

Institut Guttmann – Hospital de Neurorrehabilitación
Universidad Autónoma de Barcelona
Máster Universitario en Neurorrehabilitación
7ma Edición - Curso 2016-2018

EFECTIVIDAD DE LA ESTIMULACIÓN TRANSCRANEAL POR CORRIENTE
DIRECTA Y DE LA ESTIMULACIÓN NERVIOSA ELÉCTRICA TRANSCUTÁNEA
EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR NEUROPÁTICO EN LA LESIÓN MEDULAR

Edgar Antonio Buloz Osorio

Tutor: Dra. María Dolors Soler

Badalona, 2018

Agradecimientos

A mi tutora, Dra. Ma. Dolors Soler

Al Dr. Josep M. Tormos, por su apoyo

Puntos clave

- El dolor en los pacientes con lesión medular (LM) tiene una alta prevalencia.
- Hasta 85 % de los pacientes con lesión medular refieren algún tipo de dolor crónico.
- Mas de 20% de los pacientes con lesión medular refieren tener dolor de elevada intensidad.
- Alrededor de un 50% los pacientes con lesión medular presentan dolor de características neuropáticas (DN) y éste termina siendo el tipo de dolor más común en los pacientes con LM.
- Los mecanismos de sensibilización central y periférica que originan y cronifican el DN después de una LM no se conocen con exactitud.
- El DN en la LM puede clasificarse como: a nivel, por debajo o por encima de la lesión.
- El DN típicamente se caracteriza como una sensación disestésica por debajo del nivel de la lesión o a nivel de ésta.
- El DN tras una LM es más probable en pacientes de mayor edad, de sexo femenino, secundario a lesiones medulares traumáticas y lesiones incompletas.
- El DN puede ser referido como dolor con diversas características: quemante, lancinante, frio, opresivo, tipo shock, hormigueo, desgarrante, compresivo, parestésico, disestésico, provocado con el roce, cambios en la temperatura o presión, entre muchos otros.
- El DN tiene graves y severas repercusiones sobre la calidad de vida de los pacientes.
- El DN puede interferir con el proceso de recuperación y aumenta la discapacidad de los pacientes.
- El DN afecta negativamente el desarrollo y progreso de los programas de rehabilitación y la realización de actividades de la vida diaria.
- El tratamiento farmacológico, en un porcentaje de pacientes, no logra ser suficientemente efectivo.
- La pregabalina es el medicamento de primera línea para el tratamiento, seguido de la gabapentina, los antidepresivos y el tramadol.
- El tratamiento no farmacológico, por si sólo y en un porcentaje de pacientes, no logra ser lo suficientemente efectivo.
- Las técnicas de estimulación eléctrica no invasiva son una opción con aparentes buenos resultados.
- El tratamiento quirúrgico debe ser la última opción a considerar debido a los riesgos que conlleva.
- Los mejores resultados se han conseguido con la combinación de varios fármacos junto a diversas técnicas de tratamiento no farmacológico, incluyendo estimulación eléctrica con tDCS, y terapia cognitiva conductual, y terapias complementarias.

Abreviaturas

ADTC	Antidepresivos tricíclicos
BPI	<i>Brief Pain Inventory</i>
CHEPs	<i>Contact heat-evoked potentials</i>
DBS	<i>Deep brain stimulation</i>
DN	Dolor neuropático
DN4	<i>Douleur Neuropathique 4</i>
EFNS	<i>European Federation of Neurological Societies</i>
GABA	<i>Gamma-Aminobutyric acid</i>
IASP	<i>International Association for the Study of Pain</i>
ISCIP	<i>International Spinal Cord Injury Pain</i>
ISRNA	Inhibidores selectivos de noradrenalina
ISRS	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
ISRSNA	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina
LANSS	<i>Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs</i>
LM	Lesión medular
MCS	<i>Motor cortex stimulation</i>
MPQ	<i>McGill Pain Questionnaire</i>
NMDA	<i>N-methyl-D-aspartate</i>
NPQ	<i>Neuropathic Pain Questionnaire</i>
NPS	<i>Neuropathic Pain Scale</i>
NPSI	<i>Neuropathic Pain Symptom Inventory</i>
NRS	<i>Numeric Rating Scale</i>
PA	Potencial de acción
PGIC	<i>Patient Global Impression of Change</i>
PTAF	<i>Peak theta-alfa frequency</i>
QTT	<i>Quantitative thermal testing</i>
RMN	Resonancia magnética nuclear
SAL	Sistema anterolateral
SCIPI	<i>Spinal Cord Injury Pain Instrument</i>
SCS	<i>Spinal cord stimulation</i>
TCC	Terapia cognitiva-conductual
tDCS	<i>Transcranial direct current stimulation</i>
TENS	<i>Transcutaneous electrical nerve stimulation</i>
VI	<i>Visual illusion</i>

Resumen

Edgar A. Buloz O. Correo electrónico: edgar.buloz@gmail.com

Instituto Nacional de Rehabilitación Médica Dr. J.J. Arvelo. Caracas, Venezuela.

Máster Universitario en Neurorrehabilitación / Curso 2016-2018.

Especialista en Medicina Física y Rehabilitación

Tutor: **María Dolors Soler.** Correo electrónico: dsoler@guttmann.com

Institut Guttmann, Área de Rehabilitación NeuroPsicoSocial. Badalona.

Psicólogo, PhD en Neurociencias

El dolor neuropático (DN) secundario a una lesión medular (LM) es una complicación frecuente, severa, discapacitante, de difícil y complejo control médico. El DN aumenta la discapacidad, disminuye la efectividad de la rehabilitación y afecta significativamente la funcionalidad y calidad de vida de los pacientes. El tratamiento farmacológico es la primera opción terapéutica, pero la refractariedad a éste es alta y en un porcentaje elevado de pacientes el alivio es insuficiente. Tratamientos no farmacológicos como la estimulación transcraneal por corriente directa (tDCS) y la estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS) han demostrado que pueden proporcionar mejoría funcional y en la intensidad del dolor, principalmente en pacientes con poco alivio previo. **Objetivo:** Evaluar la efectividad de un protocolo de tratamiento con tDCS y TENS como parte del tratamiento del dolor neuropático en el paciente con lesión medular. **Métodos:** Se realizará un estudio de tipo ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, con grupos paralelos, controlado con grupo placebo. 40 pacientes serán aleatorizados en cuatro grupos: tDCS + TENS (tratamiento), tDCS + s-TENS placebo (tDCS), s-tDCS + TENS (TENS), s-tDCS + s-TENS (control). Aplicaremos la tDCS sobre corteza motora primaria, para el TENS colocaremos 4 electrodos paraespinales sobre el nivel de la lesión con sensibilidad preservada. Cada paciente recibirá 10 sesiones de tratamiento, 20 minutos de duración, durante dos semanas consecutivas, evaluación clínica antes y después, a las dos, cuatro y doce semanas. Evaluaremos principalmente la intensidad del dolor y secundariamente las medidas y escalas Doleur Neuropathique 4, Neuropathic Pain Symptoms Inventory, Brief Pain Inventory, Patient Global Impression of Change, efectos adversos y satisfacción postratamiento.

PALABRAS CLAVE: lesión medular, dolor neuropático, estimulación transcraneal por corriente directa, tDCS, estimulación nerviosa eléctrica transcutánea, TENS.

Abstract

Edgar A. Buloz O. Correo electrónico: edgar.buloz@gmail.com

Instituto Nacional de Rehabilitación Médica Dr. J.J. Arvelo. Caracas, Venezuela.

Máster Universitario en Neurorrehabilitación / Curso 2016-2018.

Physical Medicine and Rehabilitation Specialist

Tutor: **María Dolors Soler.** Correo electrónico: dsoler@guttmann.com

Institut Guttmann, Área de Rehabilitación NeuroPsicoSocial. Badalona.

Psychologist, PhD in Neuroscience

Neuropathic pain (NP) following spinal cord injury (SCI) is a common, severe, disabling complication, of difficult and complex medical management. NP increases disability and decreases the effectiveness of rehabilitation programs and significantly affects the functionality and quality of life of patients. Drug treatment is the first therapeutic option, but its refractoriness is high and provides insufficient relief for a percentage of patients. Non-pharmacological treatments such as transcranial direct current stimulation (tDCS) and transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) have shown that they can provide improvement of functionality and of pain intensity, mainly in patients with little previous relief. **Objective:** To assess the effectiveness of a treatment protocol through the application of tDCS and TENS as part of a neuropathic pain treatment program in patients with spinal cord injury. **Methods:** We will conduct a randomized, parallel-group, double-blind, sham-controlled, clinical trial. 40 patients will be randomized into four groups: tDCS + TENS (treatment group), tDCS + s-TENS (tDCS group), s-tDCS + TENS (TENS group), s-tDCS + s-TENS (control). We will apply tDCS to the primary motor cortex and 4 paraspinal TENS electrodes at the level of SCI with preserved sensitivity. Each patient will receive 10 treatment sessions, 20 minutes each, for two consecutive weeks; clinical evaluations will be performed before and after treatment, and at two, four and twelve weeks. Main assessment Will be pain intensity, and secondary assessments will include Doleur Neuropathique 4, Neuropathic Pain Symptoms Inventory, Brief Pain Inventory, Patient Global Impression of Change, adverse effects and posttreatment satisfaction.

KEY WORDS: Spinal cord injury, neuropathic pain, transcranial direct current stimulation, tDCS, transcutaneous electrical nerve stimulation, TENS

Índice de Contenido

Resumen	i
Abstract	ii
1. Introducción	1
2. Parte I: Neurobiología del dolor	3
2.1 Taxonomía	3
2.1.1 Definición de dolor	3
2.1.2 Clasificación del dolor	3
2.1.2.1 Por tiempo de evolución	3
2.1.2.1.1 Dolor agudo	3
2.1.2.1.2 Dolor crónico	3
2.1.2.2 Según etiopatogenia	4
2.1.2.2.1 Dolor nociceptivo	4
2.1.2.2.2 Dolor inflamatorio	4
2.1.2.2.3 Dolor neuropático	4
2.1.2.2.4 Dolor funcional	4
2.1.2.2.5 Dolor irruptivo y dolor incidental	5
2.2 Anatomofisiología	5
2.2.1 Introducción a la anatomía básica de las vías del dolor	5
2.2.1.1 Vías ascendentes	5
2.2.1.2 Vías descendentes	6
2.2.2 Vías Periféricas del dolor	7
2.2.2.1 Receptores del dolor	7
2.2.2.1.1 Nociceptores	7
2.2.2.1.2 Otros receptores especializados y transducción de las señales nociceptivas	7
2.2.2.2 Fibras nociceptivas	9
2.2.2.2.1 Fibras A-delta	9
2.2.2.2.2 Fibras C amielínicas	9
2.2.2.3 Transmisión de las señales nociceptivas	9
2.2.2.4 Ganglios Dorsales	9
2.2.3 Vías centrales del dolor	10
2.2.3.1 Asta Posterior	10
2.2.3.2 Interneuronas	12
2.2.3.3 Vías Ascendentes del Dolor	12
2.2.3.3.1 Sistema anterolateral	12
2.2.3.3.1.1 Tracto espinotalámico lateral	13
2.2.3.3.1.2 Tracto espinoreticular	13
2.2.3.3.1.3 Tracto espinomesencefálico	14
2.2.3.3.2 Otros tractos	14
2.2.3.4 Trayecto cortical del tracto espinotalámico	14
2.2.3.5 Vías del dolor en el área facial	14
2.3 Mecanismos Integradores	15
2.3.1 Componentes del dolor	15
2.3.1.1 Vías paralelas del dolor	15
2.3.1.2 Vertiente sensitivo-discriminativa del dolor	15
2.3.1.3 Vertiente motivacional-afectiva del dolor	16

2.3.1.4	Matriz del dolor	16
2.3.1.5	Integración de los componentes sensitivos-afectivos del dolor	17
2.3.2	Mecanismos de Sensibilización	17
2.3.2.1	Sensibilización Periférica	17
2.3.2.2	Sensibilización Central	19
2.3.2.3	Sensibilización segmentaria	20
2.3.2.4	Cambios fenotípicos	21
2.3.2.5	Actividad Ectópica	21
2.3.3	Vías descendentes del dolor	21
2.3.3.1	Control descendente	21
2.3.3.2	Mecanismos inhibitorios descendentes	21
2.3.3.3	Mecanismos facilitadores descendentes	22
2.3.4	Bases fisiológicas de la modulación del dolor	22
2.3.4.1	Sustancia gris periacueductal, tronco encefálico y asta dorsal	23
2.3.4.2	Opioides endógenos	23
2.3.4.3	Cannabinoides endógenos	23
3.	Parte II. Dolor Neuropático en la Lesión Medular	24
3.1	Definición	24
3.2	Prevalencia	25
3.3	Mecanismos fisiopatológicos	25
3.3.1	Mecanismos centrales	25
3.3.2	Mecanismos periféricos	27
3.4	Características particulares del dolor neuropático en la lesión medular	28
3.4.1	Encima de la lesión	29
3.4.2	A nivel de la lesión	29
3.4.3	Por debajo del nivel de la lesión	30
3.4.4	Otros tipos de dolor neuropático no asociado al nivel de la lesión	31
3.4.5	Dolor neuropático en la lesión medular de origen desconocido	31
3.5	Diferencias entre LM completa y LM incompleta en relación a DN	32
3.6	Sintomatología	32
3.7	Diagnóstico	32
3.8	Factores Predictivos	33
3.9	Complicaciones	34
3.10	Pronóstico	34
3.11	Taxonomía	34
3.11.1	Siddall-Taylor-Cousins Pain Classification	35
3.11.2	Cárdenas SCI Pain Taxonomy	35
3.11.3	International Association for the Study of Pain in SCI Taxonomy	35
3.11.4	Bryce – Ragnarsson SCI Taxonomy	35
3.11.5	International Spinal Cord Injury Pain (ISCIP) Classification	36
3.12	Instrumentos de diagnóstico y valoración	36
3.12.1	Medidas del Dolor Neuropático	36
3.12.1.1	Medidas de discriminación	36
3.12.1.1.1	Douleur Neuropathique 4 (DN4)	36
3.12.1.1.2	Neuropathic Pain Questionnaire (NPQ)	37
3.12.1.1.3	Spinal Cord Injury Pain Instrument (SCIPI)	37

3.12.1.2	Medidas de estado o cambios	37
3.12.1.2.1	Neuropathic Pain Scale (NPS)	37
3.12.1.2.2	Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI)	38
3.12.1.3	Otras medidas	38
3.12.1.3.1	Leeds Assessment of Neuropathic Signs and Symptoms (LANSS)	38
3.13	Estrategias de intervención	39
3.13.1	Nociones básicas sobre intervención y tratamiento	39
3.13.2	Tratamiento Farmacológico	40
3.13.2.1	Antidepresivos	41
3.13.2.1.1	Antidepresivos tricíclicos	41
3.13.2.1.1.1	Amitriptilina	41
3.13.2.1.2	Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRSNA)	42
3.13.2.1.2.1	Venlafaxina	42
3.13.2.1.2.2	Duloxetina	42
3.13.2.1.3	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)	42
3.13.2.1.4	Anticonvulsivantes	42
3.13.2.1.4.1	Pregabalina	42
3.13.2.1.4.2	Gabapentina	43
3.13.2.1.4.3	Lamotrigina	43
3.13.2.1.4.4	Otros anticonvulsivantes	44
3.13.2.1.5	Opioides	44
3.13.2.1.5.1	Tramadol	45
3.13.2.1.5.2	Morfina	45
3.13.2.1.5.3	Oxicodona	45
3.13.2.1.6	Antagonistas de los receptores NMDA	46
3.13.2.1.6.1	Ketamina	46
3.13.2.2	Otros tratamientos farmacológicos	47
3.13.2.2.1	Anestésicos	47
3.13.2.2.2	Cannabinoides	47
3.13.2.2.3	Baclofeno	48
3.13.2.2.4	Clonidina	48
3.13.2.2.5	Toxina Botulínica Tipo A	48
3.13.2.2.6	Capsaicina	48
3.13.3	Tratamiento no farmacológico	49
3.13.3.1	Técnicas de estimulación	49
3.13.3.1.1	Estimulación transcraneal por corriente directa	49
3.13.3.1.2	Estimulación eléctrica transcraneal	50
3.13.3.1.3	Estimulación magnética transcraneal repetitiva	51
3.13.3.1.4	Estimulación nerviosa eléctrica transcutánea	51
3.13.3.1.5	Estimulación eléctrica medular	54
3.13.3.1.6	Estimulación cerebral profunda y estimulación invasiva de la corteza motora	54
3.13.3.2	Intervencionismo	55
3.13.3.2.1	Intervencionismo central	55
3.13.3.2.2	Intervencionismo regional	55
3.13.3.3	Tratamiento neuroquirúrgico	56
3.14	Tratamientos en Rehabilitación	57
3.14.1	Fisioterapia	57
3.14.1.1	Ejercicio	57
3.14.1.2	Masoterapia	57
3.14.1.3	Biofeedback	57
3.14.2	Psicología y Neuropsicología	58
3.14.2.1	Terapia Cognitiva-conductual	58

3.14.3	Otras terapias	58
3.14.3.1	Acupuntura	58
3.14.3.2	Osteopatía	58
3.14.3.3	Ilusión Visual	58
3.14.3.4	Hipnosis	59
4.	Parte III: Proyecto de Investigación	61
4.1	Justificación	61
4.2	Antecedentes	62
4.3	Planteamiento y delimitación del problema	71
4.4	Hipótesis	71
4.5	Objetivos	71
4.5.1	Objetivo Principal	71
4.5.2	Objetivos Específicos	71
4.6	Materiales y métodos	72
4.6.1	Tipo de estudio	72
4.6.2	Diseño del estudio	72
4.6.3	Selección de los pacientes	73
4.6.3.1	Población y muestra	73
4.6.3.1.1	Población	73
4.6.3.1.2	Muestra	74
4.6.3.2	Criterios de Inclusión y Exclusión	74
4.6.3.2.1	Criterios de Inclusión	74
4.6.3.2.2	Criterios de Exclusión	74
4.6.4	Instrumentos de Valoración	74
4.6.4.1	Douleur Neuropathique 4 (DN4)	75
4.6.4.2	Escala numérica verbal para intensidad del dolor	75
4.6.4.3	Neuropathic Pain Symptoms Inventory (NPSI)	75
4.6.4.4	Brief Pain Inventory (BPI)	75
4.6.4.5	Patient Global Impression of Change (PGIC)	76
4.6.4.6	Valoración de efectos adversos postratamiento	76
4.6.4.7	Escala numérica verbal de satisfacción postratamiento	76
4.6.5	Aspectos Éticos	76
4.6.6	Procedimientos	77
4.6.6.1	Entrevista y evaluación clínica	77
4.6.6.1.1	tDCS	77
4.6.6.1.2	TENS	77
4.6.6.2	Tratamiento de los datos	78
4.6.6.2.1	Hoja de recogida y sistema de transcripción de los datos	78
4.6.6.3	Tratamiento estadístico adecuado	78
4.6.6.4	Aspectos administrativos	79
4.6.6.4.1	Recursos humanos y materiales	79
4.6.6.4.1.1	Recursos Institucionales	79
4.6.6.4.1.2	Humanos	79
4.6.6.4.1.3	Materiales	79
4.6.6.4.2	Cronograma general de actividades programadas	80
4.6.6.5	Limitaciones	81
5.	Conclusiones	81
6.	Referencias	83

1. Introducción

La respuesta de un organismo a los estímulos nocivos es multidimensional, compleja y está conformada por diversos componentes discriminativos, afectivos y motivacionales (1). En el proceso de transmisión del dolor participan estructuras centrales y periféricas, en una red de distribución de la información que se caracteriza por ser compleja y multisistémica, ya que comprende múltiples áreas neuroanatómicas relacionadas entre sí como la medula espinal, el tronco encefálico, el tálamo y el encéfalo (1–3). El proceso básico de la transmisión del dolor agudo se inicia en las terminaciones de las neuronas nociceptoras (primera neurona, las cuales responden a estímulos de alto umbral y potencialmente nocivos), esta información luego es transmitida hasta la médula espinal (ME) donde una sinapsis excitatoria, principalmente glutamatérgica, transmite la información a una segunda neurona y esta posteriormente hace lo mismo hacia estructuras superiores (2). En los procesos relacionados con lesiones nerviosas, bien sean primarias o secundarias a procesos y noxas externas, aparecen fenómenos de sensibilización a distintos niveles, principalmente a nivel periférico, en ganglios dorsales y en asta posterior, afectando tanto a neuronas nociceptiva como a neuronas sensitivas, interneuronas, células gliales y células del sistema neuroinmunológico, proceso donde se encuentran involucradas diversas citoquinas y otras sustancias (1–5).

Es de suma importancia el estudio de las interrelaciones entre estas estructuras neuroanatómicas y su correlación con los componentes afectivos, emocionales, motivacionales, de memoria y otros elementos neuropsicológicos para evidenciar y resaltar no sólo las características algésicas, sino enfatizar la integración de múltiples vías y circuitos, donde ninguno trabaja en solitario ni de forma unidireccional, pero interconectados, de forma simultánea, dinámica y constante.

Debido a esta compleja red de conexiones neuronas, cuando ocurre una lesión tan severa como una lesión medular (LM), los procesos homeostáticos neuronales se ven gravemente afectados en la gran mayoría de los casos, pudiendo conllevar a múltiples complicaciones y disfuncionalidad en el sistema motor, sensitivo, autonómico e influyendo negativamente en la calidad de vida de los pacientes (6).

Los pacientes con lesión medular, pueden presentar uno o más subtipos de dolor de forma simultánea, básicamente dolor nociceptivo de origen musculoesquelético y dolor neuropático con clínica dolorosa al nivel de la lesión o por debajo del nivel neurológico de la lesión (6–8). Las distintas características semiológicas de estos tipos de dolor, sus mecanismos fisiopatológicos, sus influencias negativas desde el punto de vista médico, rehabilitador, funcional, psicológicos y sociales deben ser tomadas en cuenta, principalmente al ser comparadas con poblaciones sin lesiones en el sistema nervioso (7,9–12).

El dolor en el paciente con lesión medular es una complicación frecuente, con una incidencia entre 48 a 92% (11,13). Dos tercios de los pacientes presentan dolor crónico, de distintas etiologías, y hasta un tercio de estos lo califican como severo (13). Debido a los mismos mecanismos fisiopatológicos secundarios a una lesión medular, el proceso de calificación y diferenciación taxonómica del dolor en

estos pacientes se dificulta aún más, además que actualmente sabemos que diferentes tipos y subtipos de dolor pueden solaparse entre sí y coexistir simultáneamente. La mayoría de pacientes con lesión medular terminan refiriendo dolor nociceptivo, de origen musculoesquelético, principalmente a nivel de miembros superiores, como hombros, codos, muñecas (14,15) y región lumbar baja. Estos pacientes tienden a presentar gran mejoría de la clínica dolorosa con tratamiento rehabilitador, tratamiento farmacológico y no farmacológico (13–15).

El dolor neuropático en pacientes con lesión medular puede ser considerado como el síntoma que más les produce molestias, estrés y alteración funcional (16); puede ser unilateral o bilateral y su extensión variable, pero característicamente tiende a ser refractaria a tratamiento farmacológico y a medidas físicas para su control (8). Las últimas décadas han traído mayores avances en el tratamiento del paciente con lesión medular, observándose mejoras en la morbilidad y mortalidad, principalmente debidas a mejoras y avances técnicos en el tratamiento en muchas áreas: cuidados de la piel, manejo y control de esfínteres; pero en el área de dolor crónico, y aún más en el área del tratamiento del dolor neuropático, no hemos llegado a desarrollar terapias completamente satisfactorias para esta patología (13).

La complejidad fisiopatológica del dolor neuropático en estos pacientes, hace que cada paciente lo describa o lo refiera de forma distinta a otros, lo que dificulta aún más el desarrollo de sistemas de clasificación universales y al propio tratamiento (17). Cada paciente con lesión medular describe este dolor de forma distinta, lo afecta funcionalmente de forma particular y por ende responde de forma distinta a tratamiento (7,10,17).

El tratamiento farmacológico ha sido la primera opción en el manejo del dolor neuropático en la lesión medular, pero la refractariedad a este tratamiento continua siendo alta y el alivio considerado como insuficiente (13,18). Los avances en tratamientos no farmacológicos han evidenciado que son una opción de tratamiento, con mayor evidencia de efectividad si se usan en forma conjunta al tratamiento no farmacológico. (13).

Entre los tratamientos no farmacológicos, la terapia de neuroestimulación eléctrica a través de estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS), electroacupuntura, estimulación transcraneal por corriente directa (tDCS), estimulación magnética transcraneal (rTMS), estimulación eléctrica de la medula espinal (SCS), estimulación de la corteza motora intracraneal (MCS) y la estimulación cerebral profunda (DBS), han demostrado que pueden proporcionar mejoría en la intensidad del dolor, principalmente en pacientes con poca mejoría con el tratamiento de primera línea (18–24). De acuerdo a la *European Federation of Neurological Societies (EFNS)* las terapias de estimulación eléctrica son eficaces en el tratamiento del dolor neuropático crónico (18).

2. Parte I: Neurobiología del dolor

2.1 Taxonomía

2.1.1 Definición de dolor

El dolor se define como “*una experiencia sensorial y emocional asociada a una lesión tisular real o potencial o descrito en términos directos de tal daño*”, tal como lo define la *International Association for the Study of Pain (IASP)* (2,25,26). Las sensaciones dolorosas tienen una funciones adaptativas, como lo son la identificación y localización de los estímulos nocivos, iniciar una respuesta de retirada y de protección ante estos, fomentar la curación y el control de la inflamación mediante inhibición de la movilidad e inicia respuestas afectivas y motivacionales que inclusive pueden modificar el comportamiento futuro (2,25).

Por otra parte, el dolor prolongado y sin tratamiento es funcionalmente negativo: aumenta la morbilidad postraumática y posquirúrgica, puede producir sufrimiento psicológico innecesario en conjunto con desarrollo de dolor crónico y todo lo que ello conlleva: consecuencias físicas, emocionales, laborales, financieras y sociales (2,9,12). Debido a esto, se hace énfasis en las características subjetivas y multidimensionales del dolor, se encuentre asociado o no a una noxa tisular (27–29). El desarrollo de una clínica dolorosa en el paciente con lesión medular, cada vez se encuentra más documentado, como comentan Baastrup & Finnerup (6), aunque sus característica taxonómicas se pueden ser discutidas debido a las diferencias fisiopatológicas en el desarrollo de ciertos dolores, como el dolor neuropático, comparando a pacientes con lesión medular con aquellos que no la presentan.

2.1.2 Clasificación del dolor

En función con el momento de aparición, el dolor se puede clasificar como agudo o crónico. En relación con el mecanismo de origen, en pacientes con lesión medular o no, se podría clasificar en nociceptivo, inflamatorio, neuropático y funcional o indeterminado (3,7,25).

2.1.2.1 Por tiempo de evolución

2.1.2.1.1 Dolor agudo

El dolor agudo se caracteriza por ser bien definido, intenso y brusco (2). Es de corta duración, usualmente su etiología es nociceptiva o inflamatoria y su duración es inferior a 12 semanas, aunque este tiempo varía de acuerdo a cada sociedad médica y clasificación internacional, inclusive algunos hablan de un dolor que persiste hasta su desaparición completa, tomando en cuenta un período entre 3 y 6 meses (2,27). Usualmente desaparece una vez existe curación o desaparece la noxa y responde bien a medicamentos anti-inflamatorios y analgésicos (25). En el paciente con lesión medular tiende a ser de origen musculoesquelético, y secundario a un patología estructural o cuadro inflamatorio; o en otros casos dolor de tipo visceral, en crisis agudas, secundaria o no a disfunción del sistema nervioso autónomo (30).

2.1.2.1.2 Dolor crónico

El dolor crónico supera el periodo de tiempo esperado para una curación fisiológica y habitual de la lesión tisular; alguno autores, inclusive, hablan de una persistencia del dolor por un período superior a los 3 a 6 meses (2,25,27). Este

dolor se caracteriza por ser usualmente continuo o de larga duración; puede ser de origen nociceptivo, neuropático o disfuncional. No tiene función adaptativa y su tratamiento puede llegar a ser complicado, por lo que debemos tomar en cuenta la importancia que tienen el componente emocional, cognitivo, de comportamiento y las adaptaciones psicológicas que se centran alrededor de este tipo de dolor (25,27,31). En el paciente con lesión medular tiene a ser de origen musculoesquelético por sobreuso o sobrecarga, así mismo puede ser de tipo visceral, o neuropático (6,30).

2.1.2.2 Según etiopatogenia

2.1.2.2.1 Dolor nociceptivo

El dolor nociceptivo es un tipo de dolor que se caracteriza por ser secundario a estímulos nocivos, los cuales activan a nociceptores de alto umbral (2). Este dolor tiende a ser transitorio, proporcionado al estímulo nocivo, usualmente no produce fenómenos de hipersensibilidad o sensibilización central y tiene una función de adaptación mediante la protección del organismo ante noxas (25,27). En pacientes con lesión medular, este dolor principalmente es de origen musculoesquelético; en otros casos podría ser secundario a úlceras por presión, lo cual podría conllevar a fenómenos de sensibilización central (6,32).

2.1.2.2.2 Dolor inflamatorio

El dolor inflamatorio es un dolor secundario a un mecanismo de hipersensibilidad como consecuencia de la inflamación de tejidos periféricos; estos mecanismos se deben a la detección de células y compuestos inflamatorios por parte de los nociceptores y fenómenos de sensibilización periférica (25,27).

Su objetivo es promover la curación posterior a la lesión tisular. Este tipo de dolor también tiende a no producir fenómenos de sensibilización central y tiene una función adaptativa, pero si es capaz de producir fenómenos de sensibilización periférica debido al aumento de excitabilidad de las terminaciones nerviosas periféricas ante estímulos habitualmente no nocivos (2,25). En pacientes con lesión medular puede conllevar a cronificación del síndrome doloroso y dolor neuropático.

2.1.2.2.3 Dolor neuropático

El dolor neuropático es causado o se produce de forma secundaria a una lesión primaria o disfunción del sistema nervioso, principalmente del sistema somatosensitivo, usualmente se caracteriza por la alteración del procesamiento de la señal nociceptiva, secundaria a mecanismos de plasticidad negativos o maladaptativos o lesiones que alteran las vías somatosensitivas, por lo que se experimenta dolor ante estímulos no nocivos o sin estímulos de algún tipo (25,33). Este tipo de dolor es una complicación secundaria a la lesión de un nervio periférico o una lesión de origen central (27). En el paciente con dolor neuropático se debe principalmente a una lesión central, aunque pueden existir componentes de sensibilización periféricas (4,5). En el lesionado medular lo clasificamos de acuerdo a la localización del dolor según el nivel de la lesión, a nivel, por debajo o por encima, o secundario a otras circunstancias (32).

2.1.2.2.4 Dolor funcional

En el dolor funcional se consigue una amplificación de la señal nociceptiva en ausencia de lesiones neuronales o procesos inflamatorios a nivel tisular o

nervioso (25,27). Es un dolor caracterizado como aberrante, donde no se ubican lesiones conocidas en el SNC ni periféricas (25).

2.1.2.2.5 Dolor irruptivo y dolor incidental

El dolor irruptivo es un tipo de dolor episódico, caracterizado por ráfagas transitorias y severas de dolor -crisis cortas dolorosas-, que ocurren en el contexto de una enfermedad crónica de base; aunque este término se utilizaba exclusivamente en paciente oncológicos, actualmente su uso abarca a todos los casos donde el dolor sea categorizado como crónico.

El dolor incidental es un subtipo del dolor irruptivo, que se precipita de forma secundaria a la realización de una actividad voluntaria o cuando ocurre una disminución en las concentraciones de la medicación analgésica (27).

2.2 Anatomofisiología

2.2.1 Introducción a la anatomía básica de las vías del dolor

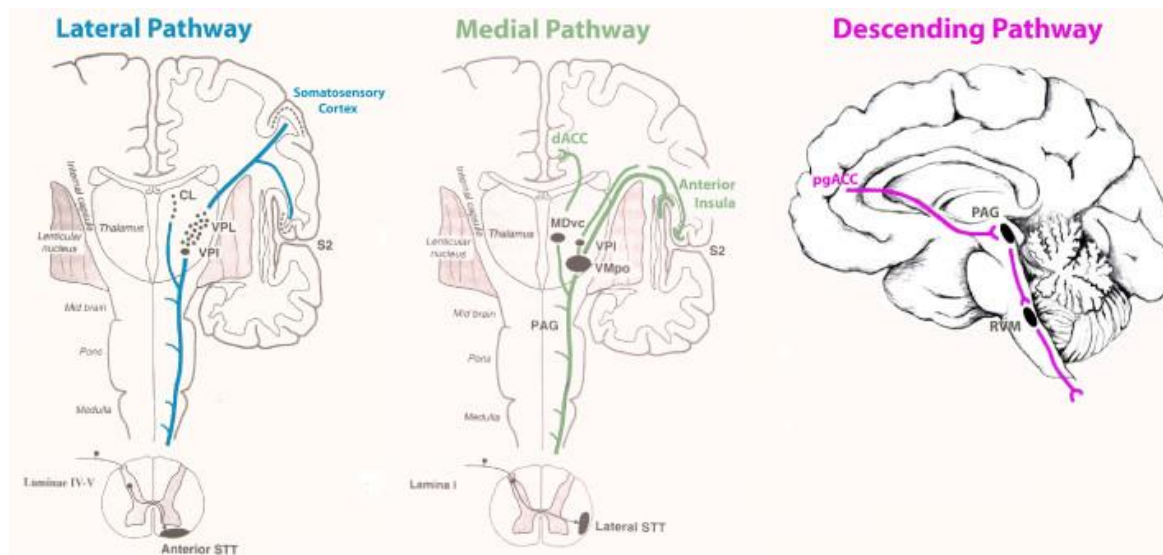


Figura N° 1. Esquema de las vías centrales ascendentes y descendentes implicadas en el procesamiento sensitivo del dolor. (Extraído de Riddell et al. (34))

2.2.1.1 Vías ascendentes

La vía ascendente del dolor, o vía de tres neuronas, empieza en la periferia (piel, ligamentos, hueso, músculo, vísceras), pasa por un nervio periférico, transcurre hasta el asta dorsal de la ME, asciende por esta hasta el tálamo y de allí culmina en la corteza central (2,3,25).

La neurona de primer orden tiene su cuerpo en el ganglio dorsal desde donde proyecta uno de sus axones a la periferia en las terminaciones nerviosas, esta neurona entra a la ME por la raíz dorsal, a través de la proyección de su axón -neurona bipolar- y establece su sinapsis con otras neuronas e interneuronas en la lámina superficial del asta dorsal (1,25).

La neurona de segundo orden, llamada neurona secundaria, neurona espinal o neurona de proyección, empieza en el asta dorsal de la ME, se decusa, asciende

por la ME y finaliza en el tálamo, protuberancia dorsolateral u otras dianas encefálicas (3,25).

La neurona de tercer orden, o neurona terciaria, parte desde el tálamo, terminando en la corteza cerebral, y es responsable de los aspectos discriminatorios y de localización del dolor; también tiene proyecciones que finalizan en el área parabraquial, proyectándose hacia el sistema límbico, siendo responsable de los aspectos afectivos emocionales del dolor (2,3,25).

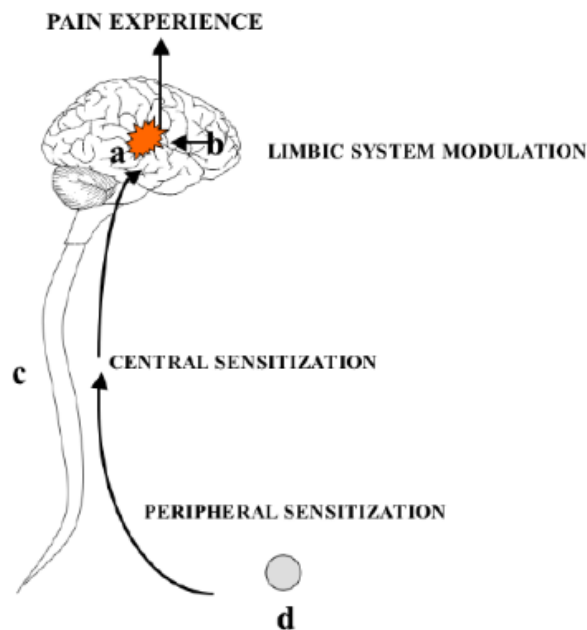


Figura N° 2. Representación de la asociación entre fenómenos de sensibilización central y periférica y el sistema límbico en la experiencia asociada al dolor. (Extraído de Patrizi et al. (35))

En conjunto, estas señales ascienden por el neuroeje por un haz de fibras que se denomina sistema anterolateral (SAL), el cual es el encargado de producir e integrar la percepción del dolor, además de las respuestas como el reflejo de retirada, los efectos emocionales y su relación con el sufrimiento y hasta cambios conductuales relacionados a la nocicepción (28). Previamente se pensaba que el SAL tenía dos vías poco relacionadas entre sí, un componente sensorial-discriminativo lateral y un componente afectivo-motivacional medial, aunque ambos componentes funcionalmente se estudian por separado, anatómicamente se sabe que existen un gran número de interconexiones y mecanismos de integración entre ambos (29).

El SAL no es una vía exclusiva del dolor, ya que también se encuentra involucrado funcionalmente en la transmisión del tacto no discriminativo, poco localizado y de la sensibilidad térmica no dolorosa (28).

2.2.1.2 Vías descendentes

Las vías descendentes poseen dos funciones, una facilitadora, que fomenta la percepción nociceptiva, y otra inhibitoria, que disminuye la percepción del dolor (25). Estas vías se inician en el encéfalo, principalmente en el área parabraquial, sustancia gris periacueductal, núcleo magno del rafe y bulbo dorsal ventromedial, luego convergen en las sinapsis, en zona pre y postsinápticas, entre las neuronas

de primer y segundo orden en el asta posterior de la ME, modulando la transmisión ascendente (2,25).

2.2.2 Vías Periféricas del dolor

2.2.2.1 Receptores del dolor

2.2.2.1.1 **Nociceptores**

Los nociceptores son las terminaciones nerviosas, poco especializadas, que inician la sensación de dolor, bien sea en zonas superficiales o profundas (1,28). Estos surgen de los cuerpos celulares en los ganglios de las raíces dorsales o del ganglio trigeminal -para el área del rostro-, enviando una prolongación axónica a la periferia y otra a la ME o al tronco del encéfalo (1,25).

Los axones nociceptivos periféricos culminan en unas terminaciones libres, no especializadas, que se categorizan de acuerdo a los axones asociados con ellas; además, la densidad de estas terminaciones y el tamaño de sus campos receptores, varían de acuerdo a la región de la superficie corporal donde se encuentren (1,25).

Los axones asociados a los nociceptores conducen a una velocidad relativamente lenta, ya que contienen poca mielina o son comúnmente amielínicos. Estos podemos dividirlos en los axones del grupo A-delta, los cuales son mielínicos, conduciendo alrededor de 5-30m/s, o del grupo de fibras C, amielínicas, que conducen a velocidades inferiores a 2m/s. Los axones A-alfa y A-beta de conducción rápida no producen sensación de dolor en condiciones normales (1,25).

La conducción de la información nociceptiva es aparentemente lenta, pero existen vías rápidas y lentas para el dolor. Los axones nociceptivos comienzan a descargar sólo cuando la fuerza del estímulo alcanza niveles elevados, además cada clase de aferencia nociceptiva está compuesta por múltiples subtipos con distintos perfiles de sensibilidad (1).

Existen dos categorías de sensaciones dolorosas, el llamado "*primer dolor*", el cual es agudo y específico, asociado a la estimulación de axones A-delta y luego el "*segundo dolor*", el cual se caracteriza por ser una sensación más tardía, difusa y más duradera, asociado a la estimulación de fibras C (1,29).

Al existir un estímulo doloroso se activa un grupo de las fibras A-delta, y si este estímulo aumenta de intensidad, se produce entonces el dolor agudo característico, y si se aumenta aún más la intensidad del estímulo, se activan las fibras C de conducción lenta y pequeño diámetro, por lo que el dolor es más duradero y menos específico (1,3).

2.2.2.1.2 **Otros receptores especializados y transducción de las señales nociceptivas**

La transducción de las señales nociceptivas, principalmente la mecanonocicepción y la quimionocicepción, es compleja (1). Los canales del potencial transitorio de receptor (TRP) aparentemente juegan un papel primordial en la generación de los potenciales de acción (PA) en las fibras nociceptivas. Los TRP son similares a los canales de potasio voltaje dependientes o a los canales con puerta de nucleótidos cíclicos; en reposo estos canales se encuentran

cerrados, mientras en estado abierto permiten la entrada de sodio y calcio iniciando la generación de un PA. Los TRPV1 o receptor vanilloide probablemente detecte sustancias endógenas similares a la capsaicina (1).

Los receptores de transducción de estímulos nociceptivos mecánicos y químicos son aun materia de estudio, como los TRP subtipo TRPV2 y TRPA1 y otros mecanotransductores como los ASIC o canales iónicos sensibles al ácido o también llamado receptores sensibles a la concentración extracelular de protones (2,28).

Los TRPA1 son sensibles a ingredientes picantes de cocina, el ajo, la mostaza, el gas pimienta, gases de escape de los vehículo y del humo del cigarrillo o tabaco e inclusive a temperaturas muy bajas (<16 °C) (1,28). El subtipo ASIC3 aparentemente son los responsables de dolor cardíaco y muscular debido a cambios en el pH y asociados a isquemia (1). Los receptores TRPV2 se activan ante temperaturas muy elevadas y nocivas (>52 °C) (28). Cierta sensibilidad al frío es mediada por el receptor TRPM8, el cual responde a las sustancias mentoladas (29).

Otros receptores como los receptores purinérgicos P2X3, de sustancia P NK1, factores de crecimiento nervioso NGF, canales de sodio Nav1.8, serotoninérgico 5-HT3, GABA y receptores metabotrópicos de cannabinoides, glutamatérgicos y de opioides. Muchos de estos receptores no son expresados siempre y ni en todas las situaciones para la transducción y transmisión del dolor al encontrarse en situación de reposo, aunque un grupo aparentemente si se encuentra activo continuamente para detectar estímulos potencialmente nocivos (2).

También los receptores y canales asociado a proteínas G forman parte de las vías de transducción del dolor; estos receptores y canales son usualmente convergentes y se pueden activar en forma cruzada, potenciando la liberación de más mediadores químicos, activando otros tipos de receptores (2).

Otros receptores a notar son los receptores del dolor muscular, del dolor articular y del dolor visceral. El dolor muscular se relaciona con receptores de fibras aferentes y poco mielinizadas del grupo III y amielínicas del grupo IV; los receptores del grupo III pueden activarse posterior al ejercicio intenso y a los estiramientos y contracciones excesivas, y los del grupo IV usualmente pueden activarse como consecuencia de lesiones o isquemia muscular debido a la liberación de compuestos algésicos en el medio. El dolor articular activa fibras de tipo III y IV y el dolor visceral probablemente active primordialmente fibras C y también fibras A-delta y receptores J (1,28).

Un tipo de receptores se denominan receptores silentes, los cuales son reclutados y posteriormente activados de forma secundaria a la liberación de moléculas inflamatorias y algunos neurotransmisores posterior a una lesión tisular, pero se activan por efecto de otros nociceptores mas no por la lesión per se. Estos receptores amplifican las señales que se dirigen hacia el asta posterior a través del aumento de la sumación temporal y espacial de las señales dolorosas (29).

2.2.2.2 Fibras nociceptivas

2.2.2.2.1 Fibras A-delta

El complejo de fibras A-delta tiene vías muy especializadas para la transmisión de calor y de los estímulos mecánicos nociceptivos a través de sus dos subtipos: Los A-delta tipo I responden ante estímulos químicos y mecánicos muy intensos, con altos umbrales para ante estímulos térmicos como el calor y son de adaptación lenta, mientras los A-delta tipo II poseen bajos umbrales para el calor, pero muy altos para estímulos mecánicos y son de rápida adaptación (1,25,28).

2.2.2.2.2 Fibras C amielínicas

Los nociceptores de las fibras C amielínicas son polimodales, responden a estímulos térmicos, mecánicos y químicos y a su vez son heterogéneos, ya que un subgrupo responde primordialmente a estímulos como el calor (>45 °C) o el frío (<17 °C) o en menor cuantía a la estimulación química, que a la mecánica (1,28). Otros subtipos de nociceptores de fibras C responden más a irritantes químicos o al frío (1,25).

2.2.2.3 Transmisión de las señales nociceptivas

En los receptores de las ramas distales de las fibras nociceptivas se originan potenciales graduados que deben transformarse en PA para poder ser transmitidos a las sinapsis en el asta dorsal de la ME (1). Un estímulo nocivo puede activar uno o más receptores y canales, produciendo estos PA que se propagan y envían información sobre la presencia del estímulo nocivo, su localización y sus características (1,25).

Un subtipo de los canales de sodio y potasio voltaje dependientes es importante para este proceso, el Nav.1.7, tanto así que la pérdida de función de este canal por mutaciones del gen Nav.1.7 produce incapacidad para detectar una estimulación dolorosa, mientras la hiperexcitabilidad del canal se encuentra relacionada con sensaciones dolorosas intensas. A su vez, el gen Nav1.8 se encuentra expresado intensamente en los nociceptores de las fibras C, asociándose con transmisión de información térmica y mecánica dolorosa (1).

Los canales de potasio, bien sea en el axón o a nivel de los receptores, tienen una importante función tanto para el mantenimiento del potencial de membrana en reposo como para la repolarización, la cual es necesaria para el disparo de otros PA, por lo que al bloqueo de estos canales se le tiene como objetivo terapéutico en estudio (2).

2.2.2.4 Ganglios Dorsales

En los ganglios dorsales se encuentran los cuerpos neuronales de los nociceptores. Estas primeras neuronas son bipolares, con aferencias periféricas como terminaciones libres de los nociceptores y aferencias centrales que penetran la ME a través del asta dorsal donde hacen sinapsis con una segunda neurona. Además del cuerpo de las neuronas nociceptoras conseguimos de forma aún más abundante células gliales, las cuales envuelven los cuerpos de las neuronas, mantienen la homeostasis y hasta tienen un papel en la modulación de la transmisión de los estímulos que llegan al ganglio dorsal (1,2).

Los ganglios dorsales han tenido relevancia en la explicación de los mecanismos del dolor neuropático; la estimulación dolorosa mantenida provoca la liberación de potasio, y el aumento de las concentraciones de potasio a nivel del ganglio dorsal estimula neuronas adyacentes (1). Estas neuronas adyacentes activadas liberan sustancia P, ATP y otros neurotransmisores que activan o sobreactivan otras neuronas cercanas, amplificando la señal dolorosa e inclusive haciendo que neuronas no estimuladas por una lesión envíen información dolorosa sólo por encontrarse en las adyacencias de una neurona que si recibió un estímulo nocivo, es decir las neuronas sensitivas no nociceptivas terminan siendo reclutadas (2). Los cambios fisiopatológicos que ocurren en los ganglios dorsales, posterior a una lesión medular, son relevantes para explicar el desarrollo de fenómenos de sensibilización periférica y central en estos pacientes (4,36).

Aparentemente también se activan células satélites, que expresan receptores NK1 de sustancia P, CGRP, TNF-alfa y ATP y liberan sustancias proinflamatorias y otros neurotransmisores, formando un mecanismo de sensibilización glial, el cual también potencia y amplía la transmisión del impulso doloroso (2).

2.2.3 Vías centrales del dolor

2.2.3.1 Asta Posterior

El asta posterior de la ME es donde la primera neurona nociceptora realiza la primera sinapsis dentro de sistema nervioso central (SNC), por lo que se considera como el primer punto de integración y una región importante para los fenómenos de adaptación del dolor (2). Los axones centrales de las células nerviosas nociceptivas ingresan a la ME a través de las raíces dorsales y al alcanzar el asta de la ME se ramifican de forma ascendente y descendente formando el tracto dorsolateral de Lissauer (3). Las fibras del SAL, a este nivel, presentan una organización somatotópica (28).

Los axones de este tracto abarcan uno o dos segmentos de la médula antes de penetrar en la sustancia gris, donde las ramas de estos axones hacen contacto con neuronas de segundo orden en las láminas de Rexed 1, 2 y 5. Las neuronas de proyección de las láminas 1 y 5, donde terminan las fibras A-delta, discurren hasta el tronco del encéfalo y el tálamo, y en las láminas 1 y 2 terminan las fibras C; a su vez, la lámina 2 contiene habitualmente interneuronas (1). El neurotransmisor de ambas fibras aferentes es el glutamato y puede existir también liberación de sustancia P y CGRP en estos puntos (1).

El glutamato se une al receptor AMPA, lo que permite la entrada de sodio, despolarizando la membrana y desencadenando un PA. En la región donde se unen esta primera neurona con la segunda y/o con interneuronas, además podemos conseguir las neuronas de terminales descendentes y células gliales. También podemos conseguir receptores NMDA, receptores metabotrópicos tipo mGlu y receptores de tipo inhibitorios como el GABA -a nivel presináptico-. En situación de reposo o en despolarizaciones de corto tiempo se activan principalmente los receptores AMPA, sin activar los receptores NMDA los cuales se encuentran bloqueados por Mg⁺⁺ (1,2,28).

Si la despolarización es mantenida, se libera Mg^{++} , el glutamato se puede unir a receptores NMDA y a través de mecanismos asociados a la entrada de Ca^{++} y activación de segundos mensajeros como proteincinasas A y C, MAP cinasas, entre otros, aumenta la excitabilidad y hay una reducción de la actividad y del número de las neurona gabaérgicas, lo que explica los fenómenos de neuroplasticidad y sensibilización (2).

Las células gliales, principalmente los astrocitos, expresan diversos neurotransmisores, receptores y mediadores de la inflamación, al ser activados - activación similar a la ocurrida en el ganglio dorsal-; en sus membranas también hallamos receptores de glutamato, los cuales captan el glutamato libre en el espacio intersináptico, evitando la sobreestimulación postsináptica (1,4).

La activación glial se encarga de limitar los daños secundarios a los fenómenos neuronales producidos por la aparición de una noxa mediante distintos mecanismos: aumentando la actividad del transportador del glutamato, expresando genes para receptores de cannabinoides, para interleucinas inflamatorias tipo IL-10 e IL-04 y para reducción de cinasas; mediante estos mecanismos se produce cierta neuroprotección y hasta puede mejorar la capacidad de respuesta ante noxas (1,2).

En el caso del dolor crónico o estímulos a repetición, las células gliales pueden sobreexpresar receptores de glutamato, de prostaglandinas, TNF-alfa, interleucinas tipo IL-1-beta e IL-6, NO sintasa, receptor TLR entre otros, causando una sensibilización glial, la cual en conjunto con los mecanismos de sensibilización neuronal produce un círculo vicioso que se retroalimenta, cronificándose y produciendo diversos fenómenos algésicos como alodinia, parestesias o hiperalgesia y de sensibilización central y periférica (2,4,5).

Desde el punto de vista neuroanatómico, en la lámina 5 conseguimos neuronas intermodales llamada neuronas de rango dinámico o de *wide dynamic range*, las cuales son neuronas que reciben aferencias convergentes de otras aferencia nociceptivas, no nociceptivas y algunas aferencias sensitivas viscerales (1,2).

Las aferencias nociceptivas A-beta terminan también en la lámina 5 (1). Las neuronas de segundo orden que se originan en las láminas 1 y 5 del asta dorsal se decusan, es decir atraviesan línea media, y ascienden a través del cuadrante anterolateral contralateral de la sustancia blanca medular, formando el sistema anterolateral, hasta el tálamo y tronco del encéfalo, transmitiendo información sobre temperatura y dolor a estos centros superiores (1,3).

Las neuronas de rango dinámico son importantes ya que en situaciones poslesionales muestran actividad espontanea, aumento del tamaño del campo de los propios receptores e incremento de su excitabilidad, lo que también explicaría el fenómeno de alodinia originado dentro de las propias láminas de Rexed (2). Ante un mayor estímulo o que más doloroso sea este, aumenta la frecuencia de descarga de algunas fibras C, lo que a su vez aumenta y amplifica las respuestas de estas neuronas, probablemente a través de un mecanismo relacionado con la sustancia P liberada por las fibras C y los receptores NK1 de estas neuronas (29).

Aparentemente la lámina 1 también posee otras funciones como aferencia sensitiva responsable de representar el estado fisiológico del cuerpo o interocepción (1). En esta lamina también hallamos distintas neuronas con diferentes funcionalidades que transmiten no sólo información nociceptiva sino también información inocua a través del SAL (1).

Estas neuronas resultan sensibles para distintos estímulos: unas para dolor agudo, otras para el dolor ardiente, así como para calor y frío inocuo, el prurito -a través de fibras C sensibles a histamina-, a la estimulación mecánica lenta y a aferencias sobre músculos que detectan ácido láctico y metabolitos de la propia contracción muscular. Además, en las terminaciones de las fibras A-delta, de forma poslesional, pueden aparecer brotes de terminaciones o *sprouting*, por lo que existiría un aumento de las terminaciones en esta lamina (1,3,28).

2.2.3.2 Interneuronas

Las interneuronas del asta posterior conectan algunas de las neuronas de primer y segundo orden, pueden tener una función tanto excitadora como inhibitoria; en algunos casos puede haber una disminución del tono inhibitorio dependiente de GABA, sin un mecanismo subyacente claro, pero que conlleva al aumento de la excitabilidad en condiciones de dolor crónico (25).

Las interneuronas inhibitorias gabaérgicas y excitatorias glutamatérgicas se encargan de modular la transmisión del estímulo doloroso, tienen múltiples funciones conocidas y otras aún desconocidas y pueden expresar otros transmisores, tal como la dinorfina por parte de las interneuronas gabaérgicas y la somatostatina expresada por las interneuronas glutamatérgicas. Las interneuronas poseen funciones importantes en los mecanismos del dolor neuropático y de sensibilización central (2,25).

2.2.3.3 Vías Ascendentes del Dolor

2.2.3.3.1 Sistema anterolateral

Las vías ascendentes del dolor se encargan de transmitir la información nociceptiva desde la ME hacia las estructuras centrales superiores; estas vías se denominan de acuerdo a las dianas en donde terminen sus axones en las áreas cerebrales (2,25). Estas vías ascendentes conforman el SAL, el cual actualmente -se teoriza- que transporta señales no exclusivamente dolorosas, sino también térmicas y táctiles; es decir funcionalmente los tractos ascendentes no son independientes, pero para su estudio si los individualizaremos.

El SAL transmite esta información por una vía directa llamada neoespinotalámica, a través de la ME al tálamo lateral terminando en la corteza somatosensitiva, y una vía indirecta llamada paleoespinotalámica, polisináptica, a través de la ME hasta la formación reticular y tálamo medial y se interconecta con la corteza cingular, la corteza frontal y el sistema límbico (28).

El SAL se encuentra compuesto por las fibras de múltiples tractos, como lo son, principalmente, el tracto espinotalámico lateral, el tracto espinomesencefálico y el espinoreticular, además del tracto espinobulbar y el tracto espinohipotálamico (28).

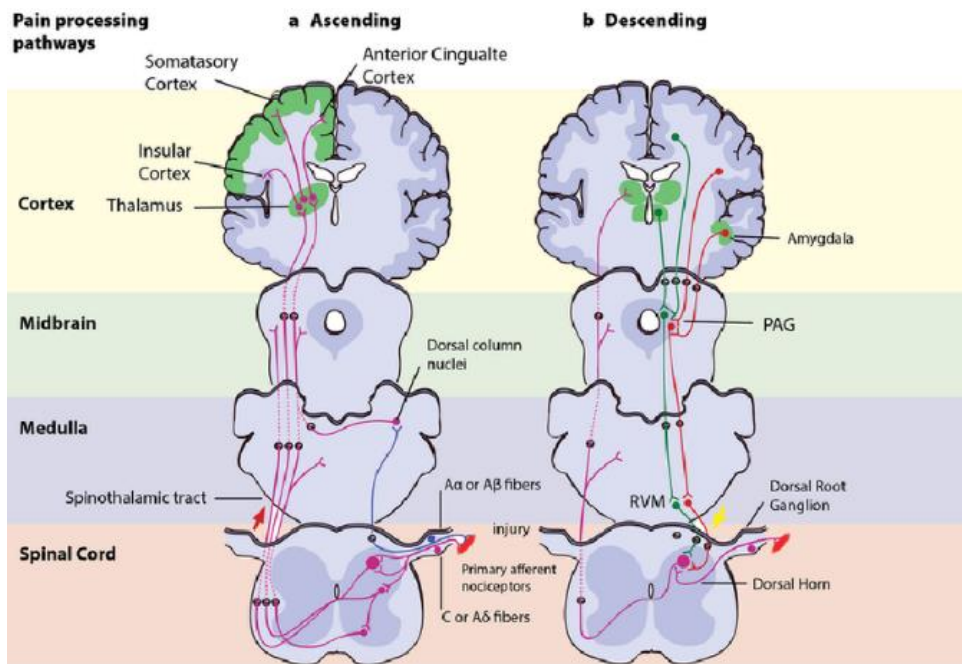


Figura N° 3. Representación de las vías de procesamiento del dolor, ascendentes (derecha) y descendentes (izquierda). (Extraído de Løseth et al. (37))

2.2.3.3.1.1 Tracto espinotalámico lateral

El haz o tracto espinotalámico lateral asciende desde la ME hasta el tálamo, entre 67-81% de sus fibras ascienden por el lado contralateral al estímulo, mientras el resto por el lado ipsilateral. Las neuronas del tracto -de proyección sensitiva- se originan en proyecciones provenientes principalmente de las láminas I y V de Rexed, aunque también se pueden incluir las láminas II, IV, VI, VI, VII, VIII y X; estas neuronas también transmiten señales nociceptivas desde la ME como consecuencia de la activación de nociceptores periféricos (2,3).

Las señales del tracto se transmiten al tálamo, en su porción lateral, por medio de una vía monosináptica, la cual contiene a los núcleos ventroposterolateral y ventroposteromedial del mismo. Estas señales también se transmiten a la porción medial del tálamo, por una vía multisináptica. En esta región -complejo ventrobasal del tálamo- existe una proyección hacia el núcleo intralaminar, importante por su relación con las respuestas afectivas-emocionales ante un estímulo doloroso; desde el núcleo central del tálamo también existe una vía, aunque monosináptica, que participa en la regulación afectiva ante el dolor. Otros axones de este haz se proyectan hacia la formación reticular, sustancia gris periacueductal y al núcleo accumbens (2,3).

2.2.3.3.1.2 Tracto espinoreticular

El tracto espinoreticular se encuentra formado por neuronas de las láminas VII y VIII, y en menor porcentaje neuronas de las láminas I, V y X. Estos axones ascienden, al igual que el tracto espinotalámico, de forma contralateral al estímulo hacia sus dianas supraespinales en el tronco del encéfalo. Uno de sus puntos de llegada es el núcleo precerebelar en la formación reticular lateral, la cual se encarga de la regulación del control motor, y la otra diana en la formación reticular pontobulbar, la cual tiene la función de regular los mecanismos del dolor. Otras neuronas

de este haz llegan al núcleo magno del rafe, al locus coeruleus y al núcleo paragigantocelular reticular dorsal y lateral, entre otros (2,3,28).

Las aferencias de este tracto, así como del tracto espinotalámico, forman parte de la regulación afectivo-motivacional del dolor, y además este tracto también se encuentra relacionado con las respuestas neurovegetativas ante un estímulo doloroso y con la activación y regulación de las vías descendentes de regulación nociceptiva a nivel del tronco cerebral (2,3). Las fibras de este tracto se proyectan y forman el haz reticulotalámico, el cual asciende como colateral de este tracto hasta los núcleos intralaminares y dorsomedial talámicos (28).

2.2.3.3.1.3 Tracto espinomesencefálico

El tracto espinomesencefálico está formado por neuronas que se originan en las láminas I, II, IV, V y VI de Rexed, y algunas en las láminas VII, X y asta ventral de la ME. Posteriormente estos axones se proyectan a sus dianas mesencefálicas como la sustancia gris periacueductal, núcleo dorsal del rafe, núcleo cuneiforme, núcleo rojo, colliculus superior y núcleo de Edinger-Westphal. Las neuronas del tracto tienen respuestas ante estímulo no dolorosos y dolorosos, tanto en piel como en articulaciones y músculos (2,28). Las fibras que se proyectan hacia el tegmento-núcleo rojo y a algunos circuitos neuronales en la región dorsal de los pedúnculos cerebrales- se denomina tracto espinotegmental (28). Las proyecciones del tracto hacia la sustancia gris periacueductal tienen doble función: regular las respuestas afectivas-emocionales del dolor y coordinar parte del control descendente del dolor (2).

2.2.3.3.2 Otros tractos

Existen otras vías ascendentes del dolor, como el tracto parabraquial, cuya diana es el núcleo parabraquial, el tracto espinohipotalámico, con distintas dianas en el hipotálamo - inclusive formando un haz de axones hipotálamoespinales-, el tracto espinocervical, el cual se decusa a la altura de C1-C3 y asciende contralateralmente y las fibras espinobulbares, las cuales a su vez contienen proyecciones espino-olivares (2,28). Todas estas vías se encuentran interconectadas e interrelacionadas entre sí; el estímulo doloroso no se procesa de forma exclusiva por una vía o por una sola proyección, y ninguna estructura diana recibe proyecciones exclusivas de un tracto o haz (2,3).

2.2.3.4 Trayecto cortical del tracto espinotalámico

Los axones de las neuronas de tercer orden se proyectan sobre el brazo posterior de la capsula interna y de la corona radiada desde el núcleo ventroposterolateral del tálamo, alcanzando el área somatoestésica en la circunvalación central de la corteza cerebral, áreas 3,1 y 2 de Brodmann. La mitad contralateral del cuerpo se encuentra representado a la inversa, con la boca y manos en la parte inferior y las piernas y pie en la parte más superior. Desde esta área también conseguimos proyecciones a corteza motora y al área de asociación parietal, áreas 5 y 7 de Brodmann (3). Estas proyecciones e interrelaciones conforman la matriz del dolor (25).

2.2.3.5 Vías del dolor en el área facial

La estimulación nociceptiva y térmica en el rostro se lleva a cabo a través de una vía distinta al resto del cuerpo; la vía trigeminotalámica anterior transmite

señales dolorosas provenientes de la región facial, zona anterior de la cabeza, dientes y cavidad bucal. Las neuronas de primer orden se ubican en el ganglio trigeminal y en los ganglios asociados al VII, IX y X par craneal (3).

Las fibras trigeminales mielínicas y amielínicas, después de ingresar a la protuberancia, descienden al bulbo raquídeo y forman este tracto trigeminal, formando el complejo trigeminal espinal, el cual consta de una porción caudal y otra interpolar. Las neuronas de segundo orden proveniente de los núcleos de este complejo se decusan, terminando posteriormente en puntos diana del tálamo y del encéfalo -áreas faciales de la corteza sensitiva-, de la misma forma asociándose a los compuestos discriminativos-sensitivos y afectivos-motivacionales de las vías largas del dolor (1,3,29).

El aspecto discriminativo-sensitivo se asocia a proyecciones que vienen desde el complejo trigeminal espinal al núcleo posteromedial, a través del tracto trigeminotalámico, hasta la corteza sensitiva primaria y secundaria. Los aspectos afectivo-emocionales estarían mediados por diversos puntos diana en la formación reticular, el mesencéfalo y los núcleos de la línea media del tálamo hacia zonas de la corteza cingular e insular (1).

2.3 Mecanismos Integradores

2.3.1 Componentes del dolor

2.3.1.1 Vías paralelas del dolor

El dolor es procesado por una red diversa y distribuida de neuronas (1). Las dianas centrales de las neuronas de segundo orden median diversos aspectos de las respuestas sensitivas y conductuales como respuesta a estímulos nociceptivos. La percepción del dolor, además de estas respuestas sensitivas, afectivas, emocionales, motivacionales y cognitivas, se ve afectada por las vivencias y experiencias de las personas, además de las relaciones psicofisiológicas propias y de acuerdo al contexto en que se producen estos estímulos nociceptivos (2,25).

Las vías paralelas del dolor se estudiaban de forma separada como sistema lateral y sistema medial del dolor, pero es tal la interrelación y nivel de integración de ellas que no se pueden separar neuroanatómicamente de forma completa ya que ambos sistemas son necesarios para la comprensión de los mecanismos del dolor (29).

2.3.1.2 Vertiente sensitivo-discriminativa del dolor

Un primer componente del sistema, es el que media los aspectos discriminativos del dolor y sus características espacio-temporales, tales como la ubicación, intensidad, calidad y cualidad del estímulo, además del parámetro sufrimiento ante el dolor. Aparentemente estos aspectos discriminativos, multidimensionales, del dolor dependen de la información que transcurre hacia las neuronas de la corteza somatosensitiva primaria contralateral y secundaria bilateral a través del núcleo ventral posterolateral del tálamo. El núcleo ventral posteromedial tendría la misma función pero transmitiendo la información del rostro (2,3).

Las dimensiones sensitivas y cognitivas se han ubicado también en la porción posterior de la corteza insular, en el opérculo, área motora suplementaria y neocorteza frontoparietal. La información nociceptiva se mantiene en cierta forma

segregada hasta los circuitos corticales debido a las distintas neuronas de relevo que diferencian la información proveniente de neuronas del sistema anterolateral y del sistema de columna dorsal (1,2).

2.3.1.3 *Vertiente motivacional-afectiva del dolor*

Un segundo componente del sistema tiene la función de asociar los aspectos afectivos emocionales del dolor, como lo son el miedo, el sufrimiento, la aversión, la ansiedad, la depresión, la sensación desagradable que produce el dolor y la activación del sistema nervioso autónomo. Los puntos diana de estas proyecciones se encuentran en la amígdala, el hipotálamo, en la sustancia gris central, en las capas profundas del colículo superior y en la formación reticular, además probablemente otro grupo de proyecciones que transcurren desde la porción medial del núcleo ventral posterior hacia la ínsula, corteza prefrontal y la corteza cingular anterior tendrían un papel relevante en este sistema (1,2).

Distintas regiones encefálicas también tienen un papel en los componentes sensitivos-discriminativos y afectivos-motivacionales del dolor (1). Los estímulos nociceptivos activan áreas de la corteza somatosensitiva primaria como de la corteza cingular anterior, por lo que experimentalmente se sospecha que los cambios de intensidad del dolor están asociados a regiones de la corteza somatosensitiva y los cambios en relación a la sensación desagradable que produce un estímulo doloroso estaría asociado a neuronas de la corteza cingular (1).

Existen áreas cerebrales con menor actividad y/o pérdida de volumen en pacientes con dolor crónico y en paciente con depresión, demostrándose alteraciones a nivel de la corteza prefrontal y corteza cingular anterior en pacientes con ambas patologías (2). Estas áreas, la corteza somatosensitiva, la amígdala, la corteza insular y la corteza cingular anterior, entre otras áreas formarían funcionalmente la llamada matriz del dolor, es decir, el conjunto de áreas interrelacionadas entre sí y asociadas a la experiencia del dolor, a través de una compleja y extensa red en el encéfalo anterior (1,2).

2.3.1.4 *Matriz del dolor*

La matriz del dolor asocia distintas áreas neuroanatómicas funcionales con la respuesta e integración ante un estímulo nociceptivo. Además de las áreas mencionadas previamente (cortezas somatosensitiva primaria y secundaria, insular, cingular y la amígdala), el concepto incluye a cualquier otra estructura relacionada con la transmisión, transducción, procesamiento, integración, respuesta e interrelación de los componentes del dolor (1).

Otras estructuras que se activan y formarían parte de esta matriz son la corteza somatosensitiva primaria contralateral al lado estimulado, el tálamo, el opérculo, la corteza prefrontal, los ganglios basales, el área motora suplementaria y la corteza parietal posterior. La compleja y constante relación entre estas estructuras es la base de la relación entre el dolor y las diferentes fenómenos fisiopatológicos y emocionales que lo conforman (2).

Esto se traduce en que no existe un centro exclusivo del dolor a nivel del SNC, sino que esta asociación multisistema y con múltiples vías. Las neuronas de

esta matriz no son necesariamente específicas para el dolor y que además pueden responder ante estímulos exclusivamente visuales, auditivos y de anticipación, memoria y riesgo ante una situación que se relaciona con el dolor. Algunas neuronas de la matriz forman parte del denominado sistema de neuronas espejo que aparentemente nos permiten empatizar con el dolor de otras personas sólo a través de la observación e interacción social (29).

En relación al estudio de la matriz del dolor, es importante hacer énfasis en el círculo vicioso del dolor; esta relación entre los cambios fisiopatológicos y adaptaciones psicológicas en pacientes con dolor crónico se correlaciona directamente con un deterioro funcional y mal-adaptado, que va aumentando con el tiempo. En estos casos observamos un ciclo de dolor que empeora y causa discapacidad de forma progresiva, asociándose a desacondicionamiento y trastornos del ánimo y emocionales (27).

2.3.1.5 Integración de los componentes sensitivos-afectivos del dolor

La corteza cingular anterior participa principalmente en el componente emocional y afectivo del dolor. La corteza insular, además de procesar la información sobre el estado interno del organismo, forma un circuito integral con la corteza cingular anterior, informándole sobre la forma en que se percibe el dolor, es decir si este es agudo o crónico o sordo, sin proveer una respuesta emocional. El tracto espinotalámico y la corteza insular se encuentran relacionados tanto directa como indirectamente (2).

La corteza insular se relaciona o tiene proyecciones con la corteza parietal posterior, la corteza asociativa multimodal -auditiva, somatosensitiva y visual-, elaborando una representación sensitiva de los estímulos en conjunto con información de la memoria, colaborando con el análisis del origen del estímulo. Debido a la representación global que realizan la corteza insular y la corteza asociativa multimodal frontal se definen tanto prioridades como estrategias ante estímulos. La corteza singular también se proyecta sobre el hipotálamo y la amígdala, modulando la actividad subcortical y activándola a través del tracto espinoparabraquial amigdalino y el tracto espinoparabraquial hipotalámico (2,3).

La corteza cingular anterior es excitada por la corteza parietal posterior y la ínsula, integrando y valorando elementos emocionales, priorizando actuaciones ante estímulos dolorosos, complementando las funciones de la corteza multimodal frontal, lo que asiste en la realización de acción de huida o afrontamiento ante situaciones de produzcan dolor (2).

2.3.2 Mecanismos de Sensibilización

2.3.2.1 Sensibilización Periférica

La sensibilización periférica es un fenómeno de hiperexcitabilidad y/o hiperreactividad de las fibras sensitivas ante un estímulo, donde fisiopatológicamente se produce una interacción de los nociceptores con las distintas sustancias que se liberan como resultado del daño tisular, bien sea que se originan en los propios nociceptores o en células del área o que migran a ella posterior a la noxa; este fenómeno conlleva a manifestaciones clínicas como la hiperalgesia, alodinia y en algunos casos, edema (1,27).

Los nociceptores liberan péptidos y neurotransmisores como la sustancia P, ATP y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), produciendo liberación de histamina desde los mastocitos y vasodilatación. La otras células tisulares o que migran hacia lo región posterior a un daño son los macrófagos, plaquetas, basófilos, neutrófilos, fibroblastos, células endoteliales y queratinocitos, las cuales son responsables de liberar ácido araquidónico, metabolitos lípidos, protones extracelulares, histamina, serotonina, prostaglandinas, bradicinina, nucleótidos, factor de crecimiento nervioso, IL-1B, TNF-alfa y otras citocinas (27).

Los factores de esta *sopa inflamatoria* interactúan directamente con los nociceptores o con los canales iónicos de las fibras nociceptivas aumentando la respuesta de estas, es decir la respuesta de los receptores puede ser potenciada por estos factores a nivel del receptor por distintos mecanismos directos e indirectos (1,2).

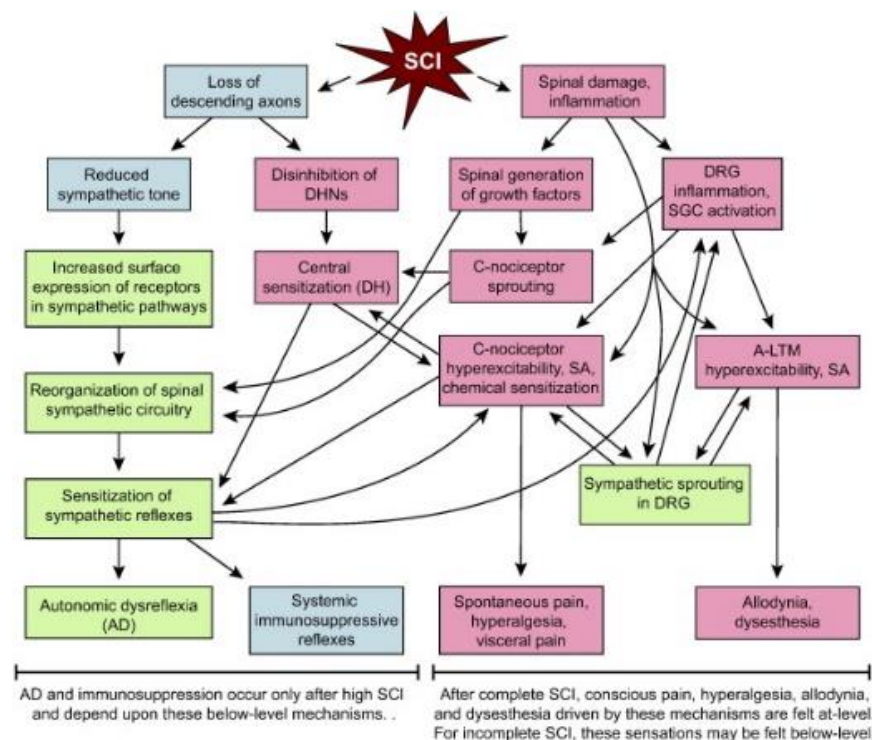


Figura N° 4. Resumen esquemático de los procesos de sensibilización central y periférica asociado a una LM. (Extraído de Walters et al. (38))

Estos mediadores, con características pronociceptivas, promueven el cierre de canales de potasio, por lo que no se estabiliza la membrana en reposo y se facilita la apertura de los canales de calcio facilitando los PA y la transmisión del estímulo. Esta sensibilización periférica puede surgir desde el inicio de cualquier proceso inflamatorio, además de afectar a otros nociceptores activos, activar algunos receptores silentes y a otras terminaciones sensitivas no especializadas en dolor; en algunos casos el proceso de sensibilización periférica afecta a nociceptores alejados al área lesionada, aumentando el área de hipersensibilidad (2,25,28).

Este proceso, si no se resuelve en corto tiempo, conlleva a un aumento de la síntesis de neurotrofinas -secundario al aumento de calcio intracelular-, las cuales pueden desplazarse desde el receptor hasta los ganglios dorsales donde

pueden promover la expresión de nuevos receptores y canales en las terminaciones libres, a lo largo del recorrido axonal y con otros comportamientos o producir actividad ectópica al mantener la inestabilidad de la membrana (2).

En algunos casos se forman círculos viciosos resultantes de este proceso de activación de terminaciones nerviosas, capilares y edema, células del sistema inmune, por mecanismos de sobreactivación de canales y receptores asociados a proteínas G, prolongando el proceso de transducción del dolor y contribuyendo a la formación del fenómeno de sensibilización periférica (2,25,27).

De forma secundaria a este fenómeno de aumento de sensibilidad ante estímulos dolorosos, se produce el trastorno de hiperalgesia; conseguimos una hiperalgesia primaria en la zona de la piel lesionada, probablemente como secuela a la hipersensibilidad del receptor, y una hiperalgesia secundaria, que se produce en la piel que se encuentra alrededor de la lesión, donde aparte de un aumento en la sensibilidad del receptor probablemente exista un componente central de forma conjunta (28).

2.3.2.2 Sensibilización Central

La sensibilización central es el aumento en la excitabilidad, de forma inmediata, independiente de la actividad, espontánea, de las neuronas del asta dorsal de la ME posterior al aumento de actividad de las vías nociceptivas; es decir el umbral de las aferencias nociceptivas necesario para activarse disminuye o se vuelve sensibilizado a actividades por debajo del umbral previo y termina generando PA en la neuronas del asta dorsal, aumentando la sensibilidad al dolor y causando cambios en el procesamiento e integración central de la información sensitiva desde el asta posterior (1,28). En algunos casos esta sensibilidad se generaliza a otras aferencias, por ejemplo a los mecanorreceptores de bajo umbral ante un estímulo inocuo, fenómeno que se explica cómo alodinia (1,25,28).

El aumento de la excitabilidad de las neuronas produce fenómenos de sumación temporal, irradiación proximal y distal de la excitabilidad y sensibilización, tanto de forma superficial como profunda: a nivel de dermatomas, viscerotomas, miotomas y esclerotomas (27). Esto se también se traduce en el aumento del campo receptor -afectando zonas dérmica no lesionadas-, aumentando la respuesta de las células ante estímulos supraumbrales, reduciendo el umbral ante estímulo en la región lesionada y activación ante estímulos distintos (28).

Otras teorías comentan que la sensibilización central se inicia debido a un aumento progresivo en la frecuencia de las descargas en las neuronas del asta dorsal como respuesta a estímulos de baja frecuencia, pero repetitivos, en las aferencias nociceptivas. La despolarización sostenida de las neuronas del asta dorsal, es en parte el resultado de la activación de canales dependientes del calcio y en la acción de Mg., el cual bloquea los receptores de NMDA, aumentando la sensibilidad de las neuronas al glutamato, el neurotransmisor de la aferencias nociceptivas (1).

También otros mecanismos descritos, que explican el por qué de este fenómeno de forma aún más duradero, se explica por un refuerzo contaste de a los potenciales postsinápticos, usualmente de forma dependiente al aumento del Ca⁺⁺

en las neuronas postsinápticas de la ME asociadas a los nociceptores y sus receptores NMDA. También la reducción de la inhibición gabaérgica o glicinérgica aumenta la excitabilidad de las neuronas de proyección del asta dorsal, lo que explicaría los síndromes dolorosos persistentes (1,25).

Ciertas sustancias liberadas por la microglía y los astrocitos contribuyen al mecanismo de sensibilización central. Las citocinas liberadas por la microglía ante un daño a un nervio, por ejemplo, promueven y aumentan la transcripción de la enzima COX-2, por ende, un aumento en la producción de prostaglandinas a nivel de las neuronas del asta dorsal, lo que aumenta a su vez la excitabilidad neuronal o inhiben la señalización inhibitoria gabaérgica de las interneuronas. Estos mecanismos también forman parte de las teorías que tratan de explicar la fisiopatología del dolor de tipo neuropático (1,25,29).

Los astrocitos también se encuentran funcionalmente relacionados con la formación de sinapsis neuronales y plasticidad, pueden influir en la cantidad de receptores de neurotransmisores expresados en las neuronas de segundo orden e inclusive en el fenómeno de *sprouting* de fibras A-beta (29).

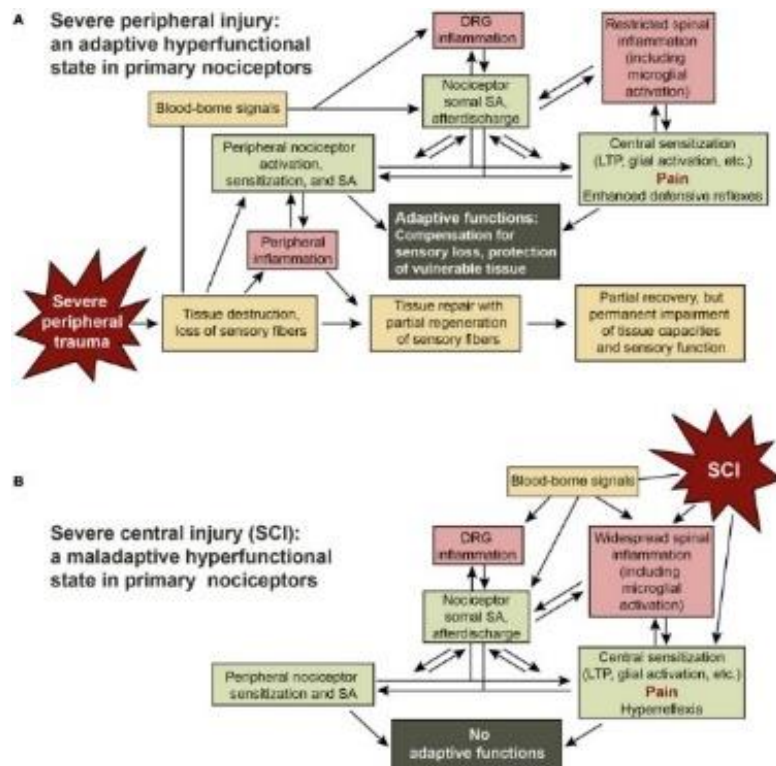


Figura N° 5. Esquema de los procesos de sensibilización central y periférica ejemplificados sobre una LM. (Extraído de Walters et al. (39))

2.3.2.3 Sensibilización segmentaria

La sensibilización segmentaria es una condición caracterizada por fenómenos de facilitación, hiperreactividad y hiperexcitabilidad de un segmento medular como respuesta o reacción a un foco irritativo que constantemente envía señales nociceptivas al ganglio dorsal provenientes de un estímulo doloroso. El foco irritativo usualmente se encuentra compuesto por tejido lesionado y/o irritación de las fibras nerviosas periféricas, produciendo fenómenos de sensibilización

periférica, la cual estimula aún más al foco irritativo y conllevando a producir también, en forma de círculo vicioso, fenómenos de sensibilización central (27).

Estos fenómenos de sensibilización e hiperexcitabilidad afectan tanto a componentes sensitivos y motores de los segmentos medular, esto principalmente debido a las conexiones dinámicas e interrelacionadas a nivel de los segmentos, tanto dentro de los mismo como superior e inferior a ellos; debido a esto, sus características principales son la hiperalgesia y el dolor a la presión superficial, los cuales se extienden a segmentos motores, sensitivos y hasta viscerales (27).

2.3.2.4 Cambios fenotípicos

En ciertas condiciones patológicas las fibras mielínicas A-beta, las cuales son de umbral bajo, transmiten estímulos inocuos y no están implicadas normalmente en la vía del dolor, pueden expresar sustancia P; esto ocurre en algunas situaciones de dolor neuropático o inflamatorio. La liberación de sustancia P en las sinapsis del asta dorsal produce cambios postsinápticos, bajando el umbral de PA y expresando otros segundos mensajeros, aumentando -por mecanismos relacionados con cambios en los receptores NMDA- la excitabilidad de las neuronas de segundo orden. De esta forma, las fibras mielínicas A-beta se comportan como fibras amielínicas C, originando fenómenos de sensibilización central e hiperalgesia neuropática (25).

2.3.2.5 Actividad Ectópica

Existen fenómenos de transducción ectópica cuando posterior a una lesión en las terminaciones nerviosas, se produce transducción de estímulos químicos, térmicos y mecánicos en sitios distintos a las terminaciones periféricas, culminando en un PA, pero por estimulación de sitios ectópicos. También se ha descrito el fenómeno de generación ectópica de PA de neuronas de primer o segundo orden, sin estímulos nociceptivos; los canales de sodio Nav 1.7, Nav 1.8 son los más implicados, al igual que ciertos canales de calcio (Ca 2.2N), canales de potasio activados por voltaje, entre otros (1,25).

2.3.3 Vías descendentes del dolor

2.3.3.1 Control descendente

Las teorías del control descendente del dolor se basan en las distintas formas en cómo ciertas circunstancias afectan la percepción del dolor, es decir vemos una diferencia entre la respuesta subjetiva al dolor, como en el control del complejo afectivo-emocional del dolor, y en la realidad fisiológica del estímulo nociceptivo. La percepción del dolor se encuentra sometida a una modulación central, aunque esta modulación se produzca posterior a un estímulo nociceptivo o hasta casi en paralelo o simultáneamente (1).

2.3.3.2 Mecanismos inhibitorios descendentes

Experimentalmente se produce una respuesta analgésica posterior a la estimulación de la sustancia gris periacueductal, del núcleo paragigantocelular dorsal y lateral y el núcleo magno del rafe; estas estructuras se proyectan directamente en el asta dorsal de la ME. La sustancia gris periacueductal y la formación reticular, además, crean un circuito inhibitorio a través de sus proyecciones hacia la médula rostral ventromedial, probablemente relacionado por una acción serotoninérgica. La estimulación eléctrica experimental de estas

estructuras produce un aumento en las concentraciones de noradrenalina en líquido cefalorraquídeo, por lo que aparentemente algunas vías descendentes noradrenérgicas también tengan un papel en la inhibición descendente (2,25).

Este sistema noradrenérgico y el núcleo noradrenérgico, además del locus coeruleus, el locus subcoeruleus liberan noradrenalina al SNC y mediante su acción sobre receptores adrenérgicos espinales serían los responsables de la analgesia en dichos niveles de la ME (2).

2.3.3.3 Mecanismos facilitadores descendentes

Existen circuitos neuronales descendentes que, en vez de inhibir la transmisión dolorosa, la facilitan; el núcleo reticular dorsal es una de las principales estructuras que promueven la nocicepción. La médula rostral ventromedial forma parte de los mecanismos inhibitorios descendentes del dolor ante estímulos de alta intensidad -por activación de células *off*-, pero si estos estímulos son de baja intensidad se produce una facilitación en la transmisión del dolor por activación de células *on*. Los estímulos nociceptivos activan zonas estructurales distintas y producir resultados contrarios al estímulo; además estos mecanismos inhibitorios y facilitadores actúan simultáneamente y en funcionalmente en competencia de uno contra el otro – analgesia versus dolor-.

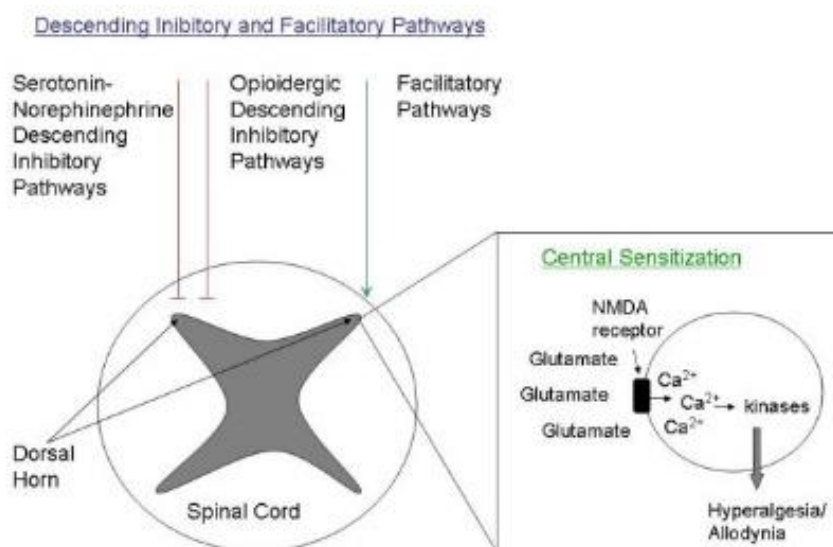


Figura N° 6. Representación esquemática de las vías ascendentes y descendentes y su relación con el fenómeno de sensibilización central (Extraído de Lee et al. (40))

2.3.4 Bases fisiológicas de la modulación del dolor

La estimulación de ciertas regiones en el SNC activa algunas vías descendentes del dolor produciendo un efecto analgésico o regulador, aunque la modulación de estas vías también puede resultar no sólo en la inhibición de la transmisión de información dolorosa sino su facilitación. Estas vías no sólo modulan la transmisión en las proyecciones a el asta dorsal o al núcleo trigeminal espinal, sino también regulan las transmisión de información a centros superiores (2).

2.3.4.1 Sustancia gris periacueductal, tronco encefálico y asta dorsal

En el encéfalo, la estimulación de la sustancia gris periacueductal del mesencéfalo produce anestesia y además inhibe la actividad de las neuronas de proyección nociceptiva hasta el asta dorsal de la ME, además algunas de estructuras de los tractos ascendentes también intervienen en el control descendente del dolor (1,2). Los núcleos del tronco encefálico resultan ser las estructuras más importantes para este control y procesamiento, aunque el tracto corticoespinal, la amígdala y el núcleo paraventricular también tienen un papel, aunque menor, en la regulación descendente (2).

También el núcleo parabraquial, el rafe dorsal, el locus coeruleus y la formación reticular medular tienen la función de regular la transmisión de información nociceptiva, principalmente a través de múltiples neurotransmisores inhibidores y facilitadores como la serotonina, noradrenalina, dopamina, acetilcolina, histamina y otros (1).

En el asta dorsal, estas proyecciones pueden modular o producir efectos de acuerdo a los sitios donde terminen, como puede ser sobre aferencias nociceptivas, terminaciones sinápticas de otras vías descendentes, interneuronas excitadoras e inhibitorias y otras neuronas de proyección. Las aferencias de los mecanorreceptores -de bajo umbral- y los circuitos neuronales en el asta dorsal interactúan y pueden modular la información nociceptiva hasta los centros superiores, base de la llamada teoría de la puerta del dolor (1).

2.3.4.2 Opioides endógenos

Otros mecanismos de modulación de las vías del dolor han sido asociados a los opioides endógenos, los cuales pueden producir analgesia debido a su efecto en la sustancia gris periacueductal del mesencéfalo, algunas proyecciones descendentes e inclusive en el asta dorsal de la ME, al igual que los opioides exógenos. Las encefalinas, endorfinas y dinorfinas son grupos de opioides endógenos presentes también en la sustancia gris periacueductal, en el bulbo raquídeo ventral y en circuitos de la ME asociados a la transmisión del dolor (1).

Estos opioides endógenos modulan la transmisión de la información nociceptiva en la sinapsis de las aferencias nociceptivas y las neuronas del asta dorsal principalmente a través de la liberación de encefalinas en las terminaciones nociceptivas, inhibiendo la liberación de neurotransmisor en la neurona de proyección. Algunas neuronas en el circuito local de la ME contienen encefalina, por lo que tendrían la capacidad de modular la información que asciende a los centros superiores (1).

2.3.4.3 Cannabinoides endógenos

Los endocannabinoides o cannabinoides endógenos del SNC, modulan la excitabilidad neuronal disminuyendo la liberación de neurotransmisores excitatorios como el GABA y el glutamato, al ser liberados de células despolarizadas y activando un receptor de cannabinoides CB1 en las terminaciones presinápticas. Los estímulos dolorosos aumentan la producción y liberación de endocannabinoides a nivel de la sustancia gris periacueductal, por lo que también podría tener un papel en la modulación del dolor a través de su acción sobre las vías descendentes (1).

3. Parte II. Dolor Neuropático en la Lesión Medular

3.1 Definición

El dolor neuropático es un tipo de dolor “*iniciado o causado por una lesión primaria o disfunción del sistema nervioso*” de acuerdo a la *International Association for the Study of Pain (IASP)* (2,26). Este dolor es de origen central principalmente (41), aunque también ocurren fenómenos de sensibilización periférica que contribuyen a su aparición y cronicidad (4,33). Estos fenómenos y mecanismos usualmente se solapan; de acuerdo a Siddall et al. (30), estos mecanismos incluyen cambios funcionales y estructurales en la medula espinal, a nivel de la lesión, alrededor de esta, en la corteza cerebral, en el tálamo y a nivel periférico. A este tipo de dolor habitualmente lo clasificamos de acuerdo al nivel de la lesión (por encima, a nivel y por debajo del nivel de la lesión), además de su unilateralidad o bilateralidad y su extensión (42). El dolor neuropático, sea a nivel de la lesión y/o por debajo de esta, es el dolor más severo y discapacitante que refieren los pacientes luego de una lesión medular (11).

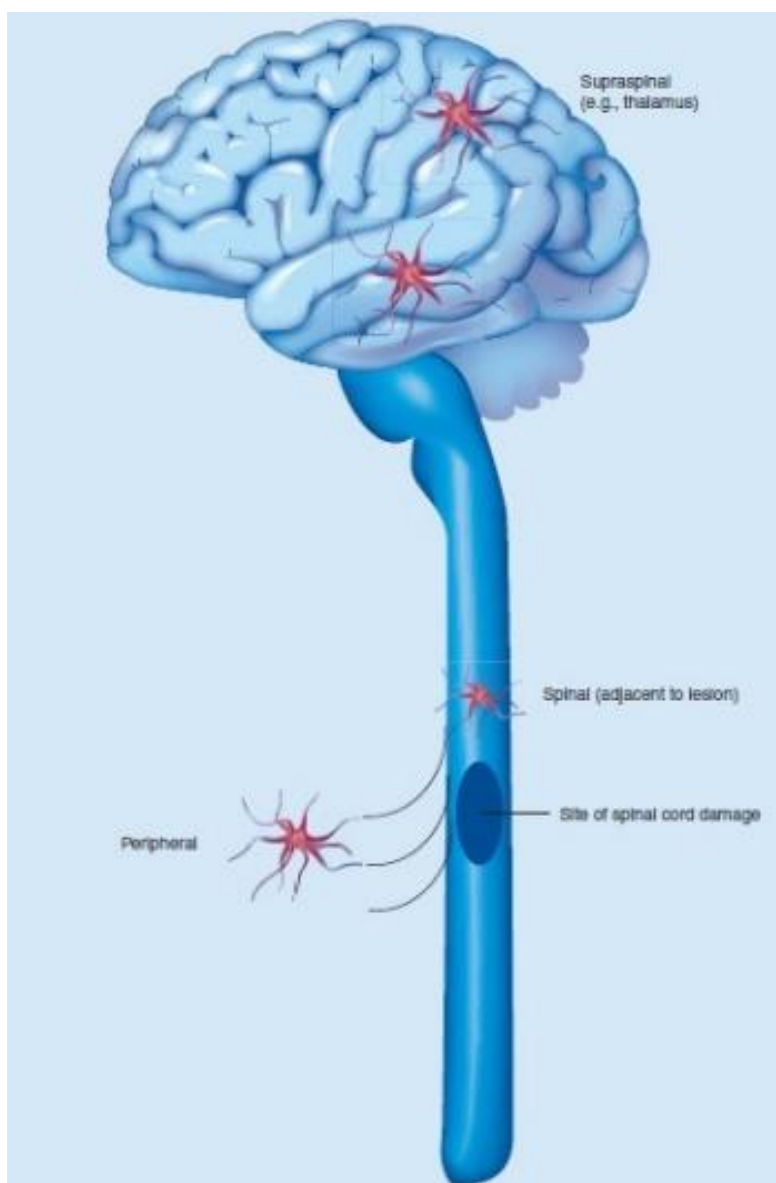


Figura N° 7. Esquema de regiones donde ocurren fenómenos de sensibilización posterior a una LM. (Extraído de Siddall et al. (30))

3.2 Prevalencia

El dolor crónico en el paciente medular es una complicación habitual (13,15,43), que aparece en los primeros meses posteriores a la lesión, tanto en pacientes con lesiones medular incompletas o completas (5,8). La prevalencia de dolor crónico, de cualquier tipo y en esta etapa, es de hasta 85% (44), con 60% de los pacientes presentando dolor de origen musculoesquelético y entre 5 a 10% de los refiriendo dolor de tipo visceral.

El dolor neuropático luego de una lesión medular es una complicación frecuente, con una alta prevalencia (9,45), entre 40% (46) hasta 53% (8) de los pacientes con una lesión medular refieren dolor de este tipo, describiéndolo como quemante, lancinante, eléctricos, entre otros descriptores, además un 25% de estos refieren que el dolor es de intensidad severa (5,11,41). Aproximadamente un 19% (8) de los pacientes refieren dolor a nivel de la lesión y un 27% (8) a 35% lo refieren por debajo de la lesión (8,11); así mismo un 52% de pacientes con lesión medular aguda y un 55% de los pacientes con lesión medular crónica presentan dolor neuropático (8); de acuerdo a Burke et al. (8) no contamos con información suficiente para determinar de forma confiable la prevalencia del dolor neuropático en lesiones medulares completas y lesiones medulares incompletas.

El meta-análisis realizado por Burke et al. (8) determinó una prevalencia de dolor neuropático de 55% en pacientes con tetraplejia y un 46% con paraplejia, lo que contradice la información de otros estudios que sugieren la paraplejia como factor de riesgo para desarrollar dolor neuropático; también aproximadamente 47% de los pacientes con lesión medular traumática y 38% con lesión medular no traumática desarrollan, aquellos con edad menor a 50 años existe una prevalencia de 38% y aquellos con edad igual o mayor a 50 años una prevalencia de 51% de dolor neuropático; la prevalencia de dolor neuropático parece ser mayor pasado 6 meses de la lesión medular, siendo habitualmente dolor neuropático al nivel neurológico de la lesión (8).

El dolor, principalmente el de tipo neuropático, se encuentra entre los cinco principales problemas que perciben los pacientes luego de una lesión medular, y otros refieren que es su principal problema (16,47). La heterogeneidad de la clínica dolorosa, la falta de definiciones y taxonomías estándar y la falta de consenso sobre medidas de valoración y diagnósticas del dolor neuropático en pacientes con dolor medular hacen difícil que exista un consenso sobre la prevalencia real del problema (8).

3.3 Mecanismos fisiopatológicos

3.3.1 Mecanismos centrales

Posterior a una lesión medular ocurren múltiples cambios macroanatómicos y funcionales en la materia gris y blanca medular seguida de degeneración walleriana, lo que conlleva a alteraciones en la función normal y entre las relaciones de las vías excitatorias e inhibitorias; así mismo esta descrito que se produce una reorganización del mapa de las neuronas centrales y fenómeno de *sprouting* intraespinal. (41). Secundario a estas alteraciones conseguimos que ocurre un aumento de amino ácidos excitatorios tipo glutamato y una disminución de la actividad inhibitoria neuronal, es decir pérdida de procesos tónicos inhibitorios normales a nivel central; estas vías neuroinflamatorias promueven la degeneración y regeneración, a través de procesos relacionados con las células gliales, contribuyendo al desarrollo de dolor de tipo neuropático y/o central (41). La

sumatoria de hiperexcitabilidad neuronal, principalmente del en el tracto espinotalámico, cambios en los canales de Na⁺, actividad neuronal irregular y espontanea, acompañada de alteraciones en el sistema neuroinmune, podría explicar el origen del dolor neuropático de origen central, y además de la continuidad a través de fenómenos de sensibilización central (41).

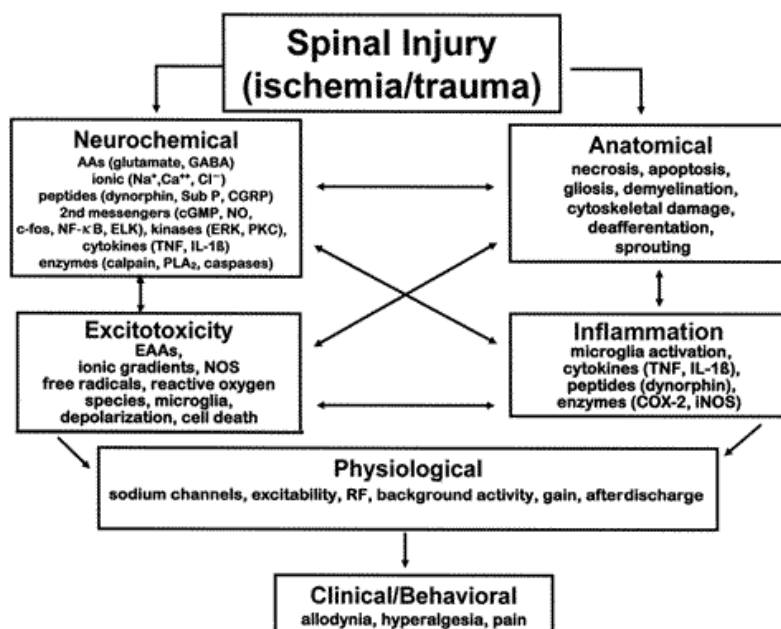


Figure 1.

Interactive components of the central injury cascade that contribute to development of pain following spinal injury. Evidence supporting involvement of this cascade comes from results of clinical and preclinical experimental studies (see body text for details). Four major components of the cascade (neurochemical, excitotoxicity, anatomical, and inflammation) are interactive and collectively result in creation of an environment within the cord resulting in physiological changes in spinal and supraspinal neurons. End point of the cascade is onset of clinical and behavioral symptoms, e.g., allodynia, hyperalgesia, and pain. AAs = amino acids, cGMP = cyclic guanine monophosphate, CGRP = calcium gene-related peptide, COX-2 = cyclooxygenase-2, EAAs = excitatory amino acids, ERK = extracellular signal-regulated kinase, GABA = gamma-aminobutyric acid, IL-1 β = interleukin-1 β , iNOS = inducible nitric oxide synthase, NF- κ B = nuclear factor kappa B, NO = nitric oxide, NOS = NO synthase, PKC = protein kinase C, PLA₂ = phospholipase A₂, RF = receptive field, Sub P = substance P, TNF = tumor necrosis factor. *Source:* Reprinted by permission from Elsevier Science Pub. Co. This figure was published in Pain: Handbook of Clinical Neurology, Vol 81. Yezierski R. Pain following spinal cord injury: Central mechanisms. Amsterdam (the Netherlands): Elsevier Science Pub. Co; 2006.

Figura N° 8. Representación esquemática de la cascada fisiopatológica central posterior a una LM. (Extraído de Yezierski et al. (48))

En modelos animales, Carlton et al. (4) sugieren que los fenómenos de sensibilización central también tienen efectos relevantes sobre el sistema de neuromodulación periférica, e inclusive sobre fibras aferentes primarias lejanas al nivel de la lesión, además este fenómeno de sensibilización central posterior a la propia lesión medular puede extenderse no solo de forma caudal sino rostral a la propia lesión (4). Estos fenómenos de sensibilización central pueden modular negativamente la función y la actividad nerviosa periférica e inclusive, modular y controlar la acumulación periférica de neutrófilos y el grado de inflamación periférica, probablemente a través de vías reflejas en las raíces dorsales (36).

En otro modelo se comprobó que existen respuestas exageradas de las neuronas tipo *wide dynamic range*, intensificando la percepción del dolor, en conjunto con sobreactivación de los astrocitos y la microglía lo que también conduciría a sensibilización del asta posterior medular (4). Inclusive esta sobreactivación de los astrocitos explica, a través de la amplia y unida red que

conforman, la activación a distancia de otras células gliales; mientras la activación de las microglías a niveles distales y proximales se debe particularmente al fenómeno de degeneración walleriana de los tractos ascendentes y descendentes (4).

Gustin et al. (49) demostraron en su estudio que el dolor neuropático se encuentra asociado a cambios en la actividad neuronal y en la bioquímica talámica, en paciente con lesión medular. Una disminución de concentraciones GABA, de N-acetilaspártato talámico y del flujo sanguíneo en el núcleo reticular de tálamo, explicarían que se vea alterados los mecanismos de procesamiento central debido a una alteración en la estructura y en las funciones talámicas (49).

3.3.2 *Mecanismos periféricos*

La lesión medular produce amplios cambios fisiopatológicos no sólo a nivel central y en las vías centrales, sino también a nivel de las periféricas, lo cual también explicaría la aparición y cronificación de un dolor de tipo neuropático (4,7). En relación al componente o proceso periférico, la aparición de dolor neuropático en el lesionado medular sigue una cascada fisiopatológica similar que en pacientes sin esta lesión. Nos encontramos ante una sensibilización de los nociceptores con alteración en la expresión de los canales de iones – principalmente de Na⁺ y Ca⁺⁺, lo que nos lleva a una hiperexcitabilidad neuronal en conjunto con descargas espontáneas y ectópicas. Posteriormente se produce un fenómeno de *sprouting* de fibras colaterales de axones lesionados y no, hacia las áreas de denervación. Se producen transmisiones efápticas entre neuronas, es decir, transmisiones no sinápticas. Luego conseguimos que ocurre un cambio de fenotipo en fibra A-beta, con liberación de sustancia P y Péptido relacionado con el gen de la calcitonina (PRGC), el cual se expresa normalmente es en las fibras C y las A-delta. El fenómeno de *sprouting* continúa hacia la dirección de las fibras aferentes primarias y la raíz del ganglio dorsal, inclusive causando dolor de tipo simpático (41).

En modelos de animales, Carlton et al. (4) demuestran que ciertos cambios en vías aferentes, posterior a una lesión medular, son factores que contribuyen en el desarrollo y cronificación del dolor neuropático en estos pacientes, es decir, el concepto el dolor neuropático de origen central no es un fenómeno de sensibilización central exclusivamente, sino que la influencia de fenómenos de sensibilización periférica tienen efectos importantes sobre el sistema de neuromodulación central, e inclusive sobre fibras aferentes primarias lejanas al nivel de la lesión (4).

Un modelo de mecanismos de sensibilización periférica (4), demostró , en estudio en animales, la presencia de nociceptores sensibilizados de forma aberrante en regiones distales a la lesión medular, además de un aumento de actividad neuromoduladora negativa y *background activity* , adicional a una disminución del umbral y aumento en la respuesta de los nociceptores podrían explicar la aparición de dolor espontáneo y dolor evocado ante estimulaciones térmicas o mecánicas.

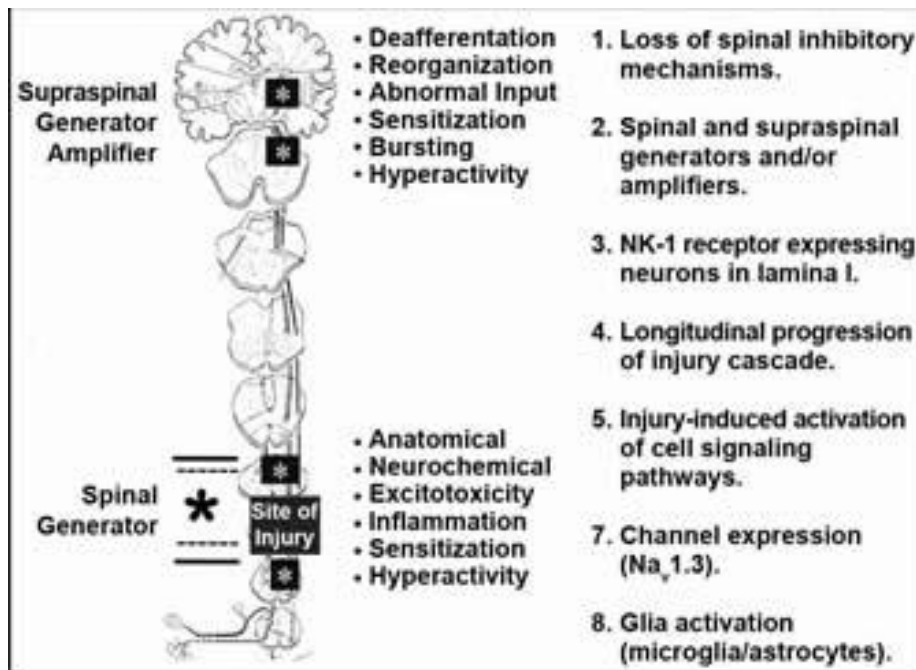


Figura N° 9. Representación esquemática de los procesos fisiopatológicos asociados a sensibilización periférica y central. (Extraído de Yeziarski et al. (48))

3.4 Características particulares del dolor neuropático en la lesión medular

En dolor neuropático en el lesionado medular, por las propias características de la lesión, y por ende, secundario a distintos mecanismos fisiopatológicos, se puede dividir en dolor por encima del nivel de la lesión, a nivel de la lesión y por debajo del nivel de la lesión, en relación a nivel neurológico de la lesión medular (41). Además, de acuerdo al mecanismo circundante de la lesión medular, tipo politraumatismo severo o herida por arma blanca o arma de fuego, pueden coexistir los dolores neuropáticos de origen periférico y dolor neuropático de origen central, solapándose o no con dolor de otros tipos, por ejemplo nociceptivo, inflamatorio o visceral (6,30). Ciertos fenotipos son característicos, de acuerdo a Widerström-Noga et al. (7): pérdida de la sensibilidad térmica/mecánica, sensación residual de dolor y temperatura, alodinia térmica, hiperalgesia mecánica, modulación disminuida del dolor. El dolor, caracterizado como “quemante” o “ardor” por el paciente, tiende a ser uno de los más comunes (7); y Soler et al. (10) mencionan los síntomas: “quemante”, “cosquilleo”, “agujetas”, “compresivo”, “apretado”, “shock eléctrico” y el signo de “evocación con un pincel”. Algunos pacientes refieren dolor de tipo espontáneo, no asociado a estímulos externos, puede ser persistente o intermitente, usualmente caracterizado como “quemante”, “lancinante”, “adormecido” o “shock eléctrico”; otros pacientes presentan dolor de características neuropáticas por dolor periférico evocado, es decir, en respuesta a estímulos bien sean dolorosos o no (5).

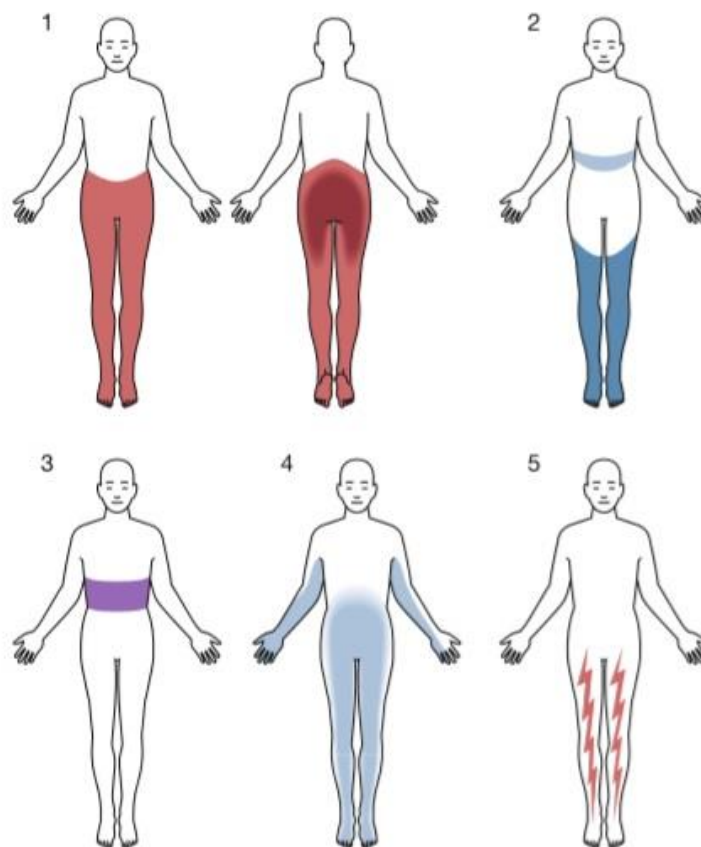


Fig. 1. Examples of different characteristic SCI pain phenotypes. (1) Diffuse below-level burning and pricking pain, with a gradual onset over the first year with increase in intensity and distribution, and increased pain intensity by prolonged sitting. (2) Diffuse below-level ongoing pain and a band of at-level evoked pain. (3) Band of at- or below-level squeezing, pressing pain like armor around the chest. (4) At- and below level touch- and cold-evoked pain. (5) At-level shooting, paroxysmal pain in a patient with a cauda equina lesion.

Figura N° 10. Representación de los distintos fenotipos de DN que pueden presentarse.
(Extraído de Finnerup et al. (32))

3.4.1 Encima de la lesión

El dolor neuropático por encima de la lesión, es aquel que ocurre a dermatomas distales, en dirección craneal, al sitio de la lesión (5,43,50). En pacientes con lesiones medulares bajas, sin afectación de los miembros superiores, puede ser secundarios a actividades o lesiones no relacionadas con la patología medular, por ejemplo dolor secundario a síndrome de túnel del carpo u otras mononeuropatías compresivas periféricas, neuropatías como la neuropatía diabética, neuropatía posherpética, al síndrome doloroso regional complejo tipo I o II (11). De acuerdo a Carlton et al. clínicamente se caracteriza por alodinia mecánica e hiperalgesia térmica, a través de mecanismos poco conocidos, pero probablemente asociados a sobreactivación de las neuronas del asta posterior y a sobreactivación microglías y astrocítica (4).

3.4.2 A nivel de la lesión

El dolor a nivel de la lesión se refiere al dolor neuropático a nivel del dermatoma de la lesión y hasta tres niveles por debajo de este, en relación al nivel neurológico (17). Puede ser secundario a una compresión de la propia medula espinal, de una o varias raíces nerviosas o compresión de la cauda equina, es decir, de una patología o lesión que afecta directamente la medula y/o algunas raíces nerviosas (7). Particularmente este tipo de dolor tiende a desarrollarse poco tiempo después de la lesión medular, principalmente en el primer año posterior a la lesión medular y usualmente se acompaña de déficits sensitivos para la temperatura en

el área dolorosa, además de producir un alto impacto negativo en los pacientes (17). La alodinia puede ser más común en pacientes con dolor neuropático a este nivel que en otros niveles, y el dolor tiene a ser caracterizado como lancinante (11). El fenómeno de alodinia al frío, de forma específica, parece ser secundario a la hiperexcitabilidad de vía nociceptivas inducidas a través de mecanismos de sensibilización central. Estos procesos conllevan a pérdida de mecanismos de integración termosensitiva, lo cual empeora el cuadro y forma un círculo vicioso de respuesta ante un estímulo frío (41). Otro fenómeno a este nivel es la alodinia mecánica, la cual pareciera que se origina en alteraciones severas de los procesos somatosensitivos a nivel central, probablemente por la respuesta anormal de mecanorreceptores que convierten sensaciones táctiles no nocivas en nocivas (41).

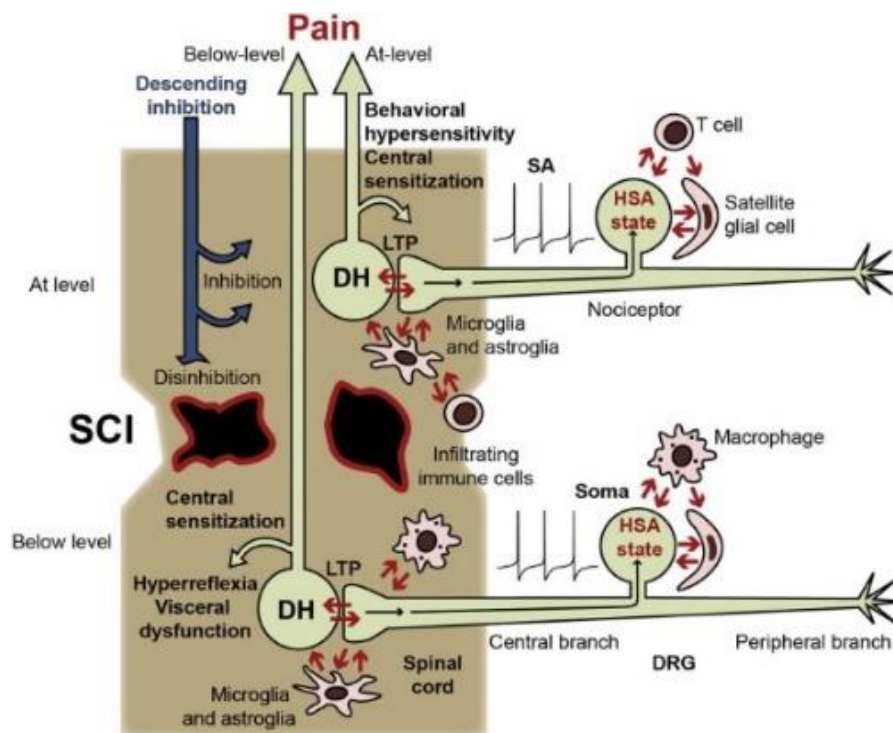


Figura N° 11. Representación de los mecanismos fisiopatológicos que ocurren a nivel, por debajo y por encima de esta en la LM. (Extraído de Walters et al. (39))

3.4.3 Por debajo del nivel de la lesión

El dolor caracterizado como dolor por debajo de la lesión, se localiza en dermatomas distales a esta, más de tres dermatomas por debajo de esta, pero puede extenderse hasta afectar tres dermatomas por debajo del nivel de la lesión y a este mismo nivel de la lesión (17). Este usualmente se desarrolla más lentamente y tiende a ser más de tipo evocado y caracterizado como opresivo (10,41). Puede ser secundario a isquemia medular, compresión de la medula espinal, es decir, a cualquier lesión o patología que afecte por debajo del nivel neurológico de la lesión (7).

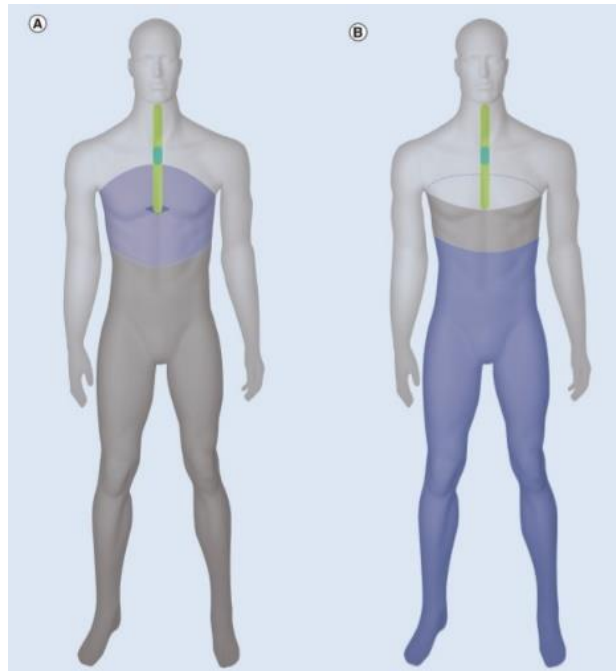


Figura N° 12. Representación de la ares de DN en pacientes con DN. (Extraído de Siddall et al. (30))

3.4.4 Otros tipos de dolor neuropático no asociado al nivel de la lesión

Este tipo de dolor puede ocurrir por encima del nivel de la lesión, o se completamente otro tipo de dolor neuropático. Puede ser secundario al síndrome doloroso regional complejo tipo I, síndrome de intestino irritable, a la cistitis intersticial o a la fibromialgia (7,32).

3.4.5 Dolor neuropático en la lesión medular de origen desconocido

Este tipo de dolor incluye aquella clínica dolorosa de características probablemente neuropáticas pero sin un hallazgo confirmatorio definitivo sobre su origen y causa (7,32).

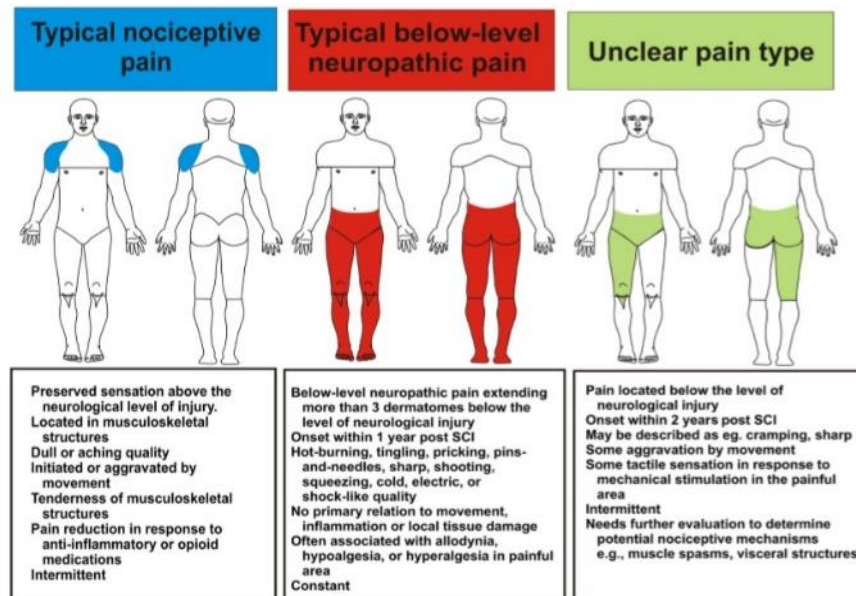


Figura N° 13. Representación de las regiones afectadas por dolor nociceptivo, neuropático y de origen indeterminado en la LM. (Extraído de Widerström-Noga et al. (7))

3.5 Diferencias entre LM completa y LM incompleta en relación a DN

De acuerdo a Burke et al. (8) , no existe una definición clara ni trabajos sobre el análisis de subpoblaciones en la prevalencia del dolor neuropático en la lesión medular. De acuerdo a Yezierski (48), debemos considerar no solo el nivel de la lesión, sin el tipo de lesión – completa o incompleta- en relación a la clínica dolorosa en los pacientes con esta lesión. En el estudio de Siddall et al. (50) no hubo diferencias en la prevalencia de dolor de tipo musculoesquelético, visceral, neuropático a nivel de la lesión y por debajo de la lesión, entre pacientes con lesión medular completa y lesión medular incompleta. Puede existir una relación positiva entre la incidencia del dolor crónico y las lesiones incompletas y lesiones completas toraco lumbares (48). Aparentemente, la prevalencia del dolor neuropático es mayor en pacientes con lesiones medulares incompletas que completas (51).

3.6 Sintomatología

La lesión medular causa distorsiones severas de la función neuronal, las cuales tienen características propias y forman parte del complejo de dolor neuropático. Entre ellos encontramos signos positivos tales como parestesias, disestesias, hiperalgesias y alodinia. A su vez conseguimos signos negativos como la hipoestesia e hipoalgesia. Desde el punto de vista clínico podemos conseguir dolor espontáneo o dolor ininterrumpido, sin necesidad de ser dependiente de un estímulo externo, y usualmente descrito como dolor quemante, lancinante o que responde de forma anormal ante un estímulo, en fenómenos de alodinia e hiperalgesia (41). Este dolor se puede confundir con otros tipos de dolor, o hasta coexistir con dolores de tipo visceral y nociceptivo y presentarse simultáneamente (7); además las propias características del paciente con lesión medular y sus complicaciones patológicas, como la espasticidad, disfunciones autonómicas y trastornos biesfinterianos son responsables de producir y/o sumar condiciones para la aparición y empeoramiento del dolor neuropático (41).

3.7 Diagnóstico

El diagnóstico de dolor neuropático secundario a una lesión medular requiere de la realización de una historia clínica y anamnesis completa, orientado en la evaluación semiológica del dolor, sus características, sus relaciones funcionales, una evaluación neurológica y neuro-ortopédica completa, descripción completa y específica de la distribución loco regional. Este tipo de dolor, para ser secundario a la lesión medular y no a otros procesos, por definición debe ubicarse en el dermatoma cercano al área de la lesión medular y/o afectar por debajo de estos (6).

La guía de la *International Association for the Study of Pain Neuropathic Pain Special Interest Group* provee una medida, no exclusiva de pacientes con lesión medular(7), la cual es una actualización del estudio de Treede et al. (52), en la cual divide el dolor neuropático en tres categorías: “posible” si presenta una historia de lesión o enfermedad y el dolor tiene una distribución neuroanatómicamente plausible, “probable” si durante el examen físico el dolor se asocia a síntomas sensitivos con una distribución neuroanatómicamente plausible y “definitivo” si un test diagnóstico confirma una lesión o patología del sistema somatosensitivo que esta esta explique el dolor (53). Tal como comenta Widerström-Noga (7), la presencia de signos y síntomas sensitivos es común en pacientes con lesión medular y puede tener un origen no neuropático, por lo que lo que la presencia de estos no puede conllevar a tipificarlo como como un dolor neuropático “definitivo” .

Por lo que a esta taxonomía de dolor neuropático, Baastrup & Finnerup (6), actualizaron las guías de International Association for the Study of Pain para incluir factores diagnósticos y clasificatorios del dolor neuropático en la lesión medular junto a ciertos criterios clínicos, principalmente indicando que este dolor debe aparecer dentro del primer año posterior a la lesión medular, que no esté relacionado con el movimiento, inflamación o daño tisular y que ciertos adjetivos descriptores sean utilizados por el paciente: compresivo, congelante, cosquilleo, quemante, agujetas, eléctrico, shock, agudo, lancinante y otros (6,7).

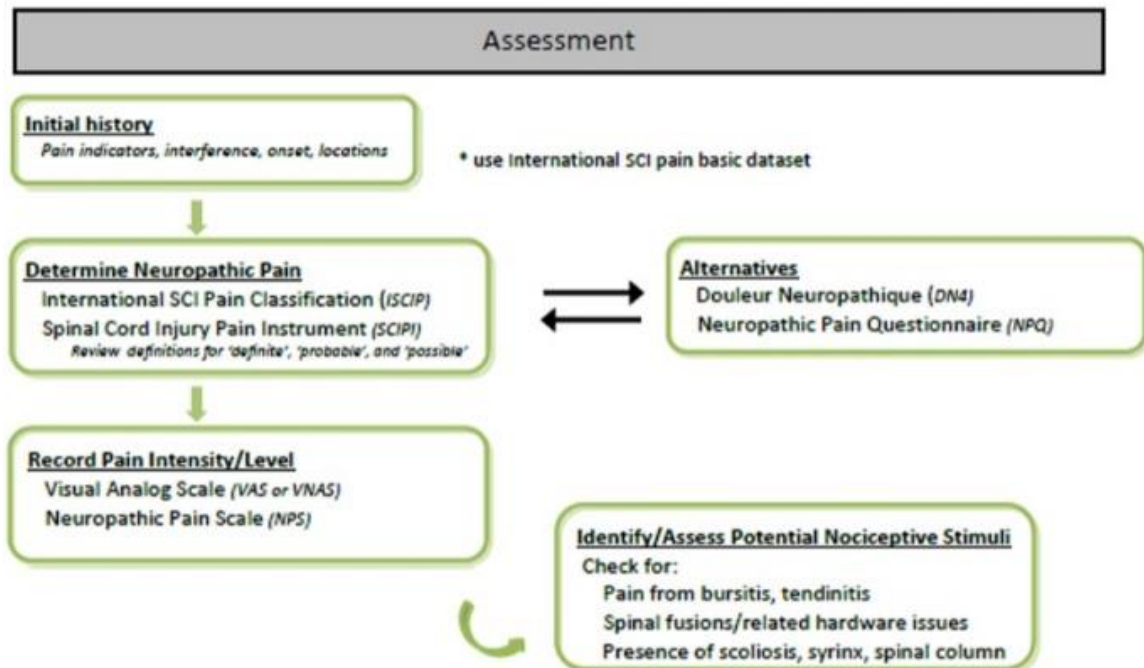


Figura N° 14. Representación esquemática de evaluación de un paciente con DN. (Extraído de Hatch et al. (47))

3.8 Factores Predictivos

Existen factores predictivos para la aparición de dolor neuropático en pacientes con lesión medular, tales como edad avanzadas al momento de la lesión, aparición del dolor de forma temprana post lesional, aparición de complicaciones tipo úlceras por presión o infecciones locales y lesiones medulares secundarias a heridas por arma de fuego (41).

De acuerdo a Davidoff et al. (51) y Teixeira et al. (54) es más común el dolor neuropático en pacientes con lesiones medulares incompletas, o lesiones medulares traumáticas o en pacientes con paraplejía; así mismo de acuerdo a Norrbrink et al (55), los paciente el dolor neuropático puede ser más prevalente en pacientes femeninas y de acuerdo a Störmer et al. (56) podría ser más común a más edad tengan los pacientes, aunque Burke et al. (8) sugieren que estos hallazgos son contradictorios a otros estudios publicados. De acuerdo al estudio previo existe una prevalencia de 51% de dolor neuropático en aquellos pacientes con edad igual o mayor a 50 años (8). El dolor neuropático en el lesionado medular puede empeorar debido infecciones del sistema urinario, úlceras por presión, litiasis renal o vesical, aumento de la espasticidad, ansiedad, depresión, disreflexia autonómica y factores psicosociales (13). Es más común que los pacientes que desarrollen dolor neuropático lo hagan posterior a los 6 meses de la lesión, algo

más habitual es el dolor es a nivel de la lesión, mientras el dolor neuropático por debajo a la lesión tiene a aparecer hasta 1 año luego de la lesión medular, cuando es más mayor el porcentaje -en general- , de acuerdo a Burke et al. (8) de pacientes con este tipo de dolor.

3.9 Complicaciones

El dolor neuropático no tratado, o no tratado de forma correcta o suficiente, disminuye de forma importante la calidad de vida de los pacientes y su proceso de rehabilitación funcional (41). En el paciente con lesión medular es una de las complicaciones secundarias más comunes, más debilitantes y estresantes referidas, que conllevan a una pobre calidad de vida, depresión y trastornos del sueño (8). El dolor neuropático posterior a una lesión medular se asocia estadísticamente a mayores gastos para el paciente y para el sistema sanitario (8). El dolor afecta negativamente la calidad de sueño, la participación del paciente en actividades de la vida diaria, aumenta la discapacidad más allá de la relacionada con la pérdida de la capacidad de marcha, además de ser un factor contributivo en el aumento de la discapacidad secundario a la menor capacidad para participar en los procesos de rehabilitación y en el retorno al trabajo, por lo que reduce de manera significativa la calidad de vida y la satisfacción con esta del paciente (9,12,31,57). Un estudio de Widerström-Noga et al. (31) demostró que el dolor crónico en paciente con lesión medular interfiere en las actividades de la vida diaria, lo que podría conllevar a depresión e inactividad, , además el dolor crónico interfiere negativamente en actividades como el sueño, actividades del hogar, ejercicio, trabajo y actividades diarias comunes.

3.10 Pronóstico

El pronóstico de la evolución del dolor neuropático en estos pacientes es pobre, usualmente empeorando con el tiempo (41,58); inclusive los pacientes que presentan o refieren dolor neuropático durante los primeros meses post lesión medular, lo continúan refiriendo hasta 5 años o más posteriormente (41). Entre sus complicaciones más graves es su efecto negativo sobre la calidad de vida y el proceso de rehabilitación, y este efecto tiene a ir empeorando sin tratamiento adecuado, e inclusive, con tratamiento adecuado es difícil llegar a un control adecuado del dolor. Siddall et al. (59) comentan que hasta un tercio de los pacientes logran una disminución aproximada del 50% sobre el dolor neuropático . Unos de los objetivos que buscamos es reducir la intensidad, el impacto y la severidad del dolor neuropático secundario a una lesión medular para que los pacientes mejoren funcionalmente (58).

3.11 Taxonomía

Los esquemas de clasificación del dolor neuropático intentan organizar definiciones comunes , terminología y subtipos del dolor (47).

Bryce/Ragnarsson	Cardenas	Donovan	ISAP	Tunks
Above level	Neurologic	1) Segmental	Nociceptive	Above level
1) Nociceptive	1) Spinal cord	2) Spinal cord	1) Musculoskeletal	1) Myofascial
2) Neuropathic	2) Transition zone	3) Visceral	2) Visceral	2) Syringomyelia
At level	3) Radicular	4) Mechanical	Neuropathic	3) Non-spinal cord injury
3) Nociceptive	4) Visceral	5) Psychogenic	3) Above level	At level
4) Neuropathic	Musculoskeletal		4) At level	4) Radicular
Below level	5) Mechanical spine		5) Below level	5) Hyperalgesic border reaction
5) Nociceptive	6) Overuse			6) Fracture
6) Neuropathic				7) Myofascial (incomplete)
				Below level
				8) Diffuse burning
				9) Phathom
				10) Visceral
				11) Myofascial (incomplete)

Tabla N° 1. Clasificación de los tipos de dolor en la LM. (Extraído de Mehta et al. (13))

3.11.1 Siddall-Taylor-Cousins Pain Classification

La clasificación de Siddall et al. (50) consiste en cuatro categorías principales. Eje 1: Divide el dolor en: Musculo-esquelético, visceral, neuropático y otros. El dolor neuropático a su vez lo divide en relación a su nivel (Eje 2): dolor a nivel de la lesión y dolor por debajo del nivel de la lesión. Luego lo divide de acuerdo al origen del dolor (Eje 3): Dolor de origen central o dolor de origen radicular (47).

3.11.2 Cárdenas SCI Pain Taxonomy

Es un esquema de clasificación publicado en el 2002 (60). Categoriza las propiedades del dolor en base a su localización y su distribución en relación al nivel de la lesión. Se divide en dos grandes categorías: dolor musculo-esquelético y dolor neurológico. A su vez divide el dolor musculo-esquelético en dolor de origen mecánico y dolor secundario a sobreuso. El dolor neurológico se divide en: dolor secundario a la lesión medular, dolor en la zona de transición, dolor radicular y dolor visceral (60). Esta clasificación identifica al dolor propio de la lesión medular en áreas por debajo del nivel de la lesión (47).

3.11.3 International Association for the Study of Pain in SCI Taxonomy

Esta clasificación, basada en la clásica clasificación de Siddall et al. (50), fue publicada en el 2000 (43). Divide el dolor en dos grandes categorías, Nivel 1: Dolor nociceptivo o dolor neuropático. El dolor nociceptivo lo divide en (Nivel 2): Dolor musculo-esquelético o visceral; a su vez en este nivel, divide el dolor neuropático en: Dolor por encima del nivel de lesión, dolor a nivel de la lesión y dolor por debajo de la lesión. El nivel 3 de la clasificación, lo divide de acuerdo a las causas fisiopatológicas del dolor en el nivel 2 (43,47).

3.11.4 Bryce – Ragnarsson SCI Taxonomy

Este sistema de clasificación, describe el dolor de acuerdo a su localización (nivel 1): Dolor por encima del nivel de la lesión y dolor por debajo del nivel de la lesión (61). Posteriormente clasifica al dolor de acuerdo al tipo de dolor presente (nivel 2): Dolor nociceptivo y dolor de tipo neuropático. El nivel 3 categoriza en dolor en diversos subtipos (47,61).

3.11.5 International Spinal Cord Injury Pain (ISCIP) Classification

El esquema de clasificación ISCIP, forma parte de los últimos consensos por expertos del tema, siendo una combinación de la International Association for the Study of Pain in SCI Taxonomy (43) con la Bryce - Ragnarsson SCI Taxonomy (61), con cambios relevantes para formar una nueva clasificación (62,63). Esta clasificación, tal como comentan Hatch et al. (47) , es la primera clasificación universal que ha sido desarrollada hasta el momento. En el nivel 1 de la clasificación se divide el dolor de acuerdo al tipo de dolor: Nociceptivo, neuropático, otros y desconocido. El nivel 2 incluye los subtipos de dolor para los dolores de tipo nociceptivo y el neuropático. El nivel 3 organiza la clasificación para incluir dolor que no entran de la definición habitual del dolor nociceptivo o del dolor neuropático (47,62,63).

Tier 1: Pain type	Tier 2: Pain subtype	Tier 3: Primary pain source and/or pathology
Nociceptive	Musculoskeletal	e.g. glenohumeral arthritis, lateral epicondylitis, comminuted femur fracture, quadratus lumborum muscle spasm.
	Visceral	e.g. myocardial infarction, abdominal pain due to bowel impaction, cholecystitis.
	Other nociceptive pain	e.g. autonomic dysreflexia headache, migraine headache, surgical skin incision.
Neuropathic	At Level SCI pain	e.g. spinal cord compression, nerve root compression, cauda equine compression
	Below level pain	e.g. spinal cord ischemia, spinal cord compression
	Other neuropathic pain	e.g. carpal tunnel syndrome, trigeminal neuralgia, diabetic polyneuropathy.
Other pain		e.g. fibromyalgia, Complex Regional Pain Syndrome type I, interstitial cystitis, irritable bowel syndrome
Unknown pain		

Tabla N° 2. Clasificación de Bryce para el DN en la LM. (Extraído de Mehta et al. (13))

3.12 Instrumentos de diagnóstico y valoración

3.12.1 Medidas del Dolor Neuropático

Las medidas de screening en para dolor neuropático se desarrollaron para evaluar la presencia de este tipo de dolor. Estos instrumentos de valoración se utilizan para evaluar y documentar las características del dolor en la clínica diaria, principalmente para discriminar entre dolor de tipo neuropático y el dolor no neuropático y en estudio científicos (47).

3.12.1.1 Medidas de discriminación

3.12.1.1.1 Douleur Neuropathique 4 (DN4)

Esta medida, desarrollada en Francia, y fue diseñada para discriminar el tipo de dolor entre el neuropático y en dolor no neuropático (NNP o *non-neuropathic pain*), principalmente a través de descriptores de las alteraciones de la sensibilidad (64,65). Consiste en un cuestionario de 10 ítems, de los cuales siete se relacionan a síntomas y los otros tres tienen relación con la evaluación clínica(66). y cada ítem en una escala binaria; 4 puntos sobre 10 se utiliza para el diagnóstico de dolor neuropático (47). Se encuentra traducida a varios idiomas, y es una de las más utilizadas por su facilidad para aplicar (66).

CUESTIONARIO DN4

Por favor complete este cuestionario marcando una respuesta para cada número en las 4 preguntas:

ENTREVISTA		
Pregunta 1: ¿Tiene el dolor una o más de las siguientes características?		
	SI	NO
1- Quemazón		
2- Frío doloroso		
3- Calambres eléctricos		
Pregunta 2: ¿Está asociado el dolor con uno o más de los siguientes síntomas en la misma zona?		
4- Hormigueo	SI	NO
5- Alfileres y agujas		
6- Entumecimiento		
7- Picazón		
EXAMEN FÍSICO		
Pregunta 3: ¿Está el dolor localizado en una zona donde el examen físico puede mostrar una o más de las siguientes características?		
8- Hipoestesia al tacto	SI	NO
9- Hipoestesia a pinchazos		
Pregunta 4: En la zona dolorosa, el dolor es causado o incrementado por:		
	SI	NO
10- Cepillado suave de la piel		
Por cada respuesta positiva asigne un punto, por cada respuesta negativa asigne un valor de 0 (cero). Sume los puntos; si es mayor o igual a 4 se considera que hay dolor neuropático.		
Puntuación del paciente:		/10

Figura N° 15. Douleur Neuropathique 4 (DN4). (Extraído de (67))

3.12.1.1.2 Neuropathic Pain Questionnaire (NPQ)

Este cuestionario consiste en 12 ítems para discriminar entre dolor neuropático y en dolor no neuropático y en determinar cambios en la severidad y estado del dolor (47,68). Se divide en 10 ítems relacionados con más sensaciones o respuestas sensitivas, y 2 ítems relacionados con respuestas afectivas (66,68).

3.12.1.1.3 Spinal Cord Injury Pain Instrument (SCIPI)

Es el instrumento de screening que más se utiliza en los lesionados medulares para diferenciar entre dolor neuropático y el dolor no neuropático (47,69). La SCIPI es contiene ítems similares a otros instrumentos como el DN4, pero tiene la ventaja de incluir características propias de este tipo de dolor en los pacientes con lesión medular, principalmente en relación a la característica del dolor en el tiempo (constante, sin cambios, sólo en áreas de déficit sensitivo) (62,63). En cada ítem se otorga 1 punto por cada respuesta positiva, un puntaje igual o mayor a 1 indica la presencia de dolor neuropático (47,69).

3.12.1.2 Medidas de estado o cambios

3.12.1.2.1 Neuropathic Pain Scale (NPS)

Esta escala de seguimiento mide los cambios del dolor neuropático en relación a las características descriptivas del dolor, bien sea intenso, sordo, caliente, frío, cortante y otros (70,71). La escala consiste en 10 ítems, y cada ítem en puntajes de 1 al 10. Aunque esta escala es de uso en pacientes sin lesión medular, su uso en este tipo de pacientes ha sido investigado, y es de uso para el seguimiento del tratamiento para el dolor (47), mas no para diferenciarlo de otros tipos de dolor (66).

3.12.1.2.2 Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI)

Este cuestionario evalúa distintos parámetros del dolor neuropático; consiste en 10 descriptores específicamente relacionados con el dolor neuropático y 2 ítems que evalúan la duración del dolor espontáneo y continuo y el dolor de tipo paroxístico (70,71). El puntaje total se suma y determina un puntaje de intensidad hasta 100 puntos (47).

Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI)		
Severity of the spontaneous pain		
Q1. Does your pain feel like burning?		
Q2. Does your pain feel like squeezing?		
Q3. Does your pain feel like pressure?		
Q4. During the past 24h, your spontaneous pain has been present: permanently/8 to 12 h/4 to 7 h/1 to 3 h/ < 1h		
Severity of the painful attacks		
Q5. Does your pain feel like electric shocks?		
Q6. Does your pain feel like stabbing?		
Q7. In the past 24 h how many of these pain attacks have you had? >20h/11 to 20/ 6 to 10/ 1 to 5/ none		
Severity of your provoked pains		
Q8. Is your pain provoked or increased by brushing on the painful area?		
Q9. Is your pain provoked or increased by pressure on the painful area?		
Q10. Is your pain provoked or increased by contact with something cold on the painful area?		
Severity of abnormal sensations		
Q11. Do you feel pins and needles?		
Q12. Do you feel tingling?		
Total intensity score	Subscores	
1. Q1=	1. Burning (superficial) spontaneous pain:	1. Q1=
2. (Q2+Q3)=	2. Pressing (deep) spontaneous pain:	2. (Q2+Q3)/2=
3. (Q5+Q6)=	3. Paroxysmal pain:	3. (Q5+Q6)/2=
4. (Q8+Q9+Q10)=	4. Evoked pain:	4. (Q8+Q9+Q10)/3=
5. (Q11+Q12)=	5. Paresthesia/Dysesthesia:	5. (Q11+Q12)/2=
(1+2+3+4+5)= /100		

Select "0" if you have not felt such pain, or "10" if you have feel it the worst.

Figura N° 16. Neuropathic Pain Symptom Inventory. (Extraído de (72))

3.12.1.3 Otras medidas

3.12.1.3.1 Leeds Assessment of Neuropathic Signs and Symptoms (LANSS)

Esta escala, desarrollada en Reino Unido, fue la primera en ser desarrollada para diferenciar el dolor neuropático del tipo nociceptivo a través de descriptores del dolor y evaluación de la función en relación a la clínica dolorosa (66,73). Consiste en 7 ítems de tipo si/no, con una escala aparte para las respuestas positivas; 5 ítems forman parte de un cuestionario y dos ítems son parte de la evaluación clínica del paciente (73). Un puntaje total igual o mayor a indica la presencia de dolor neuropático. La escala podría ser sensible para detectar un grado de respuesta al tratamiento en pacientes sin lesión medular (66). Su validez en paciente con lesión

medular puede ser cuestionada por las probables alteraciones sensitivas de estos pacientes (47).

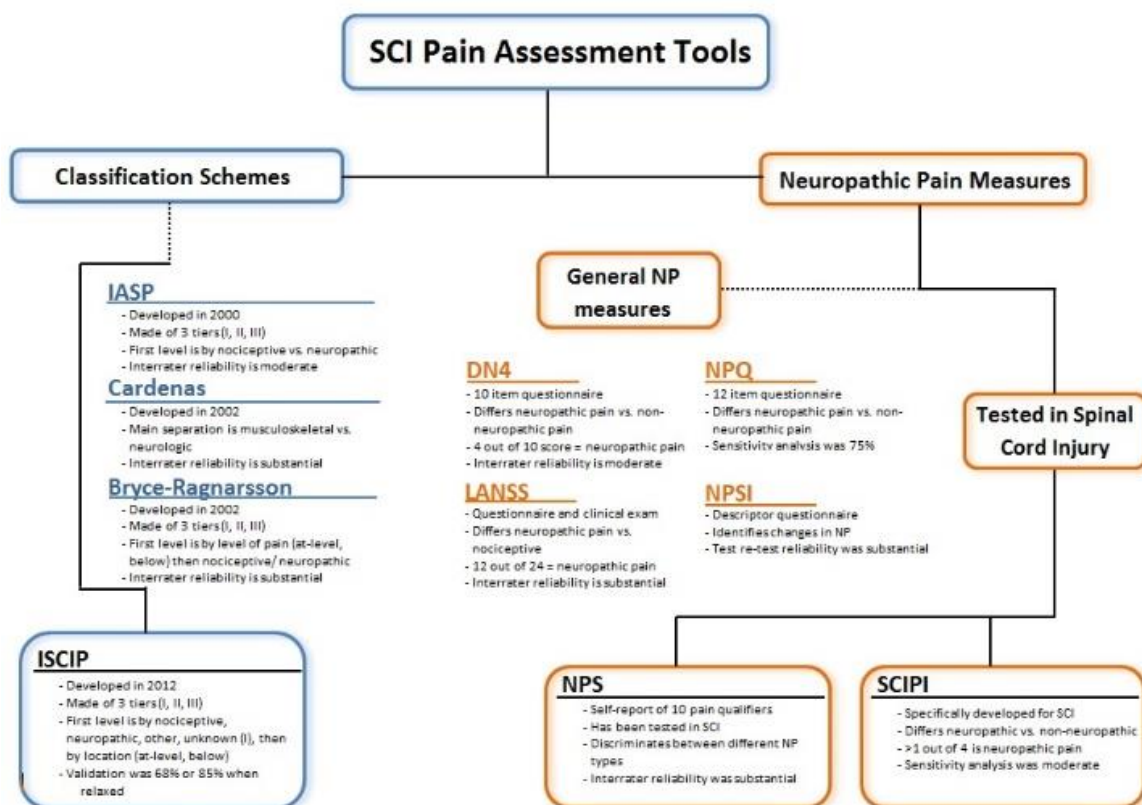


Figura N° 17. Esquema de escalas y cuestionarios de clasificación y medidas de NP en la LM .(Extraído de Hatch et al. (47))

	Kappa coefficient ¹	Percent agreement
Bryce and colleagues	.70	Unavailable
Cardenas	.68	Unavailable
Donovan	.55	50%-62%
IASP	.49	52%
Tunks	.49	27%

¹Kappa coefficient is the proportion of agreement controlling for change agreement, with 1.0 representing perfect agreement between raters. Kappa coefficients greater than .60 or .70 reflect substantial interrater agreement.

Tabla N° 3. Lista de coeficiente Kappa entre distintas escala diagnostica de DN. (Extraído de Mehta et al. (13))

3.13 Estrategias de intervención

3.13.1 Nociones básicas sobre intervención y tratamiento

El tratamiento del dolor neuropático en el paciente con lesión medular es inter, intra, y multidisciplinario, multifocal y usualmente se realiza en combinación de distintas estrategias farmacológicas, no farmacológicas, quirúrgicas y psicosociales, para tratar esta severa complicación, en la cual entre 70 a 80% de los pacientes continúan presentando algún tipo de dolor, posterior a su lesión, siendo el más discapacitante el dolor neuropático (6,17). El trabajo de Guy et al. (58) hace gran énfasis en recomendar el uso de estrategias farmacológicas y no, incluyendo terapia cognitiva conductual, terapias de medicina alternativa o complementaria, y medidas educativas al paciente y a su familia, para lograr un manejo óptimo de esta patología (7,58).

Se debe resaltar la importancia de considerar cada una de estas herramientas, en relación con el estado del paciente, sus deseos, sus objetivos, los objetivos médicos y del resto del equipo rehabilitador, considerar el grado de analgesia óptima, los efectos secundarios, las complicaciones de estos tratamientos, el riesgo/beneficio y los distintos blancos terapéuticos relacionados con la fisiopatología de este tipo de dolor (41,47). Recordamos que las causas y mecanismos de la aparición y continuidad de este dolor no son exactamente claras, la dificultad de investigar en estos pacientes -principalmente desde el punto de vista bioético- y la eficacia, además de la efectividad y eficiencia de estos tratamientos se encuentran en fase de desarrollo; además que los tratamiento invasivos y quirúrgicos deben ser considerados una vez se haya intentado otros métodos farmacológicos o no, de tratamiento (47).

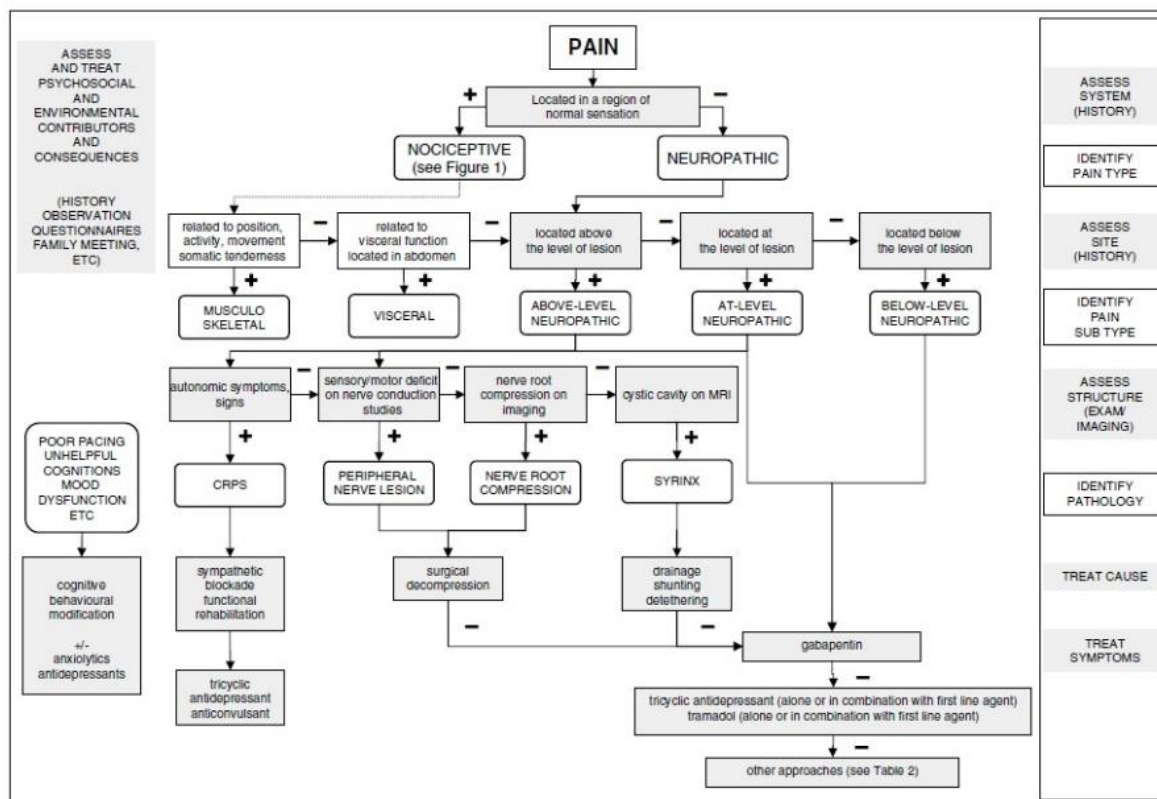


Figura N° 18. Diagrama de flujo para el manejo y tratamiento del DN en la LM. (Extraído de Siddall et al. (74))

3.13.2 Tratamiento Farmacológico

No existe consenso para el tratamiento más apropiado para el tratamiento del dolor neuropático en el lesionado medular (41). El avance en el tratamiento se ha dado principalmente por el mayor entendimiento que hay en relación a los mecanismos neuroplásticos que se producen posterior a la lesión, principalmente en relación a la aparición y el mantenimiento de la clínica dolorosa y también sobre los avances que se han dado en el estudio de los mecanismos de sensibilización central y periférica.

De acuerdo a Widerström-Noga & Turk (75), los pacientes con mayor intensidad del dolor, con más regiones afectadas, quienes presentan clínica de alodinia o hiperalgesia o usan más adjetivo descriptivos para el dolor, o que afecta negativamente la realización de actividades de la vida diaria son quienes más

tienden al uso de opciones farmacológicas para el tratamiento del dolor; así mismo la mayoría de estos paciente no consiguen un alivio significativo de dolor (13,75). En este estudio (75), el 59% de los paciente habían iniciado tratamiento farmacológico para el dolor en los últimos 18 meses, principalmente opioides y AINES, aunque los considerados más efectivos dentro del tratamiento farmacológico fueron los opioides y los antidepresivos . La presencia de dolor evocado, el dolor intenso, la dificultad para tratar con el dolor, son aspectos predictivos para el uso de medicamentos para el dolor (75). Los AINES, los analgésicos no opioides, el paracetamol y los relajantes musculares han resultado inefectivos en diversos estudios (13).

3.13.2.1 Antidepresivos

La evidencia de la efectividad sobre el uso de antidepresivos en el dolor neuropático, específicamente en el paciente con lesión medular, es baja (44). Su uso se basa en la teoría que estos medicamentos podrían regular la conducción de Na⁺ en el supuesto ambiente hiperactivo intramedular posterior a una lesión (13).

3.13.2.1.1 **Antidepresivos tricíclicos**

Los antidepresivos tricíclicos (ADTC) modulan el dolor, aparente a través de la inhibición de la recaptación de serotonina y noradrenalina; se piensa que se potencia la acción inhibitoria de las vías en el asta dorsal por el aumento de la disponibilidad de la serotonina (13).

Los ADTC tipo amitriptilina, Imipramina y desipramina, producen una interacción entre en las vías espinal y los centros noradrenérgicos y serotoninérgicos y el tronco cerebral y mesencéfalo (41,47). Estos medicamentos han sido considerados de primera línea como tratamiento del dolor neuropático no asociado a lesión medular (47). El uso de los antidepresivo tricíclicos en estos pacientes debe ser medido en su justa relación de beneficios – efectos secundarios, principalmente ser debe tener precaución en los paciente con retención urinaria, glaucoma y enfermedad cardiovascular -prolongación del intervalo QT- debido a sus efectos anticolinérgicos y a la sedación (13,41). Así mismo, pacientes en tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o tramadol tiene riesgo de desarrollar un síndrome serotoninérgico (41). Aparentemente la trazodona no reduce la intensidad del dolor neuropático posterior a una lesión medular (13).

3.13.2.1.1.1 *Amitriptilina*

La amitriptilina podría ser un medicamento efectivo, a considerar en pacientes con lesión medular y dolor neuropático, principalmente debido a su buena tolerancia y menores efectos secundarios (13,47). Guy et al. (58) sugiere que la amitriptilina podría tener utilidad en la reducción de la intensidad del dolor neuropático en pacientes con lesión medular si la pregabalina y la gabapentina resultaran poco eficaces y en paciente con clínica depresiva, por lo que se podría considerar también un medicamento de primera línea. Las dosis utilizadas en los estudios analizados por Guy et al. (58) fueron entre 25 a 152 mg/día, iniciando con 10 a 25 mg/día hasta la dosis objetivo de 150mg/día, ya que aparentemente dosis inferiores son menos efectivas. Entre los efectos secundarios nos encontramos con efectos anticolinérgicos como la sedación, cardiotoxicidad y reducción del umbral convulsivante (58).

3.13.2.1.2 Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRSNA)

3.13.2.1.2.1 Venlafaxina

La venlafaxina es un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina, sin efectos anticolinérgicos ni antihistaminérgicos. Es una opción ante los efectos secundarios más importantes de los ADTC (41).

3.13.2.1.2.2 Duloxetina

La duloxetina, otro IRSNA, aumenta la función de la serotonina y noradrenalina en las vías moduladoras descendentes, mientras mantiene baja afinidad por los transportadores de dopamina y neurotransmisores de tipo muscarínico, histamina, glutamato y receptos GABA (41). Comenta Vranken (41) que algunos estudios demuestran que disminuye la severidad de la alodinia mecánica y al frío, mas no en su intensidad. Mehta et al. (13) sugiere que podría disminuir la intensidad del dolor neuropático en estos pacientes. De acuerdo a Guy et al. (58) la duloxetina podría ser más efectiva en el tratamiento del dolor neuropático en otros pacientes sin lesión medular. Dosis de duloxetina entre 60 a 120 mg/día parecen ser efectivas en la disminución de la intensidad del dolor neuropático de origen periférico; entre sus efectos secundarios se pueden mencionar las náuseas, leves aumentos de la presión arterial, y en pocos casos hepatotoxicidad (58).

3.13.2.1.3 Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, como la sertralina, paroxetina, fluoxetina y el citalopram, tienen menos efectos secundarios que los ADTC, pero su efectividad para disminuir el dolor neuropático es discutible; su uso se sugiere más en el manejo de la disfunción psicológica asociada a este tipo de dolor (41).

3.13.2.1.4 Anticonvulsivantes

La base principal que explica el uso de anticonvulsivantes en el tratamiento del dolor neuropático es la reducción de la hiperexcitabilidad neuronal; hasta el momento la gabapentina y la pregabalina se encuentran entre los medicamentos de mayor uso para el tratamiento del dolor neuropático central en el lesionado medular, inclusive existe evidencia de nivel 1, que tanto la gabapentina como la pregabalina disminuyen el dolor neuropático en el lesionado medular (13,41). Otros antiepilépticos como la fenitoína, la carbamazepina y el ácido valproico se encuentran cada vez más en desuso, principalmente debido a sus efectos secundarios y la monitorización de nivel tóxicos que requiere el uso de ellos (47).

3.13.2.1.4.1 Pregabalina

La pregabalina se recomienda como primera opción y como medicamento de primera línea en el tratamiento del dolor neuropático en el paciente con lesión medular debido a sus efectos positivos en la reducción de la intensidad del dolor, principalmente en pacientes con dolor por debajo de la lesión (58). La pregabalina es un medicamento que ha sido sugerido como tratamiento de primera línea para el dolor neuropático en los pacientes con lesión medular, además ha demostrado tener acción no sólo analgésica, sino ansiolítica (7,13,58,76). Es un análogo estructural de la gabapentina, que aparentemente actúa a través de su unión a los receptores alfa-2-delta de los canales de Ca⁺⁺ voltajes dependientes (mayor afinidad por estos que la gabapentina), inhibiendo la liberación de neurotransmisores excitatorios, como el glutamato, en los terminales presinápticos

(13,77). Se piensa que la pregabalina, y la gabapentina, también potencian los efectos inhibitorios GABA centrales aumentando su síntesis y liberación y disminuyen la sensibilidad de los receptores NMDA, por lo que disminuirán la hiperexcitabilidad neuronal en el asta posterior de la medula (13,77). La pregabalina ha mostrado mayor efecto analgésico para el dolor neuropático en estudios en animales, igualmente su efectividad y eficacia en el dolor neuropático de origen periférico y central se ha demostrado en múltiples estudios, incluyendo su uso en neuralgia posherpética, neuropatía diabética y fibromialgia (41). Su uso como herramienta terapéutica para el tratamiento del dolor neuropático en el lesionado medular fue aprobado por la *Food and Drugs Administration (FDA)* de los EE. UU en el año 2012 (47). Estudios han demostrado que la pregabalina es superior al placebo como tratamiento de este tipo de dolor en pacientes con lesión medular y usualmente es bien tolerado por los pacientes (47). El desarrollo de ideaciones suicidas es un severo y raro efecto secundario, aunque actualmente se encuentra cuestionado; la pregabalina, al igual que la gabapentina tienen pocos efectos secundarios, clásicamente sedación y mareos, los cuales tienden a ser de baja a moderada intensidad y transitorios, por lo que es usualmente bien tolerada, no hay evidencia de toxicidad en los órganos y no tiene interacciones significativas con otros medicamentos, por lo que la pregabalina se considera como tratamiento de primera línea para estos pacientes (13,58,76,77). De acuerdo al metaanálisis de Guy et al. (58) la mayoría de las dosis utilizadas en los estudios fueron entre 150 a 600 mg/día.

3.13.2.1.4.2 *Gabapentina*

La gabapentina es un medicamento que se utiliza para la reducción del dolor neuropático en pacientes con lesión medular, cuando la pregabalina no es una opción o ha demostrado ser inefectiva (58); es un medicamento de primera línea después de la pregabalina para el tratamiento de esta patología. La gabapentina actúa aparentemente en el sistema nervioso central, donde se une a las subunidades alfa-2-delta de los canales de Ca^{++} voltajes dependientes e inhiben la liberación del glutamato pre y postsináptico (13,78). Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia renal (niveles de creatinina por debajo de 60 mL/min), ya aumentan sus concentraciones en plasma y aumenta su tiempo de eliminación, además se debe considerar uno de sus efectos secundarios más constante que es la somnolencia, al igual que la pregabalina (47). Entre las ventajas de la gabapentina conseguimos que tiene muy pocas interacciones con otros medicamentos y no existe interferencia con el metabolismo hepático (13). Algunos estudios mencionan un probable efecto sinérgico entre la gabapentina y algunos opioides (41). La gabapentina, junto a la pregabalina, son utilizadas ampliamente como tratamiento del dolor neuropático en los pacientes con lesión medular, tienen un margen de acción más seguro que otros antiepilépticos (78). Aparentemente, como monoterapia, la gabapentina tiene resultados mixtos, aunque otros estudios donde se utiliza en conjunto con ketamina endovenosa o con morfina, conseguimos resultados más satisfactorios (47). Sus efectos secundarios son similares a los de la pregabalina, principalmente la somnolencia y mareos, y la dosis habitual en los estudios, de acuerdo a Guy et al. (58) fue entre 1800 a 3600 mg/día.

3.13.2.1.4.3 *Lamotrigina*

La lamotrigina es un anticonvulsivamente que actúa en los canales de Na^{+} voltaje-dependiente, involucrados en procesos de hiperexcitabilidad neuronal (41,58,79). La evidencia en el uso de la lamotrigina para el tratamiento del dolor

neuropático en el lesionado medular es escasa y los efectos sobre el complejo doloroso es baja, aunque probablemente disminuya el dolor a nivel de la lesión y en zonas por debajo del nivel de la lesión (41,47). La lamotrigina fue considerada medicamento de primera línea antes de la aparición de la pregabalina y de la gabapentina (47). La lamotrigina, aparte de utilizarse en regímenes de forma ascendente, tiene efectos secundarios importantes que explican su suspensión por parte de los pacientes, principalmente la aparición de rash hasta el más grave, la aparición de un síndrome de Stevens-Johnson (41,58).

La lamotrigina, aparentemente no es efectiva, según Vranken (41), para el tratamiento del dolor neuropático en la lesión medular, pero de acuerdo a Finnerup et al. (79), la lamotrigina, aparte de ser bien tolerada por los paciente de su estudio, redujo el dolor neuropático espontaneo y el dolor evocado en esa área, principalmente en pacientes con lesión medular incompleta (58). Entre sus adversos mencionamos la somnolencia, mareos, cefalea y rash; la dosis máxima sugerida por Finnerup et al. (79) fue de 400 mg, en aumentando paulatinamente las dosis, iniciando con 25 mg/día durante las primeras semanas, hasta 400 mg en la octava o novena semana (58).

3.13.2.1.4.4 Otros anticonvulsivantes

Antiepilépticos como el ácido valproico aparentemente no es efectivo en la disminución del dolor neuropático, aunque está demostrado que aumenta la concentración de GABA a nivel cerebral (41,47). La fenitoína, la carbamazepina y el fenobarbital se utilizan cada vez menos debido a sus múltiples interacciones con otros medicamentos, sus propios perfiles metabólicos y la baja evidencia que existe para uso en el dolor neuropático. El topiramato es un anticonvulsivante de amplio espectro, un estudio de casos demostró que este medicamento puede disminuir el dolor neuropático en pacientes con lesión medular, pero eficacia sigue en discusión; el topiramato puede producir pérdida de peso como efecto secundario, e inclusive puede producir parestesias en algunos pacientes (47).

Anticonvulsivantes como el vigabatrin, felbamato, tiagabina, levetiracetam y la zonisamida, entre otros, se han propuesto como tratamiento del dolor neuropático, pero la falta de estudios de mayor tamaño y aleatorizados son necesarios para demostrar o no su efectividad y eficacia en el tratamiento (13,41). Guy et al. (58) recomienda que el levetiracetam no sea administrado como parte del tratamiento para disminuir la intensidad del dolor neuropático secundario a una lesión medular.

3.13.2.1.5 Opioides

Los opioides son uno de los grupos de medicamentos más utilizados en el tratamiento del dolor, principalmente en el tratamiento del dolor nociceptivo y oncológico, debido a sus efectos en la modulación de las vías del dolor periféricas y centrales e inhibición de la percepción del dolor, pero no suelen ser parte del arsenal terapéutico en el tratamiento del dolor neuropático, aun menos como parte del tratamiento de este tipo de dolor en los pacientes con una lesión medular (13,41,47). Los efectos secundarios y los efectos adversos de tipo fisiológicos, patológicos y psicológicos, son también parte de las principales causas de su poco uso en el tratamiento para este tipo de dolor, principalmente por el estreñimiento, las náuseas, la somnolencia; en usos crónicos está descrita la disminución de testosterona, progesterona, estradiol y respuestas asociadas al cortisol, además del fenómeno de tolerancia y el riesgo de adicción y dependencia, hiperalgesia

secundaria al mismo uso de opioides e incluye el riesgo de muerte por sobredosis (41,47).

Los opioides nos son medicamentos habitualmente recomendados para el tratamiento del dolor neuropático en los pacientes con lesión medular, además la evidencia de su uso por vía oral o en parches transdérmicos es escasa (13), aunque algunos estudios comentan que aparentemente el uso de morfina endovenosa o fentanilo endovenoso o metadona, podrían ser efectivos (47).

3.13.2.1.5.1 *Tramadol*

El tramadol es un opioide, estructuralmente relacionado con la morfina y la codeína, que actúa a nivel central, pero con una proporcionalmente menor afinidad - agonista poco potente - por el receptor -mu que estos; también interactúa en las vías descendentes inhibitoria mediadas por noradrenalina y serotonina (41). Este mecanismo multimodal, efecto opioide central y sobre las vías descendentes inhibitorias, podrían explicar que se considerado, pero con poca evidencia, como efectivo en la disminución del dolor neuropático continuo y la alodinia, luego de una lesión medular, a nivel y por debajo del nivel de la lesión (41,47). Entre la ventaja en comparación con otros opioides, este tiene un potencial de abuso mucho menor que los otros, e inclusive, algunos expertos consideran que el tramadol puede ser un fármaco de segunda línea como tratamiento del dolor neuropático en estos pacientes, si existe fracaso con el tratamiento con pregabalina, gabapentina y los ADT (47). Se debe destacar que el tramadol disminuye el umbral convulsivo, es necesario además ajustar dosis en pacientes con insuficiencia hepática o renal, y que algunos pacientes puede desarrollar un síndrome serotoninérgico si es utilizado en combinación con ISRS, ISRSN y ADT (47).

Norrbink & Lundeberg (80) concluyeron en un estudio que el tramadol podría ser efectivo para reducir la intensidad del dolor neuropático a nivel de la lesión o por debajo de esta en paciente con lesión medular, y podría ser efectivo también para disminuir la ansiedad y la calidad del sueño. Se considera un medicamento de segunda línea para disminuir la intensidad del dolor neuropático en pacientes con lesión medular; usualmente el tratamiento inicia con 50mg cuatro veces al día o dos veces al día, basados en tolerabilidad y efectos secundarios, con una dosis máxima diaria de 400 mg (58). Los principales efectos adversos descritos son comunes en los opioides, como lo son sedación, somnolencia y estreñimiento; debemos recordar el riesgo de desarrollar un síndrome serotoninérgico cuando se combina con antidepresivos tricíclicos u otros medicamentos monoaminérgicos (58).

3.13.2.1.5.2 *Morfina*

La administración de morfina intravenosa aparentemente produce una disminución significativa en el dolor neuropático en el lesionado medular, aunque por periodos cortos en el tiempo (47). Así mismo, la administración de morfina intratecal, sola en combinación con un agonista de los adrenoreceptores alfa-2 como lo es la clonidina, reduce la intensidad del dolor neuropático en el lesionado medular (41). De acuerdo a Attal et al. (81) la morfina endovenosa reduce la alodinia mecánica, mas no el dolor de tipo espontaneo o la sensación descrita como "quemante" del mismo.

3.13.2.1.5.3 *Oxicodona*

La oxicodona, es un agonista del receptor-mu que se ha utilizado con moderados efectos positivos en el tratamiento del dolor neuropático en el lesionado

medular (41,58). La oxycodona es considerada como un tratamiento de cuarta línea que podría disminuir la intensidad del dolor en estos pacientes (58). Barrera-Chacón et al. concluyeron que la oxycodona, principalmente combinada con tratamiento anticonvulsivamente, disminuye la intensidad del dolor, mejora la calidad de vida y disminuye el impacto negativo del dolor en la realización de actividades físicas y el dormir; así mismo el principal efecto secundario fue el estreñimiento (82). La oxycodona es 1.5 veces más potente que la morfina, su uso por largos periodos de tiempo aumenta el riesgo de dependencia, tolerancia, hiperalgesia secundaria a opioides, endocrinopatías y mayores efectos secundarios tipos de los opioides, como la sedación, náuseas, sequedad bucal, estreñimiento y vómitos (58).

3.13.2.1.6 Antagonistas de los receptores NMDA

Los antagonistas de los receptores NMDA actúan inhibiendo la activación de estos receptores en el área posterior de la sustancia gris medular, ya que su activación ha sido descrita como causante de los fenómenos de alodinia e hiperalgesia, por hiperexcitabilidad neuronal y fenómeno de *wind-up* mediado por los receptores de NMDA (41). Antagonistas no competitivos de estos receptores como la ketamina, el dextrometorfano, la amantadina y la memantina aparentemente disminuyen el dolor neuropático de origen central (13,41).

3.13.2.1.6.1 Ketamina

La ketamina actúa principalmente reduciendo la excitabilidad de la membrana y la activación de los receptores de glutamato (58); puede administrarse de forma parenteral, neuroaxial, nasal, transdérmica, oral y hasta por iontoforesis tiene - aparentemente - buenas propiedades analgésicas en el dolor neuropático de origen central, pero sus efectos secundarios adversos hacen que no sea tratamiento de primera ni de segunda línea (13,41). La administración de ketamina puede producir cambios en el ánimo, en la percepción, en la realización de actividades diarias, además del riesgo de alucinaciones visuales y auditivas, disociación, pesadillas (41). Probablemente, como comenta Vranken (41), la vía oral tendría menos efectos secundarios. Así mismo, aparentemente, existe una correlación entre la concentración de ketamina plasmática y la disminución de la intensidad del dolor continuo (13).

Agent	Dosage	Common side effects and cautions	Evidence
First line: calcium channel $\alpha_2\delta$ ligands			
Pregabalin	150 mg/day initially, 300 mg/day after 3–7 days, then 600 mg/day after 3–7 days, if tolerated	Somnolence, dizziness, ataxia, peripheral edema Renal impairment requires dosage adjustment	SCI, CNP, PNP
Gabapentin	300 mg/day initially, increasing by 300 mg every 1–7 days to 3600 mg/day	Dizziness, sedation, ataxia, peripheral edema Renal impairment requires dosage adjustment	SCI, PNP
TCA	25 mg/day initially, increasing by 25 mg every 3–7 days to 150 mg/day, if tolerated Monitoring of plasma drug concentration may be considered	Dry mouth, constipation, urinary retention, orthostatic hypotension, sedation, increased spasticity Contraindicated in patients with heart failure, cardiac conduction blocks (ECG before start) and epilepsy	SCI, CNP, PNP
First line: SNRIs			
Duloxetine	30 mg/day initially, increasing to 60 mg/day after 1 week	Nausea, somnolence, dizziness, constipation, anorexia, sweating, sexual dysfunction Contraindicated in patients with hepatic dysfunction	PNP
Venlafaxine	37.5 mg/day initially, increasing to 75 mg/day, then increasing by 75 mg/week up to 225 mg/day	Nausea, somnolence, dizziness, constipation, anorexia, sweating, sexual dysfunction Renal or hepatic insufficiency requires dose regulation	PNP
Second line			
Opioids	Drug dependent Morphine: 60–90 mg/day initially, if tolerated	Sedation, constipation, nausea, urinary retention, dizziness, dysphoria Tolerance can occur	SCI ¹ , PNP
Opioid with effects on serotonin and noradrenalin reuptake			
Tramadol	50 mg/day initially, increasing by 50–100 mg every 3–7 days to 400 mg/day, if tolerated	Nausea, constipation, dizziness, somnolence, hyperhidrosis, dry mouth	SCI, PNP

¹Intravenous administration.
CNP: Positive evidence from randomized controlled trials in central neuropathic pain conditions other than spinal cord injury; PNP: Positive evidence from randomized controlled trials in peripheral neuropathic pain conditions; SCI: Positive evidence from randomized controlled trials in spinal cord injury; SNRI: Serotonin- and noradrenaline-reuptake inhibitor; TCA: Tricyclic antidepressant.

Tabla N° 4. Recomendaciones de tratamiento farmacológico, dosis y efectos secundarios para el tratamiento del DN en la LM. (Extraído de Baastrup et al. (6))

3.13.2.2 Otros tratamientos farmacológicos

3.13.2.2.1 **Anestésicos**

Los anestésicos, como la lidocaína, actúan principalmente bloqueando los canales de Na⁺, reduciendo la excitabilidad de la membrana y la activación de los receptores de glutamato (41,58). Los anestésicos pueden ser administrados por diversas vías, típicamente la endovenosa, aunque también las infusiones subaracnoideas o epidurales son una opción (13). Su uso como tratamiento del dolor neuropático en la lesión medular tiene algo de evidencia positiva para considerar su utilidad; su uso es principalmente en paciente refractarios a otros tratamientos y dolor de gran intensidad (13). La lidocaína administrada de forma parenteral puede disminuir de forma significativa la intensidad del dolor y reducir la intensidad de la hiperalgesia mecánica y de la alodinia (41). De acuerdo a Mehta et al. algunos estudios sugieren que el uso de lidocaína puede ser beneficioso, principalmente para disminuir la hiperalgesia mecánica y la alodinia al roce a corto plazo (13).

3.13.2.2.2 **Cannabinoides**

Los receptores cannabinoides modulan procesos relacionados con el dolor, la memoria y el ánimo. Aunque los cannabinoides han demostrado su efectividad en la disminución del dolor no cancerígeno, más que todo por unos probables efectos analgésicos, y además tiene a ser bien tolerado, con efectos a corto mediano plazo, su uso en pacientes con lesión medular sigue siendo cuestionado (47). Existe evidencia contradictoria en el uso de cannabinoides y su metabolito activo, el tetrahidrocannabinol (41). En algunos pacientes con lesión hubo mejoría en la espasticidad y moderadamente en el dolor, aunque su uso sigue siendo controversial y la evidencia contradictoria (13), por lo que este tipo de medicamentos siguen sin demostrar su uso como fuente segura de tratamiento para

estos pacientes (41), incluyendo el dronabinol (58). Los cannabinoides, de acuerdo a Mehta et al. (13), podrían ser parte del conjunto de nuevo tratamientos en el futuro pero son necesarios más estudios. Guy et al. (58) concluye que la evidencia actual es insuficiente para recomendar el uso de cannabinoides para el tratamiento del dolor neuropático secundario a una lesión medular, además sus efectos secundarios como sequedad bucal, estreñimiento, fatiga y mareo, podrían afectar negativamente.

3.13.2.2.3 Baclofeno

El baclofeno, relajante muscular y depresor del SNC, aparentemente produce un efecto analgésico a través de su efecto agonista sobre los receptores inhibitorios GABA-B, aumentando los procesos de inhibición neuronal, aunque el mecanismo no se encuentra del todo claro (13,41,58). Comenta Vranken (41) que la administración intratecal de baclofeno en pacientes con lesión medular disminuye el dolor neuropático -mas no así la administración por vía oral- y que además, sus propiedades sobre la espasticidad podrían servir de coadyuvante en este sentido, aunque las conclusiones sobre su beneficio en el dolor neuropático es discutible (13,41,47).

3.13.2.2.4 Clonidina

La clonidina es un agonista de los adrenoreceptores alfa-2, y aparentemente produce un efecto aditivo para disminuir el dolor neuropático en pacientes con lesión medular al administrarse por vía intratecal y epidural en combinación con opioides intratecales o anestésicos locales (41,83). De acuerdo a Hatch et al. (47), un estudio mostró ciertos beneficios en el uso combinado de clonidina intratecal con baclofeno oral. De acuerdo al estudio de Siddall et al (83), puede haber un efecto sinérgico en la administración intratecal de clonidina con morfina; aparentemente la clonidina intratecal sola no es efectiva en la reducción de la intensidad del dolor.

3.13.2.2.5 Toxina Botulínica Tipo A

Han et al. (84), en su estudio para determinar la efectividad de la toxina botulínica tipo A (BTX-A) en el dolor neuropático secundario a un lesión medular, comenta que esta toxina podría inhibir o modular la liberación de neuropéptidos locales como la sustancia P y el glutamato, actuando sobre los mecanismos de sensibilización central, además de tener un probable efecto de inhibición de la inflamación neurogénica; así mismo se piensa que la BTX-A podría tener un efecto anti nociceptivo central, secundario a un transporte axonal retrogrado hacia la medula espinal. Los autores concluyen que la administración subcutánea, en la áreas dolorosas, es una opción segura y efectiva como parte del tratamiento (84).

3.13.2.2.6 Capsaicina

La capsaicina es un alcaloide activo del pimiento picante, que actúa principalmente como inhibidor de la sustancia P; tiene evidencia sustancial en su uso para reducir la intensidad del dolor en el herpes zoster y en la neuropatía diabética (13). Un solo estudio de casos demostró que podría reducir el dolor neuropático de características radicales, además con mínimos efectos secundarios (13,85).

Tratamiento	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Gabapentina	2	B
Pregabalina	1	A
Lamotrigina	2	B
Ácido valproico	2	B
Clonazepam	4	C
Carbamazepina	3	C
Amitriptilina	2	B
Levorfanol	2	B
Morfina EV	2	B
Alfentanil	2	B
Lidocaína EV	2	B
Mexiletina	2	B
Propofol EV	2	B

Tabla N° 5. Resumen de niveles de evidencia y grados de recomendación para el tratamiento farmacológico del dolor neuropático secundario a una lesión medular. (Extraído de Attal et al. (86))

3.13.3 Tratamiento no farmacológico

La ventaja del tratamiento no farmacológico se encuentra en que es una herramienta ante paciente cuyo uso de medicamentos a largo plazo produce efectos secundarios y efectos adverso. Es de notar que la evidencia de estos tratamiento continúa siendo limitada y controversial, aunque el interés de ellas va en aumento (47).

3.13.3.1 Técnicas de estimulación

3.13.3.1.1 **Estimulación transcraneal por corriente directa**

La estimulación transcraneal por corriente directa (tDCS) tiene un efecto modulador aparente sobre vías centrales, modulando la actividad espontanea de los circuitos neuronales (13,87). A nivel neuronal la tDCS es la regulación polaridad-dependiente de potencial de reposos de las membranas, la estimulación anodal generalmente induce actividad cortical y excitabilidad, y la catodal tiene los efectos opuestos (87).

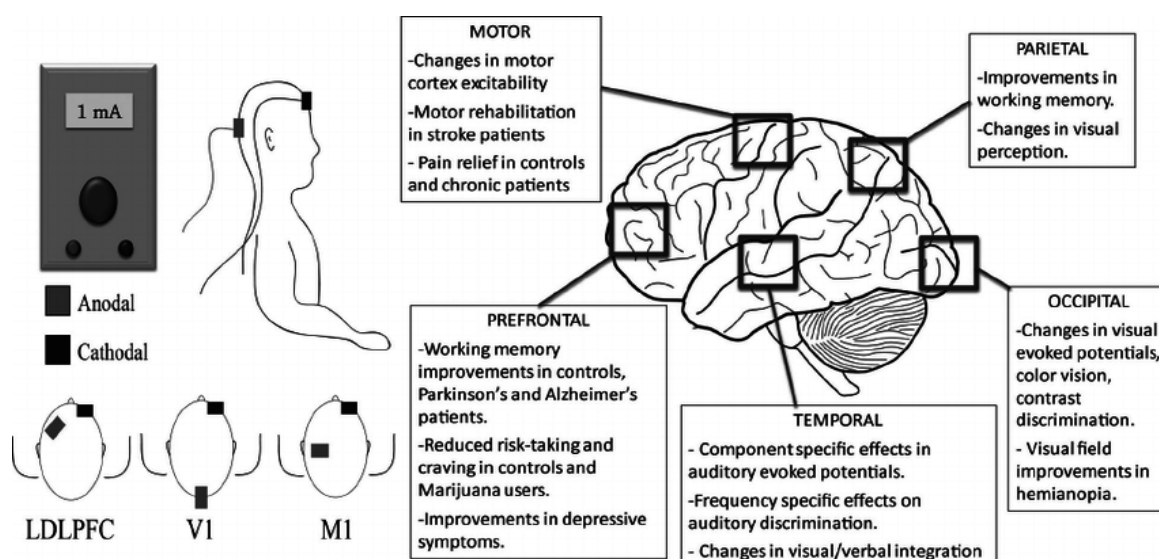


Figura N° 19. Representación de las indicaciones y efectos de la tDCS en relación a la región cerebral de aplicación. (Extraído de Leiros-Costa et al. (88))

Esta terapia podría ser considerada como terapia de tercera línea para el tratamiento del dolor neuropático en la lesión medular (58). Múltiples trabajos han demostrado que la tDCS reduce la intensidad del dolor neuropático en la lesión medular (19,20,89,90). Ngernyam et al. (89) consiguió una disminución significativa en la reducción del dolor neuropático, comparado con placebo; Soler et al. (19), Kumru et al. (20) y Yoon et al. (90) también consiguieron reducción en la intensidad del dolor en sus pacientes. La tDCS podría ser una terapia efectiva para el tratamiento del dolor neuropático del paciente con lesión medular(13), además de ser una terapia segura, con pocos efectos secundarios (19).

La estimulación sobre la corteza motora primaria (M1) del lado dominante del paciente, ha sido una diana terapéutica para el tratamiento del dolor, principalmente de acuerdo a los trabajos de Lefaucheur et al. (23) y Fregni et al (91). Mínimos efectos secundarios ha sido descritos, como la irritación de la piel del cuero cabelludo – lo cual se previene con una adecuada preparación y humidificación de los electrodos con solución salina- .y destellos o fosfenos si un electrodo se encuentra cerca de la región ocular (58). La combinación de tDCS con ilusión visual (VI) se recomienda como tercera línea de tratamiento debido a su efectividad en la disminución en la intensidad del dolor y mínimos efectos secundarios, principalmente cefalea leve y fatiga (19,20,58).

Drug	Class	Effect
Amine metabolism		
<i>Citalopram</i>	SERT blocker	Enhancement of the duration of facilitatory anodal effects; Facilitation of cathodal tDCS effects (78)
<i>Amphetamine</i>	NET/DAT competitive inhibitor	Enhancement of the duration of facilitatory anodal effects (74).
<i>L-Dopa</i>	Dopamine precursor	For anodal: excitability turns into inhibition; For cathodal: effects are enhanced (33)
<i>Sulpiride</i>	D2-receptor blocker	Abolishment of tDCS-induced plasticity (149)
<i>Pergolide</i>	dopamine agonist agent	Enhancement of the duration of cathodal tDCS effects (149, 150)
Amino acid metabolism		
<i>Lorazepam</i>	GABA allosteric modulator	Anodal effects are delayed, but then enhanced and prolonged. (104)
<i>Rivastigmine</i>	Cholinesterase inhibitor	Abolishment of anodal tDCS effects; stabilization of cathodal tDCS effects (151)
<i>Dextromethorphan</i>	NMDA antagonist agent	Abolishment of the after-effects of anodal and cathodal tDCS (56, 57).
<i>D-cycloserine</i>	NMDA agonist agent	Enhancement of the duration of anodal effects; no effects during cathodal stimulation (73).
Voltage-sensitive channel blockers		
<i>Carbamazepine</i>	Voltage-sensitive sodium channel blocker	Abolishment of the depolarizing effects of anodal tDCS. (56, 57)
<i>Flunarizine</i>	Voltage-sensitive calcium channel blocker	Similar effects of Carbamazepine.

tDCS= transcranial direct current stimulation; NET = norepinephrine transporter; DAT = dopamine transporter; GABA = gamma-aminobutyric acid; NMDA = n-methyl-d-aspartic acid; SERT= serotonin transporter.

Tabla N° 6. Lista de medicamentos que interactúan con la aplicación de tDCS. (Extraído de Brunoni et al. (87))

3.13.3.1.2 Estimulación eléctrica transcraneal

La estimulación eléctrica transcraneal (MCS) es un tratamiento que consiste en la aplicación de electrodos de superficie sobre el cuero cabelludo por donde se aplicaría corriente eléctrica para modular o estimular zonas cerebrales, principalmente sobre la corteza motora (13). Los estudios de Capel et al. (92) y de Tan et al. (22) consiguieron una reducción significativa en la intensidad del dolor

musculoesquelético y neuropático, y hasta en una disminución del uso de analgésico y antidepresivos. La MCS podría ser una terapia efectiva en las reducción del dolor neuropático (13).

3.13.3.1.3 Estimulación magnética transcraneal repetitiva

La estimulación magnética transcraneal repetitiva (rMTS) es una técnica no invasiva, al igual que la tDCS, relativamente segura, que consiste en el paso de electricidad por circuitos electromagnéticos produciendo así pulso magnéticos dirigidos hacia el cerebro, a través del cuero cabelludo y el cráneo, e inducir fenómenos de despolarización neurona a una diana cortical preseleccionada (18,93,94). La intensidad de la estimulación se expresa como porcentaje del umbral motor de un musculo en reposo en el área con dolor, y la estimulación se aplica por debajo del umbral motor; habitualmente se aplica por 20 minutos con al menos 1000 pulsos aplicados, en terapia del dolor, aplicándose por una o varias semanas. Tiene la ventaja de no ser invasiva, no hay necesidad de anestesia ni de hospitalización para su aplicación (18,93).

De acuerdo a Cruccu et al. (18) probablemente la estimulación magnética transcraneal repetitiva actúa activando circuitos neuronales corticales que se proyectan a estructuras profundas que median los aspectos emocionales-afectivos-sensitivos y sensitivos-discriminativos del dolor

Jette et al. (95) consiguió una reducción significativa en la intensidad del dolor pero de corta duración; Defrin et al. (96), consiguieron una reducción no significativa en la intensidad del dolor. De acuerdo a Mehta et al. (13) la rMTS podría no ser efectiva para pacientes con dolor neuropático secundario a una lesión medular, al no reducir significativamente la intensidad del dolor neuropático, aunque en la algunos casos podría ser efectiva para disminuir el dolor en pacientes con dolor severo. Guy et al. (58) comenta que la rMTS podría tener efectos beneficiosos pero hacen falta más estudios.

3.13.3.1.4 Estimulación nerviosa eléctrica transcutánea

La estimulación nerviosa eléctrica transcutánea, o más conocida por sus siglas en ingles TENS (*Transcutaneous electrical nerve stimulation*), consiste en la colocación de electrodos de superficie sobre el área dolorosa o sobre los nervios que la inervan y se realiza una estimulación eléctrica a alta o baja frecuencia y a baja o alta intensidad, por debajo del umbral del dolor en sesiones de 20 a 30 minutos habitualmente (18). Es una terapia de uso común, no invasiva y bien tolerada por los pacientes (97). El TENS reduce el dolor a través de la modulación de la inhibición nociceptiva en el asta posterior a nivel presináptico y estimulación de fibras aferentes largas tipo A-beta, en un mecanismo que modula la señal dolorosa en las vías espinotalámicas, principalmente si la corriente eléctrica es aplicada al alta frecuencias y a baja intensidad (mecanismo de inhibición homotípica), con probable efecto sobre neuronas de segundo orden, interneuronas, otras vías largas o neuronas en las láminas I o V de Rexed (18,98). La estimulación eléctrica con parámetros de frecuencia baja (LF-TENS) y alta intensidad, llamada comúnmente acuTENS o TENS-*acupuncturelike*, probablemente active sistemas antinociceptivos, incluido el sistema opioide endógenos, en vías largas, por lo que también podría ser efectiva en el tratamiento del dolor de origen central (18). La aplicación del TENS alta frecuencia, pero menor intensidad se denomina TENS convencional o HF-TENS (97).

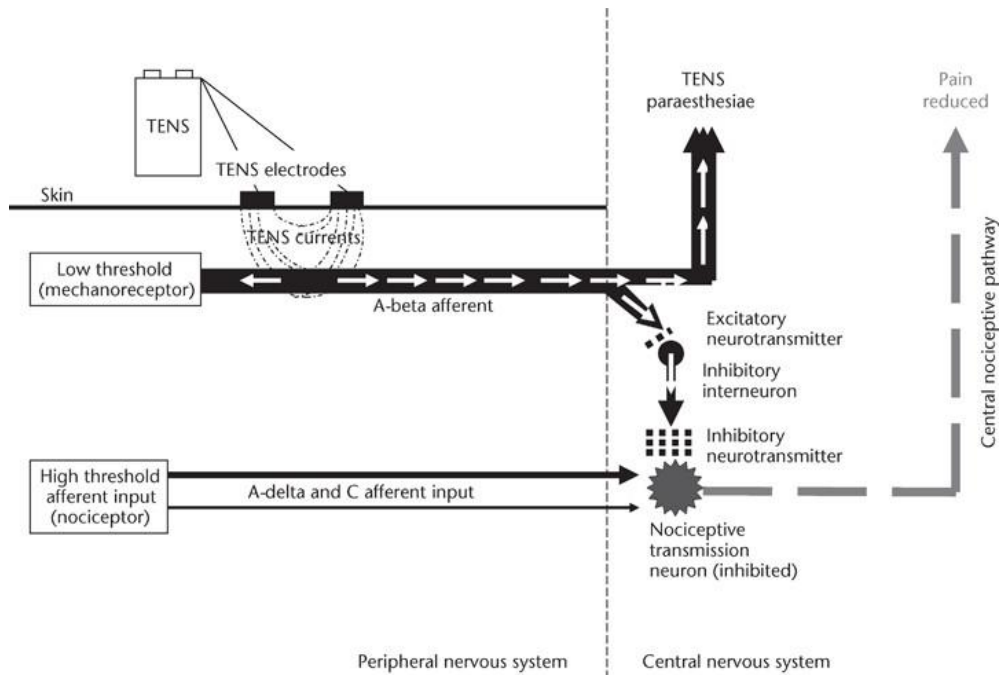


Figura N° 20. Representación del mecanismo de acción del TENS convencional. (Extraído de Johnson et al. (99))

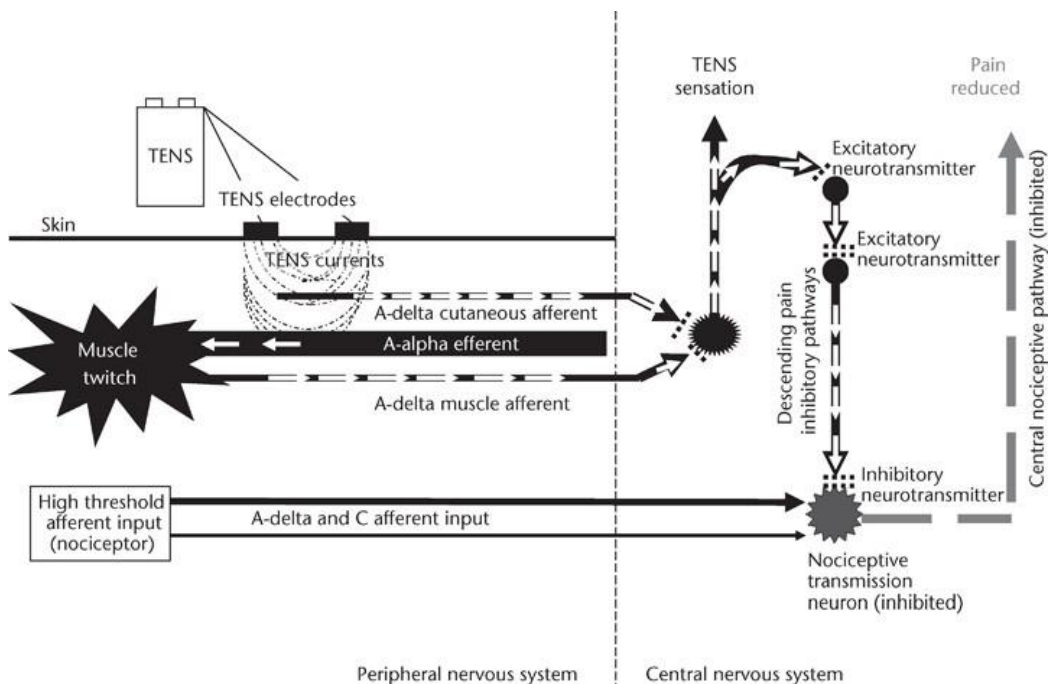


Figura N° 21. Representación del mecanismo de acción del acuTENS. (Extraído de Johnson et al. (99))

La terapia con TENS ha sido poco estudiada como tratamiento complementario en el dolor neuropático en el lesionado medular, aunque no ha sido así en relación a la efectividad electroanalgésica como tratamiento del dolor crónico musculoesquelético, donde esta ha sido demostrada y es de uso habitual (13,18,100,101). El TENS, de acuerdo a Guy et al. (58) es considerado un tratamiento de cuarta línea para el manejo del dolor neuropático en la lesión

medular, principalmente debido a su papel en la reducción de la intensidad del dolor (58).

De acuerdo a la *European Federation of Neurological Societies (EFNS)* (18), el TENS debe ser aplicado en regiones o zonas relativamente pequeñas, en pacientes con sensibilidad conservada; la terapia es segura y su uso continua siendo habitual como tratamiento coadyuvante en la terapia del dolor.

Özkul et al. (21) consiguió una disminución significativa en la reducción del dolor 2 semanas postratamiento, además de un efecto reductor sobre el efecto negativo del dolor sobre el ánimo, las relaciones y el sueño. Norrbrink (102), además de una reducción en la intensidad del dolor, consiguió una disminución en la sensación desagradable dolorosa y en la intensidad del peor dolor, comenta además que en los pacientes con lesión medular cervical, el tratamiento no fue exitoso. Aparentemente el TENS puede no resultar efectivo en el dolor por debajo del nivel de la lesión, pero puede resultar efectivo en lesiones con dolor al nivel de la lesión, principalmente torácicas y lumbares (13).

Comenta Vranken (41), que aparentemente no hay diferencia clínica significativa en el uso TENS de baja o alta frecuencia (102), ni disminución en la intensidad de dolor a corto plazo, aunque a largo plazo se consiguieron resultados positivos en relación al nivel de actividad de los pacientes y en el menor uso de fármacos para el manejo del dolor (102); inclusive se sugiere que puede ser utilizado de forma complementaria al tratamiento farmacológico (41). Los efectos secundarios de TENS son mínimos, principalmente se han descrito espasmos musculares y aumento en la intensidad del dolor; entre sus limitaciones son la falta de protocolos de uso, y que los efectos son cortos en el tiempo, pero actualmente estudios recientes, tal como menta Guy et al. (58), han colocado los electrodos en regiones con sensibilidad intacta o preservada.

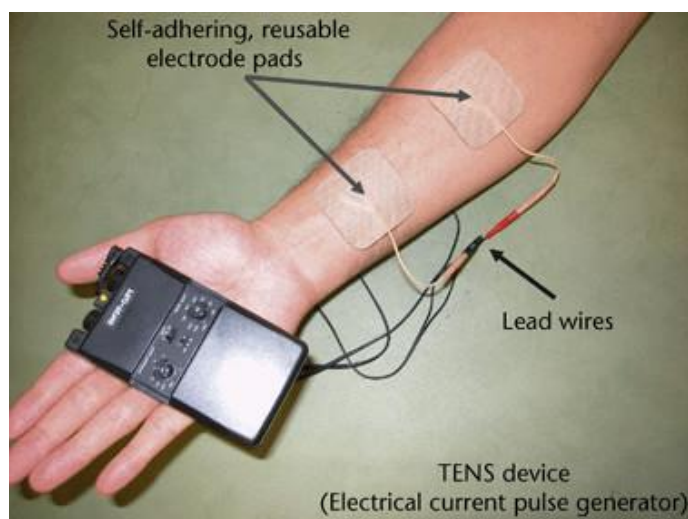


Figura N° 22. Equipo TENS de uso habitual. (Extraído de Johnson et al. (100))

Se debe tener precaución con el uso del TENS en pacientes con lesión medular en las regiones con sensación abolida o disminuida, debido al riesgo de quemaduras eléctricas, irritación dérmica o hasta reacciones autonómicas si la intensidad es importante, aunque su administración en regiones por debajo del nivel

de la lesión no está contraindicada siempre y cuando se tomen precauciones para evitar estos eventos adversos (97).

3.13.3.1.5 Estimulación eléctrica medular

La estimulación eléctrica medular (SCS) consiste en la colocación de electrodos en el espacio epidural posterior de la medula espinal a nivel cervical o torácico, usualmente del lado ipsilateral del área dolorosa, a el adecuado nivel rostro-caudal para proporcionar una estimulación, usualmente percibida como parestesias; la estimulación proviene de un generador de pulsos implantado que transmite la estimulación a través de electrodos que son colocado por vía percutánea(18).

El mecanismo de acción de la estimulación eléctrica medular se debe a una probable estimulación del dolor neuropático espontaneo, evocado o de la alodinia a través de mecanismos de compuerta de control del dolor y de modulación de vías largas, principalmente sobre fibras aferentes A-beta y sus colaterales en las columnas o tractos dorsales de la medula espinal (18).

La estimulación eléctrica medular podría ser efectiva en ciertos pacientes, pero dependiendo del nivel de la lesión, del tipo de lesión y de las características del dolor neuropático; debe ser considerada como tratamiento del dolor intenso refractario a otras opciones terapéuticas (13). Mejores resultados en la disminución del dolor se consiguen en pacientes con lesiones medulares incompletas y con dolor neuropático espontáneo al nivel de la lesión (13,18,41). Es una técnica mínimamente invasiva, costosa, reversible, y algunas revisiones sistemáticas comentan que puede ser más efectiva que otras opciones más convencionales, pero la información en general es limitada y su uso continua siendo controversial (13,47). Podría mejorar la intensidad del dolor pero son necesarios más estudios, además que no es considerada un tratamiento de primera ni segunda línea (13), aunque con efectos beneficiosos pero con evidencia de baja calidad (58).

3.13.3.1.6 Estimulación cerebral profunda y estimulación invasiva de la corteza motora

La estimulación cerebral profunda (DBS) y estimulación invasiva de la corteza motora (iMCS) requieren de la implantación quirúrgica de electrodos a nivel cerebral. Aparentemente la estimulación eléctrica sobre el tejido nervioso produciría inhibición de las vías nociceptivas y estimulación de las vías inhibitorias descendentes (41).

La estimulación cerebral profunda consiste en la inserción por localización estereotáxica de electrodos en regiones subcorticales, conectados a un generador de estimulación eléctrica subcutáneo en el tórax o abdomen, que estimularía dianas neuroanatómicas como el núcleo ventral posterior del tálamo y la sustancia gris periventricular, unilateral o bilateralmente, ubicados a través de resonancia magnética nuclear, tomografía axial computarizada estereotáxica y otras herramientas de neuroimagen (18). Los mecanismos de acción no se encuentran claros. Aparentemente acta a través de la modulación de vías talámicas descendentes, modulación de vías no opioides y opioides relacionadas con sistemas autonómicos (18).

La estimulación invasiva de la corteza motora consiste en la colocación de electrodos sobre la corteza motora a través de una craneotomía frontoparietal sobre el área central cortical motora, y de la selección del área apropiada a través de

estimulación cortical intraoperatoria y neuronavegación por RMN y confirmación electroneurográfica; Se colocan uno o dos electrodos cuadripolares son la representación motora del área dolorosa, paralelos o perpendiculares al surco central, y se conectan estos a un generador eléctrico subcutáneo (18).

Su mecanismos de acción se debe, aparentemente, a la modulación descendente por parte de sistemas reguladores del dolor desde la corteza motora al tálamo y probablemente al tronco encefálico, a la activación de vías del componente afectivo-sensitivo del dolor en la corteza cingular y por secreción de opioides endógenos (18).

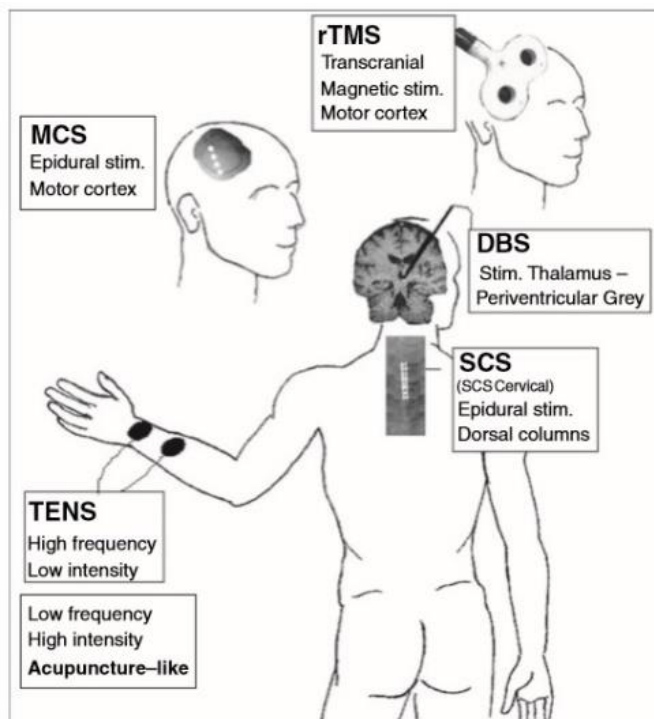


Figura N° 23. Representación de algunos tipos de estimulación eléctrica de utilidad clínico y sus vías de aplicación. (Extraído de Cruccu et al. (18))

3.13.3.2 Intervencionismo

3.13.3.2.1 **Intervencionismo central**

La administración de baclofeno, clonidina, y la combinación de hidromorfona -un opioide- y ziconotida -analgésico atípico bloqueante de los canales de Ca⁺⁺ tipo N- en paciente con dolor neuropático secundario a lesión medular han sido descrita en trabajos pequeños, con conclusiones discutibles, usualmente concluyendo algún grado de beneficio para este tipo de pacientes; hasta el momento la evidencia para recomendar su uso es muy limitada (47).

3.13.3.2.2 **Intervencionismo regional**

Múltiples técnicas de intervencionismo loco regional, como los bloqueos epidurales, de ganglio estrellado, bloqueos simpáticos lumbares y bloqueos de nervios periféricos son parte de las herramientas que tenemos en el tratamiento del dolor neuropático; se ha descrito que producen disminución o desaparición del dolor de una forma efectiva aunque de corta a mediana duración(47).

Estos procedimientos tienen ciertos beneficios en pacientes con dolor neuropático secundario a una lesión medular, principalmente en aquellos con dolor

a nivel de la lesión o como tratamiento del dolor neuropático por debajo de la lesión secundario a radiculopatías (47). Aparte del evidente riesgo iatrogénico de intervencionismo sobre la columna vertebral, se debe tener en consideración los efectos secundarios metabólicos, endocrinos, inmunológicos y psicológicos secundarios a estos procedimientos y tener precaución en pacientes con diabetes mellitus, osteoporosis, estados inmunocomprometidos, cáncer y trastornos psiquiátricos (47).

De acuerdo a Vranken (41) no existe un papel para el uso de bloqueos simpáticos y bloqueos nerviosos en el tratamiento de los paciente lesionados medular con dolor neuropático.

3.13.3.3 Tratamiento neuroquirúrgico

La opción neuroquirúrgica en estos pacientes se considera cuando hay poca efectividad del tratamiento farmacológico, en estos casos la opción quirúrgica podría ser más efectiva en aliviar del dolor de una forma más definitiva (47). Livshits et al. (13,103) compararon dos técnicas de mielotomía longitudinal dorsal (técnicas de Bishof II y Pourpre), encontrando mejoría del dolor, pero dolor neuropático asociado a espasticidad.

Tratamientos ablativos como la ablación de la zona de entrada del ganglio dorsal (DREZ) se podrían considerar como tratamiento en dolor segmentario a nivel de la lesión en lesiones medulares completas (41,47), pero en circunstancias excepcionales y como último recurso de acuerdo a Guy et al. (58). Este tratamiento consiste en lesiona o realizar una ablación completa en esta zona, donde se encuentra las fibras nociceptivas del cuerno lateral de la región dorsal, la porción medial del tracto de Lissauer y neuronas indiferenciadas del mismo cuerno posterior. Esta opción se considera en paciente con lesiones completas por el alto riesgo de lesionar áreas más amplias y perder funciones por debajo del nivel de la lesión, por lo que los resultados tienden a ser más satisfactorios en pacientes con paraplejias y en pacientes con dolor segmentario (13,47). El riesgo de este tipo de procedimientos, como paresia iatrogénica, el desarrollo de neuropatías o radiculopatías o ataxia, complicaciones postquirúrgicas como infección de la zona postoperatoria, formación de fistulas de líquido cefalorraquídeo, hematoma subcutáneo y sepsis, no justifica su uso más allá de situaciones excepcionales (58).

Otras opciones quirúrgicas como las simpatectomías no son recomendables para el tratamiento de estos pacientes, al igual que las tractotomías espinotalámicas laterales y las cordotomías, por su baja evidencia, efectos secundarios y riesgos (13). En el dolor neuropático secundario a siringomielia postraumática se realiza drenaje del líquido cefalorraquídeo mediante una derivación quirúrgica (41,104).

Intervención	Calidad de la evidencia	Grado de recomendación
Estimulación eléctrica medular	Baja	No concluyente
Sistema de Implante Intratecal	Baja	No concluyente
DREZ	Baja	No concluyente
Estimulación cerebral profunda	Baja	No concluyente
<p><i>Tabla N° 7. Resumen de calidad de evidencia y grado de recomendación de terapias intervencionistas y quirúrgicas para el tratamiento del dolor neuropático en la lesión medular (Extraído de Dworkin et al. (24))</i></p>		

3.14 Tratamientos en Rehabilitación

3.14.1 Fisioterapia

3.14.1.1 Ejercicio

El ejercicio ha demostrado que mejora la sensación de bienestar en las personas con discapacidad (13,105). Ginis et al. (105) a través de una programa de entrenamiento de dos días a la semana, en grupos de 3 a 5 pacientes, el cual consistió en 5 minutos de estiramiento, 15-30 min de ejercicios aeróbicos de miembros superiores con ergómetros y 45-60 min de ejercicios de resistencia (poleas, pesos libres, máquinas de fuerza para abdominales, espalda, pectorales y miembros superiores e inferiores), iniciando con dos sets de 15 repeticiones y luego pasando a tres sets de 10-12 repeticiones, demostraron que un programa de ejercicios realizados regularmente reducen significativamente la intensidad del dolor neuropático y del dolor musculoesquelético, por ende mejorando el bienestar de los pacientes. El ejercicio debe ser considerado como una terapia con beneficios positivos pero con evidencia de baja calidad (58).

3.14.1.2 Masoterapia

La terapia a través de masajes para el tratamiento del dolor neuropático en la lesión medular ha sido poco estudiada y la evidencia para sus efectividad es escasa (13). Chase et al. sugieren que los masajes en zonas amplias y compresivos pueden disminuir la intensidad del dolor, principalmente en pacientes con dolor de mayor intensidad. De acuerdo a Norrbrink & Lundeberg (106), el calor local, TENS y masajes son considerados por los pacientes como la mejores alternativas no farmacológicas para control del dolor, así mismo -en otro estudio- comentan que no hubo diferencias significativas entre masaje y acupuntura, pero ambas reducen la intensidad del dolor (107), por lo que el masaje podría tener algún efecto beneficioso. Mehta et al. (13) sugiere que el masaje podría no ser útil para el tratamiento del dolor neuropático en estos pacientes, pero Guy et al. (58) consideran que tiene efectos positivos pero los estudios han sido de baja calidad.

3.14.1.3 Biofeedback

El *biofeedback* o *neurofeedback* es un tipo de tratamiento que consiste en el entrenamiento a los pacientes a través de electroencefalografía o electroneurografía para mejorar la intensidad del dolor (13). Su indicación principal es en paciente con dolor musculoesquelético y/o neuropático con dolor refractario a tratamiento, aunque sus efectos a largo plazo y sus mecanismos de acción siguen sin ser aclarados. Jensen et al. (108) realizó un protocolo de ejercicios guiados con biofeedback con estudio electroneurográficos, en el cual hubo una modesta disminución en la intensidad del dolor, aunque esta se mantuvo hasta por 3 meses

posterior al protocolo. Comenta el autor que los pacientes se sintieron satisfechos con el tratamiento, no hubo efectos secundarios, por lo que considera que el biofeedback podría ser eficaz en la reducción de los neuropático y del dolor musculoesquelético en estos pacientes (13,108).

3.14.2 *Psicología y Neuropsicología*

3.14.2.1 Terapia Cognitiva-conductual

La terapia cognitiva-conductual (TCC) es una intervención psicológica de uso habitual como terapia coadyuvante en pacientes con dolor crónico de cualquier tipo (13); su objetivo principal como parte del tratamiento del paciente consiste en evaluar e intentar modificar creencias y mecanismo de afrontamiento, particularmente aquellos negativos y disfuncionales (13). Norrbrink et al. (109) encontraron, tras 12 meses de *follow-up* que los niveles de ansiedad y depresión mejoraron y observaron una tendencia a mejorar su sueño; además, concluyeron que un programa multidisciplinario que incluya terapia cognitivo-conductual puede ser un complemento valioso para el tratamiento del dolor neuropático en estos pacientes. De acuerdo a Mehta et al. (13) la TCC sola no produce cambios en la intensidad del dolor, pero cuando es realizada en conjunto con otros tratamientos, principalmente el farmacológico, resulta en cambios importante y positivos para el paciente, inclusive cuando no produce cambios en la intensidad del dolor, pero si en otros factores que influirían positivamente en el paciente.

3.14.3 *Otras terapias*

3.14.3.1 Acupuntura

La acupuntura es un componente de la medicina china tradicional, de larga data, cuyos efectos se deben, probablemente, a la activación de vías aferentes musculares tipo II y tipo III y/o de fibras A-delta, acompañado de fenómenos de liberación de opioides endógenos, neurotransmisores y neurohormonas (13,110). Diversos estudios han reportado su efecto analgésico e antiinflamatorio, tanto en la aplicación de acupuntura y electroacupuntura (110). La electroacupuntura o electroestimulación por acupuntura podría ser más efectiva que la acupuntura clásica, principalmente la sensación descrita como “quemante” del dolor neuropático (107) y de acuerdo a Rapson et al. (111) principalmente en este tipo de dolor cuando se encuentra por debajo del nivel de la lesión (107).

3.14.3.2 Osteopatía

La osteopatía, en combinación con pregabalina podría ser efectiva en la disminución de la intensidad del dolor neuropático en pacientes con lesión medular, probablemente a través de mecanismos de liberación de endorfinas (13,112). De acuerdo a Guy et al. (58) la osteopatía puede tener efectos positivos sobre la intensidad del dolor, pero la evidencia que lo soporta es de baja calidad.

3.14.3.3 Ilusión Visual

La terapia por ilusión visual (visual illusion o VI), es una terapia que se basa en una técnica cognitiva que utiliza imágenes guiadas para alterar las percepciones y poder lograr una modulación o modificación del comportamiento; el modelo principal para su uso es el desbalance entre el *output* motor y el *feedback* sensitivo, lo cual contribuiría a desarrollar o cronificar o modificar negativamente el dolor (19). De acuerdo a los trabajos de Soler et al. (19) y Kumru et al. (20), la VI, en combinación con tDCS producen mejoría en la intensidad del dolor, en la percepción del dolor, en las habilidades para trabajar y de actividades de la vida diaria, disfrute de la actividades y en la interferencia con el sueño; en los grupos

con VI sin tDCS se consiguió una disminución en la intensidad del dolor principalmente. De acuerdo a Mehta et al. (13) la VI en conjunto con tDCS es superior a VI sola, pero la VI con trabajo en miembros inferiores y con marcha virtual igualmente podrían disminuir la intensidad del dolor neuropático.

3.14.3.4 Hipnosis

De acuerdo a Mehta et al. (13) la hipnosis podría ser un tratamiento potencial para el tratamiento del dolor, ya que previamente ha sido estudiada su eficacia en síndromes dolorosos, aunque su uso es controversial, principalmente debido a la variabilidad de respuesta de los pacientes, pero podría tener un efecto positivo en la reducción de la intensidad del dolor en el dolor neuropático y en el dolor musculoesquelético. La hipnosis podría ser considerada como un tratamiento beneficioso, pero en estudios que han sido considerados como de baja calidad (58). El estudio de Jensen (113) demostró que la hipnosis redujo significativamente el dolor neuropático en la lesión medular, aun mas que la terapia de biofeedback, mas no así en pacientes con dolor de otro tipo. En otro estudio, Jensen et al. (114) demostró que 86% de los pacientes en su protocolo presentaron una reducción significativa en la intensidad del dolor neuropático a través de hipnosis clínica.

Nivel de Evidencia 1^a
<ul style="list-style-type: none"> • <u>EMTc (Reducción del dolor)</u> • <u>Gabapentina (Reducción del dolor)</u> • Ketamina (Reduce significativamente la alodinia si vía endovenosa) • <u>Pregabalina (Reducción del dolor)</u> • <u>tDCS (Reducción del dolor)</u>
Nivel de Evidencia 1b
<ul style="list-style-type: none"> • <u>Acupuntura (Reducción del dolor)</u> • Amitriptilina (Efectiva solo en paciente con depresión concomitante) • Clonidina (No es efectiva por vía intratecal) • Duloxetina (Podría mejorar el dolor) • <u>Electroacupuntura (Reducción del dolor)</u> • Ilusión Visual (Podría reducir el dolor por corto periodo de tiempo) • Lamotrigina (Reducción del dolor en la lesión medular incompleta) • Levetiracetam (No es efectivo) • Lidocaína (Es efectiva a corto plazo si adm. vía catéter subaracnoideo) • Morfina (reduce alodinia mecánica si adm. vía endovenosa) • Osteopatía (No es efectiva) • <u>Pregabalina + Osteopatía (Reducción del dolor)</u> • <u>Programa regular de ejercicio (Reducción del dolor)</u> • <u>Tramadol (Reducción del dolor)</u> • Trazodona (No es efectiva)
Nivel de Evidencia 2
<ul style="list-style-type: none"> • Ácido valproico (No es significativamente efectivo en la reducción del dolor) • Cannabinoides • DREZ (Reducción del dolor segmentario) • <u>Hipnosis (Reducción del dolor)</u> • Masaje (No mejora) • Morfina + Clonidina (Reducción del dolor si adm. vía intratecal) • Oxiconona + Anticonvulsivantes (Podrían ser efectivas en la mejorar el dolor) • <u>Terapia cognitiva-conductual (Combinada con tratamiento farmacológico; mejoría en varios aspectos)</u>
Nivel de Evidencia 3
<ul style="list-style-type: none"> • Mielotomía dorsal longitudinal en “T” con técnica de Pourpre (Reducción del dolor secundario a espasticidad)
Nivel de Evidencia 4
<ul style="list-style-type: none"> • Baclofeno (Reduce las disestesias si adm. vía intratecal) • Biofeedback (Podría reducir el dolor) • BTX-A (Reducción del dolor secundario a espasticidad) • Capsaicina (Reducción del dolor con características radicales) • Gabapentina (Reducción del dolor, si el dolor es ≤6 meses) • <u>Hipnosis (Reducción del dolor)</u> • <u>TENS (Reducción del dolor a nivel de la lesión)</u>
<p>Tabla N° 8. Resumen de los grados de evidencia en el tratamiento del dolor neuropático en la lesión medular (Extraído de Mehta et al. (13))</p>

4. Parte III: Proyecto de Investigación

4.1 Justificación

El dolor neuropático crónico en pacientes con lesión medular es mayormente refractario al tratamiento médico (47,58). Los mecanismos que explican el origen del dolor neuropático en el paciente con lesión medular -complicación común y severa- no terminan de ser completamente comprendidos (4,5). Esta complicación produce serios efectos negativos sobre el tratamiento rehabilitador y sobre la calidad de vida de los pacientes (9).

Múltiples opciones de tratamiento, farmacológico y no, han sido estudiadas, siendo el tratamiento farmacológico el tratamiento estándar y de primera línea, aunque los mismos estudios reflejan que no es efectivo siempre ni mejora la funcionalidad en muchos pacientes (8,86). Una de las principales limitaciones que nos conseguimos con el tratamiento farmacológico para este síntoma, son los efectos secundarios de estos medicamentos, los cuales en muchos casos nos llevan a reconsiderar la decisión de su uso como tratamiento en base al riesgo/beneficio.

En los últimos años el tratamiento farmacológico, en conjunto con tratamientos no farmacológicos, ha sido aparentemente más efectivos para el tratamiento del dolor neuropático en la lesión medular, que ambos de forma separada (7). Entre los tratamientos no farmacológicos, una de las herramientas disponibles como lo es la tDCS, ha demostrado su efectividad en la reducción de la intensidad del dolor neuropático en este tipo de pacientes, a través de mecanismos moduladores de acción central (13,19,20,115,116) .

Entre las herramientas con que contamos, principalmente en los servicios de rehabilitación, se encuentra el TENS, el cual es de fácil uso y manipulación y evidentemente económico comparado que opciones más avanzadas (101). El TENS actúa a través de mecanismos de modulación periférica, desde nociceptores hasta el asta posterior de la medula espinal (101). Se ha demostrado que el TENS podría reducir la intensidad del dolor neuropático en pacientes con lesión medular a través de mecanismo periféricos y de modulación medular (13,21,102,117–119).

Debido a esta evidencia proponemos un protocolo de actuación terapéutica no farmacológica, y sin exclusión de esta, a través de neuromodulación central cortical-talámica por estimulación transcraneal por corriente directa y de neuromodulación periférica-central en nociceptores y mecanorreceptores en piel hasta asta dorsal medular a través de estimulación nerviosa eléctrica transcutánea, de forma simultánea, y con probable efecto sinérgico en la disminución en la intensidad del dolor en los pacientes con dolor neuropático secundario a una lesión medular (120). Este estudio sería, probablemente, el primero que se realizaría para demostrar el efecto de la tDCS y el TENS, administrados de forma simultánea, como tratamiento coadyuvante para el dolor neuropático en pacientes con y sin lesión medular.

4.2 Antecedentes

Múltiples estudios han sido publicados sobre la eficacia y efectividad de la tDCS como opción no farmacológica, no invasiva, para el tratamiento del dolor neuropático en la población general, más no así en los pacientes con esta condición asociada a lesión medular (121). Los trabajos de Fregni et al. (91), Soler et al. (19), Kumru et al. (45), Wrigley et al. (122), Ngermnyan et al. (89), Yoon et al. (90) y Cortese et al. (115) han sido los principales estudios en esta área. La principal limitación sobre los estudios y trabajos sobre el tratamiento del dolor neuropático exclusivamente en el lesionado medular probablemente se deba a la dificultad de realizar protocolos con grandes poblaciones y diseños experimentales adecuados en este tipo de pacientes.

En el 2006, Fregni et al. (91) realizaron un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, fase II, con grupos paralelos, en el cual estudiaron los efectos y seguridad de la aplicación de tDCS en la reducción del dolor en pacientes con dolor central refractario a tratamiento asociado a una lesión medular. 17 pacientes fueron aleatorizados en dos grupos para recibir tDCS de forma activo o placebo, aplicándose a 2 mA, por 20 minutos, 5 días consecutivos. Se evaluó la intensidad del dolor a través de la *escala visual análoga del dolor*, la *Clinician Global Impression* y *Patient Global Assessment*. La seguridad de la aplicación del protocolo se realizó a través del mini-mental test, test de *Stroop*, el *Digit Span Memory Test (DSMT)* y del test *Simple Reaction Time (SRT)*. Los elementos de confusión se evaluaron a través del *Beck Depression Inventory (BDI)* y la *escala visual análoga para la ansiedad*. Los autores determinaron que hubo una mejoría significativa en la intensidad del dolor posterior a la estimulación activa anodal de la corteza motora, mas no así en la estimulación placebo. Así mismo comentan no hubo cambios en la actividad cognitiva y no hubo efectos de confusión por depresión o ansiedad. Los resultados de este estudio sugieren que la tDCS puede ser efectiva para controlar en dolor en pacientes con lesión medular; además fue uno de los primeros trabajos en discutir los potenciales mecanismo para reducir el dolor con tDCS, principalmente haciendo énfasis en su papel en la modulación de la actividad de los núcleos talámicos (91).

Así mismo Soler et al. (19) en el 2010 realizaron un estudio aleatorizado, doble ciego, con grupos paralelos, en 39 pacientes con lesión medular y dolor neuropático secundario a esta evaluaron los efectos de la tDCS y de Ilusión Visual (*Visual Illusion (VI)*), hipotetizando que los efectos beneficiosos de ambas técnicas es sinérgico. Los pacientes fueron divididos en cuatro grupos: tDCS activa con y sin VI, y tDCS placebo o inactiva con y sin VI. La tDCS se realizó aplicando el ánodo sobre la corteza motora primaria (M1) y simultáneamente se realizó técnica de VI con proyección de marcha virtual. Cada paciente recibió 10 sesiones en total, en un período de dos semanas. Realizaron la evaluación clínica antes del aplicar el protocolo, luego del último día de tratamiento, a las 2, 4 y 12 semanas post tratamiento. Se evaluó la intensidad, la percepción del dolor neuropático y aplicaron las escalas *Neuropathic Pain Symptom Inventory* y la *Brief Pain Inventory*. La combinación de tDCS con VI disminuyó significativamente la intensidad del dolor neuropático más que con ambas intervenciones por separado. Se destaca que, a las 12 semanas de haber terminado el tratamiento con ambas técnicas activas, los pacientes continuaban refiriendo una mejoría significativa en la percepción general del dolor, evento que no ocurrió con los otros tres grupos del protocolo. Los resultados de Soler et al (19). demostraron que la tDCS en conjunto con VI pueden

ser efectiva en el manejo del dolor neuropático luego de una lesión medular, con buena tolerancia al tratamiento y efectos secundarios mínimos.

Kumru et al. (45) en el 2012 buscaron demostrar en pacientes con lesión medular y dolor neuropático, que la elevada amplitud de los potenciales evocados por calor de contacto o *contact heat- evoked potentials (CHEPs)* y que alteración en el umbral del termotest cuantitativo o *quantitative thermal testing (QTT)* a nivel de dermatomas rostrales al nivel de la lesión se podrían normalizar, en los pacientes que reportan mejoría con una técnica combinada de tDCS e VI. As mismo se buscó correlacionar estas medidas con la apreciación subjetiva de dolor neuropático. Se evaluaron 18 pacientes con lesión medular y dolor neuropático antes y luego de dos semanas de tratamiento diario con tDCS e VI. También se evaluaron 20 pacientes con lesión medular, pero sin dolor neuropático y 14 sujetos sanos que sirvieron de control. Se utilizó una *escala numérica para determinar intensidad del dolor* y los umbrales de calor y dolor se determinaron mediante sondas térmicas. Los CHEPs se registraron por estímulos aplicados a nivel de C4 y los participantes y pacientes informaron sobre su percepción del dolor durante la aplicación de CHEPs a través de una *escala numérica simple para la intensidad del dolor*. La mayoría de los pacientes que lesión medular y dolor neuropático reportaron una media de disminución del 50% en la intensidad del dolor, luego de la aplicación de tDCS e VI. La percepción de dolor evocado, al igual que la amplitud de los CHEPs, se redujo significativamente con ambos tratamientos y el umbral de percepción del dolor por calor aumentó de la misma manera los autores concluyeron que dos semanas de tDCS en conjunto con ilusión visual y virtual de la marcha produjeron cambios significativos en los CHEPS, en el dolor de tipo evocado y en el umbral de dolor por calor en pacientes con dolor neuropático secundario a lesión medular. Sugieren que estos test neurofisiológicos podrían ser unos biomarcadores objetivos para determinar los efectos de tratamiento en pacientes con dolor neuropático y lesión medular (45).

Posteriormente, en el 2013, Wrigley et al. (122) realizó un estudio aleatorizado, cruzado, doble ciego, controlado con placebo buscando determinar la eficacia a corto, mediano y largo plazo de la aplicación de tDCS como tratamiento del dolor neuropático luego de una lesión medular, replicando el estudio de Fregni et al. (91), realizando un seguimiento a mayor plazo que este trabajo. 10 pacientes fueron aleatorizados para recibir tDCS primero y luego de 4 semanas de *wash-out* tDCS placebo y viceversa. Se evaluaron mediante una *escala numérica de intensidad del dolor*. Este trabajo, comentan los autores, que contrario a reportes previos, y aplicando el mismo protocolo que Fregni et al. (91) no hubo una diferencia significativa en la reducción del dolor. Con la aplicación de tDCS no hubo disminución del dolor neuropático significativa en pacientes con lesión medular, siendo un efecto similar el encontrado en el grupo placebo. Aunque la muestra fue menor a trabajos previos, los autores señalan que el tiempo entre la lesión y el tratamiento fue mayor que en otros reportes, por lo que sugieren y no descartan que la tDCS puede tener un efecto analgésico solo en pacientes con lesiones medular relativamente recientes o aparición reciente de dolor neuropático (122).

Yoon et al. (90) publicaron en el 2014, un estudio controlado por placebo, no aleatorizado, donde investigaron los mecanismos neuronales de la tDCS a través de tomografía por emisión de positrones (PET) con 18F-fluorodeoxiglucosa (18F-FDG) o ([18F]FDG-PET), en paciente con dolor neuropático secundario a una lesión

medular. 16 pacientes con dolor neuropático y lesión medular recibieron tDCS con estimulación anodal en corteza motora primaria (M1) activa o en placebo, por 10 días, 20 minutos, 2 mA, dos veces al día. Se midió el efecto de la tDCS en el metabolismo de la glucosa cerebral a través de [18F]FDG-PET antes de la primera sesión y después de la última. Así mismo se realizó antes y después la evaluación de la intensidad del dolor a través de una *escala numérica para la intensidad del dolor* y se aplicó la *escala Patient Global Impression of Change (PGIC)*. Los autores consiguieron que hubo una disminución significativa en la intensidad del dolor en los pacientes con tratamiento activo. No existió cambio en la aplicó la *escala Patient Global Impression of Change (PGIC)*. Así mismo, determinaron que hubo un aumento en el metabolismo de glucosa a nivel del bulbo raquídeo y un descenso a nivel de la corteza prefrontal izquierda, también en la corteza cingular y en la ínsula. La eficacia de la tDCS se correlacionó positivamente con cambios metabólicos en el cerebelo y en el bulbo raquídeo. La estimulación anodal de la corteza motora con tDCS podría modular los componentes emotivos y cognitivos del dolor y normalizar la excesiva atención que se presta al dolor y a la información relacionada con el dolor (90).

Luego Ngermnyan et al. (89) en el 2015 publicó un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, cruzado, en paciente con dolor neuropático secundario a una lesión medular, en el cual buscaban demostrar la asociación entre reducción del dolor con la aplicación de tDCS y un aumento en el pico de frecuencia de densidad de espectro en el rango theta- alfa o *peak theta-alpha frequency (PTAF)*. Participaron 20 pacientes lesionados medular con dolor neuropático bilateral. Aplicaron tDCS anodal activo y placebo, 2 mA, en el área motora primaria (M1) por 20 minutos, con orden de tratamiento aleatorizado previamente y se midieron cambios en la intensidad del dolor y frecuencia pico en el análisis del espectro del encefalograma (PTAF) en cada localización de los electrodos y se compararon los cambios antes y después y entre las condiciones de tratamiento con una semana de *wash-out* entre cambio de estimulación activa a placebo. El tratamiento activo de tDCS resultó en una disminución significativa del dolor, acompañado de un aumento de la frecuencia pico theta-alfa al final del tratamiento; los autores encontraron una asociación significativa entre la disminución del dolor y el aumento de la PTAF en el sitio de la estimulación con tDCS. Los resultados fueron consisten a la posibilidad que la tDCS sobre el área motora primaria izquierda podría -en parte- deberse a que la excitabilidad cortical del área M1, probablemente debido a un efecto inhibitorio de la estimulación de la corteza motora que también podría influenciar el sistema descendente de modulación del dolor (89).

Recientemente Cortese et al. (115) publicaron en el 2017 un estudio de controles, realizado en el *Stoke Mandeville Hospital*, aleatorizado, doble ciego, en pacientes con dolor crónico secundario a una lesión medular, en el cual examinaban los posibles efectos terapéuticos de la tDCS como tratamiento para el dolor crónico en este tipo de pacientes, durante su rehabilitación hospitalaria. 16 pacientes fueron aleatorizados en dos grupos 1:1. La tDCS se colocó siguiendo el protocolo de trabajos anteriores, el ánodo sobre el área M1 del hemisferio dominante y el cátodo sobre área supraorbitaria contralateral, a 2mA, activo para el grupo del tratamiento e inactivo para el grupo control, por 20 minutos por 5 días consecutivos. El grupo con tratamiento activo con tDCS refirió mejoría en la intensidad del dolor, aunque esta no fue estadísticamente significativa comparada

con el grupo placebo. No hubo diferencia significativa en la percepción de la estimulación con tDCS. Al igual que en trabajos previos no se observaron efectos adversos severos. Hubo una reducción en la intensidad del dolor tanto en el grupo de tratamiento activo como en el tratamiento placebo, al terminar el protocolo y en el control posterior a las 2 semanas. Este estudio parece mostrar un efecto placebo en el tratamiento del dolor crónico posterior a la aplicación de tDCS, así mismo no se observaron efectos significativos sobre el dolor neuropático. Los autores recomiendan aumentar los tamaños muestrales y aumentar el periodo de revisión posterior (115).

<i>Estudio</i>	<i>Tipo</i>	<i>n=</i>	<i>Muestra</i>	<i>Localización estimulación</i>	<i>Duración</i>	<i>Anodo catodal</i>	<i>Intensidad</i>	<i>N° sesiones</i>
Fregni et al. 2006 (91)	ECA (tDCS vs tDCS-s)	17	LM y DN	M1 hemisferio dominante o contralateral (asim.)	20 min	Anodal	2mA	5
Soler et al. 2010 (19)	ECA (tDCS + VI vs tDCS + VI-s vs tDCS-s + VI vs tDCS-s + VI-s)	40	LM y DN	M1 hemisferio dominante o contralateral (asim.)	20 min	Anodal	2mA	10
Kumru et al. 2012 (45)	Cohortes (tDCS+VI)	52	LM y DN, LM, Sanos	M1 hemisferio dominante o contralateral (asim.)	20 min	Anodal	2mA	10
Wrigley et al. 2013 (122)	ECA Cruzado (tDCS vs tDCS-s)	10	LM y DN	M1 hemisferio dominante	20 min	Anodal	2mA	5
Yoon et al. 2014 (90)	ECA (tDCS vs tDCS-s)	16	LM y DN	M1 hemisferio dominante	20 min	Anodal	2mA	20
Ngernyam et al. 2015 (89)	ECA Cruzado (tDCS vs tDCS-s)	20	LM y DN	M1 hemisferio dominante	20 min	Anodal	2mA	1
Cortese et al. 2017 (115)	ECA (tDCS vs tDCS-s)	16	LM y DN	M1 hemisferio dominante	20 min	Anodal	2mA	5

Tabla N° 9. Resumen de los estudios realizados con tDCS en el tratamiento del dolor neuropático en la lesión medular

El TENS es una técnica habitual en casi todos los servicios de rehabilitación a nivel mundial, con experiencia clínica de décadas. Así vale la pena notar, que, aunque estos equipos llevan décadas utilizándose, se han publicados pocos

estudios sobre su utilidad como parte tratamiento del dolor en pacientes con lesión medular.

En 1975 Davis et al. (119) publicaron el primer estudio sobre el uso de la estimulación eléctrica transcutánea como parte del tratamiento para el dolor en el paciente con lesión medular, en el cual decidieron determinar el efecto de su aplicación sobre el dolor en pacientes con dolor en el área de la columna vertebral, dolor de tipo radicular y dolor secundario a la propia lesión medular y determinar su efectividad dependiendo de estos tipos de dolor. Los investigadores seleccionaron a 31 pacientes, con lesiones a nivel cervical, dorsal y caudal, sin especificar si eran lesiones completas o incompletas; posteriormente colocaron equipos de TENS modificado por ellos mismos en la región cervical, dorsal o lumbar, a nivel de tolerancia de paciente, por un periodo entre 1 semana y un mes. Un tercio de los pacientes presentaron mejoría del dolor, de forma general. Este estudio llama la atención por dividir el tipo de dolor de acuerdo a la clínica que presenta. Los pacientes más refractarios al tratamiento fueron aquellos con dolor secundario a la propia lesión medular y con dolor radicular (119).

Hachen (118) en 1978 publicó un estudio sobre los resultados preliminares del uso del TENS dentro de su trabajo sobre aspectos psicológicos, neuropsicológicos y terapéuticos del dolor crónico. Con el objetivo de evaluar la efectividad de la estimulación de fibras largas selectivas en pacientes lesionados medulares con dolor crónico intratable. Seleccionaron a 39 pacientes en total, con lesiones completas e incompletas, tetra y parapléjicos, un grupo con dolor paraespinal, otro grupo con dolor de distribución radicular y un último grupo con dolor fantasma. La aplicación del TENS se realizó por 6 horas consecutivas, diariamente por 7 días. Se evaluó la mejoría de los pacientes mediante VAS y el *McGill Pain Questionnaire (MPQ)*. No se especificó la ubicación de los electrodos, pero comenta el autor que es de suma importancia la localización y que se requieren diversos intentos para ubicar la región adecuada. Posterior a una semana de tratamiento el 49% de los pacientes refirieron una mejoría completa del dolor, un 41% una disminución moderada en la intensidad del dolor y un 10% no refirieron mejoría alguna; a los 3 meses postratamiento un 28% refirieron mejoría total, un 49% moderada, y un 23% ninguna mejoría. El autor considera que esta técnica no invasiva podría producir una disminución en la intensidad del dolor de forma significativa en aproximadamente un tercio de los casos (118).

Así mismo Norrbrink (102) en el 2009 Realizo un estudio cruzado, sin placebo, no aleatorizado para evaluar los efectos a corto plazo de la aplicación de TENS de alta y baja frecuencia para el dolor neuropático en pacientes con lesión medular. Un total de 24 pacientes participaron en este estudio, con lesión medular a nivel cervical, dorsal y lumbar, sin especificar si eran completas o no; a la mitad de los pacientes se enseñó a auto-aplicarse el TENS de alta frecuencia y a la otra mitad el de baja frecuencia, tres veces al día, diariamente por dos semanas, y luego de un periodo de 3 semanas de *wash-out* se repite el protocolo con inversión del tipo de frecuencia. Los electrodos de TENS se colocaron en áreas con sensibilidad intacta o disminuida pero preservada, y a nivel de la lesión y por encima de este. No hubo efectos significativos en la intensidad del dolor, en el ánimo, los mecanismos de afrontamiento al dolor, de satisfacción de vida, calidad del sueño o mejoría psicosocial. Pero, el autor destaca que 29% de los pacientes de TENS de frecuencia alta y 38% con TENS de frecuencia baja refirieron efectos favorables

con su aplicación referidos por la *Global Pain Relief Scale (GPRS)*, inclusive 25% de los pacientes solicitaron continuar con su aplicación una vez terminado el protocolo (102). Concluye Norrbrink (102) que esta herramienta debe ser considerada como complemento al tratamiento farmacológico en este tipo de pacientes.

Celik et al. (117) en el 2013 publicaron un estudio de controles, prospectivo, aleatorizado para investigar el efecto de TENS de frecuencia baja en el tratamiento del dolor neuropático en pacientes con lesión medular. El protocolo trató a 33 pacientes con lesión medular, completos e incompletos, tetra y parapléjicos. El diagnóstico de dolor neuropático se realizó en base a las características clínica y la aplicación de LANNS, con un valor mayor a 12 puntos. Se les realizó un interrogatorio clínico con énfasis en las características del dolor y se registró la variación del dolor mediante VAS. Los pacientes fueron aleatorizados, y al grupo de tratamiento se le aplicó 30 minutos de TENS de baja frecuencia, diariamente, durante 10 días y al grupo control igualmente, pero con TENS desactivado o placebo. Dos electrodos de TENS se colocaron proximal y otros dos distal a la región con dolor neuropático. Los autores mencionan que todos sus pacientes presentaban dolor neuropático a nivel de la lesión y por debajo de esta, por lo que no estos no podían referir si un estímulo estaba siendo aplicado o no. En el grupo de tratamiento activo hubo una reducción estadísticamente significativa del dolor de acuerdo a VAS, principalmente con la aplicación diurna, resultados que no se observaron en el grupo control. El TENS de baja frecuencia podría complementar eficazmente el tratamiento farmacológico de los pacientes con dolor neuropático secundario a una lesión medular (117).

Luego Bi et al. (123) en el 2015 publicó un estudio paralelo, aleatorizado, controlado con placebo para evaluar la eficacia de un tratamiento de 12 semanas con TENS. 52 pacientes, con lesión medular completa o incompleta, tetra o parapléjicos, cumplieron con los criterios de inclusión y de forma aleatorizada a 1:1 se incluyeron en un grupo con tratamiento activo y otro con TENS placebo. A ambos grupos se les aplicó la terapia con TENS; activa o no, por 20 minutos, tres veces a la semana, por 12 semanas consecutivas. Los grupos fueron evaluados mediante VAS y el *McGill Pain Questionnaire (MPQ)*, antes y después del tratamiento. Se colocaron 2 electrodos en la región que presentaba dolor. Posterior a la intervención con TENS activo, se encontró una mejoría significativa en el dolor, referida en VAS y en el *McGill Pain Questionnaire (MPQ)*. Los autores concluyeron que sus resultados sugieren que el TENS disminuye el dolor neuropático en pacientes con dolor medular (123).

Recientemente Özkul et al. (21) en el 2015 realizaron un estudio aleatorizado, cruzado, sin placebo, diseñado para comparar el efecto de Ilusión Visual (VI) y TENS en la intensidad del dolor, calidad del dolor y capacidad funcional en pacientes con dolor neuropático secundario a una lesión medular. Incluyeron 24 pacientes total, con lesiones medulares completas o incompletas, con niveles de lesión de C5 a L5, aleatorizados a 12 por grupo, donde se iniciaba con VI por dos semanas, un periodo de *wash-out* de 1 semana y luego TENS por dos semanas más, el otro grupo iniciaba con TENS. Se evaluó la severidad, calidad y capacidad funcional relacionada con el dolor, se aplicó la *Neuropathic Pain Scale* y el *Brief Pain Inventory*, antes y después del tratamiento. La VI se trabaja 15 minutos al día, y en relación al TENS se colocaban dos electrodos en ambos lados de la región

espinal con sensibilidad preservada, bien sea intacta o disminuida, por encima del nivel de la lesión. Observaron una disminución en la intensidad del dolor luego cualquiera de las aplicaciones. Después de dos semanas de tratamiento con TENS se observó una disminución no significativa del dolor, mientras no fue así con VI. En relación al dolor neuropático, sus características negativas disminuyeron luego de la aplicación de la VI. Con el TENS hubo en descenso significativo en los efectos negativos del dolor neuropático, principalmente en relación a su efecto sobre el ánimo, relacionarse con otros y sueño. El TENS y la ilusión visual pueden ser utilizadas en la práctica clínica, bien sea como tratamiento alternativo o complementario, de forma efectiva, de forma conjunta o separada (21).

Estudio	Tipo	n=	Muestra	Localización estimulación	Duración	Modalidad	N° sesiones
Davis & Lentini 1975 (119)	Serie de casos (TENS)	31	LM y DN	Paraespinal	?	Equipo adaptado por los autores	? (de 1 semana a +1mes)
Hachen 1978 (118)	Serie de casos (TENS)	39	LM y DN	?	6 hrs/d x 1 semana, luego adaptado a cada caso	Low-intensity	? (de 1 semana a +1mes)
Norrbrink 2009 (102)	Prospectivo controlado (LF-TENS vs HF-TENS)	24	LM y DN	Paraespinal (NdL). 4 electrodos	30-40 min/ 3v. día	TENS-LF, burst, 2 Hz, 180 µs Vs. TENS-HF, 80 Hz, 200 ms	14
Celik et al. 2013 (117)	Casos y controles (LF-TENS vs s-TENS)	33	LM y DN	Región dolorosa. 2 electrodos proximales y 2 electrodos distales	30min	TENS-LF, 4Hz, 180 µs, 50 mA	10
Bi et al. 2015 (123)	ECA (LF-TENS vs s-TENS)	52	LM y DN	Región dolorosa. 2 electrodos	20 min/ 3v. semana	TENS-LF, 2 Hz, 200 ms, 50mA	36
Özkul et al. 2015 (21)	ECA Cruzado (TENS+VI)	24	LM y DN	Paraespinal (NdL). 4 electrodos	30 min	TENS-HF, 80 Hz, 180 µs, 0-100 mA/sec	10

Tabla N° 10. Resumen de los estudios realizados con TENS en el tratamiento del dolor neuropático en la lesión medular

En 2 estudios se han realizado de forma conjunta tDCS y TENS, mas no en pacientes con lesión medular. Boggio et al. (124) en el 2009 realizó un ensayo clínico preliminar, aleatorizado, cruzado, controlado con placebo para investigar si la combinación de tDCS, como método de estimulación periférica, y la tDCS, como método de estimulación cerebral no invasiva, induce mayor reducción en la intensidad del dolor, más que la tDCS activa e inactiva. En el estudio 8 pacientes fueron aleatorizados y divididos en cuatro grupos: tDCS activo y TENS activo, tDCS activos y TENS placebo, y tDCS placebo y TENS placebo. Evaluándose los pacientes antes y después del tratamiento. Los resultados del estudio demostraron

que hubo una diferencia significativa en la disminución de la intensidad del dolor a través de las condiciones de estimulación. Así mismo, test post hoc mostraron una significativa reducción del dolor en los grupos de tDCS y TENS activos y en el grupo de tDCS activo, además el grupo con ambos métodos activados produjo mayor reducción del dolor que el grupo con tDCS exclusivo. Por lo que la combinación de tDCS con TENS es superior (124).

Así mismo Schabrun et al. (125) en el 2013 publicó un poster científico, de casos y controles, antes y después, en el cual investigó el efecto de la aplicación combinada de tDCS y TENS, y su efecto en la representación de la corteza motora primaria (M1), intensidad del dolor y sobre la función sensitiva-motora en la lumbalgia. Los pacientes con lumbalgia persistente fueron seleccionados junto a un grupo de 16 participantes sanos, realizándose medidas de dolor y sensitivomotoras antes de después de cada intervención. Los grupos pasaron por una de cuatro intervenciones: tDCS y TENS activos, tDCS activo y TENS placebo, tDCS placebo y TENS activo y tDCS y TENS placebos. Cada sesión tuvo una duración de 30 minutos con una separación mínima de 7 días entre ellas. A nivel de base, los pacientes con lumbalgia crónica presentaron discretas áreas de excitabilidad corticomotora, comparada con otras áreas en los participantes sanos. La combinación de tDCS anodal y TENS normalizó las representaciones en M1, disminuyen el dolor y hubo mejoría en la función sensitivomotora en los pacientes con lumbalgia crónica. Estos cambios fueron de mayor tamaño comparado con cada tratamiento de forma individual. En el grupo control no hubo cambios. Existe cierta evidencia que la mejoría del dolor y función podrían estar relacionadas con normalización de las representaciones en M1 en pacientes con lumbalgia; la combinación de tDCS con TENS podría tener el potencial como intervención terapéutica en estos casos persistentes (125).

Así mismo, debemos mencionar los trabajos de Raimundo et al. (126), 2018, sobre la utilización comparativa entre tDCS y TENS, y el trabajo de Hazime et al. (127), 2017, aplicando de forma conjunta tDCS y PES. Raimundo et al. (126) en el 2018 publicó un ensayo clínico, aleatorizado, ciego, controlado con placebo en el cual el objetivo fue evaluar los posibles cambios en la concentración plasmática de serotonina con el uso de TENS y con el uso de tDCS, y elucidar sus efectos y verificar la correlación de los valores de serotonina entre ellos. Se aleatorizaron los pacientes, y fueron sujetos a una única sesión de tDCS. No hubo diferencias significativas en las concentraciones de serotonina en ninguno de los grupos, en las dos medidas. En este estudio los autores indicaron que no hubo cambios significativos en las concentraciones plasmáticas de serotonina con tDCS sólo ni con el uso de TENS solo, aunque si la combinación de ambos tratamientos, aunque de forma no conclusiva (126,128).

Hazime et al. (127) en el 2017 publicó un ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con un diseño factorial de 2 x2, con dos tratamientos y dos niveles, para 4 intervenciones. En el cual se investigó la eficacia de tDCS combinado con PES, para el dolor, discapacidad y percepción global de los pacientes con lumbalgia crónica. 92 pacientes con lumbalgia crónica fueron aleatorizados para recibir 12 sesiones no consecutivas de tDCS anodal, de tDCS más PES y tDCS placebo con PES. Se evaluó la intensidad del dolor, percepción global, antes y después del tratamiento al igual que a las 4 y 12 semanas y a los 6 meses. Hubo una reducción de dos puntos en la intensidad del dolor en los grupos

que recibieron tDCS y PES y PES de forma exclusiva, mas no así en los grupos placebo ni el grupo de tDCS activa. En el grupo tDCS conjunto a PES se mantuvo el efecto analgésico hasta por tres meses. La percepción global de mejoró a las 4 semanas y se mantuvo hasta tres meses en este mismo grupo. Ninguno de los tratamientos demostró mejorar la discapacidad ni el aspecto afectivo relacionado con la reducción del dolor. tDCS con PES, y PES solo son efectivos en disminuir la intensidad del dolor lumbar a corto plazo, aunque la combinación de ambos métodos produce un efecto analgésico a largo plazo (127).

Estudio	Tipo	Muestra	Localización estimulación tDCS / Intensidad / Duración	Localización estimulación TENS o PES	Duración TENS o PES	Modalidad	N° sesiones
Boggio et al. 2006 (124) n=8	ECA Cruzado (tDCS + TENS vs tDCS + s-TENS vs -s-tDCS + s-TENS)	Dolor crónico (neurogénico)	M1 hemisferio dominante. Anodal. 2mA. 30 min	Región dolorosa. 2 electrodos con 6 cm separación	30 min	Square pulse, 4 Hz, 150 μ	3 sesiones
Schabrun et al. 2013 (125) n=32	ECA (tDCS + TENS vs tDCS + s-TENS vs -s-tDCS + TENS vs s-tDCS + s-TENS)	Dolor lumbar crónico	M1 hemisferio dominante. Anodal. 30 min	Paraespinal	30 min	?	4
Hazime et al. 2017 (127) n=92	ECA (tDCS + PES vs tDCS + s-PES vs -s-tDCS + PES vs s-tDCS + s-PES)	Dolor lumbar crónico	M1 hemisferio dominante. Anodal. 2mA. 20 min	Región dolorosa. 2 electrodos con 3 cm separación	40 min	100 Hz, 200 μs, a nivel de tolerancia	12
Raimundo et al. 2018 (126) n=10	ECA (tDCS vs TENS) (niveles serotonin plasmática)	Voluntarios sanos	M1 hemisferio dominante. Anodal. 1mA. 20 min	Manos	30	4 a 100 Hz, 100 μs, a tolerancia	1

Tabla N° 11. Resumen de los estudios realizados con tDCS y TENS/PES en el tratamiento del dolor neuropático en pacientes con dolor crónico y sin lesión medular

4.3 Planteamiento y delimitación del problema

El dolor neuropático en el paciente con lesión medular es una complicación severa, discapacitante, de difícil control médico. En la práctica clínica observamos lo complejo del manejo clínico y rehabilitador de este fenómeno. El dolor neuropático aumenta la discapacidad, disminuye la efectividad de los protocolos de rehabilitación y afecta de forma importante al desenvolvimiento del paciente, principalmente en sus actividades de vida diaria, además de afectar negativamente su calidad de vida en general. Las herramientas terapéuticas actualmente disponible no han logrado reducir satisfactoriamente para los pacientes el impacto del dolor neuropático sobre ellos, sus familias y la sociedad.

Por otra parte, el tratamiento a través de estimulación transcraneal por corriente directa simultáneamente con estimulación nerviosa eléctrica transcutánea, en conjunto con tratamiento farmacológico y un programa de rehabilitación, podría beneficiar de una manera segura y efectiva a los paciente con dolor neuropático secundario a una lesión medular; en vista a lo anteriormente expuesto, planteamos los siguiente: ¿Será efectiva la aplicación de estimulación transcraneal por corriente directa simultáneamente con estimulación nerviosa eléctrica transcutánea como tratamiento para disminuir el dolor y mejorar funcionalmente al pacientes con dolor neuropático secundario a una lesión medular que se encuentran en el Hospital de Neurorrehabilitación Institut Guttmann durante el período 2018-2019?

4.4 Hipótesis

La aplicación de estimulación transcraneal por corriente directa, simultáneamente con estimulación nerviosa eléctrica transcutánea, disminuye la intensidad del dolor neuropático y mejora la funcionalidad de los pacientes con lesión medular a través del efecto sinérgico de ambas modalidades de estimulación eléctrica.

4.5 Objetivos

4.5.1 Objetivo Principal

Evaluar la efectividad de un protocolo de tratamiento con estimulación transcraneal por corriente directa y de la estimulación nerviosa eléctrica transcutánea como parte del tratamiento del dolor neuropático en el paciente con lesión medular.

4.5.2 Objetivos Específicos

- Determinar el grado de disminución del dolor con la aplicación de ambos tratamientos de forma simultánea y con cada uno de los tratamientos.
- Indicar el grado de severidad de los síntomas dolorosos y los posibles cambios antes y después del tratamiento.
- Detallar los cambios en la severidad del dolor neuropático y su impacto en la realización de actividades antes y después del tratamiento
- Calificar la variación funcional global de los pacientes antes y después del programa de tratamiento.
- Mostrar la impresión de cambios posterior al tratamiento.
- Identificar la presencia de efectos adversos del tratamiento.

-Estimar la satisfacción con el tratamiento y grado de esta al finalizar el protocolo de tratamiento.

4.6 Materiales y métodos

4.6.1 Tipo de estudio

Se realizará un estudio de tipo ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, con grupos paralelos, controlado con grupo placebo.

4.6.2 Diseño del estudio

Una vez seleccionados los pacientes, cumpliendo los criterios de inclusión y exclusión, se realizará una lista por ordenador y serán asignados de forma aleatoria a través de un programa de aleatorización en el ordenador o a través de aplicaciones online (<https://www.randomizer.org>, <https://www.random.org>), a cada uno de los cuatro grupos del estudio: tDCS + TENS (grupo tratamiento), tDCS + TENS placebo (grupo tDCS), tDCS placebo + TENS (grupo TENS), tDCS placebo + TENS placebo (grupo control). Se realizará la evaluación clínica del paciente y valoración con escalas al inicio y al final del tratamiento y a las 2, 4 y 8 semanas, a todos los pacientes de todos los grupos. Cada paciente recibirá 10 sesiones de tratamiento de tDCS y de TENS -activos o no, de acuerdo al grupo-, de 20 minutos de duración, durante un período de dos semanas (lunes a viernes). Todas las sesiones se realizarán en el mismo cuarto de tratamiento, aproximadamente a la misma hora del día, en condiciones cómodas para los pacientes.

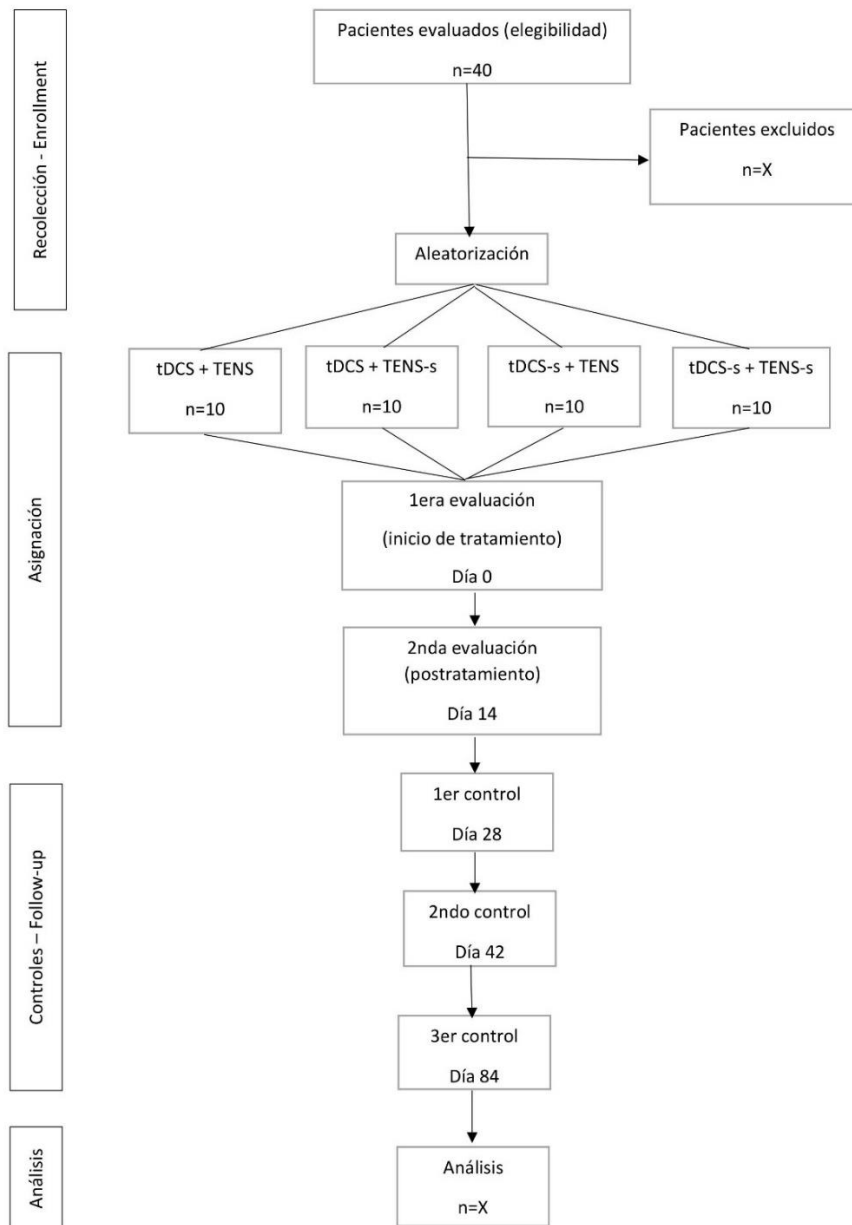


Figura N° 24. Resumen esquemático del diseño del estudio.

4.6.3 Selección de los pacientes

4.6.3.1 Población y muestra

4.6.3.1.1 Población

La población estará conformada por los pacientes con diagnóstico de lesión medular completa e incompleta, ingresados en el Hospital de Neurorrehabilitación Institut Guttmann (Barcelona, España) durante un período a determinar.

4.6.3.1.2 Muestra

Se elegirá la muestra por muestreo intencional, con un número de 40 pacientes en total, basándonos en el muestreo realizado previamente en los trabajos de Kumru et al. (45) y Soler et al. (19), y que cumplan con todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión,

4.6.3.2 Criterios de Inclusión y Exclusión

4.6.3.2.1 Criterios de Inclusión

- Edad igual o mayor a 18 años.
- Lesión medular a nivel cervical, torácica o lumbar, completa o incompleta (De acuerdo a la clasificación de la *American Spinal Injury Association (ASIA) Impairment Scale* (129) y de la *International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury (ISNCSCI)* (130).
- Diagnóstico de dolor neuropático asociado a la lesión medular, de acuerdo a Siddall et al (11), de más de tres meses de duración, sin relación a espasticidad y resistente a tratamiento farmacológico convencional.
- Sensibilidad preservada por lo mínimo a nivel de C5 y no más alta.
- Dolor con una intensidad igual o mayor a 4/10 en una escala de *evaluación numérica verbal para intensidad del dolor*.
- Tratamiento farmacológico estable y continuo por lo menos 2 semanas antes del inicio del protocolo de investigación.

4.6.3.2.2 Criterios de Exclusión

- Embarazo
- Epilepsia o trastornos convulsivos
- Evidencia de enfermedad neurodegenerativa
- Antecedente de disreflexia autonómica
- Trastorno bipolar, esquizofrenia u otros trastornos psiquiátricos (depresión moderada o severa).
- Déficit cognitivo severo
- Abuso de alcohol o sustancias
- Placas metálicas a nivel de la cabeza
- En tratamiento farmacológico con dopaminérgicos: carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, ropirinol, pramipexol, carbegolina.
- Enfermedad dermatológica aguda que eviten o impidan la colocación de electrodos transcutáneos
- Pacientes en mal estado general

4.6.4 Instrumentos de Valoración

Basándonos en las recomendaciones del grupo de *Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials (IMMPACT)* de Dworkin et al. (131) para determinar eficacia y efectividad de ensayos clínicos para el tratamiento del dolor crónico, utilizaremos medidas de resultados para evaluar la intensidad del dolor a través de una *escala numérica verbal para intensidad del dolor* de 11 puntos (0 a 10 puntos)(131–133). La interferencia con la función será evaluada a través del *Brief Pain Inventory (BPI)* (132). La valoración de la mejoría global y del grado de satisfacción con el tratamiento serán determinadas a través de la escala *Patient Global Impression of Change (PGIC)* (132,133) y de una *escala numérica verbal de satisfacción postratamiento* (131). Los síntomas y efectos adversos serán evaluados a través del *Neuropathic Pain Symptoms Inventory (NPSI)* (70) y de una valoración

con preguntas abiertas sobre efectos adversos (131). El diagnóstico de dolor neuropático lo realizaremos a través de la *Douleur Neuropathique 4 (DN4)* (64–66).

4.6.4.1 Douleur Neuropathique 4 (DN4)

La cuestionario *Douleur Neuropathique 4 (DN4)* será utilizado para detectar dolor neuropático (47,64). Este consiste en un total de 10 ítems agrupados en 4 secciones. Los siete ítems están relacionados con la calidad del dolor (ardor, dolor frío, electrochoques) y su asociación a sensaciones anormales (cosquilleo, hormigueo, entumecimiento, picazón). Los otros 3 elementos están relacionados con la evaluación neurológica en la región con dolor (hipoestesia al tacto, hipoestesia con un pinchazo, alodinia táctil). Una puntuación de 1 se da a cada elemento positivo y un puntaje de 0 para cada elemento negativo. La puntuación total se calcula como la suma de todos los 10 elementos, y el valor de corte para el diagnóstico del dolor neuropático es una puntuación total de 4/10, el cual será el valor que utilizaremos en el presente estudio (64). El cuestionario tiene una sensibilidad de 83% y especificidad de 90% para la identificación del dolor neuropático (64,65). Se encuentra validado en castellano por Pérez et al. (65).

4.6.4.2 Escala numérica verbal para intensidad del dolor

La intensidad del dolor será medida a través de una *escala numérica verbal para intensidad del dolor* o *numeric rating scale (NRS-11)*, de acuerdo a recomendaciones del trabajo de Bryce et al. (132). Se le pedirá al paciente que nos informe sobre su valoración del dolor en base a un valor numérico entre 1 al 10, siendo uno el dolor más leve y 10 un dolor de características muy severas e insoportable (134). Esta escala se utilizará como medida inicial de intensidad y como instrumento de medida de respuesta al protocolo de estudio en relación a intensidad del dolor (131,133,135).

4.6.4.3 Neuropathic Pain Symptoms Inventory (NPSI)

Para medir la severidad de los síntomas del dolor neuropático utilizaremos el *Neuropathic Pain Symptoms Inventory (NPSI)* (47). El NPSI sirve para evaluar los diferentes síntomas del dolor, caracterizar algunos subgrupos del paciente y para determinar la respuesta a distintos tratamientos (70). Evaluaremos la localización y características de las regiones dolorosas y categorizaremos los descriptores del dolor de acuerdo a sus características: espontáneo continuo, paroxístico, evocado tipo alodinia o hiperalgesia, sub tipo mecánica o térmica, y disestesia o parestesia (19,70). Reportaremos la intensidad media de cada ítem durante las últimas 24 horas en una *escala de valores numéricos para la intensidad del dolor*, de 0 a 10, en la cual 0 sería “no hay dolor” a 10 “el dolor más intenso”. El NPSI se encuentra validado al castellano (71).

4.6.4.4 Brief Pain Inventory (BPI)

El *Brief Pain Inventory (BPI)* tiene como objeto evaluar la severidad del dolor desde un punto de vista clínico y su interferencia funcional (66). En el protocolo a realizar, nos servirá para medir si hubo o no mejoría en relación a la interferencia del dolor neuropático en la realización de algunas actividades. El cuestionario original evalúa la interferencia del dolor en la actividad general del paciente, en el sueño, ánimo, en las relaciones, además Jensen et al. (132) incluyeron la evaluación de autocuidado, recreación, actividades social, comunicación y aprendizaje de nueva información. Se le preguntará al paciente como el dolor ha interferido en la realización de cada uno de los aspectos antes mencionados, en

una *escala numérica verbal* de 0 “no hubo interferencia” a 10 “interferencia completa”. Así como en el estudio de Soler et al. (19) utilizaremos la versión modificada de Bryce et al (132) para pacientes con lesión medular, en la cual el ítem “capacidad para la marcha”, es sustituida por “habilidad para moverse”. La BPI se encuentra validada al castellano (136).

4.6.4.5 Patient Global Impression of Change (PGIC)

La escala *Patient Global Impression of Change (PGIC)*, tiene como función valorar el grado de cambios en la limitación para realizar actividades, síntomas, emociones, calidad de vida y aspecto general o global que refiere el paciente (133,137). Consiste en 7 opciones únicas, donde se selecciona la más adecuada para el momento de la evaluación (138). Las opciones que puede seleccionar el paciente son: 1) “No hay cambio o he empeorado”, 2) “Casi igual o casi nada de cambios”, 3) “Algo mejor pero sin cambios notables”, 4) “Algo mejor pero sin diferencia real”, 5) “Moderadamente mejor y con cambios leves”, 6) “Me encuentro mejor y el cambio ha sido definitivo y ha marcado una diferencia”, 7) “Estoy considerablemente mejor y el cambio ha hecho para mí toda la diferencia” (133). En este protocolo será utilizada para valorar los cambios con el tratamiento.

4.6.4.6 Valoración de efectos adversos postratamiento

Los efectos adversos se evaluarán a través de preguntas abiertas al finalizar cada sesión de tratamiento (131,139).

4.6.4.7 Escala numérica verbal de satisfacción postratamiento

La evaluación del nivel de satisfacción con los resultados del protocolo aplicado se realizará al final del tratamiento para determinar grado de complacencia a través de una *escala numérica verbal de satisfacción postratamiento (NRS-11)*. Se le pedirá al paciente que nos informe sobre su valoración de satisfacción con el tratamiento en base a un valor numérico entre 0 al 10, siendo 0 “muy insatisfecho”, hasta el 10 “muy satisfecho” (140).

4.6.5 Aspectos Éticos

El presente estudio se regirá por el código de ética del Colegio de Médicos de Barcelona, la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y de la *Good Clinical Practice Guideline*, además de las correspondientes regulaciones, reglamentos y leyes locales. Se solicitará la aprobación de la Comisión de Ética o de grupos de revisión institucional (*institutional review board*) correspondientes. Este trabajo cumplirá con los cuatro principios de la bioética: autonomía, no maleficencia, beneficencia y justicia distributiva. Se le explicará a cada paciente los objetivos del estudio, con énfasis en el carácter voluntario de la participación, su duración, los procedimientos a realizarse, sus posibles complicaciones o efectos secundarios de cada una de las técnicas. Los pacientes decidirán su intención de participar, y en caso de ser afirmativa su respuesta estos lo manifestarán con su firma en el consentimiento informado; de negarse a participar en el proyecto de igual manera se le realizarán los estudios que estén indicados y se les dará tratamiento y seguimiento por la consulta especializada. Los pacientes tienen la potestad de retirarse del estudio ante cualquier circunstancia que manifiesten. Los estudios serán realizados por personal calificado, previamente seleccionado y supervisado por el coordinador del proyecto de estudio. Se garantizará la confidencialidad de cada paciente, junto con su historia médica, en todos los procesos durante y después de la terminación de la actividad de estudio.

4.6.6 Procedimientos

4.6.6.1 Entrevista y evaluación clínica

Se realizarán las historias clínicas y evaluaciones médicas a cada uno de los pacientes, además de una entrevista semiestructurada para evaluar las características propias del dolor: aparición, localización, intensidad, concomitantes, atenuantes, irradiación, características descriptivas, su interferencia en actividades de la vida diaria y el diagnóstico de dolor neuropático de acuerdo a un cuestionario específico para ello. Estos serán evaluados y las respectivas escalas y cuestionarios serán realizados al inicio de tratamiento (día base), al finalizar el protocolo de tratamiento -última sesión- (Día 14) y posteriormente realizaremos los controles de tratamiento a las 2 semanas (Día 28), a las 4 semanas (Día 42) y finalmente a las 12 semanas (Día 84).

Un evaluador, ciego a las condiciones del estudio, realizará las evaluaciones clínicas. Los pacientes también serán ciegos al tratamiento que reciban. Nuestra primera medida de resultados será el grado o porcentaje de cambio en la intensidad del dolor, determinada a través de una *escala numérica verbal para la intensidad del dolor* aplicada al inicio, al final y en los subsiguientes controles. Las medidas de resultados secundarias serán los cambios en la funcionalidad, en los síntomas, en la apreciación global de cambio con el tratamiento, además en la satisfacción con este y en la aparición de efectos adversos.

4.6.6.1.1 tDCS

La estimulación transcraneal por corriente directa será aplicada desde un equipo de estimulación constante por corriente *StarStim 8 wireless neurostimulator system* (Neuroelectronics®, España), usando electrodos tipo esponja, de 35cm², humedecidos con solución salina. El ánodo del equipo de tDCS se colocará sobre C3 o C4, de acuerdo al modelo EEG 10/20, para ubicarse sobre área motora (M1) del hemisferio dominante. El cátodo se colocará sobre el área supraorbitaria contralateral; estas áreas se seleccionan de acuerdo a los trabajos de Fregni et al. (91) y Soler et al. (19). En caso de presentar dolor de forma bilateral, se estimulará el área M1 contralateral al lado con mayor intensidad del dolor.

Una corriente constante de una intensidad de 2mA se aplicará por 20 minutos, 10 días en total. Para la estimulación placebo, se realizará el mismo procedimiento, incluyendo el mismo protocolo de colocación de los electrodos, con la diferencia que programará una versión placebo en el equipo, en la que el estimulador permanecerá prendida sólo por los 30 segundos iniciales y luego se apagará automáticamente, en caso de no poder programarlo, se realizará de forma manual el prendido y apagado tras 30 segundos. Se realizará de esta forma para que el paciente pueda, en algunos casos, percibir una sensación característica sobre cuero cabelludo en el caso de placebo, pero sin recibir estimulación por corriente alguna. Se realizará este protocolo de acuerdo a los realizados previamente por Soler et al. (19), Boggio et al. (141) y Gandiga et al. (142).

4.6.6.1.2 TENS

La estimulación nerviosa eléctrica transcutánea será aplicada desde un equipo de TENS INTELEC (*Intelect TENS (D) 77712* (Chattanooga Group - Encore Medical®. EE. UU) y electrodos *Dura-Stick 5cm x 5 cm* (Chattanooga Group - Encore Medical®. EE. UU). Utilizaremos de dos canales, 4 electrodos: Dos electrodos se colocarán en región paraespinal dorsal a nivel neurológico de la lesión (21,102,143) y dos electrodos se colocaran en región paraespinal dorsal a tres

niveles por debajo del nivel neurológico de la lesión (102,119), asegurándonos que el área al nivel de la lesión se encuentre preservada. Los grupos con TENS activo (grupo tratamiento y grupo TENS) serán tratados simultáneamente a la aplicación de la tDCS, por 20 minutos, 10 días en total; el TENS se aplicará en modalidad LF, por ser el más repetido en los trabajos de Bi et al. (123), Norrbrink (102) y Celik et al. (117), además Norrbrink (102) comenta que no encontró diferencia en la reducción del dolor ni otras variables comparando TENS-LF versus TENS HF(102). El TENS-LF será aplicado con una frecuencia de pulso de 2Hz (102,117,123), duración de pulso de 180 μ s (21,102,123) y una amplitud de pulso de 50 mA (21,123). En los pacientes en el grupo tDCS y en el grupo control, se les aplicará TENS placebo (TENS-s), colocando los electrodos de la misma forma que en el grupo tratamiento, pero sólo se mantendrán activos por 30 segundos para que el paciente de inicio pueda percibir estimulación, y posteriormente se mantendrán apagados durante el resto de la sesión. Al no existir protocolo establecido para la colocación de los electrodos (paraespinales (143), en miembros o regiones dolorosas (117,123), a nivel (21) o por debajo de esta) ni los parámetros a utilizar (TENS-LF, TENS-HF o combinados), tal como comenta Norrbrink (102), nos basamos en los trabajos y sugerencias de Bi et al. (123), Norrbrink (102), Celik et al. (117) y Özkul et al (21).

4.6.6.2 Tratamiento de los datos

4.6.6.2.1 Hoja de recogida y sistema de transcripción de los datos

La hoja de recogida de datos incluirá sexo, edad, etiología de la lesión medular (Traumática o médica), clasificación ASIA, tiempo desde la lesión medular (meses), nivel neurológico afectado según ASIA, localización del dolor (región), medicación actual para el dolor (pregabalina, gabapentina, clonazepam, tramadol, oxicodona, fentanilo, ketamina, antidepresivos, otros); incluiremos la información proveniente de *escala numérica verbal de 11 puntos* para intensidad del dolor, las respuestas a la pregunta sobre efectos adversos y el grado de satisfacción aportado por el paciente a través de una escala numérica verbal de 11 puntos para determinar el grado de satisfacción postratamiento. La recogida de datos será realizada por un evaluador calificado al antes del tratamiento, al inicio del tratamiento, al finalizar el protocolo y en los controles posteriores. Los datos desde el inicio del trabajo serán introducidos en una hoja de base de datos en Microsoft Access®, y esta incluirá los resultados de la evaluación y de las escalas y cuestionarios. Las escalas y cuestionarios (DN4, NPSI, PGIC) y la hoja de recogida de datos se completarán por escrito en cada evaluación y los datos se irán introduciendo en la base de datos, conforme avance el protocolo de estudio.

4.6.6.3 Tratamiento estadístico adecuado

Se calcularán la media y la desviación estándar de las variables continuas, en el caso de las variables nominales, se calcularán sus frecuencias y porcentajes. Se calcularán el porcentaje de cambio en cada punto de la evaluación de la intensidad del dolor y el *Brief Pain Inventory*. Determinaremos la normalidad de la distribución a través del test Kolmogorov-Smirnov o test de Shapiro-Wilk. La homogeneidad de base se comparará a través del test de chi-cuadrado para variables nominales o categóricas. Para comparación de cambios de porcentajes entre varios grupos utilizaremos test de Kruskal-Wallis, seguido de la Prueba U de Mann-Whitney para comparación entre dos grupos, en caso de no tener una variable de distribución normal, en caso contrario utilizaremos la prueba paramétrica ANOVA de una vía. La prueba no paramétrica t de Wilcoxon será

utilizada para comparar los resultados antes y después del tratamiento si la variable no tiene una distribución normal. Se consideró un valor significativo de contraste si $p < 0,05$. Los datos serán analizados con JMP-SAS versión 14.

4.6.6.4 Aspectos administrativos

4.6.6.4.1 Recursos humanos y materiales

4.6.6.4.1.1 Recursos Institucionales

- Hospital de Neurorehabilitación Institut Guttmann, Badalona.

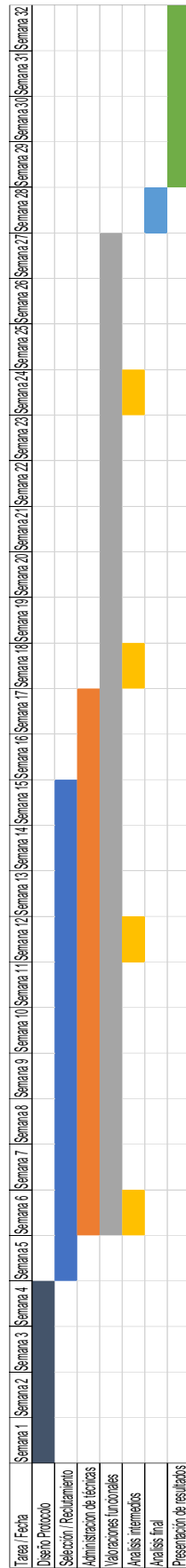
4.6.6.4.1.2 Humanos

- Investigador principal.
- Otros investigadores.
- Colaboradores: Médicos residentes y especialistas, psicólogos y neuropsicólogos, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionales, trabajadores sociales, equipo de enfermería, secretarías, personal administrativo del Hospital de Neurorehabilitación Institut Guttmann y pacientes a evaluar en el presente estudio.

4.6.6.4.1.3 Materiales

- Historias médicas en formato electrónico del Hospital de Neurorehabilitación Institut Guttmann
- Escalas y cuestionarios.
- Solución fisiológica
- Guantes de examen físico (No estériles)
- Toallas de limpieza
- Ordenador
- Equipo de estimulación transcraneal por corriente directa, electrodos, gorro de puntos EEG 10/10, equipo adicional y anexos, *software: StarStim 8 wireless neurostimulator system* (Neuroelectrics®, España).
- Equipo de estimulación nerviosa eléctrica transcutánea, electrodos, baterías o conector eléctrico: *Intelect TENS (D) 77712* (Chattanooga Group - Encore Medical®. EE. UU).

4.6.6.4.2 Cronograma general de actividades programadas



El diseño del protocolo y comprobación de los equipos se realizará por 4 semanas. La selección y reclutamientos de los pacientes la realizaremos en 10 semanas. Iniciaremos la aplicación de las técnicas 1 semana posterior al reclutamiento del primer paciente y hasta dos semanas luego del reclutamiento del último paciente. Las valoraciones funcionales las realizaremos desde la primera evaluación de los pacientes hasta 10 semanas posterior a la aplicación de la técnica en el último paciente reclutado. Realizaremos análisis intermedios del protocolo y de los datos y revisión general del protocolo cada 6 semanas desde su inicio. Durante las últimas 4 a 5 semanas realizaremos el análisis final de los datos y la presentación de resultados.

4.6.6.5 Limitaciones

El cálculo de la muestra se ha realizado en base a la muestra de trabajos previos, pero sugerimos que la muestra y el número de centro implicados sea mayor en futuros estudios relacionados. Desconocemos si la heterogeneidad de la muestra, en relación con sexo, edad, nivel de la lesión, tiempo desde la lesión, es un factor limitante. Consideramos el tiempo entre tratamiento y controles el adecuado, pero igualmente controles a más largo plazo podrían ser sugerido para futuros estudios.

La ausencia de protocolos de TENS activo, número y regiones para la colocación de los electrodos, tipo de modalidad, frecuencia, intensidad, amplitud, hora del día, número y duración e intervalo entre sesiones y la aplicación de otras técnicas de electroestimulación periféricas no han sido estructuradas ni protocolizadas. La aplicación de un TENS placebo se dificulta por el conocimiento previo que algunos pacientes tienen del mismo. Otros factores que pueden influir en el estudio, como el fracaso en el enmascaramiento, tipos de medicamentos administrados al paciente, presencia de otros tipos de dolor solapados entre sí.

5. Conclusiones

El dolor neuropático es una complicación común, severa, altamente discapacitante para los pacientes con lesión medular. Los mecanismos que explican el desarrollo y la cronificación de este tipo de dolor aún no se encuentran exactamente puntualizados. Desde hace más de una década múltiples estudios han demostrado los beneficios de la terapia farmacológica y no farmacológica sobre la intensidad y el impacto funcional del dolor neuropático, más sobre pacientes con una condición de base discapacitante como lo es la lesión medular. El beneficio de los tratamientos farmacológicos, aunque demostrados, siguen sin ser lo suficientemente eficaces para el tratamiento adecuado de nuestros pacientes. De igual manera el tratamiento no farmacológico ha demostrado tener la capacidad, principalmente como coadyuvante del previo, para aumentar su efectividad en el control del dolor.

El proceso de rehabilitación, cuyo máximo objetivo es lograr la mayor independencia y funcionalidad posible del paciente, se beneficiaría si logramos unificar la taxonomía y clasificación de los síndromes dolorosos, principalmente del dolor neuropático, y si se unifican los criterios y medidas de evaluación. Los mecanismos etiopatogénicos y fisiopatológicos de la sensibilización central y periférica aún no terminan de ser exactamente comprendidos, e inclusive pareciera

ser que ambos están más relacionados entre sí que lo que previamente se pensaba.

El uso de fármacos de con dianas principalmente ubicadas en el sistema nervioso central, en conjunto con técnicas de estimulación y modulación central como la tDCS y de modulación periférica con probable efecto central como el TENS pareciera que podría tener un efecto sinérgico sobre el control del dolor neuropático basándonos en experiencias previas con todos los tratamientos de forma individual. La combinación de diversas herramientas terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas, pareciera ser el tratamiento más apropiado para el tratamiento del dolor neuropático en los pacientes con lesión medular.

6. Referencias

1. Purves D, Argüelles J, Editorial Médica Panamericana S. Neurociencia. 2016.
2. Vidal J, editor. Manual de medicina del dolor: fundamentos, evaluación y tratamiento. Madrid: Panamericana; 2016.
3. Snell RS. Neuroanatomía clínica. Buenos Aires; Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2001.
4. Carlton SM, Du J, Tan HY, Nestic O, Hargett GL, Bopp AC, et al. Peripheral and central sensitization in remote spinal cord regions contribute to central neuropathic pain after spinal cord injury: Pain [Internet]. diciembre de 2009 [citado 28 de marzo de 2018];147(1):265-76. Disponible en: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006396-200912150-00041>
5. Hulsebosch CE, Hains BC, Crown ED, Carlton SM. Mechanisms of chronic central neuropathic pain after spinal cord injury. Brain Res Rev [Internet]. abril de 2009 [citado 4 de abril de 2018];60(1):202-13. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165017308001483>
6. Bastrup C, Finnerup NB. Pain in spinal cord injury. Pain Manag [Internet]. enero de 2012 [citado 22 de marzo de 2018];2(1):87-94. Disponible en: <http://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/pmt.11.70>
7. Widerström-Noga E. Neuropathic Pain and Spinal Cord Injury: Phenotypes and Pharmacological Management. Drugs [Internet]. junio de 2017 [citado 22 de marzo de 2018];77(9):967-84. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s40265-017-0747-8>
8. Burke D, Fullen BM, Stokes D, Lennon O. Neuropathic pain prevalence following spinal cord injury: A systematic review and meta-analysis. Eur J Pain [Internet]. enero de 2017 [citado 14 de mayo de 2018];21(1):29-44. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/ejp.905>
9. Soler MD, Saurí-Ruiz J, Curcoll-Gallemí ML, Benito-Penalva J, Opisso-Salleras E, Chamarro-Lusar A, et al. Características del dolor neuropático crónico y su relación con el bienestar psicológico en pacientes con lesión medular. REV NEUROL. 2007;8.
10. Soler MD, Moriña D, Rodríguez N, Saurí J, Vidal J, Navarro A, et al. Sensory Symptom Profiles of Patients With Neuropathic Pain After Spinal Cord Injury: Clin J Pain [Internet]. septiembre de 2017 [citado 23 de marzo de 2018];33(9):827-34. Disponible en: <http://Insights.ovid.com/crossref?an=00002508-201709000-00008>
11. 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 [Internet]. junio de 2003 [citado 12 de mayo de 2018];103(3):249-57. Disponible en: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006396-200306000-00003>
12. Siddall PJ, McIndoe L, Austin P, Wrigley PJ. The impact of pain on spiritual well-being in people with a spinal cord injury. Spinal Cord [Internet]. enero de 2017 [citado 22 de marzo de 2018];55(1):105-11. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/sc201675>

13. Mehta S, Teasell R, Loh E, Short C, Wolfe DL, Benton B, et al. Pain Following Spinal Cord Injury. :101.
14. McCasland LD, Budiman-Mak E, Weaver FM, Adams E, Miskevics S. Shoulder Pain in the Traumatically Injured Spinal Cord Patient: Evaluation of Risk Factors and Function. *JCR J Clin Rheumatol* [Internet]. agosto de 2006 [citado 13 de mayo de 2018];12(4):179-86. Disponible en: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00124743-200608000-00005>
15. Michailidou C, Marston L, De Souza LH, Sutherland I. A systematic review of the prevalence of musculoskeletal pain, back and low back pain in people with spinal cord injury. *Disabil Rehabil* [Internet]. abril de 2014 [citado 13 de mayo de 2018];36(9):705-15. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/09638288.2013.808708>
16. Chronic Pain & Spinal Cord Injury Project Report 2: Clinician Needs Analysis. 2013;33.
17. Finnerup NB, Norrbrink C, Trok K, Piehl F, Johannesen IL, Sørensen JC, et al. Phenotypes and Predictors of Pain Following Traumatic Spinal Cord Injury: A Prospective Study. *J Pain* [Internet]. enero de 2014 [citado 22 de marzo de 2018];15(1):40-8. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S152659001301242X>
18. Cruccu G, Aziz TZ, Garcia-Larrea L, Hansson P, Jensen TS, Lefaucheur J-P, et al. EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *Eur J Neurol* [Internet]. septiembre de 2007 [citado 1 de mayo de 2018];14(9):952-70. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1468-1331.2007.01916.x>
19. Soler MD, Kumru H, Pelayo R, Vidal J, Tormos JM, Fregni F, et al. Effectiveness of transcranial direct current stimulation and visual illusion on neuropathic pain in spinal cord injury. *Brain* [Internet]. 1 de septiembre de 2010 [citado 22 de marzo de 2018];133(9):2565-77. Disponible en: <https://academic.oup.com/brain/article-lookup/doi/10.1093/brain/awq184>
20. Kumru H, Soler D, Vidal J, Navarro X, Tormos JM, Pascual-Leone A, et al. The effects of transcranial direct current stimulation with visual illusion in neuropathic pain due to spinal cord injury: An evoked potentials and quantitative thermal testing study: Effect of pain treatment on QTT and CHEPs. *Eur J Pain* [Internet]. enero de 2013 [citado 28 de abril de 2018];17(1):55-66. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/j.1532-2149.2012.00167.x>
21. Özkul Ç, Kılınc M, Yıldırım SA, Topçuoğlu EY, Akyüz M. Effects of visual illusion and transcutaneous electrical nerve stimulation on neuropathic pain in patients with spinal cord injury: A randomised controlled cross-over trial. *J Back Musculoskelet Rehabil* [Internet]. 2 de diciembre de 2015 [citado 28 de abril de 2018];28(4):709-19. Disponible en: <http://www.medra.org/servlet/aliasResolver?alias=iospress&doi=10.3233/BMR-140573>
22. Tan G, Rintala DH, Thornby JI, Yang J, Wade W, Vasilev C. Using cranial electrotherapy stimulation to treat pain associated with spinal cord injury. *J Rehabil Res Dev* [Internet]. 2006 [citado 17 de mayo de 2018];43(4):461. Disponible en: <http://www.rehab.research.va.gov/jour/06/43/4/pdf/page461.pdf>
23. Lefaucheur J-P, Antal A, Ayache SS, Benninger DH, Brunelin J, Cogiamanian F, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clin Neurophysiol* [Internet]. enero de 2017 [citado 16 de abril de 2018];128(1):56-92. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1388245716306344>

24. Dworkin RH, O'Connor AB, Kent J, Mackey SC, Raja SN, Stacey BR, et al. Interventional management of neuropathic pain: NeuPSIG recommendations: Pain [Internet]. noviembre de 2013 [citado 17 de abril de 2018];154(11):2249-61. Disponible en: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006396-201311000-00006>
25. Urman D. R, Vadivelu N. Medicina Del Dolor De Bolsillo. Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
26. IASP Taxonomy Working Group. Pain terms a current list with definitions and notes on usage: Pain [Internet]. [citado 13 de mayo de 2018];24:S215-21. Disponible en: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006396-198601001-00008>
27. O'Young B, Young MA, Stiens SA. Physical medicine and rehabilitation secrets [Internet]. Philadelphia: Mosby/Elsevier; 2008 [citado 11 de febrero de 2017]. Disponible en: <http://www.clinicalkey.com/dura/browse/bookChapter/3-s2.0-B9781416032052X10007>
28. Haines DE. Principios de neurociencia: aplicaciones básicas y clínicas : cuarta edición. Barcelona: Elsevier Science; 2013.
29. Krebs C, Akesson EJ, Weinberg J. Lippincott's illustrated reviews neuroscience. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health; 2012. 434 p. (Lippincott's illustrated reviews).
30. Siddall PJ, Middleton JW. Spinal cord injury-induced pain: mechanisms and treatments. Pain Manag [Internet]. noviembre de 2015 [citado 22 de marzo de 2018];5(6):493-507. Disponible en: <http://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/pmt.15.47>
31. Widerström-Noga EG, Felipe-Cuervo E, Yezierski RP. Chronic pain after spinal injury: Interference with sleep and daily activities. Arch Phys Med Rehabil [Internet]. noviembre de 2001 [citado 18 de mayo de 2018];82(11):1571-7. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003999301243111>
32. Finnerup NB. Pain in patients with spinal cord injury: Pain [Internet]. diciembre de 2013 [citado 22 de marzo de 2018];154:S71-6. Disponible en: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006396-201312001-00008>
33. D'Angelo R, Morreale A, Donadio V, Boriani S, Maraldi N, Plazzi G, et al. Neuropathic pain following spinal cord injury: what we know about mechanisms, assessment and management. R D. :5.
34. De Ridder D, Vanneste S. Burst and Tonic Spinal Cord Stimulation: Different and Common Brain Mechanisms: Burst and Tonic SCS Activate Descending Pain Inhibitory Pathways. Neuromodulation Technol Neural Interface [Internet]. enero de 2016 [citado 19 de mayo de 2018];19(1):47-59. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/ner.12368>
35. Patrizi F, Freedman SD, Pascual-Leone A, Fregni F. Novel Therapeutic Approaches to the Treatment of Chronic Abdominal Visceral Pain. Sci World J [Internet]. 2006 [citado 19 de mayo de 2018];6:472-90. Disponible en: <http://www.hindawi.com/journals/tswj/2006/679812/abs/>

36. Rees H, Sluka KA, Westlund KN, Willis WD. Do dorsal root reflexes augment peripheral inflammation? *Neuroreport*. 21 de marzo de 1994;5(7):821-4.
37. Løseth GE, Ellingson D-M, Leknes S. Touch and Pain. 2013.
38. Walters ET. How is chronic pain related to sympathetic dysfunction and autonomic dysreflexia following spinal cord injury? *Auton Neurosci* [Internet]. enero de 2018 [citado 15 de mayo de 2018];209:79-89. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1566070217300140>
39. Walters ET. Nociceptors as chronic drivers of pain and hyperreflexia after spinal cord injury: an adaptive-maladaptive hyperfunctional state hypothesis. *Front Physiol* [Internet]. 2012 [citado 15 de mayo de 2018];3. Disponible en: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2012.00309/abstract>
40. Lee YC, Nassikas NJ, Clauw DJ. The role of the central nervous system in the generation and maintenance of chronic pain in rheumatoid arthritis, osteoarthritis and fibromyalgia. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2011 [citado 19 de mayo de 2018];13(2):211. Disponible en: <http://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/ar3306>
41. Vranken, Jan H. Section 4 Chapter 12: Neuropathic Pain Following Spinal Cord Injury. En: Toth C, Moulin DE, editores. *Neuropathic Pain: Causes, Management, and Understanding*. Cambridge ; New York: Cambridge University Press; 2013. p. 145-55. (Cambridge medicine).
42. Hagen EM, Rekan T. Management of Neuropathic Pain Associated with Spinal Cord Injury. *Pain Ther* [Internet]. junio de 2015 [citado 10 de mayo de 2018];4(1):51-65. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s40122-015-0033-y>
43. Siddall PJ, Yeziarski RP, Loeser JD. Pain following spinal cord injury: clinical features, prevalence, and taxonomy. *IASP Newslett*. 2000;3:3-7.
44. Siddall PJ. Management of neuropathic pain following spinal cord injury: now and in the future. *Spinal Cord* [Internet]. mayo de 2009 [citado 22 de marzo de 2018];47(5):352-9. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/sc2008136>
45. Kumru H, Soler D, Vidal J, Tormos JM, Pascual-Leone A, Valls-Sole J. Evoked potentials and quantitative thermal testing in spinal cord injury patients with chronic neuropathic pain. *Clin Neurophysiol* [Internet]. marzo de 2012 [citado 23 de marzo de 2018];123(3):598-604. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1388245711005414>
46. Finnerup NB, Jensen TS. Spinal cord injury pain - mechanisms and treatment. *Eur J Neurol* [Internet]. febrero de 2004 [citado 10 de mayo de 2018];11(2):73-82. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1351-5101.2003.00725.x>
47. Hatch MN, Cushing TR, Carlson GD, Chang EY. Neuropathic pain and SCI: Identification and treatment strategies in the 21st century. *J Neurol Sci* [Internet]. enero de 2018 [citado 22 de marzo de 2018];384:75-83. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022510X17344477>
48. Yeziarski RP. Spinal cord injury pain: Spinal and supraspinal mechanisms. 2009;46(1):13.
49. Gustin SM, Wrigley PJ, Youssef AM, McIndoe L, Wilcox SL, Rae CD, et al. Thalamic activity and biochemical changes in individuals with neuropathic pain after spinal cord injury: Pain

- [Internet]. mayo de 2014 [citado 15 de mayo de 2018];155(5):1027-36. Disponible en: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006396-201405000-00026>
50. Siddall PJ, Taylor DA, Cousins MJ. Classification of pain following spinal cord injury. *Spinal Cord*. febrero de 1997;35(2):69-75.
 51. Davidoff G, Roth E, Guarracini M, Sliwa J, Yarkony G. Function-limiting dysesthetic pain syndrome among traumatic spinal cord injury patients: a cross-sectional study: *Pain* [Internet]. abril de 1987 [citado 18 de mayo de 2018];29(1):39-48. Disponible en: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006396-198704000-00003>
 52. Treede R-D, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain: Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* [Internet]. 29 de abril de 2008 [citado 13 de mayo de 2018];70(18):1630-5. Disponible en: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/01.wnl.0000282763.29778.59>
 53. Finnerup NB, Haroutounian S, Kamerman P, Baron R, Bennett DLH, Bouhassira D, et al. Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. *PAIN* [Internet]. agosto de 2016 [citado 22 de marzo de 2018];157(8):1599-606. Disponible en: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006396-201608000-00007>
 54. Teixeira MJ, Paiva WS, Assis MS, Fonoff ET, Bor-Seng-Shu E, Cecon AD. Neuropathic pain in patients with spinal cord injury: report of 213 patients. *Arq Neuropsiquiatr* [Internet]. septiembre de 2013 [citado 18 de mayo de 2018];71(9A):600-3. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2013000900600&lng=en&tlng=en
 55. Norrbrink C, Lund I, Ertzgaard P, Holtz A, Hultling C, Levi R, et al. Pain in a Swedish spinal cord injury population. *Clin Rehabil* [Internet]. septiembre de 2003 [citado 18 de mayo de 2018];17(6):685-90. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1191/0269215503cr664oa>
 56. Störmer S, Gerner HJ, Grüninger W, Metzmacher K, Föllinger S, Wienke C, et al. Chronic pain/dysaesthesiae in spinal cord injury patients: results of a multicentre study. *Spinal Cord* [Internet]. julio de 1997 [citado 18 de mayo de 2018];35(7):446-55. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/3100411>
 57. Widerström-Noga EG, Duncan R, Felipe-Cuervo E, Turk DC. Assessment of the impact of pain and impairments associated with spinal cord injuries. *Arch Phys Med Rehabil* [Internet]. marzo de 2002 [citado 18 de mayo de 2018];83(3):395-404. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003999302962271>
 58. Guy SD, Mehta S, Casalino A, Côté I, Kras-Dupuis A, Moulin DE, et al. The CanPain SCI Clinical Practice Guidelines for Rehabilitation Management of Neuropathic Pain after Spinal Cord: Recommendations for treatment. *Spinal Cord* [Internet]. agosto de 2016 [citado 22 de marzo de 2018];54(S1):S14-23. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/sc201690>
 59. Siddall P, Middleton J. Pain following spinal cord injury. En: Chhabra H, editor. *ISCoS Textbook on Comprehensive Management of Spinal Cord Injuries*. Gurgaon, India: Wolters Kluwer; 2015. p. 825-48.

60. Cardenas DD, Turner JA, Warms CA, Marshall HM. Classification of chronic pain associated with spinal cord injuries. Arch Phys Med Rehabil [Internet]. diciembre de 2002 [citado 14 de mayo de 2018];83(12):1708-14. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003999302005907>
61. Bryce TN, Dijkers MPJM, Ragnarsson KT, Stein AB, Chen B. Reliability of the Bryce/Ragnarsson Spinal Cord Injury Pain Taxonomy. J Spinal Cord Med [Internet]. enero de 2006 [citado 14 de mayo de 2018];29(2):118-32. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10790268.2006.11753865>
62. Bryce TN, Biering-Sørensen F, Finnerup NB, Cardenas DD, Defrin R, Lundeberg T, et al. International Spinal Cord Injury Pain Classification: part I. Background and description. Spinal Cord [Internet]. junio de 2012 [citado 14 de mayo de 2018];50(6):413-7. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/sc2011156>
63. Bryce TN, Biering-Sørensen F, Finnerup NB, Cardenas DD, Defrin R, Ivan E, et al. International Spinal Cord Injury Pain (ISCI) Classification: Part 2. Initial validation using vignettes. Spinal Cord [Internet]. junio de 2012 [citado 14 de mayo de 2018];50(6):404-12. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/sc20122>
64. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4): Pain [Internet]. marzo de 2005 [citado 11 de mayo de 2018];114(1):29-36. Disponible en: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006396-200503000-00005>
65. Perez C, Galvez R, Huelbes S, Insausti J, Bouhassira D, Diaz S, et al. Validity and reliability of the Spanish version of the DN4 (Douleur Neuropathique 4 questions) questionnaire for differential diagnosis of pain syndromes associated to a neuropathic or somatic component. Health Qual Life Outcomes [Internet]. 2007 [citado 10 de mayo de 2018];5(1):66. Disponible en: <http://hqlo.biomedcentral.com/articles/10.1186/1477-7525-5-66>
66. May S. Diagnosis and assessment of neuropathic pain. F1000 Med Rep [Internet]. 15 de octubre de 2009 [citado 14 de mayo de 2018]; Disponible en: <http://www.f1000medicine.com/reports/10.3410/M1-76>
67. 1aria -Dolor [Internet]. [citado 22 de mayo de 2018]. Disponible en: <http://www.1aria.com/contenido/dolor>
68. Krause SJ, Backonja M-M. Development of a Neuropathic Pain Questionnaire: Clin J Pain [Internet]. septiembre de 2003 [citado 14 de mayo de 2018];19(5):306-14. Disponible en: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00002508-200309000-00004>
69. Bryce TN, Richards JS, Bombardier CH, Dijkers MP, Fann JR, Brooks L, et al. Screening for neuropathic pain after spinal cord injury with the Spinal Cord Injury Pain Instrument (SCIPI): a preliminary validation study. Spinal Cord [Internet]. mayo de 2014 [citado 4 de abril de 2018];52(5):407-12. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/sc201421>
70. Bouhassira D, Attal N, Fermanian J, Alchaar H, Gautron M, Masquelier E, et al. Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory: Pain [Internet]. abril de 2004 [citado 11 de mayo de 2018];108(3):248-57. Disponible en:

<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006396-200404000-00008>

71. Villoria J, Rodríguez M, Berro MJ, Stern A, Sánchez-Magro I. Psychometric Validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory for Its Use in Spanish. *J Pain Symptom Manage* [Internet]. julio de 2011 [citado 10 de mayo de 2018];42(1):134-46. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0885392411000212>
72. NPSI [Internet]. Disponible en: https://download.lww.com/wolterskluwer_vitalstream_com/PermaLink/SAP/A/SAP_00_00_2015_01_12_LAI_140738_SDC2.pdf
73. Bennett M. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs: Pain [Internet]. mayo de 2001 [citado 14 de mayo de 2018];92(1):147-57. Disponible en: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006396-200105000-00017>
74. Siddall PJ, Middleton JW. A proposed algorithm for the management of pain following spinal cord injury. *Spinal Cord* [Internet]. febrero de 2006 [citado 17 de abril de 2018];44(2):67-77. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/3101824>
75. Widerström-Noga EG, Turk DC. Types and effectiveness of treatments used by people with chronic pain associated with spinal cord injuries: influence of pain and psychosocial characteristics. *Spinal Cord* [Internet]. noviembre de 2003 [citado 17 de mayo de 2018];41(11):600-9. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/3101511>
76. Siddall PJ, Cousins MJ, Otte A, Griesing T, Chambers R, Murphy TK. Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury: A placebo-controlled trial. *Neurology* [Internet]. 28 de noviembre de 2006 [citado 18 de mayo de 2018];67(10):1792-800. Disponible en: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/01.wnl.0000244422.45278.ff>
77. Gajraj NM. Pregabalin for Pain Management. *Pain Pract* [Internet]. junio de 2005 [citado 17 de mayo de 2018];5(2):95-102. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1533-2500.2005.05205.x>
78. Moulin D, Clark A, Gilron I, Ware M, Watson C, Sessle B, et al. Pharmacological Management of Chronic Neuropathic Pain – Consensus Statement and Guidelines from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag* [Internet]. 2007 [citado 17 de mayo de 2018];12(1):13-21. Disponible en: <http://www.hindawi.com/journals/prm/2007/730785/abs/>
79. Finnerup NB, Sindrup SH, Bach FW, Johannesen IL, Jensen TS. Lamotrigine in spinal cord injury pain: a randomized controlled trial: *Pain* [Internet]. abril de 2002 [citado 17 de mayo de 2018];96(3):375-83. Disponible en: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006396-200204000-00020>
80. Norrbrink C, Lundeberg T. Tramadol in Neuropathic Pain After Spinal Cord Injury: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *Clin J Pain* [Internet]. marzo de 2009 [citado 28 de marzo de 2018];25(3):177-84. Disponible en: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00002508-200903000-00001>
81. Attal N, Guirimand F, Brasseur L, Gaude V, Chauvin M, Bouhassira D. Effects of IV morphine in central pain: A randomized placebo-controlled study. *Neurology* [Internet]. 26 de febrero de

- 2002 [citado 17 de mayo de 2018];58(4):554-63. Disponible en:
<http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.58.4.554>
82. Barrera-Chacon JM, Mendez-Suarez JL, Jáuregui-Abrisqueta ML, Palazon R, Barbara-Bataller E, García-Obrero I. Oxycodone improves pain control and quality of life in anticonvulsant-pretreated spinal cord-injured patients with neuropathic pain. *Spinal Cord* [Internet]. enero de 2011 [citado 17 de mayo de 2018];49(1):36-42. Disponible en:
<http://www.nature.com/articles/sc2010101>
 83. Siddall PJ, Molloy AR, Walker S, Mather LE, Rutkowski SB, Cousins MJ. The efficacy of intrathecal morphine and clonidine in the treatment of pain after spinal cord injury. *Anesth Analg*. diciembre de 2000;91(6):1493-8.
 84. Han Z-A, Song DH, Oh H-M, Chung ME. Botulinum toxin type A for neuropathic pain in patients with spinal cord injury: BTX for Neuropathic Pain. *Ann Neurol* [Internet]. abril de 2016 [citado 17 de mayo de 2018];79(4):569-78. Disponible en:
<http://doi.wiley.com/10.1002/ana.24605>
 85. Sandford P, Benes P. Use Of Capsaicin In The Treatment Of Radicular Pain In Spinal Cord Injury. *J Spinal Cord Med* [Internet]. enero de 2000 [citado 17 de mayo de 2018];23(4):238-43. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10790268.2000.11753532>
 86. Attal N, Mazaltarine G, Perrouin-Verbe B, Albert T. Chronic neuropathic pain management in spinal cord injury patients. What is the efficacy of pharmacological treatments with a general mode of administration? (oral, transdermal, intravenous). *Ann Phys Rehabil Med* [Internet]. marzo de 2009 [citado 28 de marzo de 2018];52(2):124-41. Disponible en:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1877065709000025>
 87. Brunoni AR, Nitsche MA, Bolognini N, Bikson M, Wagner T, Merabet L, et al. Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): Challenges and future directions. *Brain Stimulat* [Internet]. julio de 2012 [citado 19 de mayo de 2018];5(3):175-95. Disponible en:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1935861X1100026X>
 88. Costa TL, Boggio PS, Ventura DF. Transcranial direct current stimulation: From basic research on psychological processes to rehabilitation. *Temas Em Psicol* [Internet]. 2014 [citado 19 de mayo de 2018];22(3):555-63. Disponible en:
<http://pepsic.bvsalud.org/pdf/tp/v22n3/v22n3a03.pdf>
 89. Ngernyam N, Jensen MP, Arayawichanon P, Auvichayapat N, Tiamkao S, Janjarasjitt S, et al. The effects of transcranial direct current stimulation in patients with neuropathic pain from spinal cord injury. *Clin Neurophysiol* [Internet]. febrero de 2015 [citado 28 de abril de 2018];126(2):382-90. Disponible en:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1388245714003150>
 90. Yoon EJ, Kim YK, Kim H-R, Kim SE, Lee Y, Shin HI. Transcranial Direct Current Stimulation to Lessen Neuropathic Pain After Spinal Cord Injury: A Mechanistic PET Study. *Neurorehabil Neural Repair* [Internet]. marzo de 2014 [citado 23 de marzo de 2018];28(3):250-9. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1545968313507632>
 91. Fregni F, Boggio PS, Lima MC, Ferreira MJL, Wagner T, Rigonatti SP, et al. A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury: Pain [Internet]. mayo de 2006 [citado 17 de abril de 2018];122(1):197-209. Disponible en:

<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006396-200605000-00029>

92. Capel ID, Dorrell HM, Spencer EP, Davis MWL. The amelioration of the suffering associated with spinal cord injury with subperception transcranial electrical stimulation. *Spinal Cord* [Internet]. febrero de 2003 [citado 17 de mayo de 2018];41(2):109-17. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/3101401>
93. Lefaucheur J-P, Drouot X, Keravel Y, Nguyen J-P. Pain relief induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of precentral cortex: *Neuroreport* [Internet]. septiembre de 2001 [citado 17 de mayo de 2018];12(13):2963-5. Disponible en: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00001756-200109170-00041>
94. Lefaucheur J-P. Neurogenic pain relief by repetitive transcranial magnetic cortical stimulation depends on the origin and the site of pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 1 de abril de 2004 [citado 17 de mayo de 2018];75(4):612-6. Disponible en: <http://jnnp.bmj.com/cgi/doi/10.1136/jnnp.2003.022236>
95. Jetté F, Côté I, Meziane HB, Mercier C. Effect of Single-Session Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Applied Over the Hand Versus Leg Motor Area on Pain After Spinal Cord Injury. *Neurorehabil Neural Repair* [Internet]. septiembre de 2013 [citado 17 de mayo de 2018];27(7):636-43. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1545968313484810>
96. Defrin R, Grunhaus L, Zamir D, Zeilig G. The Effect of a Series of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulations of the Motor Cortex on Central Pain After Spinal Cord Injury. *Arch Phys Med Rehabil* [Internet]. diciembre de 2007 [citado 17 de mayo de 2018];88(12):1574-80. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003999307014529>
97. SCIRE Community Team. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS) [Internet]. 2017. Disponible en: <https://scireproject.com/community/wp-content/uploads/SCIRE-Com-TENS-Download-2.pdf>
98. Cheing GL, Hui-Chan CW. Transcutaneous electrical nerve stimulation: nonparallel antinociceptive effects on chronic clinical pain and acute experimental pain. *Arch Phys Med Rehabil*. 1999;80(3):305-12.
99. Johnson MI. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS). En: John Wiley & Sons, Ltd, editor. *eLS* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2012 [citado 19 de mayo de 2018]. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/9780470015902.a0024044>
100. Johnson M. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation: Mechanisms, Clinical Application and Evidence. *Rev Pain* [Internet]. agosto de 2007 [citado 28 de abril de 2018];1(1):7-11. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/204946370700100103>
101. Vance CG, Dailey DL, Rakel BA, Sluka KA. Using TENS for pain control: the state of the evidence. *Pain Manag* [Internet]. mayo de 2014 [citado 10 de mayo de 2018];4(3):197-209. Disponible en: <http://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/pmt.14.13>
102. Norrbrink C. Transcutaneous electrical nerve stimulation for treatment of spinal cord injury neuropathic pain. :9.

103. Livshits A, Rappaport Z, Livshits V, Gepstein R. Surgical treatment of painful spasticity after spinal cord injury. *Spinal Cord* [Internet]. abril de 2002 [citado 17 de mayo de 2018];40(4):161-6. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/3101236>
104. Robert R, Perrouin-Verbe B, Albert T, Bussel B, Hamel O. Chronic neuropathic pain in spinal cord injured patients: What is the effectiveness of surgical treatments excluding central neurostimulations? *Ann Phys Rehabil Med* [Internet]. marzo de 2009 [citado 28 de marzo de 2018];52(2):194-202. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1877065709000062>
105. Ginis KAM, Latimer AE, McKechnie K, Ditor DS, McCartney N, Hicks AL, et al. Using exercise to enhance subjective well-being among people with spinal cord injury: The mediating influences of stress and pain. *Rehabil Psychol* [Internet]. 2003 [citado 17 de mayo de 2018];48(3):157-64. Disponible en: <http://doi.apa.org/getdoi.cfm?doi=10.1037/0090-5550.48.3.157>
106. Norrbrink Budh C, Lundeberg T. Non-pharmacological pain-relieving therapies in individuals with spinal cord injury: a patient perspective. *Complement Ther Med* [Internet]. diciembre de 2004 [citado 17 de mayo de 2018];12(4):189-97. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0965229904001116>
107. Norrbrink C, Lundeberg T. Acupuncture and massage therapy for neuropathic pain following spinal cord injury: an exploratory study. *Acupunct Med* [Internet]. 1 de junio de 2011 [citado 17 de mayo de 2018];29(2):108-15. Disponible en: <http://aim.bmj.com/cgi/doi/10.1136/aim.2010.003269>
108. Jensen MP, Gertz KJ, Kupper AE, Braden AL, Howe JD, Hakimian S, et al. Steps Toward Developing an EEG Biofeedback Treatment for Chronic Pain. *Appl Psychophysiol Biofeedback* [Internet]. junio de 2013 [citado 17 de mayo de 2018];38(2):101-8. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s10484-013-9214-9>
109. Norrbrink Budh C, Kowalski J, Lundeberg T. A comprehensive pain management programme comprising educational, cognitive, and behavioural interventions for neuropathic pain following spinal cord injury. *J Rehabil Med* [Internet]. 1 de mayo de 2006 [citado 17 de mayo de 2018];38(3):172-80. Disponible en: <https://medicaljournals.se/jrm/content/abstract/10.1080/16501970500476258>
110. Dyson-Hudson TA, Shiflett SC, Kirshblum SC, Bowen JE, Druin EL. Acupuncture and trager psychophysical integration in the treatment of wheelchair user's shoulder pain in individuals with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* [Internet]. agosto de 2001 [citado 17 de mayo de 2018];82(8):1038-46. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003999301405727>
111. Rapson LM, Wells N, Pepper J, Majid N, Boon H. Acupuncture As A Promising Treatment For Below-Level Central Neuropathic Pain: A Retrospective Study. *J Spinal Cord Med* [Internet]. marzo de 2003 [citado 17 de mayo de 2018];26(1):21-6. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10790268.2003.11753655>
112. Arienti C, Daccò S, Piccolo I, Redaelli T. Osteopathic manipulative treatment is effective on pain control associated to spinal cord injury. *Spinal Cord* [Internet]. abril de 2011 [citado 17 de mayo de 2018];49(4):515-9. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/sc2010170>

113. Jensen MP. Hypnosis for chronic pain management: A new hope: Pain [Internet]. diciembre de 2009 [citado 17 de mayo de 2018];146(3):235-7. Disponible en: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006396-200912050-00006>
114. Jensen MP, Barber J, Williams-Avery RM, Flores L, Brown MZ. The effect of hypnotic suggestion on spinal cord injury pain. J Back Musculoskelet Rehabil [Internet]. 1 de marzo de 2000 [citado 17 de mayo de 2018];14(1-2):3-10. Disponible en: <http://www.medra.org/servlet/aliasResolver?alias=iospress&doi=10.3233/BMR-2000-141-202>
115. Cortese AM, Nowicky A, de Heredia LL, Belci M. Effects of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) on Chronic Pain in Spinal Cord Injured Patients. Spine Res [Internet]. 2017 [citado 28 de abril de 2018];03(01). Disponible en: <http://spine.imedpub.com/effectsof-transcranial-direct-current-stimulation-tDCS-on-chronic-pain-in-spinal-cord-injured-patients.php?aid=14974>
116. Ngernyam N, Jensen MP. Transcranial Direct Current Stimulation in Neuropathic Pain. J Pain Relief [Internet]. 2014 [citado 16 de abril de 2018];s3. Disponible en: <https://www.omicsonline.org/open-access/transcranial-direct-current-stimulation-in-neuropathic-pain-2167-0846.S3-001.php?aid=26716>
117. Celik EC, Erhan B, Gunduz B, Lakse E. The effect of low-frequency TENS in the treatment of neuropathic pain in patients with spinal cord injury. Spinal Cord [Internet]. abril de 2013 [citado 28 de abril de 2018];51(4):334-7. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/sc2012159>
118. Hachen HJ. Psychological, neurophysiological and therapeutic aspects of chronic pain: preliminary results with transcutaneous electrical stimulation. 1977;15.
119. Davis R. Transcutaneous Nerve Stimulation for Treatment of Pain in Spinal Cord Injured Patients. :4.
120. Boldt I, Eriks-Hoogland I, Brinkhof MW, de Bie R, Joggi D, von Elm E. Non-pharmacological interventions for chronic pain in people with spinal cord injury. Cochrane Injuries Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 28 de noviembre de 2014 [citado 28 de abril de 2018]; Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009177.pub2>
121. Plow EB, Pascual-Leone A, Machado A. Brain Stimulation in the Treatment of Chronic Neuropathic and Non-Cancerous Pain. J Pain [Internet]. mayo de 2012 [citado 11 de mayo de 2018];13(5):411-24. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1526590012004798>
122. Wrigley PJ, Gustin SM, McIndoe LN, Chakiath RJ, Henderson LA, Siddall PJ. Longstanding neuropathic pain after spinal cord injury is refractory to transcranial direct current stimulation: A randomized controlled trial: Pain [Internet]. octubre de 2013 [citado 23 de marzo de 2018];154(10):2178-84. Disponible en: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006396-201310000-00036>
123. Bi X, Lv H, Chen B-L, Li X, Wang X-Q. Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation on pain in patients with spinal cord injury: a randomized controlled trial. J Phys Ther Sci

- [Internet]. 2015 [citado 28 de abril de 2018];27(1):23-5. Disponible en:
https://www.jstage.jst.go.jp/article/jpts/27/1/27_jpts-2014-224/_article
124. Boggio PS, Amancio EJ, Correa CF, Cecilio S, Valasek C, Bajwa Z, et al. Transcranial DC Stimulation Coupled With TENS for the Treatment of Chronic Pain: A Preliminary Study. *Clin J Pain* [Internet]. octubre de 2009 [citado 28 de abril de 2018];25(8):691-5. Disponible en:
<https://insights.ovid.com/crossref?an=00002508-200910000-00005>
 125. Schabrun S, Chipchase L, Jones E, Hodges P. P 258. Anodal tDCS and TENS for the treatment of chronic low back pain. *Clin Neurophysiol* [Internet]. octubre de 2013 [citado 28 de abril de 2018];124(10):e186. Disponible en:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1388245713006342>
 126. Raimundo R. Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) comparada à Estimulação Elétrica Nervosa Transcutânea (TENS) na produção de serotonina plasmática. *En Even3*; 2018 [citado 28 de abril de 2018]. Disponible en:
<https://www.even3.com.br/anais/cobecseb/78874>
 127. Hazime FA, Baptista AF, de Freitas DG, Monteiro RL, Maretto RL, Hasue RH, et al. Treating low back pain with combined cerebral and peripheral electrical stimulation: A randomized, double-blind, factorial clinical trial. *Eur J Pain* [Internet]. agosto de 2017 [citado 28 de abril de 2018];21(7):1132-43. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/ejp.1037>
 128. de Souza Raimundo AK, de Sousa LA, Silveira RF, Cerqueira MCD, Rodrigues J, de Deus Dini P. Dosagem de serotonina sistêmica após aplicação da eletroestimulação nervosa transcutânea (TENS). *Fisioter Em Mov*. 2017;22(3).
 129. Roberts TT, Leonard GR, Cepela DJ. Classifications In Brief: American Spinal Injury Association (ASIA) Impairment Scale. *Clin Orthop Relat Res* [Internet]. mayo de 2017 [citado 12 de mayo de 2018];475(5):1499-504. Disponible en:
<http://link.springer.com/10.1007/s11999-016-5133-4>
 130. Kirshblum SC, Burns SP, Biering-Sorensen F, Donovan W, Graves DE, Jha A, et al. International standards for neurological classification of spinal cord injury (Revised 2011). *J Spinal Cord Med* [Internet]. noviembre de 2011 [citado 12 de mayo de 2018];34(6):535-46. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1179/204577211X13207446293695>
 131. Dworkin RH, Turk DC, Farrar JT, Haythornthwaite JA, Jensen MP, Katz NP, et al. Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMEDIATE recommendations: Pain [Internet]. enero de 2005 [citado 11 de mayo de 2018];113(1):9-19. Disponible en:
<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006396-200501000-00005>
 132. Bryce TN, Budh CN, Felix ER, Finnerup NB, Kennedy P, Richards JS, et al. Report of the National Institute on Disability and Rehabilitation Research Spinal Cord Injury Measures Meeting. 2007;30(5):20.
 133. Farrar JT, Young JP, LaMoreaux L, Werth JL, Poole MR. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale: Pain [Internet]. noviembre de 2001 [citado 11 de mayo de 2018];94(2):149-58. Disponible en:
<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006396-200111000-00006>

134. Malouf J, Baños J-E. La evaluación clínica del dolor. :8.
135. Serrano-Atero MS, Caballero J, Cañas A, García-Saura PL, Serrano-Álvarez C, Prieto J. Pain assessment (I). *Rev Soc Esp Dolor*. 2002;9(2):94-108.
136. de Andrés Ares J, Cruces Prado LM, Canos Verdecho MA, Penide Villanueva L, del Valle Hoyos M, Herdman M, et al. Validation of the Short Form of the Brief Pain Inventory (BPI-SF) in Spanish Patients with Non-Cancer-Related Pain. *Pain Pract* [Internet]. abril de 2014 [citado 10 de mayo de 2018];n/a-n/a. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/papr.12219>
137. Wyrwich KW, Kawata AK, Thompson C, Holmstrom S, Stoker M, Wiklund I. Validation of the Self-Assessment of Treatment Questionnaire among Patients with Postherpetic Neuralgia. *Pain Res Treat* [Internet]. 2012 [citado 11 de mayo de 2018];2012:1-15. Disponible en: <http://www.hindawi.com/journals/prt/2012/621619/>
138. Ferguson L, Scheman J. Patient global impression of change scores within the context of a chronic pain rehabilitation program. *J Pain* [Internet]. abril de 2009 [citado 11 de mayo de 2018];10(4):S73. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1526590009002697>
139. Allen EN, Chandler CI, Mandimika N, Leisegang C, Barnes K. Eliciting adverse effects data from participants in clinical trials. *Cochrane Methodology Review Group*, editor. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 16 de enero de 2018 [citado 11 de mayo de 2018]; Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.MR000039.pub2>
140. Hartrick CT, Kovan JP, Shapiro S. The Numeric Rating Scale for Clinical Pain Measurement: A Ratio Measure? *Pain Pract* [Internet]. diciembre de 2003 [citado 11 de mayo de 2018];3(4):310-6. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1530-7085.2003.03034.x>
141. Boggio PS, Rigonatti SP, Ribeiro RB, Myczkowski ML, Nitsche MA, Pascual-Leone A, et al. A randomized, double-blind clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of major depression. *Int J Neuropsychopharmacol* [Internet]. marzo de 2008 [citado 28 de abril de 2018];11(2):249-54. Disponible en: <https://academic.oup.com/ijnp/article-lookup/doi/10.1017/S1461145707007833>
142. Gandiga PC, Hummel FC, Cohen LG. Transcranial DC stimulation (tDCS): A tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clin Neurophysiol* [Internet]. abril de 2006 [citado 28 de abril de 2018];117(4):845-50. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1388245705005079>
143. TENS Trial to Prevent Neuropathic Pain in SCI - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [citado 14 de mayo de 2018]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03267810>
144. American Spinal Injury Association - The premier North American organization in the field of Spinal Cord Injury Care, Education, and Research [Internet]. American Spinal Injury Association. [citado 22 de mayo de 2018]. Disponible en: <http://asia-spinalinjury.org/>
145. Cruccu G, Truini A. Tools for Assessing Neuropathic Pain. *PLoS Med* [Internet]. 7 de abril de 2009 [citado 19 de mayo de 2018];6(4):e1000045. Disponible en: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.1000045>
146. Clinica del Dolor H. El Pilar [Internet]. Disponible en: http://www.clinicadolorpilar.com/images/avaluacio_del_dolor.pdf

147. PGIC [Internet]. Disponible en:
http://www.atencionprimaria.imib.es/docmanager/Instrumentos_de_medida.pdf

Anexo B. Esquema de la International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury (ISCSCI) of the American Spinal Injury Association para clasificación neurológica de la LM. (Extraído de asia-spinalinjury.org (144))

ASIA INTERNATIONAL STANDARDS FOR NEUROLOGICAL CLASSIFICATION OF SPINAL CORD INJURY (ISCSCI) **ISCS**

Patient Name _____ Date/Time of Exam _____
 Examiner Name _____ Signature _____

RIGHT

MOTOR KEY MUSCLES

NER (Upper Extremity Right)

Elbow flexors C5
 Wrist extensors C6
 Elbow extensors C7
 Finger flexors C8
 Finger abductors (little finger) T1

NER (Lower Extremity Right)

Hip flexors L2
 Knee extensors L3
 Ankle dorsiflexors L4
 Long toe extensors L5
 Ankle plantar flexors S1

(VAC) Voluntary Anal Contraction (Yes/No)

RIGHT TOTALS (MAXIMUM) (50) (56) (56)

MOTOR SUBSCORES
 UER + UEL = **UEMS TOTAL** (50)
 LER + LEL = **LEMS TOTAL** (50)

● Key Sensory Points

SENSORY KEY SENSORY POINTS
 Light Touch (LTR) Pin Prick (PPR)

T2
T3
T4
T5
T6
T7
T8
T9
T10
T11
T12
L1

SENSORY SUBSCORES
 LTR + LTL = **LT TOTAL** (56)
 PPR + PPL = **PP TOTAL** (56)

LEFT

MOTOR KEY MUSCLES

UEL (Upper Extremity Left)

Elbow flexors C5
 Wrist extensors C6
 Elbow extensors C7
 Finger flexors C8
 Finger abductors (little finger) T1

MOTOR (SCORING ON REVERSE SIDE)

0 = total paralysis
 1 = palpable or visible contraction
 2 = active movement, gravity eliminated
 3 = active movement, against gravity
 4 = active movement, against some resistance
 5 = active movement, against full resistance
 5* = normal corrected for pain/disease
 NT = not testable

SENSORY (SCORING ON REVERSE SIDE)

0 = absent
 1 = altered
 2 = normal
 NT = not testable

LER (Lower Extremity Left)

Hip flexors L2
 Knee extensors L3
 Ankle dorsiflexors L4
 Long toe extensors L5
 Ankle plantar flexors S1

(DAP) Deep Anal Pressure (Yes/No)

LEFT TOTALS (MAXIMUM) (50) (56) (56)

MOTOR SUBSCORES
 UEL + UEL = **UEMS TOTAL** (50)
 LER + LEL = **LEMS TOTAL** (50)

NEUROLOGICAL LEVELS
 Steps 1-3 for classification as an overview

1. SENSORY R L

2. MOTOR R L

3. NEUROLOGICAL LEVEL OF INJURY (NLI)

4. COMPLETE OR INCOMPLETE?
 Incomplete = Any sensory or motor function in S4-5

5. ASIA IMPAIRMENT SCALE (AIS)

ZONE OF PARTIAL PRESERVATION
 (In complete lesions only)
 Must include level with any preservation

SENSORY R L

MOTOR R L

Muscle Function Grading

- 0 = total paralysis
- 1 = palpable or visible contraction
- 2 = active movement, full range of motion (ROM) with gravity eliminated
- 3 = active movement, full ROM against gravity
- 4 = active movement, full ROM against gravity and moderate resistance in a muscle specific position
- 5 = (normal) active movement, full ROM against gravity and full resistance in a functional muscle position expected from an otherwise unimpaired person
- 5* = (normal) active movement, full ROM against gravity and sufficient resistance to be considered normal if identified inhibiting factors (i.e. pain, disease) were not present
- NT = not testable (i.e. due to immobilization, severe pain such that the patient cannot be graded, amputation of limb, or contracture of > 50% of the normal ROM)

Sensory Grading

- 0 = Absent
- 1 = Altered, either decreased/impaired sensation or hypersensitivity
- 2 = Normal
- NT = Not testable

When to Test Non-Key Muscles:

In a patient with an apparent AIS B classification, non-key muscle functions more than 3 levels below the motor level on each side should be tested to most accurately classify the injury (differentiate between AIS B and C).

Movement	Root level
Shoulder: Flexion, extension, abduction, adduction, internal and external rotation	C5
Elbow: Supination	
Elbow: Pronation	C6
Wrist: Flexion	
Finger: Flexion at proximal joint, extension	C7
Thumb: Flexion, extension and abduction in plane of thumb	
Finger: Flexion at MCP joint	C8
Thumb: Opposition, adduction and abduction perpendicular to palm	
Finger: Abduction of the index finger	T1
Hip: Abduction	L2
Hip: External rotation	L3
Hip: Extension, abduction, internal rotation	L4
Knee: Flexion	
Ankle: Inversion and eversion	
Toe: MP and IP extension	
Hallux and Toe: DIP and PIP flexion and abduction	L5
Hallux: Adduction	S1

ASIA Impairment Scale (AIS)

- A = Complete.** No sensory or motor function is preserved in the sacral segments S4-5.
- B = Sensory Incomplete.** Sensory but not motor function is preserved below the neurological level and includes the sacral segments S4-5 (light touch or pin prick at S4-5 or deep anal pressure) AND no motor function is preserved more than three levels below the motor level on either side of the body.
- C = Motor Incomplete.** Motor function is preserved at the most caudal sacral segments for voluntary anal contraction (VAC) OR the patient meets the criteria for sensory incomplete status (sensory function preserved at the most caudal sacral segments (S4-5) by LT, PP or DAP), and has some sparing of motor function more than three levels below the ipsilateral motor level on either side of the body.
 (This includes key or non-key muscle functions to determine motor incomplete status.) For AIS C – less than half of key muscle functions below the single NLI have a muscle grade ≥ 3.
- D = Motor Incomplete.** Motor incomplete status as defined above, with at least half (half or more) of key muscle functions below the single NLI having a muscle grade ≥ 3.
- E = Normal.** If sensation and motor function as tested with the ISCSCI are graded as normal in all segments, and the patient had prior deficits, then the AIS grade is E. Someone without an initial SCI does not receive an AIS grade.

Using ND: To document the sensory, motor and NLI levels, the ASIA Impairment Scale grade, and/or the zone of partial preservation (ZPP) when they are unable to be determined based on the examination results.

Steps in Classification

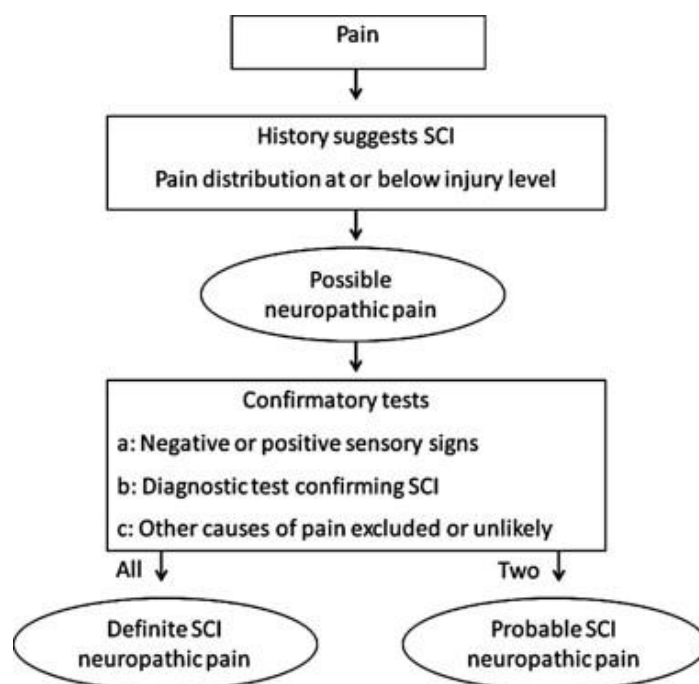
The following order is recommended for determining the classification of individuals with SCI.

1. Determine sensory levels for right and left sides.
 The sensory level is the most caudal, intact dermatome for both pin prick and light touch sensation.
2. Determine motor levels for right and left sides.
 Defined by the lowest key muscle function that has a grade of at least 3 (on supine testing), providing the key muscle functions represented by segments above that level are judged to be intact (graded as a 5).
 Note: in regions where there is no myotome to test, the motor level is presumed to be the same as the sensory level, if testable motor function above that level is also normal.
3. Determine the neurological level of injury (NLI)
 This refers to the most caudal segment of the cord with intact sensation and antigravity (3 or more) muscle function strength, provided that there is normal (intact) sensory and motor function rostrally respectively.
 The NLI is the most cephalad of the sensory and motor levels determined in steps 1 and 2.
4. Determine whether the injury is Complete or Incomplete.
 (i.e. absence or presence of sacral sparing)
 If voluntary anal contraction = No AND all S4-5 sensory scores = 0 AND deep anal pressure = No, then injury is Complete.
 Otherwise, injury is Incomplete.
5. Determine ASIA Impairment Scale (AIS) Grade:
 Is injury Complete? IF YES, AIS=A and can record ZPP (lowest dermatome or myotome on each side with some preservation)
 NO
 Is injury Motor Complete? IF YES, AIS=B
 NO (No-voluntary anal contraction OR motor function more than three levels below the motor level on a given side, if the patient has sensory incomplete classification)
 Are at least half (half or more) of the key muscles below the neurological level of injury graded 3 or better?
 NO → AIS=C
 YES → AIS=D

If sensation and motor function is normal in all segments, AIS=E
 Note: AIS E is used in follow-up testing when an individual with a documented SCI has recovered normal function. If at initial testing no deficits are found, the individual is neurologically intact, the ASIA Impairment Scale does not apply.



Anexo C. Representación esquemática del algoritmo de tratamiento del DN en la LM. (Extraído de Finnerup et al. (32))



Anexo D. Resumen de la utilidad de cuestionarios y escalas de DN de acuerdo a signos y síntomas. (Extraído de Cruccu et al. (145))

Questionnaires	ID Pain	NPQ	PainDETECT	LANSS	DN4	StEP
Symptoms reported						
Ongoing pain						-
Pricking, tingling pins, needles (any dysesthesia)	+	+	+	+	+	+
Electric shocks or shooting	+	+	+	+	+	
Hot or burning	+	+	+	+	+	-
Numbness	+	+	+		+	
Pain evoked by light touching	+	+	+	+		
Painful cold or freezing pain		+			+	-
Pain evoked by mild pressure			+			
Pain evoked by heat or cold			+			
Pain evoked by changes in weather		+				
Pain limited to joints	-					
Itching					+	
Temporal patterns or temporal summation			+			-
Radiation of pain			+			
Autonomic changes	+					
Physical examination						
Abnormal response to cold temperature (decrease or allodynia)						+
Hyperalgesia						+
Abnormal response to blunt pressure (decreased or evoked pain)						+
Decreased response to vibration						+
Brush allodynia				+	+	-
Raised soft touch threshold					+	-
Raised pinprick threshold				+	+	+
Straight-leg-raising test						+
Skin changes						-

Anexo G. Escalas Numérica, Categórica y Analógica para el Dolor. (Extraído de (67))

LA ESCALA NUMÉRICA (EN):

Escala numerada del 1-10, donde 0 es la ausencia y 10 la mayor intensidad, el paciente selecciona el número que mejor evalúa la intensidad del síntoma. Es el más sencillo y el más usado.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sin dolor										Máximo dolor

LA ESCALA CATEGÓRICA (EC):

Se utiliza si el paciente no es capaz de cuantificar los síntomas con las otras escalas; expresa la intensidad de síntomas en categorías, lo que resulta más sencillo. Se establece una asociación entre categorías y un equivalente numérico

0	4	6	10
Nada	Poco	Bastante	mucho

ESCALA VISUAL ANALÓGICA DE INTENSIDAD:

Consiste en una línea horizontal de 10cm, en el extremo izquierdo está la ausencia de dolor y en el derecho el mayor dolor imaginable.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nada										Insoportable

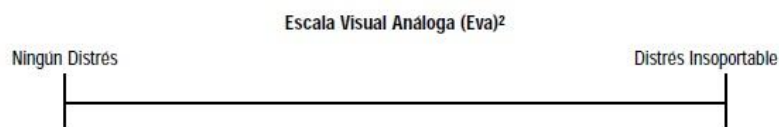
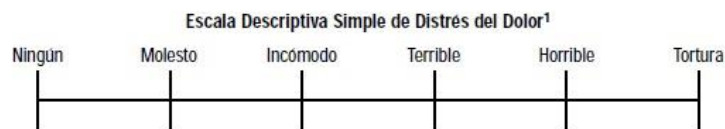
ESCALA VISUAL ANALÓGICA DE MEJORA:

Consiste en la misma línea, en el extremo izquierdo se refleja la no mejora y en el derecho la mejora total

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No mejora										mejora

Anexo H. Escala de Distrés del Dolor. (Extraído de (146))

Escalas de Distrés del Dolor (Pain Distress Scales)

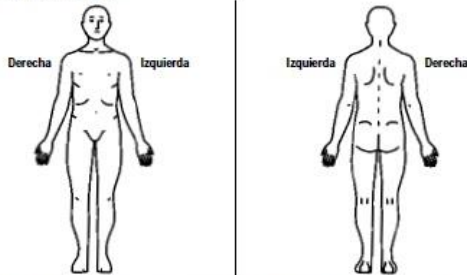


Anexo I. Cuestionario breve para la evaluación del dolor. Brief Pain Inventory. (Extraído de (146))

Cuestionario Breve para la Evaluación del Dolor

Fecha: ____/____/____ Hora: ____
 Apellido: _____ Nombre: _____

- Todos hemos tenido dolor alguna vez en nuestra vida (por ejemplo, dolor de cabeza, contusiones, dolores de dientes). ¿En la actualidad, ha sentido un dolor distinto a estos dolores comunes?
 1. Si 2. No
- Indique en el dibujo, con un lápiz, donde siente el dolor. Indique con una "X" la parte del cuerpo en la cual el dolor es más grave.



- Clasifique su dolor haciendo un círculo alrededor del número que mejor describe la intensidad **máxima** de dolor sentido en las últimas 24 horas.
 0 Ningún Dolor 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 El Peor Dolor Imaginable
- Clasifique su dolor haciendo un círculo alrededor del número que mejor describe la intensidad **mínima** de dolor sentido en las últimas 24 horas.
 0 Ningún Dolor 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 El Peor Dolor Imaginable
- Clasifique su dolor haciendo un círculo alrededor del número que mejor describe la intensidad **media** de dolor sentido en las últimas 24 horas.
 0 Ningún Dolor 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 El Peor Dolor Imaginable

- Clasifique su dolor haciendo un círculo alrededor del número que mejor describe la intensidad de su dolor **actual**.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ningún Dolor										El Peor Dolor Imaginable

- ¿Qué tratamiento o medicamento recibe para su dolor? _____

- ¿En las últimas 24 horas, cuánto **alivio** ha sentido con el tratamiento o con el medicamento? Indique con un círculo el porcentaje que mejor se adapta a su alivio.

0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%
Ningún Alivio										Alivio Total

- Haga un círculo alrededor del número que mejor describe la manera en que el **dolor ha interferido**, durante las últimas 24 horas, con su:
 - Actividad en general
 - Estado de ánimo
 - Capacidad de caminar
 - Trabajo normal (ya sea en casa o afuera)
 - Relaciones con otras personas
 - Suño
 - Capacidad de diversión

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No Interfiere										Interfiere por Completo

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No Interfiere										Interfiere por Completo

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No Interfiere										Interfiere por Completo

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No Interfiere										Interfiere por Completo

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No Interfiere										Interfiere por Completo

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No Interfiere										Interfiere por Completo

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No Interfiere										Interfiere por Completo

Anexo J. Cuestionario McGill para DN. (Extraído de (67))

EL DOLOR NEUROPÁTICO. CUESTIONARIO DE DOLOR DE McGUILL-VERSION CORTA

El Cuestionario del dolor de McGill evalúa aspectos cuantitativos y cualitativos del dolor, como son localización, cualidad, propiedades temporales e intensidad.

A- DESCRIBA SU DOLOR EN LOS ÚLTIMOS 7 DÍAS (MARQUE SÓLO UNO)				
	Ninguno (0)	Leve (1)	Moderado(2)	Severo (3)
1.Pulsante	0	1	2	3
2.Punzante	0	1	2	3
3.Lancinante	0	1	2	3
4.Lacerante	0	1	2	3
5.Tipo cólico	0	1	2	3
6.Tirante	0	1	2	3
7.Caliente/quemante	0	1	2	3
8.Aguijoneante	0	1	2	3
9.Pesadez	0	1	2	3
10.Sensibilidad	0	1	2	3
11.Sensación de resquebrajamiento	0	1	2	3
12.Extenuante	0	1	2	3
13.Enfermante	0	1	2	3
14.Atemorizante	0	1	2	3
15.Cruel	0	1	2	3

B- MIDA SU DOLOR DURANTE LOS ÚLTIMOS 7 DÍAS	
La siguiente línea representa el dolor, con una intensidad que va aumentando desde "ausencia de dolor", hasta el "peor dolor posible". Coloque una marca sobre la línea horizontal en donde mejor describa el dolor sufrido en los últimos 7 días	
-----	-----
No dolor	El peor dolor

C- INTENSIDAD ACTUAL DEL DOLOR	
Sin dolor	0
Leve	1
Incómodo	2
Estresante	3
Horrible	4
Insoportable	5

Anexo K. LANSS Scale por neuropathic pain. (Extraído de Bennett et al. (73))

THE LANSS PAIN SCALE
Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs

NAME _____ DATE _____

This pain scale can help to determine whether the nerves that are carrying your pain signals are working normally or not. It is important to find this out in case different treatments are needed to control your pain.

A. PAIN QUESTIONNAIRE

- Think about how your pain has felt over the last week.
- Please say whether any of the descriptions match your pain exactly.

1) Does your pain feel like strange, unpleasant sensations in your skin? Words like pricking, tingling, pins and needles might describe these sensations.

- a) NO - My pain doesn't really feel like this..... (0)
- b) YES - I get these sensations quite a lot..... (5)

2) Does your pain make the skin in the painful area look different from normal? Words like mottled or looking more red or pink might describe the appearance.

- a) NO - My pain doesn't affect the colour of my skin..... (0)
- b) YES - I've noticed that the pain does make my skin look different from normal (5)

3) Does your pain make the affected skin abnormally sensitive to touch? Getting unpleasant sensations when lightly stroking the skin, or getting pain when wearing tight clothes might describe the abnormal sensitivity.

- a) NO - My pain doesn't make my skin abnormally sensitive in that area..... (0)
- b) YES - My skin seems abnormally sensitive to touch in that area..... (3)

4) Does your pain come on suddenly and in bursts for no apparent reason when you're still. Words like electric shocks, jumping and bursting describe these sensations.

- a) NO - My pain doesn't really feel like this (0)
- b) YES - I get these sensations quite a lot (2)

5) Does your pain feel as if the skin temperature in the painful area has changed abnormally? Words like hot and burning describe these sensations

- a) NO - I don't really get these sensations..... (0)
- b) YES - I get these sensations quite a lot (1)

SENSORY TESTING

Sensitivity can be examined by comparing the painful area with a contralateral or non-painful area for the presence of allodynia and an altered pin-prick threshold.

ALLODYNIA

Examine the response to lightly stroking cotton wool across the non-painful area and on the painful area. If normal sensations are experienced in the non-painful site, but in or unpleasant sensations (tingling, nausea) are experienced in the painful area when stroking, allodynia is present.

- a) NO, normal sensation in both areas (0)
- b) YES, allodynia in painful area only (5)

ALTERED PIN-PRICK THRESHOLD

Determine the pin-prick threshold by comparing the response to a 23 gauge (blue) needle mounted inside a 2 ml syringe barrel placed gently on to the skin in a non-painful and then painful areas.

If a sharp pin prick is felt in the non-painful area, but a different sensation is perceived in the painful area e.g. none / blunt only (raised PPT) or a very painful sensation (lowered PPT), an altered PPT is present.

If a pinprick is not felt in either area, mount the syringe onto the needle to increase the weight and repeat.

- a) NO, equal sensation in both areas (0)
- b) YES, altered PPT in painful area (3)

RING:

Values in parentheses for sensory description and examination findings to obtain overall

AL SCORE (maximum 24)

Score < 12, neuropathic mechanisms are **unlikely** to be contribution to the patient's pain

Score ≥ 12, neuropathic mechanisms are **likely** to be contributing to the patient's pain

Anexo M. Escala de Impresión de Mejoría Global del Paciente. (Extraída de (147))

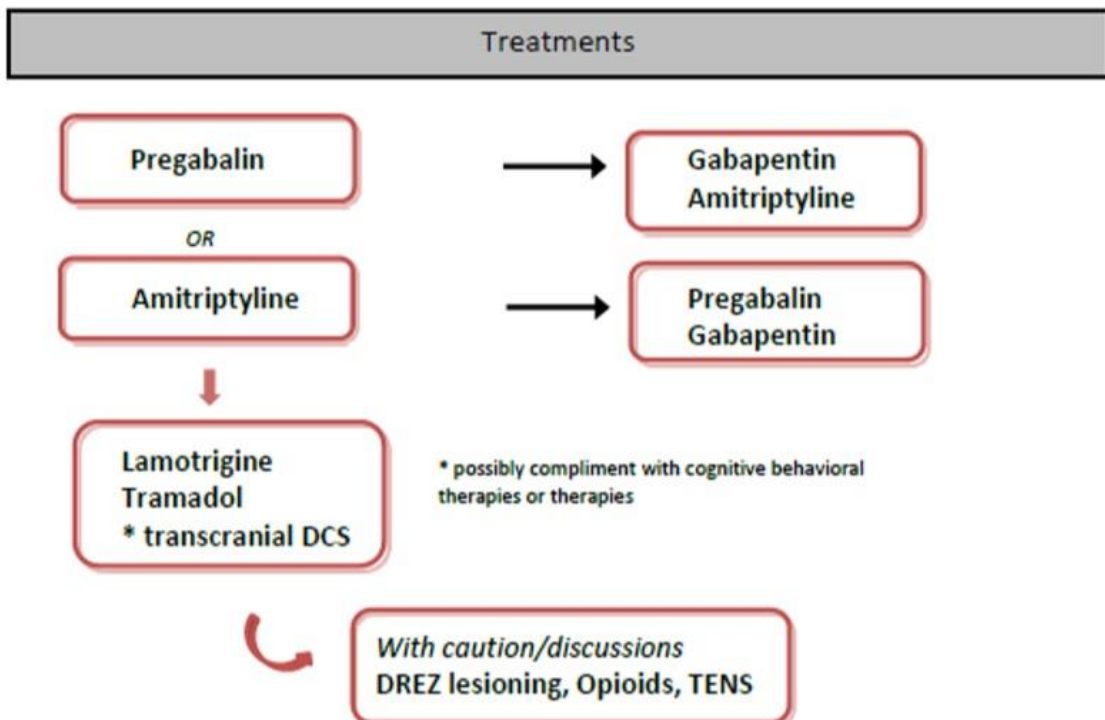
Escala de Impresión de Mejoría Global del
Paciente (PGI-I)
Patient Global Impression of Improvement

El PGI-I consiste en una sola pregunta que solicita al paciente que clasifique el alivio obtenido con el tratamiento que sigue según una escala de Likert de siete puntos:	
Muchísimo mejor	1
Mucho mejor	2
Un poco mejor	3
Ningún cambio	4
Un poco peor	5
Mucho peor	6
Muchísimo peor	7

Anexo N. Tabla resumen de niveles de líneas de tratamiento farmacológico y no farmacológico para el dolor neuropático secundario a una lesión medular. (Extraído de Siddall et al. (74))

1era Línea de tratamiento	
Lidocaína EV (Casos agudos) Gabapentina (Casos Crónicos)	
2nda Línea de tratamiento	
Amitriptilina Tramadol	
3era Línea de tratamiento	
Pregabalina (pre-publicación ECA) Opioides ISRS/ISRSNA Topiramato Dronabinol Acupuntura Ketamina EV Propofol EV Morfina EV Baclofeno intratecal	Morfina + Clonidina intratecal Lidocaína subaracnoidea TENS Estimulación eléctrica medular Estimulación cerebral profunda Estimulación transcraneal de la corteza motora Estimulación epidural de la corteza motora DREZ Cordotomía

Anexo L. Tabla de recomendaciones y niveles de sugerencia para el tratamiento del DN en la LM. (Extraído de Hatch et al. (47))



Anexo O. Tabla de recomendaciones y niveles de sugerencia para el tratamiento del DN en la LM. (Extraído de Widerström-Noga et al. (7))

<p>Neuropathic pain – “pain caused by a lesion or disease of the somatosensory system” http://www.iasp-pain.org/Taxonomy</p>	
<p>SCI At-level neuropathic pain (e.g., spinal cord compression, nerve root compression, cauda equina compression)⁷</p>	<p>SCI Below-level neuropathic pain (e.g., spinal cord ischemia, spinal cord compression)⁷</p>
<p>Treatment recommendations for neuropathic pain associated with SCI³⁹</p>	
<p>First-line therapies <i>Pregabalin</i>⁵⁵⁻⁵⁷ <i>Gabapentin</i>^{58,59,61} <i>Tricyclic antidepressants (Amitriptyline)</i>⁶²</p>	
<p>Second-line therapies <i>Tramadol</i>⁷¹ <i>Lamotrigine</i>⁷²</p>	
<p>Third-line therapies <i>Transcranial direct current stimulation</i>^{74,75} <i>Transcranial direct current stimulation + visual illusion</i>⁷⁶</p>	
<p>Fourth-line therapies <i>Transcutaneous electrical stimulation</i>⁷⁷ <i>Oxycodone</i>⁷⁸ <i>Dorsal root entry zone lesioning</i>^{* 79-83} <small>*exceptional cases only due to high risk of further neurological impairments</small></p>	
<p>More research evidence is needed for (but not limited to): <i>visual illusion, exercise interventions, acupuncture, cannabinoids/dronabinol, duloxetine, intravenous ketamine or lidocaine, spinal cord stimulation, intrathecal clonidine, or clonidine in combination with morphine, intravenous alfentanil or morphine, hypnotic suggestion, osteopathy, massage, and transcranial stimulation.</i></p>	

Anexo P. Medidas IMMPACT recomendadas para determinar eficacia y efectividad en ensayos clínicos para el tratamiento del dolor crónico. (Extraído de Dworkin et al. (131))

Recommended core outcome measures for clinical trials of chronic pain treatment efficacy and effectiveness

-
- Pain
 - 11-point (0–10) numerical rating scale of pain intensity
 - Usage of rescue analgesics
 - Categorical rating of pain intensity (none, mild, moderate, severe) in circumstances in which numerical ratings may be problematic
 - Physical functioning (either one of two measures)
 - Multidimensional Pain Inventory Interference Scale
 - Brief Pain Inventory interference items
 - Emotional functioning (at least one of two measures)
 - Beck Depression Inventory
 - Profile of Mood States
 - Participant ratings of global improvement and satisfaction with treatment
 - Patient Global Impression of Change
 - Symptoms and adverse events
 - Passive capture of spontaneously reported adverse events and symptoms and use of open-ended prompts
 - Participant disposition
 - Detailed information regarding participant recruitment and progress through the trial, including all information specified in the CONSORT guidelines
-

Anexo Q. Tabla de recomendaciones y métodos de estudio con la aplicación de tDCS. (Extraído de Brunoni et al. (87))

	Current Evidence	Key issues	Possible solutions
Phase I studies			
<i>Safety / Adverse Effects</i>	TDCS is not likely associated to long-term, deleterious effects. AEs are mild and transient at usual doses.	Safety has not been sufficiently investigated in people with skull defects and/or patients with neuropsychiatric disorders.	Further research should actively investigate adverse effects; long-term follow-up; modeling studies.
<i>Dose- effect curve</i>	Higher doses, higher current densities and higher periods of stimulation seem to be associated with effects of larger magnitude and duration.	Great between-subjects variability of effects; using higher doses is limited due to AEs; pharmacotherapy alters dose-effect curve; optimal parameters not yet defined.	Further research addressing pharmacological modification of tDCS effects; increasing duration span of tDCS to avoid skin damage; bayesian approaches and modeling studies to define optimal dose.
Phase II/III studies			
Subjects			
<i>Recruitment</i>	TDCS is still on its infancy, and few patients and physicians are aware of this novel technique.	Non-referral due to lack of knowledge/suspiciousness of tDCS and time constraints in ambulatory settings; ethical issue of receiving placebo.	Using multiple referral sources; specific neuromodulation ambulatories; building trust with volunteers and physicians (lectures, web sites, explanatory videos)
<i>Eligibility</i>	Sample should be homogeneous, especially in phase II studies.	Sources of heterogeneity are: concomitant use of medications, incorrect diagnosis of neuropsychiatric condition, wide spectrum of severity and refractoriness.	Stratification during randomization; post-hoc analysis controlling for severity, refractoriness and medications; drug washout.
<i>Attrition</i>	High attrition rates might lead to negative findings, especially if intention-to-treat analyses are performed.	Daily visits to the research center and skin damage are specific issues related to dropout in tDCS trials.	Careful explanation of study objectives and possible side effects; covering of transportation costs; flexible schedules; using run-in period to identify non-committers.
Methods			
<i>Blinding</i>	Blinding is the strongest approach to minimize bias. Sham TDCS involves applying an electrical current for less than 30 seconds, as to mimic initial side effects.	Several studies suggested that the sham method is reliable, at least in healthy volunteers, with intermediate-high doses and in one-session studies. TDCS device can be turned off manually (single-blinded, requiring another person to evaluate subjects) or automatically (double-blinded).	Further studies should explore whether this sham method is reliable in other contexts, e.g. daily stimulations for 5–10 days, higher doses and non-naïve subjects. Staff blinding should also be more carefully evaluated.
<i>Approach</i>	To induce long-lasting (days to weeks) effects, tDCS must be delivered continuously (usually daily for 5 to 10 days)	Number of sessions and time period between stimulations are still undefined as well as the extent of such effects after the initial sessions.	Long follow-up of subjects (months to years); performing specific studies designed to evaluate cumulative changing in cortical excitability according to the number of stimulations (and time period between them)
<i>Control group</i>	In tDCS research, the control group might be either a sham-group or an active group in which polarities are inverted.	The latter approach is an even more reliable blinding method than sham, although it can as well induce effects.	Studies exploring mechanisms of tDCS could have three groups; studies using tDCS as treatment should prefer using a sham group.