tanto periférico como central.

Entendemos como actividad neuronal ectópica la aparición de focos ectópicos (que se producen fuera del lugar que le es propio) generadores de estímulos nerviosos en zonas de interrupción o desmielinización del axón o los cuerpos neuronales en los ganglios dorsales por un aumento en el número y actividad de canales de sodio dependientes de voltaje. La presencia de dolor espontáneo y paroxístico en ausencia de un estímulo externo guarda relación con la actividad neuronal ectópica. Por tanto, la actividad ectópica es clave para el mantenimiento de los síntomas positivos del dolor neuropático, tales como el dolor espontáneo (29), así como responsable de la sensibilización del dolor.

Los síntomas y signos de dolor neuropático pueden clasificarse como negativos o positivos.

1) Síntomas/signos +:

- Dolor lancinante o paroxístico: dolor descrito como arrebato, latigazos, corriente eléctrica.
- Dolor urente continuo: descrito como ardor, escozor, fuego.
- Parestesias: sensación anormal no dolorosa (puede ser desagradable), ya sea espontánea o provocada por algún estímulo, y se describe como hormigueo o pequeños pinchazos.
- Disestesias: sensación anormal desagradable y dolorosa. Puede ser espontánea o provocada.
- Hiperestesia: sensibilidad aumentada a un estímulo. Incluye la hiperalgesia y la alodinia.
- Hiperalgesia: percepción aumentada del dolor frente a estímulos que normalmente ya son dolorosos. Puede ser estática, al calor, al frío, al pinchazo.
- Alodinia: sensación de dolor frente a estímulos que normalmente no producen dolor. Puede ser mecánica (estática, dinámica o al pinchazo), al calor o al frío.
- Anestesia dolorosa: dolor en un área anestesiada (sin sensibilidad).

2) Síntomas/signos -:

- Hipoestesia: disminución de la sensibilidad.
- Anestesia: ausencia de percepción sensorial.

- Hipoalgesia: sensación dolorosa disminuida después de la aplicación de un estímulo doloroso.
- Analgesia: ausencia de percepción en el dolor después de aplicar un estímulo habitualmente doloroso.

9) COMORBILIDADES ASOCIADAS AL DOLOR NEUROPÁTICO

Tal y como describe la IASP el término dolor: “Una experiencia sensorial o emocional desagradable, asociada a una lesión tisular presente o potencial, o que se describe en términos de dicha lesión”, debemos tener presente que el dolor puede suponer la aparición de otros procesos tales como el sufrimiento, la ansiedad, desórdenes depresivos, o el miedo entre otros.

A pesar de los avances en el conocimiento de los factores neurofisiológicos subyacentes al dolor neuropático, que es el tipo de dolor en el cual nos centramos en este trabajo, y a los avances farmacológicos, este tipo de entidad clínica sigue siendo difícil de abordar (30).

Dentro de los trastornos de salud mental más estudiados vinculados con el dolor neuropático se encuentran los desórdenes depresivos y la ansiedad. La prevalencia de los desórdenes depresivos en los pacientes con dolor neuropático se estima al rededor del 30%. La población con dolor neuropático con mayor riesgo de padecer un desorden depresivo es aquella en la cual existe un dolor complejo, resistente a cualquier tipo de tratamiento (30). A su vez, también existe evidencia que muestra la relación entre la duración del tratamiento y la intensidad del dolor neuropático con una mayor gravedad en el trastorno depresivo.

El dolor neuropático suele tener tendencia a la cronificación, por lo que frecuentemente nos encontramos con pacientes con dolor neuropático crónico los cuales presentan comorbilidades. Tal y como se ha comentado anteriormente, los trastornos de salud mental tales como la depresión mayor y la ansiedad han sido abordados con mayor frecuencia por la literatura científica, pero también existen otros problemas tales como la disminución de la capacidad de memorizar y de concentrarse. Cuando se pretende prestar atención a diferentes procesos, el dolor intenso que pueden experimentar estos pacientes acapara esta atención y dificulta la realización de otras tareas tales como la memorización (18,21).

También ha sido ampliamente estudiado el hecho de que el dolor crónico interfiere en múltiples aspectos de la vida diaria, deteriorando la calidad de vida de los pacientes. Se han identificado ciertas alteraciones que padecen pacientes con dolor crónico tales como (18,21):

- Trastornos del sueño
- Alteraciones en las relaciones sexuales
- Alteraciones en el ámbito laboral (aumento de bajas laborales)
- Disminución de la realización de actividad física
- Alteración en las ABVD (aseo, vestirse...)
- Alteraciones en las relaciones familiares y sociales

10) PRINCIPALES ESTRATEGIAS DIAGNÓSTICAS

Dentro de la historia clínica de un paciente con dolor neuropático se ha de incluir que tipo lesión o enfermedad presenta, en este caso que afecte a la ME, y si el dolor que experimenta el paciente está relacionado con tal entidad clínica, así como que la distribución del mismo sea neuroanatomicamente plausible teniendo en cuenta los dermatomas afectados por la lesión nerviosa.

Dentro de esta historia clínica deben aparecer también aspectos como la localización del dolor, la temporalidad del mismo (inicio, duración, *timing*, evolución durante el día del mismo), la intensidad del mismo y la definición por parte del paciente sobre como siente su dolor (picor, escozor, descarga eléctrica, quemazón...). También debemos tener en cuenta los factores desencadenantes que pueden agravar el dolor y cuales son atenuantes del mismo, aspectos personales del paciente que puedan interferir en las características del dolor, así como las alteraciones psico-emocionales derivadas del dolor y sobre como este afecta al contexto social, laboral i/o personal del paciente.

Dentro de la historia clínica también se deben recoger ciertos datos personales como la edad, el género, así como elementos psicosociales que puedan tener relación con la clínica del paciente. Ya que tal y como describe la literatura científica, las mujeres presentan una mayor predisposición a padecer cuadros de dolor crónico. También se ha descrito que ciertos eventos adversos que experimentamos a lo largo de nuestra vida suponen factores de riesgo de padecer dolor crónico (estrés, desempleo, divorcio, tendencia al catastrofismo, características personales del paciente, depresión), afectando negativamente a la evolución del cuadro clínico (16).

Para confirmar que este dolor es neuropático es necesario realizar una exhaustiva evaluación clínica en la que se evalúen aspectos sensoriales negativos o positivos mediante la exploración del tacto, la sensibilidad térmica, el dolor y la vibración. A su vez, la evaluación motora es de gran relevancia para conocer si existen alteraciones tróficas musculares, modificaciones del tono, fuerza muscular, disfunción de movimientos pasivos y activos, entre otros; y también una evaluación de las posibles alteraciones autonómicas (16).

También hay que añadir a la exhaustiva exploración clínica la realización de pruebas complementarias para asegurarnos de que estamos frente a un caso de dolor neuropático. En la actualidad son diversas las pruebas complementarias que se pueden realizar tales como (16):

- Pruebas de neuroimagen para confirmar la zona lesionada de la ME (RMN, radiografía, ecografía, TAC, gammagrafía ósea...)
- Biopsia cutánea
- Pruebas de laboratorio: para evaluar ciertas alteraciones fisiológicas (analíticas de sangre)
- Pruebas neurofisiológicas: electromiografía, electroencefalograma, potenciales evocados somestésicos, estudio funcional del sistema nervioso autónomo

Para poder determinar la existencia definitiva de dolor neuropático es necesaria, juntamente con las pruebas complementarias y la exploración clínica exhaustiva, la realización de test diagnósticos objetivos que confirmen la lesión o enfermedad del sistema somatosensorial.

En la actualidad existen diferentes escalas de valoración del dolor neuropático. A continuación, describiremos algunas de las más utilizadas:

- Douleur neuropathique en 4 questions (DN4)

Esta escala consta de 10 ítems, 7 de ellos relacionados con los síntomas asociados al dolor y los otros 3, relacionados con la exploración clínica. A las preguntas realizadas por el/la examinadora el/la paciente ha de contestar con un sí (1) o no (0), pudiendo llegar a sumar un total de 10 puntos. Si la puntuación total final es de 4 o superior estamos ante un paciente con dolor neuropático (34).

- The neuropathic pain questionnaire (NPQ)

Esta escala está compuesta de 12 ítems, los 8 primeros ítems sirven para establecer las características que presenta el dolor (quemante, eléctrico, hormigueo...). El noveno ítem pretende reflejar como de desagradable es el dolor que experimenta el/la paciente y el décimo ítem sobre cómo es de abrumador o agobiante para el paciente la experiencia dolorosa que presenta. El onceavo ítem guarda relación con el aumento de la sensación dolorosa al tacto, si existe este aumento del dolor o no. Por lo que respecta al último ítem, éste pretende establecer si existe relación entre la intensidad del dolor y los cambios de tiempo, y si estos afectan a la intensidad. Los sujetos con valores en esta escala por bajo de una puntuación de 0 no presentan dolor neuropático, mientras que aquellos con valores por encima de 0 son sugestivos de padecer dolor neuropático. Existe una versión reducida de esta escala (*The short form of the NPQ*) que mantiene la valoración similar de las propiedades discriminativas del dolor que experimenta el/la paciente, pero con la valoración de solo tres ítems (entumecimiento, hormigueo e incremento del dolor al tacto) (35).

- La escala autoadministrada de evaluación de signos y síntomas neuropáticos de Leeds (S-LANSS)

Esta escala de valoración está compuesta por 7 ítems, 5 de ellos guardan relación con las características del dolor que padece el/la paciente durante la última semana y los otros 2 ítems están relacionados con los signos clínicos que presenta sirviéndose el/la paciente de una autoexploración para conocer la existencia de alodinia y/o hiperalgesia. Para poder valorar todos los ítems existen dos tipos de respuesta posible sí o no. La puntuación total oscila entre 0 y 24 puntos, teniendo en cuenta que una puntuación total igual o mayor a 12 sugiere la presencia de dolor neuropático (36).

- painDETECT

La escala painDETECT fue desarrollada inicialmente para el estudio del dolor neuropático en pacientes con dolor lumbar, pero ha sido paulatinamente aplicado en otras condiciones. Esta escala incluye diversas preguntas que sirven para detectar la intensidad del dolor percibido por el paciente, describir los síntomas asociados al dolor neuropático y conocer la existencia de dolor nociceptivo o no. También aparece un *body chart* para objetivar mediante un mapeado, coloreado por parte del paciente de las zonas donde presenta dolor. Al finalizar el test, la puntuación varía de 0 a 38, si el paciente presenta una puntuación de 0-12 se establece que el paciente presenta dolor nociceptivo y es altamente improbable que padezca dolor neuropático. Si la puntuación oscila entre 13-18 el paciente puede presentar dolor neuropático, pero no es esclarecedora esta puntuación para discernir entre dolor nociceptivo y neuropático. Mientras que valores entre 19-38 suponen la presencia de dolor neuropático en un 90 % (37).

- ID-Pain

Este cuestionario es breve y autoadministrado por el/la paciente que contempla 8 preguntas, la respuesta posible a las mismas es de Si o No. De estas ocho preguntas, seis son relacionadas con el dolor neuropático, para conocer los descriptores del dolor con los que se identifica el/la paciente. Las otras dos preguntas son más genéricas, siendo una de ellas si el dolor empeora o no con el roce de la ropa o las sábanas y la última versa sobre si el dolor solo se centra en las articulaciones si o no. Esta herramienta de valoración no requiere exploración y la puntuación de la misma varía de -1 a 5. Este resultado se obtiene de la suma de las respuestas a, b, c, d y e, y la resta de la respuesta f (38). (Anexo 4)

Para establecer un correcto diagnóstico uno de los objetivos de dicho diagnóstico es la valoración de la existencia de posibles comorbilidades asociadas a la lesión primaria, tales como las alteraciones del sueño, la ansiedad, la depresión, la alteración de la calidad de vida y de la funcionalidad, así como la posible existencia de conductas catastrofistas o de miedo evitación.

Para poder realizar una valoración multidimensional del paciente afectado por dolor neuropático también es necesario anexar a los test y escalas anteriormente detalladas escalas de evaluación psicológica. A continuación, mencionamos algunas de las escalas más utilizadas para dicho fin.

ESCALA	VALORACIÓN
<i>Short Form of the Profile of Mood States</i> (POMS-SF)	Experiencia de distrés psicológico (Fatiga-apatía, actividad-vigor, tensión-ansiedad, depresión-abatimiento, enfado-hostilidad) (39)
<i>The Beck depression inventory</i> (BDI)	Detectar si existe depresión analizando 21 síntomas y actitudes tales como: (estado de ánimo, sensación de fracaso,

	pesimismo, falta de satisfacción, pensamientos suicidas, distorsión de la imagen corporal, alteraciones del sueño, labilidad emocional, fatigabilidad, sentimiento de culpa, sentimiento de aversión hacia uno mismo, autoacusación, irritabilidad, aislamiento social, indecisión, fatigabilidad, pérdida de peso, pérdida de apetito, preocupación, pérdida de la lúcido y alteración en el ámbito laboral). (40)
<i>The Tampa scale of kinesiophobia</i> (TSK)	Miedo al movimiento (evalúa 17 ítems)
<i>The Pain Catastrophizing Scale</i>	Distrés psicológico vinculado con ideas catastrofistas (evalúa 13 ítems).

A su vez, también es importante valorar como el dolor afecta a la calidad de vida del paciente, en este caso se utiliza con frecuencia el cuestionario *The Short Form-36 Health Survey* (SF-36). Este cuestionario pretende evaluar ocho dimensiones relacionadas con la salud. Estas dimensiones representan valores clave de gran importancia para que el individuo tenga calidad de vida y bienestar. El cuestionario SF-36 evalúa las dimensiones siguientes: capacidad funcional (1), limitaciones a causa de los problemas de salud mental (2), dolor corporal (3), estado de salud general (4), vitalidad (energía/fatiga) (5), función social (6), limitaciones a causa de los problemas emocionales (7) y salud mental (8) (distrés emocional y bienestar emocional). Por tanto, este cuestionario presenta dos componentes, en uno se evalúan componentes físicos y en el otro componentes relacionados con la salud mental (41).

11) TRATAMIENTOS MÁS HABITUALES PARA EL ABORDAJE TERAPÉUTICO DEL DOLOR NEUROPÁTICO

A la hora de establecer el tratamiento del dolor neuropático, generalmente se focaliza en el tratamiento de los síntomas, ya que la causa del dolor es más compleja de abordar. Los pacientes que sufren de dolor neuropático no suelen tener una buena respuesta a los analgésicos tales como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) u opioides débiles (42,43). Tradicionalmente, se ha establecido como tratamiento más comúnmente aplicado la administración de fármacos y terapias complementarias (abordaje conservador), antes de proceder a realizar otro tipo de intervenciones. Sin embargo, la limitada eficacia del tratamiento farmacológico asociado a la polimedicalización de la población, sobre todo la gente mayor, y los efectos adversos de algunos fármacos suponen que cada vez se tengan más en cuenta la aplicación de otro tipo de medidas no farmacológicas.

11.1 Tratamientos farmacológicos

Tradicionalmente, los fármacos más comúnmente utilizados como primera línea de abordaje terapéutico y con una fuerte recomendación en su uso en la población que presenta dolor neuropático son la pregabalina (análogo de GABA), gabapentina (un inhibidor del GABA), duloxetine (un inhibidor de la recaptación de la serotonina-noradrenalina), así como otros

antidepresivos tricíclicos. Los fármacos antiepilépticos, los cuales reducen la hiperexcitabilidad neuronal incidiendo en los canales de sodio y calcio, también suponen un tratamiento efectivo de primera línea (12).

Medicamentos como el tramadol (opioide) también se muestran como tratamientos efectivos para el dolor neuropático, pero en este caso se consideran tratamientos de segunda línea.

Otros tratamientos como la toxina botulínica, ciertos cannabinoides, así como otros opioides más potentes como la oxicodona y la morfina no suelen utilizarse tan a menudo como tratamientos principales.

11.2 Tratamientos no farmacológicos

La estimulación eléctrica a intensidad baja de las grandes fibras A β mielínicas como herramienta para modular la transmisión del dolor por las fibras C amielínicas supone una opción terapéutica relativamente segura y reversible (12). También se ha documentado como herramienta terapéutica para el dolor neuropático la estimulación de los GDR en los cuales se sitúan los somas de las neuronas sensoriales de los nervios periféricos.

Por lo que respecta a la estimulación a nivel cerebral, existen tres tipos de tratamiento: la estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS), la estimulación mediante corriente directa transcraneal (tDCS) de la corteza motora u otras zonas de interés y la estimulación profunda cerebral. Ésta última se realiza mediante la implantación de electrodos en ciertas áreas cerebrales tales como la PAG, tálamo y/o la cápsula interna (44). La estimulación de la columna dorsal de la ME también ha demostrado cierta eficacia en el tratamiento del dolor neuropático.

Terapias más novedosas como las terapias celulares, las cuales pretenden conseguir analgesia abordando diferentes aspectos neurofisiológicos relacionados con la prevención del dolor neuropático, así como el tratamiento de las alteraciones derivadas de la LM (44).

11.3 Terapias psicológicas

Las intervenciones psicológicas también son una herramienta efectiva en el abordaje terapéutico de los pacientes con dolor neuropático y, en concreto, la terapia cognitivo-conductual. La evidencia científica avala esta intervención terapéutica en pacientes con dolor crónico, ya que se ha demostrado que tiene efectos beneficiosos en la reducción de la severidad del dolor, así como efectos moderados en aspectos tan relevantes como la propia experiencia dolorosa que vive el paciente, incluyendo pensamientos negativos (catastrofismo), conductas de miedo-evitación y ansiedad (30).

11.4 Terapias fisioterapéuticas

El ***ejercicio terapéutico*** ha demostrado su eficacia con relación al tratamiento de pacientes con dolor crónico, así como en pacientes con dolor neuropático. Por lo que respecta a la aplicación del ejercicio físico en pacientes con dolor, son muchos los artículos científicos que

hacen hincapié en la importancia de aplicar ***ejercicio físico*** regular en este tipo de pacientes, ya que aumenta la producción endógena de opioides, facilitando la actividad moduladora descendente del dolor del sistema opioide endógeno (endorfinas, encefalinas, dinorfinas), lo cual conduce a reducir la percepción de dolor (44).

Otras terapias como las ***técnicas de representación del movimiento*** (terapia espejo o imagería motora) también han mostrado ser eficaces.

La realización de acciones o ejercicios mediante la aplicación de ***realidad virtual*** (RV) también supone una técnica terapéutica con eficacia contrastada en el tratamiento del dolor neuropático, así como también existen resultados sobre su eficacia en la mejora del control motor y, por consiguiente, de las habilidades motoras y del equilibrio e interviene positivamente en aspectos psicológicos y motivacionales. La RV no solamente permite manipular el entorno virtual utilizado durante la sesión terapéutica, sino que permite también recrear virtualmente el cuerpo del paciente mediante la RV inmersiva o utilizar avatares para que la experiencia sea lo más real posible.

12) PROPUESTA DE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

12.1 Justificación del proyecto de investigación planteado

En este trabajo se pretende evaluar la eficacia de la terapia de observación de acciones como herramienta terapéutica en pacientes con LM incompleta ASIA C y D que presentan dolor neuropático por debajo del nivel de la lesión. Los pacientes que presentan dolor por debajo del nivel de la lesión son los que con más frecuencia describen su dolor como severo e intenso.

La aplicación de esta técnica terapéutica es novedosa dentro del ámbito de la neurorrehabilitación y se fundamenta en la activación de las neuronas espejo y en el aprendizaje asociativo entre una determinada acción y como esta no comporta una connotación negativa (aparición de dolor, limitación funcional). A diferencia de otras técnicas similares como la imagería motora, la aplicación de la observación de acciones es más sencilla, ya que el paciente no tiene que recrear una imagen mental de una determinada acción o movimiento, lo cual resulta una ventaja, ya que las áreas del neuroeje activadas mediante ambas técnicas son muy parecidas. A parte, en los pacientes que presentan dolor crónico, se ha evidenciado que pueden presentar alteraciones en la memoria y en la atención, por lo que pueden tener problemas a la hora de recrear o imaginar una determinada acción. Por tanto, estamos ante una herramienta terapéutica no invasiva, que no requiere de un gran coste económico para desarrollarla, que puede ser aplicada en una gran diversidad de pacientes y que es de fácil aplicación.

12.2 Contextualizando la terapia de observación de acciones

La terapia de observación de acciones se fundamenta en la activación de las neuronas espejo en el paciente, que observa una determinada acción que está siendo realizada por otra persona. Actualmente, se acepta que la observación de acciones, realizadas por otra persona, activa en el

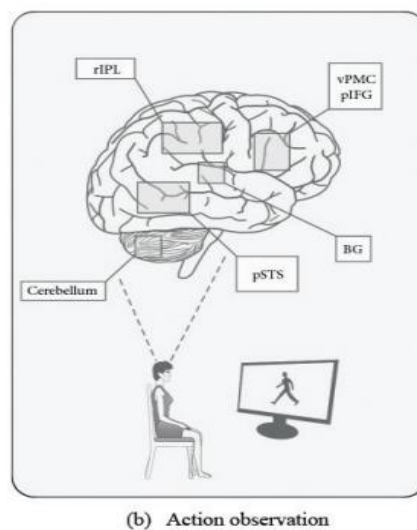
individuo que observa áreas cerebrales muy similares a las que se activaría si el propio individuo realizara activamente la misma acción (48).

La observación de acciones es un método de representación de movimiento, definido como un sistema terapéutico en donde se evoca neurofisiológicamente una representación perceptiva-cognitiva del movimiento que se observa (46).

Existen dos tipos de técnicas de entrenamiento de observación de acciones:

- 1) El **EOA egocéntrico**, en el que gracias a una grabación del propio individuo que observa o mediante un avatar el individuo se observa a sí mismo realizando la acción.
- 2) El **EOA alocéntrico** consiste en la observación de una acción realizada por una tercera persona.

Ciertos estudios, basándose en pruebas de neuroimagen, han descrito que durante la observación de acciones se activan áreas de la corteza premotora, motora primaria y parietal, las cuales juegan un papel fundamental en la ejecución y planificación del movimiento (50). Por lo que respecta a las áreas cerebrales activadas mediante la observación de acciones, algunos estudios muestran que existen ciertas áreas cerebrales que se activarían al igual que lo harían al realizar una determinada acción activamente. Estas áreas se describen en la siguiente imagen (48):



(48)

La red neuronal (*mirror neuron system*) involucrada en la observación de acciones está relacionada con las siguientes estructuras: La corteza premotora ventral (vPMC), la parte posterior del giro frontal inferior que forma parte de la corteza prefrontal (pIFG), la zona rostral del lóbulo parietal inferior (rIPL), el sulcus posterosuperior temporal (pSTS), el cerebelo y los ganglios basales.

La corteza premotora ventral tiene un papel clave a la hora de que un individuo pueda tomar decisiones sobre una determinada acción y elegir qué acción realizar dependiendo del contexto en el que nos situemos. La pIFG está involucrada en el control de la ejecución de acciones y el hecho de tomar decisiones o gestionar el comportamiento de un individuo teniendo en cuenta el contexto social en el que se encuentra (51). El pSTS está relacionado con el razonamiento que realiza el individuo sobre la intencionalidad que subyace a una determinada acción. Los ganglios basales tienen una gran influencia en la actividad muscular, ya que, juntamente con la corteza cerebral, regulan el control de los movimientos, así como la intensidad de los mismos. Mientras tanto, el cerebelo es una estructura anatómica que tiene funciones de control del movimiento mejorando la precisión del mismo y se conecta también con la corteza motora.

Cuando hablamos de *neuronas espejo*, hablamos de un tipo de neuronas que fueron descubiertas inicialmente en la corteza prefrontal de los monos por el neurobiólogo Giacomo Rizzolatti y su equipo. Actualmente, existe una dilatada evidencia que demuestra la existencia de vías corticales (áreas en la corteza cerebral) que contienen neuronas espejo en los humanos. Esta red de estructuras corticales que contienen neuronas espejo está interconectada con ciertas estructuras cerebrales que sirven para dotar de significado a la acción observada, así como el componente emocional que hay detrás de la misma, siendo esta la base del aprendizaje social por observación-imitación. Se ha demostrado mediante estudios con RMf que cuando un individuo observa expresiones faciales que muestran ciertas emociones diferentes, se activa la red neuronal de neuronas espejo juntamente con elementos del sistema límbico como la amígdala y la ínsula. Por tanto, podemos entender que las neuronas espejo están vinculadas al aprendizaje social, ya que se asume generalmente que el principal rol funcional de las neuronas espejo es entender los actos motores realizados por otros.

Las pruebas de neuroimagen han demostrado la existencia de dos vías principales que contienen neuronas espejo, una de ellas relacionada con el lóbulo parietal y la corteza premotora (*parietofrontal mirror system*), y la segunda vía relacionada con el sistema límbico y la ínsula (*limbic mirror system*). El sistema parietofrontal de neuronas espejo está relacionado con el reconocimiento del comportamiento voluntario, mientras que el sistema límbico de neuronas espejo está relacionado con el comportamiento y la emoción relacionados con la observación de una acción.

12.3 Fundamentos neurofisiológicos de la aplicación de la terapia de observación de acciones en pacientes con LM que presentan dolor neuropático de larga evolución

Tal y como se ha comentado en apartados anteriores del trabajo, cuando durante largos períodos de tiempo un individuo experimenta dolor intenso se produce el aumento de la sensibilidad de las neuronas del asta dorsal, definido como sensibilización central. A su vez, se ve alterada la representación de la zona afectada en el tálamo y en la corteza cerebral.

Mediante estudios con modelos animales se ha evidenciado un desplazamiento de la representación de la zona afectada hacia otras zonas corporales intactas cercanas en la representación cortical somatosensorial, por lo que se expande la representación cortical de la zona relacionada con el estímulo doloroso. La cantidad de expansión en la región afectada ha

sido relacionada con la cronicidad del dolor, lo cual sugiere que el dolor relacionado con la reorganización cortical se desarrolla con el paso de los meses después de la lesión (52).

A su vez, ciertos estudios han demostrado que el desarrollo del dolor neuropático por debajo del nivel de la lesión ha sido atribuido a un proceso de reorganización maladaptativa de ciertas estructuras cerebrales relacionadas con el procesamiento de los *inputs* nocivos, tales como el tálamo y la CCA. Así pues, podemos afirmar que el hecho de padecer dolor neuropático de forma persistente, que se relaciona con las alteraciones en la actividad neuronal (hiperexcitabilidad y sensibilización central), resulta en cambios estructurales del neuroeje a largo plazo.

También se ha demostrado mediante estudios de neuroimagen que existen cambios en el volumen de la sustancia gris y blanca a nivel cerebral en individuos que presentan dolor neuropático persistente, comparado con pacientes asintomáticos. En concreto, en este estudio nos centramos en pacientes con dolor neuropático por debajo del nivel de la lesión, y es en estos pacientes en los que se ha demostrado la presencia de reducción del volumen de la sustancia gris en la corteza somatosensorial primaria, así como alteraciones morfológicas en áreas relacionadas con el procesamiento del dolor (tálamo, ínsula y CCA). Estudios científicos han formulado la hipótesis sobre que la disminución del volumen de sustancia gris en el tálamo y en la corteza somatosensorial primaria que se observa en pacientes que han sufrido una LM puede estar directamente relacionado con el hecho de que la transmisión del estímulo doloroso se mantenga durante un tiempo, cronificándose el dolor y, por ende, favoreciendo la aparición del proceso comentado anteriormente de plasticidad cerebral maladaptativa (52.53).

Si un individuo experimenta dolor durante largos períodos de tiempo, se produce un aprendizaje asociativo negativo entre una determinada área corporal con una sensibilidad alterada y la experiencia dolorosa asociada a la misma, o la asociación entre una determinada acción y el dolor que aparece al realizar la misma, por lo que nuestro cerebro aprende y guarda estas memorias somatosensoriales dolorosas.

En este trabajo, planteamos la idea de realizar una intervención terapéutica mediante la terapia de observación de acciones en pacientes con dolor neuropático tras una LM, teniendo en cuenta este abordaje en pacientes con dolor crónico, pacientes que sufren durante largos períodos de tiempo dolor disfuncional. Mediante este abordaje terapéutico, pretendemos que el paciente experimente un proceso de aprendizaje sensoriomotor con *inputs* visuales normalizados (movimientos que no conllevan dolor asociado) que suponga una modificación del proceso de plasticidad maladaptativa que presentan estos pacientes con dolor disfuncional.

A continuación, se presentan las diferentes etapas que conforman el proceso de investigación científica

HIPÓTESIS

- La **terapia de observación de acciones** puede tener un efecto positivo en la disminución de la intensidad del dolor percibido en pacientes con LM incompleta nivel Asia C-D que presentan dolor neuropático por debajo del nivel de la lesión.
- La **terapia de observación de acciones** tendrá un efecto positivo en la capacidad de discriminación táctil entre dos puntos, así como en su calidad de vida e impacto del dolor en las ABVD.

OBJETIVOS

- Determinar la efectividad de la terapia de observación de acciones con relación a la disminución de la intensidad del dolor percibida por el paciente, en comparación con una intervención basada en la escucha de un audiolibro para la realización de meditación guiada.
- Determinar la efectividad de la terapia de observación de acciones con relación a la normalización de las mediciones respecto a la discriminación entre dos puntos en zonas anatómicas por debajo del nivel de la lesión donde el paciente refiere dolor.

MATERIAL Y MÉTODOS

A) TIPO DE ESTUDIO

El proyecto que se propone trata de un ensayo clínico aleatorio y tiene la finalidad de demostrar que la terapia de observación de acciones es efectiva en el abordaje terapéutico de los pacientes con LM nivel ASIA C-D con dolor neuropático por debajo del nivel de la lesión.

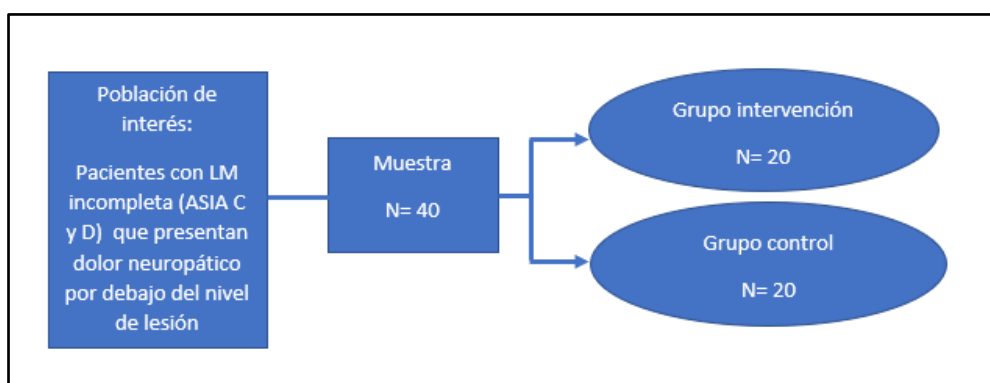
B) TAMAÑO DE LA MUESTRA (N)

Para poder establecer el tamaño de la muestra de nuestro estudio, nos servimos de tres elementos: la potencia estadística o grado de validez que tienen los resultados obtenidos en el estudio, el nivel de probabilidad α (0.05) y el tamaño del efecto, que guarda relación con la magnitud de las diferencias obtenidas en el estudio.

Existe un criterio común que establece como valor mínimo de la potencia estadística un 0.80 (80%). Por lo que respecta al nivel de probabilidad 0.05, es el riesgo de cometer un error tipo 1 (consiste en rechazar la hipótesis nula o H_0 cuando no debería haberse rechazado), que establece el investigador previamente a realizar un estudio. Asimismo, el tamaño del efecto será evaluado mediante la d de Cohen. Teniendo en cuenta todos estos elementos y el número de variables latentes o variables ocultas, utilizando el software gratuito *G*Power*, se establece que el tamaño de nuestra muestra será mínimo de 38 personas, estableciendo como muestra final una n de 40 sujetos.

C) POBLACIÓN Y MUESTRA

Finalmente, se seleccionaron un total de 40 sujetos de ambos sexos diagnosticados de LM incompleta nivel ASIA C y D, diagnosticados de dolor neuropático por debajo del nivel de lesión, los cuales participaron voluntariamente en el estudio a través de una selección asignada en dos grupos de 20 personas cada uno. En ambos grupos, a los posibles candidatos a formar parte del estudio se les suministraron cuestionarios autoinformados con la finalidad de obtener datos personales y demográficos que permitieron extraer las características descriptivas de los participantes. Todos los pacientes que participaron en el estudio fueron asignados de forma aleatoria a uno de los dos grupos, bien al grupo control o bien al grupo intervención. La aleatorización se realizó mediante un programa informático específico basado en el lanzamiento de una moneda (cara o cruz). La cara de la moneda significaba que los individuos eran asignados al grupo control, y la cruz, asignados al grupo intervención. Al grupo control se le administra un reproductor MP3 para poder realizar un programa de relajación guiada mediante la escucha de un audiolibro, mientras que el grupo intervención realizó un programa de entrenamiento mediante observación de acciones utilizando un vídeo en el cual aparece una persona voluntaria asintomática realizando actividades funcionales.



Los pacientes de ambos grupos fueron seleccionados teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión determinados para la realización de dicho estudio:

Criterios de inclusión:

- Edad entre 18 y 65 años
- Diagnosticados de LM mediante pruebas de imagen (RM)
- Pacientes con nivel ASIA C y D
- Pacientes con diagnóstico de dolor neuropático por debajo del nivel de lesión

Criterios de exclusión:

- Problemas auditivos o visuales
- Dolor musculoesquelético en las extremidades inferiores en el momento de realizar el estudio
- Pacientes con diagnóstico de deterioro cognitivo
- Pacientes diagnosticados de depresión moderada-severa (BDI)

D) RECOGIDA DE DATOS

Los datos obtenidos se volcaron en un documento creado en MS Excel, en el que se registra la información que se requiere para elaborar el estudio. En este documento se introducirán los siguientes datos:

VARIABLES	MEDIDA	INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN
Sociodemográficas		
Edad	Año de nacimiento	Cuestionario autoinformado suministrado al inicio del estudio
Sexo	Hombre o mujer	Cuestionario autoinformado suministrado al inicio del estudio
Antropométricas		
Talla	Metros	Tallímetro
Peso	Kilogramos	Báscula
IMC	Kg/ m ²	Báscula y tallímetro
Variable relacionada con la LM		
Nivel de lesión	A-E	Escala ASIA
Variables relacionadas con el estado de salud mental		
Ansiedad	40 ítems, cada uno se valora entre 0-3	<i>State-Trait anxiety Inventory</i>
Depresión	(0-63)	<i>Beck depression Inventory scale (BDI)</i>
Variables relacionadas con el dolor		
Intensidad de dolor	0-10	Escala Visual Analógica
Variable relacionada con el estado de salud general		
Percepción de la calidad de vida del paciente		EuroQoL-5D
Variable relacionada con la valoración propioceptiva		
Discriminación táctil entre dos puntos en zona por debajo del nivel de la lesión donde el paciente experimenta dolor.	Centímetros	Test de discriminación táctil entre dos puntos (TPDT)

E) PROCEDIMIENTO DE INTERVENCIÓN

- Grupo intervención: Terapia de observación de imágenes

Los participantes del grupo intervención vieron una grabación en la que se observaba a un individuo voluntario asintomático realizando determinadas acciones que involucraban la movilidad de las extremidades inferiores. Los integrantes de este grupo fueron instruidos para que en el transcurso de la observación del vídeo no ejecutaran ni imaginaran ninguno de los movimientos visualizados. El vídeo consistía en la realización por parte del voluntario grabado de movimientos funcionales tales como subir y bajar escaleras, realizar sentadillas y sentarse y levantarse de una silla. El vídeo se repitió dos veces y cada actividad presentaba una duración en el vídeo de 5 minutos. Los participantes de este grupo observaron el vídeo cinco veces por semana durante 4 semanas.

- Grupo control

Los participantes del grupo control escucharon un audiolibro durante 12-17 minutos, seguidos de un período de descanso de 30 minutos, y esta intervención se repitió cinco veces por semana durante 4 semanas. El tiempo de cada sesión coincidió con el grupo de intervención experimental. Los participantes recibieron un reproductor MP3 con 20 grabaciones (una para cada día) de un audiolibro que se ha utilizado y validado previamente para la realización de intervenciones de relajación guiada. Durante el período de descanso, los pacientes tenían la libertad de leer, mirar la televisión, escuchar música o realizar cualquier otra actividad que supusiera para los pacientes un esfuerzo físico liviano (54).

F) ENMASCARAMIENTO

Debido a la implementación doble ciego (investigador/paciente) de este estudio, una persona que no esté involucrada en el mismo se encargará de implementar el método de enmascaramiento:

- Dependiendo si al paciente le aparece cara o cruz recibirá un número de asignación dentro del estudio, y este número se escribirá en un papel que se introducirá en un sobre.
- Los pacientes reciben el sobre según el orden de su inclusión en el estudio.
- El médico/fisioterapeuta que reclute a los pacientes será diferente del médico/fisioterapeuta que evaluará la eficacia del tratamiento.
- La eficacia del tratamiento será evaluada por un médico/fisioterapeuta que no conoce la agrupación.
- Los investigadores y los estadísticos trabajarán por separado de forma independiente.

G) ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS OBTENIDOS

La normalidad de las muestras será comprobada mediante la prueba de *Shapiro-Wilk*. El análisis de normalidad de una muestra trata de analizar cuánto de diferente es la distribución de nuestros datos respecto a lo que deberíamos esperar si los datos procedieran de una población en la que una determinada variable a estudiar siguiese una distribución normal con unos datos con relación a la media o desviación estándar iguales a los observados en los de nuestra muestra. Se suele utilizar la prueba de análisis de normalidad cuando el tamaño muestral no es muy grande ($n < 50$).

La edad y las características antropométricas de los grupos de participantes serán comparadas mediante una prueba t para muestras independientes que se suele aplicar cuando la variable comparada es cuantitativa y solo hay dos grupos (grupo intervención y grupo control). Antes de la prueba, la homogeneidad de varianzas será comprobada mediante la prueba de Levene.

El grado de dolor percibido por los participantes con dolor antes y después de la intervención será comparado mediante una prueba t para muestras relacionadas, ya que se realizan mediciones repetidas en un mismo individuo, en este caso antes y después de la intervención en ambos grupos. A la variable (intensidad del dolor percibido) se la considerará variable dependiente, y la otra variable cualitativa dicotómica (tratamiento de observación de acciones o tratamiento mediante relajación guiada), la variable independiente.

Las variables que pretendemos relacionar son los valores registrados en la medición de la discriminación entre dos puntos pre y post tratamiento y la intensidad del dolor pre y post tratamiento. Estas variables fueron comparadas entre los grupos (control e intervención) mediante un ANOVA factorial mixto. Las variables independientes serán la zona anatómica del registro (medición de la discriminación entre dos puntos mediante el test TPDT) y el momento del registro como variables independientes intrasujetos, o de medidas repetidas, y la variable dependiente será la intensidad del dolor evaluada mediante la escala EVA. En ambos casos se comprobará la homogeneidad de las matrices de varianza-covarianza mediante la prueba de Box y la esfericidad en las variables intrasujetos mediante la prueba de Mauchly. Como prueba post hoc, se realizará la prueba de Bonferroni.

El nivel de significación para todas las pruebas se establecerá en 0,05, pero se tiene en cuenta que cuanto menor sea el valor de la p , mayor fuerza tienen los resultados obtenidos para apoyar una hipótesis alternativa o H1. Todos los cálculos estadísticos se llevarán a cabo mediante el *software* SPSS® versión 21.

H) ÉTICA Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para la realización del proyecto de investigación que se plantea, los fisioterapeutas involucrados en dicho proyecto se ajustarán al cumplimiento del Código Deontológico de los fisioterapeutas, así como a los principios éticos de la Declaración de Helsinki para la investigación cuando los implicados en dicha investigación son seres humanos.

Al inicio del estudio, se administrará a los participantes en el mismo un documento en el que se les informe sobre los objetivos, el procedimiento, las intervenciones que se realizarán, así como las ventajas y los inconvenientes de participar en el mismo. Una vez el paciente ha leído y entendido el documento explicativo, si accede a participar en el estudio se le proporcionará para que firme, el consentimiento informado adaptado a las intervenciones que se realizarán en el estudio.

En todo momento se tendrá en cuenta el respeto a la intimidad de los participantes en el estudio, teniendo en cuenta la Ley Orgánica 3/2018, del 5 de diciembre, de protección de datos personales y garantía de los derechos digitales. A su vez, los datos sensibles como son la historia clínica y datos sanitarios registrados serán confidenciales.

I) RESULTADOS ESPERADOS

A partir de la bibliografía consultada, se puede concluir que unos altos niveles de dolor experimentados durante un tiempo prolongado desencadenan una mayor reorganización cortical en pacientes que han sufrido una LM. Esta reorganización cortical de la corteza somatosensorial, área involucrada en el componente sensorial-discriminativo del dolor (localización, calidad, intensidad), guarda relación con la intensidad del dolor.

Los pacientes que presentan dolor crónico, como en el caso de este estudio dolor neuropático crónico por debajo del nivel de lesión, presentan un aumento de la representación cortical del área anatómica en la que el paciente refiere el dolor. Esto se evidencia mediante estudios con magnetoencefalografía, ya que se puede observar como la distancia entre dos puntos (dos áreas anatómicas) de la corteza cerebral aumenta. Esto también guarda relación con la alteración a la hora de realizar la medición de la discriminación entre dos puntos en el área anatómica afectada, ya que los valores obtenidos distan de los esperados, siendo los valores obtenidos más elevados que los estandarizados (51,52).

Teniendo en cuenta que los pacientes con dolor crónico presentan una capacidad menor de discriminación sensorial, lo cual ha sido estudiado en múltiples estudios mediante test como el TPDT, así como disminución del umbral de excitación de las neuronas que conducen el estímulo doloroso, se llega a la conclusión que la distancia mínima en la cual el paciente determina la existencia de dos puntos en la zona examinada aumenta, haciendo evidente la disminución de la capacidad de discriminación sensorial.

Con nuestro tratamiento pretendemos normalizar los valores registrados mediante el test TPDT inicialmente en el paciente (pre-tratamiento) y que se asemejen a los valores estándar esperados para una determinada zona anatómica en pacientes asintomáticos, lo cual reportará una mejora en la calidad de la discriminación sensorial, reduciendo la percepción del dolor. A su vez, mediante la intervención terapéutica utilizando la terapia de observación de acciones se pretende disminuir la intensidad del dolor percibida por el paciente medida mediante la escala EVA, revirtiendo la reorganización cortical maladaptativa gracias al aprendizaje mediante observación de acciones en pacientes asintomáticos.

J) VALORACIÓN CRÍTICA Y CONCLUSIONES DEL PROCESO DE APRENDIZAJE

Teniendo en cuenta que existe una gran parte de la población con LM que padece dolor neuropático, el cual, tal y como se ha descrito en este trabajo, tiene tendencia a la cronicidad y la disminución en la calidad de vida de los pacientes que lo sufren, investigar en nuevos abordajes terapéuticos es necesario. Tal y como se ha descrito en este trabajo, existe una gran variedad de tratamientos para el abordaje terapéutico del dolor neuropático, tanto

farmacológicos como no farmacológicos, pero aun así el abordaje del dolor neuropático sigue siendo dificultoso, por lo que es necesario apoyarse en la evidencia científica para seguir avanzando en el descubrimiento de nuevas técnicas con mayor evidencia y efectividad.

Existe evidencia contrastada sobre los beneficios de la aplicación de la terapia de observación de acciones en pacientes con patología neurológica, principalmente en la mejora del control motor a la hora de realizar una determinada acción posteriormente a la observación de acciones relacionadas con una determinada tarea que se quiera posteriormente trabajar. A su vez, también existen estudios que se han servido de la utilización de la terapia de observación de acciones como abordaje terapéutico para el dolor, pero se necesita más investigación sobre la efectividad de este tratamiento en pacientes con dolor tras una LM, ya que hay poca bibliografía al respecto.

Es un abordaje terapéutico que permite la activación de ciertas áreas cerebrales que se activarían si la tarea se realizara activamente, pero sin llegar a desempeñarla, lo cual es de gran utilidad en pacientes con dolor neuropático que presentan dificultades en el desempeño de ciertas funciones y que pueden presentar miedo o ansiedad a la hora de realizarlas. También es importante remarcar que este tipo de intervención puede reportar una relación coste-beneficio importante, ya que la inversión en material que se ha de realizar en comparación con otras técnicas terapéuticas es baja, lo cual beneficia su aplicabilidad en diferentes ámbitos asistenciales.

Una vez realizado este proyecto de investigación, se puede tener una idea aproximada sobre el efecto de la intervención mediante observación de acciones en pacientes con dolor neuropático crónico que padecen LM, y en caso de obtener mejoras estadísticamente significativas en los resultados de nuestro estudio, se podría incluir este abordaje terapéutico como recurso aplicable a este tipo de pacientes.

BIBLIOGRAFIA:

- 1: Pérez Fuentes, J. Versión actualizada de la definición de dolor de la IASP: un paso adelante o un paso atrás. *Rev. Soc. Esp. Dolor* [online]. 2020, vol.27, n.4 [citado 2023-05-29], pp.232-233.
- 2: Melzack R. *Pain and the neuromatrix in the brain*. *J Dent Educ*. 2001 Dec;65(12):1378-82.
- 3: La neuromatrix y su importancia en la neurobiología del dolor. *Invest. clín* [online]. 2015, vol.56, n.2 [citado 2023-05-29], pp.109-111.
- 4: Purves Dale et al. 2019. *Neuroscience. International Sixth ed*. New York: *Sinauer Associates*. Retrieved May 29 2023.
- 5: López Cubas, C. *Neurodinámica en la práctica clínica*. 2ª edición. Editorial Wolters Kluwer. Fecha de publicación: febrero 2022.
- 6: Manual básico de dolor de la SGADOR para residentes. Sociedad Galega da dor e coidados paliativos. Enfoque Editorial SC. Fecha de publicación: noviembre 2017.
- 7: McMahon, S y Koltzenburg, M. Wall & Melzack *Tratado del dolor*. 5ª edición. Edición Elsevier España. Fecha de publicación: octubre del 2016.
- 8: Woolf CJ, Ma Q. *Nociceptors--noxious stimulus detectors*. *Neuron*. 2007 Aug 2;55(3):353-64.
- 9: Yam MF, Loh YC, Tan CS, Khadijah Adam S, Abdul Manan N, Basir R. *General Pathways of Pain Sensation and the Major Neurotransmitters Involved in Pain Regulation*. *Int J Mol Sci*. 2018 Jul 24;19(8):2164.
- 10: González Barón, M y Ordoñez Gallego, A. *Dolor y cáncer: hacia una oncología sin dolor*. 1ª edición. Editorial Panamericana. Fecha de publicación: 2003.
- 11: Haines, D. *Principios de neurociencia*. 2ª edición. Editorial Elsevier. Fecha de publicación: abril del 2016.
- 12: Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, Freeman R, Truini A, Attal N, Finnerup NB, Eccleston C, Kalso E, Bennett DL, Dworkin RH, Raja SN. *Neuropathic pain*. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 feb 16; 3:17002.
- 13: Bushnell MC, Ceko M, Low LA. *Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain*. *Nat Rev Neurosci*. 2013 jul;14(7):502-11.
- 14: WEN, Schilin et al. *Mecanismos de Modulación Central del Dolor: Revisión de la Literatura*. *Int. J. Morphol.* [online]. 2020, vol.38, n.6 [citado 2023-05-29], pp.1803-1809.
- 15: Brenes Garcia, O; Rodríguez Umaña, D y Ríos Reyes, M. *Bases fisiológicas de la analgesia: Desde la modulación hasta la regulación cortical*. *Revista médica de la universidad de Costa Rica*. Vol. 14, nº1, páginas 19-33. Fecha de publicación: abril del 2020.
- 16: *Manual de Medicina del Dolor. Fundamentos, evaluación y tratamiento*. Sociedad Española del Dolor. Editorial medica panamericana.
- 17: Siddall PJ, McClelland JM, Rutkowski SB, Cousins MJ. *A longitudinal study of the prevalence and characteristics of pain in the first 5 years following spinal cord injury*. *Pain*. 2003 Jun;103(3):249-257

- 18: Baliki MN, Apkarian AV. *Nociception, pain, negative moods and behaviour selection*. *Neuron*. 2015 Aug 5;87 (3): 474-91.
- 19: Dorado Taquiguchi, R y Juárez Belaúnde, A. Dolor neuropático de origen central en la consulta médica general. Grupo de Estudio sobre Dolor Neuropático. Sociedad Española de Neurología. Fecha de publicación: 2020.
- 20: Shiao R, Lee-Kubli CA. *Neuropathic pain after spinal cord Injury: Challenges and Research Perspectives*. *Neurotherapeutics*. 2018 jul;15(3):635-653.
- 21: Hulsebosch CE, Hains BC, Crown ED, Carlton SM. *Mechanisms of chronic central neuropathic pain after spinal cord injury*. *Brain Res Rev*. 2009 Apr;60(1):202-13.
- 22: McCaughey EJ, Purcell M, McLean AN, Fraser MH, Bewick A, Borotkanics RJ, Allan DB. *Changing demographics of spinal cord injury over a 20-year period: a longitudinal population-based study in Scotland*. *Spinal Cord*. 2016 Apr;54(4):270-6.
- 23: Yezierski RP. *Spinal cord injury pain: spinal and supraspinal mechanisms*. *J Rehabil Res Dev*. 2009;46(1):95-107.
- 24: Lara-Aparicio, S; Laureani-Fierro, A; García Hernández, L y Ortiz Pulido, R. Mecanismos bioquímicos desencadenados después de la lesión de médula espinal. *eNeurobiología*, vol 11, nº 28. Fecha de publicación: 2020.
- 25: Sekhon LH, Fehlings MG. *Epidemiology, demographics, and pathophysiology of acute spinal cord injury*. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2001 Dec 15;26(24 Suppl):S2-12.
- 26: Strassburguer Lona, K; Hernández Porras, Y; y Barquín Santos, E. Lesión medular, guía para el manejo integral del paciente con LM crónico. ASPAYM Madrid.
- 27: Cohen SP, Mao J. *Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications*. *BMJ*. 2014 Feb 5;348:f7656. doi: 10.1136/bmj.f7656.
- 28: D'Angelo R, Morreale A, Donadio V, Boriani S, Maraldi N, Plazzi G, Liguori R. *Neuropathic pain following spinal cord injury: what we know about mechanisms, assessment and management*. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013 Dec;17(23):3257-61. PMID: 24338470.
- 29: Berdaña, J.E. Dolor neuropático: actualización en definiciones y su tratamiento farmacológico. *Revista Médica Hondureña*, Vol 88, Nº 1, 2020.
- 30: Cherif F, Zouari HG, Cherif W, Hadded M, Cheour M, Damak R. *Depression Prevalence in Neuropathic Pain and Its Impact on the Quality of Life*. *Pain Res Manag*. 2020 jun 16; 2020:7408508.
- 31: Torta RG, Munari J. *Symptom cluster: Depression and pain*. *Surg Oncol*. 2010 Sep;19(3):155-9.
- 32) Farmer M a, Baliki MN, Apkarian a V. *A dynamic network perspective of chronic pain*. *Neurosci Lett*. Elsevier Ireland Ltd; 2012 Jun 29;520(2):197–203.
- 33: Pliego, L.A. Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina en el manejo del dolor de la neuropatía diabética. *NEUROL ARG*. 2010;2(3) :180-188.

- 34: Maija Haanpää et al. *NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment*. PAIN 152 (2011) 14-27.
- 35: Krause SJ, Backonja MM. *Development of a neuropathic pain questionnaire*. Clin J Pain. 2003 Sep-Oct;19(5):306-14.
- 36: López-de-Uralde-Villanueva, I. et al. Validación y fiabilidad de la versión española de la escala autoadministrada de Evaluación de Signos y Síntomas Neuropáticos de Leeds (S-LANSS). Neurología, Vol 33, número 8, octubre 2018, páginas (505-514).
- 37: Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tölle TR. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. Curr Med Res Opin. 2006 oct;22(10):1911-20.
- 38: Gálvez, R. et al. Adaptación al castellano y validación psicométrica del cuestionario ID-Pain para la detección de dolor neuropático. Elsevier , vol 131, nº 15, noviembre del 2008, páginas (572-578).
- 39: Curran, S; Andrykowski, M and Studts, J. *Short form of the Profile of Mood States (POMS-SF): Psychometric information*. Psychological Assessment. 7. 80-83. 10.1037/1040-3590.7.1.80.
- 40: Wang YP, Gorenstein C. *Psychometric properties of the Beck Depression Inventory-II: a comprehensive review*. Braz J Psychiatry. 2013 Oct-Dec;35(4):416-31.
- 41: Forchheimer M, McAweeney M, Tate DG. *Use of the SF-36 among persons with spinal cord injury*. Am J Phys Med Rehabil. 2004 May;83(5):390-5.
- 42: Alcántara Montero, A y Pacheco de Vasconcelos, S.R. Actualización en el abordaje diagnóstico y terapéutico del dolor neuropático desde atención primaria (I). Rev. Medicina interna, vol 10, nº1, 2021.
- 43: Richardson EJ, McKinley EC, Rahman AKMF, Klebine P, Redden DT, Richards JS. *Effects of virtual walking on spinal cord injury-related neuropathic pain: A randomized, controlled trial*. Rehabil Psychol. 2019 Feb;64(1):13-24 .
- 44: Stagg NJ, Mata HP, Ibrahim MM, Henriksen EJ, Porreca F, Vanderah TW, Philip Malan T Jr. *Regular exercise reverses sensory hypersensitivity in a rat neuropathic pain model: role of endogenous opioids*. Anesthesiology. 2011 Apr;114(4):940-8.
- 45: Buccino G. *Action observation treatment: a novel tool in neurorehabilitation*. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2014 Apr 28;369(1644):20130185.
- 46: La Touche R. Métodos de representación del movimiento en rehabilitación. Construyendo un marco conceptual para la aplicación en clínica. MOVE [Internet]. 28 de diciembre de 2020 [citado

29 de mayo de 2023];2(2):152-9. Disponible en: <https://jomts.com/index.php/MOVE/article/view/42>.

47: Paris Alemany, A. Terapia de Observación de Acciones. *NeuroRehabNews*, octubre del 2021. Disponible en: <https://doi.org/10.37382/nrn.Octubre.2016.531>.

48: Nakano H, Kodama T. *Motor Imagery and Action Observation as Effective Tools for Physical Therapy [Internet]. Neurological Physical Therapy*. InTech; 2017. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/67519>.

49: Baabor, M; Cruz, S y Villalón, J. Actualización en la fisiopatología y manejo de traumatismo raquimedular: revisión bibliográfica. *Rev. chil. neurocir*; 42(2): 144-150, noviembre del 2016.

50: Moxon KA, Oliviero A, Aguilar J, Foffani G. *Cortical reorganization after spinal cord injury: always for good? Neuroscience*. 2014 Dec 26;283:78-94.

51: Latremoliere A, Woolf CJ. *Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. J Pain*. 2009 Sep;10(9):895-926.

52: Flor H. *The modification of cortical reorganization and chronic pain by sensory feedback. Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2002 Sep;27(3):215-27.

53: Jutzeler CR, Huber E, Callaghan MF, Luechinger R, Curt A, Kramer JL, Freund P. *Association of pain and CNS structural changes after spinal cord injury. Sci Rep*. 2016 Jan 6;6:18534.

54: Polaski AM, Phelps AL, Smith TJ, Helm ER, Morone NE, Szucs KA, Kostek MC, Kolber BJ. *Integrated Meditation and Exercise Therapy: A Randomized Controlled Pilot of a Combined Nonpharmacological Intervention Focused on Reducing Disability and Pain in Patients with Chronic Low Back Pain. Pain Med*. 2021 Feb 23;22(2):444-458.