

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

**TRATAMIENTOS INTEGRALES DEL DOLOR CRÓNICO NEUROPÁTICO
PERIFÉRICO NO ONCOLÓGICO EN ADULTOS.**

MONOGRAFÍA

Presentada a la Honorable Junta Directiva de la Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala

Médico y Cirujano

Diana María Sarceño Segura
Héctor Fernando Galindo Morataya

Guatemala, octubre de 2021



El infrascrito Decano y la Coordinadora de la Coordinación de Trabajos de Graduación –COTRAG–, de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, hacen constar que los estudiantes:

1. DIANA MARÍA SARCEÑO SEGURA 201500002 3424215812201
2. HÉCTOR FERNANDO GALINDO MORATAYA 201500626 3361555651904

Cumplieron con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de Licenciatura, habiendo presentado el trabajo de graduación, en modalidad de monografía titulado:

**TRATAMIENTOS INTEGRALES DEL DOLOR CRÓNICO
NEUROPÁTICO PERIFÉRICO NO ONCOLÓGICO EN ADULTOS**

Trabajo asesorado por la Dra. Eloísa Eudora Brooks Salazar y revisado por la Dra. Rosa Elena Solís Aguilar, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el diecinueve de octubre de dos mil veintiuno


Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora




Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva, PhD
Decano



La infrascrita Coordinadora de la COTRAG de la **Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala**, HACE CONSTAR que los estudiantes:

1. DIANA MARÍA SARCEÑO SEGURA 201500002 3424215812201
2. HÉCTOR FERNANDO GALINDO MORATAYA 201500626 3361555651904

Presentaron el trabajo de graduación en la modalidad de Monografía, titulado:

**TRATAMIENTOS INTEGRALES DEL DOLOR CRÓNICO
NEUROPÁTICO PERIFÉRICO NO ONCOLÓGICO EN ADULTOS**

El cual ha sido revisado y aprobado por el **Dr. Junior Emerson Jovián Ajché Toledo**, profesor de esta Coordinación, al establecer que cumplen con los requisitos solicitados, se les **AUTORIZA** continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, el diecinueve de octubre del año dos mil veintiuno.

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"



Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora



COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN
COTRAG 2021



Guatemala, 19 de octubre del 2021

Doctora
Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora de la COTRAG
Presente

Dra. Velásquez:

Le informamos que nosotros:

1. DIANA MARÍA SARCEÑO SEGURA
2. HÉCTOR FERNANDO GALINDO MORATAYA

Presentamos el trabajo de graduación en la modalidad de MONOGRAFÍA titulada:

**TRATAMIENTOS INTEGRALES DEL DOLOR CRÓNICO
NEUROPÁTICO PERIFÉRICO NO ONCOLÓGICO EN ADULTOS**

Del cual la asesora y revisora se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES

Asesora: Dra. Eloísa Eudora
Brooks Salazar

Dra. Eloísa Brooks Salazar
Anestesióloga
Colegiado 11,201

Revisora: Dra. Rosa Elena Solís
Aguilar

Rosa Elena Solís Aguilar
MEDICO Y CIRUJANO
Colegiado No. 2168

Reg. de personal
20060972

DEDICATORIA

Dedicamos este trabajo de graduación a la Universidad de San Carlos de Guatemala, institución que nos brindó las herramientas académicas para llegar a este punto de nuestro camino para convertirnos en profesionales y a las personas que nos ayudaron en este proceso, a nuestras queridas familias, excelentes docentes y memorables pacientes.

AGRADECIMIENTOS

- Agradecemos a Dios por permitirnos llegar a este punto de la carrera.
- A nuestros padres, quienes nos brindaron apoyo en todo momento y hacer de este camino más fácil con su comprensión y amor.
- A nuestros hermanos por su motivación y afecto.
- A nuestra asesora Dra. Eloísa Eudora Brooks Salazar, por su disposición a ayudarnos a realizar este trabajo de investigación.
- A la Dra. Rosa Elena Solis, por su cálido apoyo como docente y revisora.
- A nuestro revisor Dr. Junior Emersón Jovián Ajché Toledo, por su acompañamiento en esta etapa tan importante de nuestra carrera.
- A nuestros amigos por hacer de este camino más ameno.



De la responsabilidad del trabajo de graduación

El autor o autores, es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresados en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala y, de las otras instancias competentes, que así lo requieran.

PRÓLOGO

Esta monografía ha sido realizada como trabajo de graduación con el objetivo de describir cómo se conforman los tratamientos integrales para el dolor neuropático periférico no oncológico en sus etiologías más frecuentes.

El dolor neuropático se define como el dolor que aparece como consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta al sistema somatosensorial. El dolor neuropático periférico o dolor neuropático crónico es el resultado de un daño producido en los nervios periféricos.

El dolor crónico neuropático periférico no oncológico (DNPNO) es una patología que se caracteriza por no responder de manera adecuada a tratamientos médicos empleados en monoterapia como el uso de fármacos analgésicos antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos debido al aumento en el uso indiscriminado y resistencia a los opioides, los cuales han presentado múltiples efectos adversos tanto individuales como sociales, por lo cual nace la necesidad de conocer y exponer la disponibilidad de tratamientos seguros y eficaces que respalden el uso de un tratamiento integral con el fin de limitar las repercusiones negativas del uso de una monoterapia farmacológica, de esta manera se pretende dar a conocer las diferentes opciones terapéuticas que han evidenciado ser efectivas en el tratamiento del dolor crónico neuropático periférico no oncológico

Posterior a la búsqueda y recopilación de fuentes bibliográficas, se procede a hacer un análisis de éstas, la información obtenida ha sido empleada para el desarrollo de cuatro capítulos. El primer capítulo explica la fisiopatología del DNPNO. El segundo capítulo identifica las diferentes etiologías del dolor neuropático periférico, así como la prevalencia de las más comunes. En el tercer capítulo se describen las terapias farmacológicas, psicológicas, de medicina de rehabilitación e intervencionistas que están indicados en el tratamiento del DNPNO. Por último, el cuarto capítulo expone un análisis de la importancia de un tratamiento integral en el manejo del DNPNO.

Dra. Eloísa Eudora Brooks Salazar
Anestesiología

ÍNDICE

Introducción	i
Planteamiento del problema.....	iii
Objetivos.....	v
Métodos y técnicas	vii
Capítulo 1. Fisiopatología del dolor crónico neuropático periférico	1
Capítulo 2. Etiología del dolor crónico neuropático periférico	7
Capítulo 3. Tratamientos del dolor crónico neuropático periférico	13
Capítulo 4. Análisis.....	33
Conclusiones.....	37
Recomendaciones.....	38
Referencias bibliográficas	39
Anexos	47

INTRODUCCIÓN

El dolor crónico es caracterizado por su persistencia y para su definición se ha planteado que perdura por un tiempo más prolongado del que se requiere para sanar un daño físico o que se prolonga luego de un tiempo de noventa días. El dolor crónico carece de una función vital y afecta el estilo de vida de los pacientes provocando un gran deterioro resultado del sufrimiento e incapacidad que lo acompaña. Esta situación es más prevalente en poblaciones con menos ingresos y educación.^{1, 2}

Esta patología es una condición que comprende aspectos biológicos, psicológicos y sociales, está asociado frecuentemente a desórdenes mentales, dificultad para conciliar el sueño, así como problemas sociodemográficos y socioeconómicos. El dolor neuropático presenta una acumulación de casos en la población general en porcentaje de 7-10%. Este porcentaje se modifica de acuerdo a definiciones dadas por las diferentes instituciones, la forma en la que se emplea el diagnóstico, evaluación física y cribado de pacientes.^{3, 4, 5}

El dolor neuropático se produce por una lesión directa que se dirige al sistema nervioso periférico y sensitivo.^{6, 7} Los cuadros con los que se ha asociado mayormente la prevalencia del dolor neuropático son: radiculopatía lumbar con componente de origen neuropático (34.2%); neuropatía secundaria a diabetes mellitus (30.4%) y neuralgia por infección dada por herpes virus (8.7%).⁸

En esta revisión dividida en cuatro capítulos se aborda la fisiopatología del DNPNO, etiología y los componentes de medicina de rehabilitación, terapia intervencionista, terapia psicológica y terapia farmacológica que conforman los tratamientos integrales específicos para dolor lumbar con componente neuropático, neuropatía diabética y neuralgia postherpética. El cuarto y último capítulo expone un análisis de la importancia de emplear un tratamiento integral del DNPNO en sus etiologías más frecuentes. Con el fin de desarrollar este trabajo fue necesario hacer una exploración a través de los metabuscadore EBSCO, Pubmed y Scielo de la literatura sobre tratamientos del DNPNO con las etiologías de dolor lumbar con componente neuropático, neuropatía diabética y neuralgia postherpética a partir del año 2016 donde la bibliografía encontrada fue sometida a una revisión que sirvió como fundamento para un análisis interpretativo con el fin de obtener respuestas a las preguntas de investigación y formular conclusiones claras del trabajo.

Para este estudio se planteó la siguiente pregunta de investigación: ¿Cómo se conforman los tratamientos integrales para el DNPNO en sus etiologías más frecuentes?

Luego de la revisión y análisis de la literatura disponible se puede concluir que el dolor crónico neuropático periférico es una respuesta mal adaptada a un daño del sistema nervioso y requiere de la implementación de tratamientos basados en manejo farmacológico y no farmacológico en conjunto especializado en el cuadro clínico particular de cada paciente, así como del seguimiento por un equipo conformado por profesionales de la salud de diferentes áreas.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El dolor crónico se define como aquel dolor que se presenta por un tiempo más prolongado del que se requiere para la recuperación de una lesión o que persiste por más allá de tres meses. Este dolor se caracteriza por no cumplir una función biológica útil y tiene un gran impacto sobre la calidad de vida de las personas ya que produce un gran sufrimiento y discapacidad. Esta situación es más prevalente en poblaciones con menos ingresos y educación. Esta patología es una condición compleja y multifactorial que comprende aspectos biológicos, psicológicos y sociales, está asociado frecuentemente a desórdenes mentales, dificultad para conciliar el sueño, así como problemas sociodemográficos y socioeconómicos. En la nueva clasificación de CIE-11 ya se puede encontrar al dolor crónico como una enfermedad establecida.^{1,2,3,4,5}

El dolor crónico neuropático periférico no oncológico (DNPNO) no responde de manera adecuada a procedimientos biomédicos estándar como la terapia farmacológica con analgésicos y debido al uso de opioides, los cuales han presentado múltiples efectos adversos tanto individuales como sociales nace la necesidad de conocer y exponer la disponibilidad de tratamientos seguros y eficientes que respalden el uso de un tratamiento integral con el fin de limitar las repercusiones negativas del uso de una monoterapia farmacológica, de esta manera se pretende dar a conocer las diferentes opciones terapéuticas que han evidenciado ser efectivas en el tratamiento del dolor crónico neuropático periférico no oncológico.^{6, 7, 8, 9, 10}

En esta revisión se abordarán la fisiopatología del DNPNO y los componentes de medicina de rehabilitación, terapia intervencionista, terapia psicológica y terapia farmacológica que conforman los tratamientos integrales específicos para dolor lumbar con componente neuropático, neuropatía diabética y neuralgia postherpética. El objeto de estudio se limita a tratamientos integrales del dolor crónico neuropático periférico en sus etiologías más frecuentes de la población adulta. Se precisa de una revisión actualizada en los tratamientos que han resultado efectivos en el DNPNO ya que causa un alto impacto y deterioro en la calidad de vida con gran ausentismo laboral, especialmente, en el grupo de edad con mayor actividad laboral. Entre las dificultades que se pueden encontrar están las diferencias en definiciones, criterios de diagnóstico y métodos de evaluación para el tratamiento de dolor crónico neuropático no oncológico que se pueden manifestar en poca evidencia bibliográfica disponible para su estudio. Se revisará literatura sobre tratamientos del DNPNO con las etiologías de dolor lumbar con

componente neuropático, neuropatía diabética y neuralgia postherpética a partir del año 2016 para su evaluación y estudio.¹

Pregunta de investigación

¿Cómo se conforman los tratamientos integrales para el DNPNO en sus etiologías más frecuentes?

OBJETIVOS

General:

Describir cómo se conforman los tratamientos integrales para el DNPNO en sus etiologías más frecuentes

Específicos:

- Explicar la fisiopatología del DNPNO.
- Identificar las diferentes etiologías del dolor neuropático periférico, así como la prevalencia de las más comunes.
- Describir las terapias farmacológicas, psicológicas, de medicina de rehabilitación e intervencionistas que están indicadas en el tratamiento del DNPNO.
- Analizar la importancia de un tratamiento integral en el manejo del DNPNO

MÉTODOS Y TÉCNICAS

Para describir cómo se conforman los tratamientos integrales para el DNPNO en sus etiologías más frecuentes, se utilizó una monografía de compilación y con diseño descriptivo. La búsqueda bibliográfica fue de artículos científicos en inglés y español de la Biblioteca y Centro de documentación "Dr. Julio de Leon Mendez" de la Facultad de Ciencias Médicas utilizando los metabuscadores: EBSCO, SCIELO y PUBMED. Se tomaron estudios publicados en los últimos 5 años, sin embargo, también se consideraron artículos de mayor antigüedad que tenga información de relevancia para el desarrollo para la investigación.

Los criterios de inclusión a considerar con las fuentes bibliográficas son: a) estudios de cohorte b) estudios de casos y controles c) Revisiones bibliográficas y) guías de manejo e) declaraciones de consenso f) metaanálisis y) ensayos clínicos aleatorizados y) estudios sobre dolor crónico neuropático periférico i) estudios relacionados con: neuropatía diabética, neuralgia postherpética y dolor lumbar j) estudios sobre los tratamientos integrales del dolor crónico neuropático periférico k) artículos escritos en idioma español e inglés l) artículos publicados a partir del año 2016. Los criterios de exclusión para selección de fuentes son: a) fuentes poco confiables.

Para estandarizar los términos a utilizar se emplearon los siguientes sitios: descriptores en Ciencias de la Salud -DeCS- de la biblioteca virtual en salud para términos en español y los encabezados de temas médicos -MeSH- de National Library of Medicine para términos en inglés. Los operadores lógicos utilizados para la búsqueda en los distintos motores de búsqueda fueron: dolor crónico ("chronic pain" OR "chronic" AND "pain" OR "chronic pain"), neuralgia post herpética ("neuralgia, postherpetic" OR "neuralgia" AND "postherpetic" OR "postherpetic neuralgia" OR "postherpetic" AND "neuralgia"), neuropatía diabética ("diabetic neuropathies" OR "diabetic" AND "neuropathies" OR "diabetic neuropathies" OR "diabetic" AND "neuropathy" OR "diabetic neuropathy") y Dolor de la región lumbar ("low back pain" OR "low" AND "back" AND "pain" OR "low back pain"). Para la recolección bibliográfica, se manipularon fuentes de información primarias, secundarias y terciarias, tales como: artículos, revistas, publicaciones, estudios en inglés y español, revisiones sistemáticas, meta-análisis, estudios multicéntricos, ensayos clínicos, estudios de cohorte prospectivos y retrospectivos. Se revisaron un aproximado de 120 estudios, de los cuales fueron utilizados 58. La monografía fue elaborada por capítulos respondiendo a las preguntas de investigación y se adjuntan los cuadros descriptivos sobre las fuentes consultadas.

CAPÍTULO 1. FISIOPATOLOGÍA DEL DOLOR CRÓNICO NEUROPÁTICO PERIFÉRICO

SUMARIO

- Función anormal en nervios periféricos
- Papel del sistema inmunitario cómo neurotóxico
- Sensibilización central

El dolor es un mecanismo de protección producido ante un estímulo que activa los nociceptores, estos nociceptores trasladan un impulso eléctrico hacia las neuronas nociceptivas en la asta posterior de la médula espinal, estas neuronas se proyectan a través de la vía del tálamo a las áreas corticales generando así las características sensoriales específicas y emociones respecto al dolor. En la vía del dolor existen vías espinales que pueden transmitir estímulos inhibitorios descendentes o estímulos excitadores desde el cerebro. Las lesiones de los tejidos periféricos inducen cambios que suelen ser adaptativos en el sistema nervioso provocando dolor, el cual es un mecanismo de defensa que asegura la integridad de los tejidos. En el dolor neuropático estos cambios en la sensibilización modifican sus características y le atribuyen al dolor su carácter crónico. En la clínica se suele observar dolor espontáneo, bajo umbral del estímulo e incluso inicio o incremento de dolor con estímulos sin características nocivas como lo son el tacto. Estos cambios mal adaptados de las neuronas sensitivas pueden llegar a ser irreversibles.⁸

El dolor crónico neuropático periférico es una respuesta mal adaptada a un daño del sistema nervioso. Los signos y síntomas incluyen alodinia, hiperalgesia, dolor espontáneo y en ocasiones se puede encontrar dolor urente incesante. En algunos pacientes se puede encontrar también anestesia dolorosa o pérdida de la sensación, pero presentan dolor en el sitio de la lesión persistente. El dolor neuropático (DN) se establece por cambios en la señalización sensorial fisiológica a nivel periférico, la médula espinal y el cerebro, de manera específica en el tálamo y la corteza, que ocurren en el curso de semanas a meses. Estos cambios se perpetúan debido a las alteraciones en la expresión de genes que finalmente generan cambios en las estructuras corticales del cerebro. Los cambios fisiopatológicos responsables del establecimiento del dolor neuropático son distintos de los cambios que se manifiestan en la presentación crónica. En el siguiente apartado se exponen los mecanismos fisiopatológicos que han demostrado ser los responsables del mantenimiento de la presentación crónica del dolor neuropático periférico.⁹

1.1 Función anormal en nervios periféricos

El dolor neuropático periférico presenta múltiples mecanismos fisiopatológicos estudiados, así como varias posturas respecto al papel de cada mecanismo en su presentación crónica, en este apartado se tiene como objetivo exponer los mecanismos englobados en el grupo que repercuten en una función anormal en los nervios periféricos. El primer mecanismo a tratar es la hiperactividad de las neuronas sensoriales espinales, la cual se define como una excitabilidad espontánea aumentada en respuesta a un estímulo que puede ser de carácter mecánico, térmico o químico. Esta hiperreactividad de las neuronas sensoriales espinales se caracteriza por un aumento en las frecuencias de los potenciales de acción evocados y espontáneos y una disminución en el umbral de la generación de potenciales de acción, así como una actividad prolongada después de la descarga. El daño directo a los nervios periféricos como el que se observa en las patologías de diabetes mellitus, neuropatía postherpética y las neuropatías compresivas como el dolor lumbar crónico producen propiedades de respuesta neuronal alterada tanto a nivel de la lesión (cerca del sitio del daño neuronal) como debajo del nivel de la lesión (algunos segmentos neuronales remotos del sitio del daño neuronal) en las regiones de la asta posterior medular. Las patologías antes mencionadas producen daño directo (primario) e indirecto (secundario) en todo el trayecto de las neuronas sensoriales de la asta posterior medular.¹⁰

De acuerdo a sus propiedades electrofisiológicas, las neuronas sensoriales espinales se encuentran clasificadas en tres tipos. Neuronas de umbral bajo, las cuales presentan buena respuesta a estímulos débiles como la vibración, el tacto y la fricción en su región receptiva periférica. Sin embargo, estas neuronas de umbral bajo no presentan una adecuada respuesta a estímulos intensos como un pinchazo. Las neuronas de umbral alto se caracterizan por responder tanto a los estímulos moderados como a los intensos. Las neuronas de rango amplio dinámico muestran una adecuada respuesta a los estímulos débiles y los estímulos intensos, por lo tanto, esta respuesta se incrementa gradualmente en el mismo sentido que aumenta el estímulo. En el dolor neuropático periférico secundario a daño neuronal directo por diabetes mellitus, neuralgia postherpética y lesiones compresivas como el dolor lumbar se ha observado que todos los tipos de neuronas sensoriales espinales descritas anteriormente se encuentran alteradas en su función siendo el aumento de las descargas uno de los mecanismos que se observa con mayor frecuencia. Se ha evidenciado que estas patologías inducen cambios en la proporción de neuronas espinales sensoriales, donde las neuronas con características del tipo rango amplio dinámico se ven aumentadas en comparación con sus semejantes de los tipos de umbral bajo y

umbral alto las cuales disminuyen en su población. Además de los cambios en las propiedades electrofisiológicas de las neuronas sensoriales espinales también existen cambios en la reorganización de los circuitos sinápticos luego del daño directo por las patologías en discusión.¹⁰

El mantenimiento de la hiperactividad neuronal depende estrictamente de cambios mal adaptativos en los circuitos neuronales, entre estos cambios se encuentran la reorganización de los circuitos sinápticos secundarios a la lesión dada por la muerte neuronal, la degeneración y expansión axonal aferente. Se sabe que el sistema nervioso espinal posee mecanismos compensatorios y protectores para la recuperación luego de un daño neuronal sin embargo puede darse una interacción entre las células de la glía y las neuronas que puede impedir la recuperación efectiva de este tejido, esta interacción se describe más adelante en el apartado de el papel del sistema inmunitario como neurotóxico.^{10, 11}

Entre los cambios mal adaptativos en los circuitos neuronales destaca la producción aumentada de descargas desde los axones lesionados y adyacentes a la lesión, una concentración aumentada de glutamato y citocinas proinflamatorias y la producción aumentada de especies reactivas de oxígeno que repercuten en más daño celular. Sumados a estos productos inflamatorios también se observa la activación de protein quinasas y otras enzimas. Al mismo tiempo existe una activación de la transmisión de sustancias mediadoras del dolor como la sustancia p y potasio entre las uniones sinápticas y las células de la glía. Como consecuencia de todo lo anterior se desencadena una activación de los receptores de membrana dentro de los compartimientos intracelulares dando así lugar a un ingreso masivo de cationes a la neurona.^{10,11}

Al sintetizar la cascada de eventos que se desencadenan en el interior de la neurona con el ulterior desenlace hiper excitatorio podemos decir que cuando las neuronas sensoriales espinales sufren de un estímulo constante por parte de los nervios periféricos dañados por enfermedades crónicas como lo son la diabetes mellitus, la neuralgia postherpética y las lesiones compresivas como el dolor lumbar, estas neuronas se mantienen activadas de manera constante, no permitiendo que los sistemas neuronales inhibitorios puedan hacer su trabajo adecuadamente y predisponiendo a los nervios periféricos a transmitir un estímulo que no posee un carácter nocivo como una reacción exagerada, dando lugar a los síntomas de alodinia, hiperalgesia y dolor espontáneo.¹¹

1.2 Papel del sistema inmunitario como neurotóxico

El sistema inmunitario y sus componentes residentes en el sistema nervioso central presentan un papel importante en el mantenimiento del dolor crónico, el primer componente a mencionar es la microglia, esta célula es conocida como los macrófagos del sistema nervioso central y conforman alrededor del 5 al 10% de todas las células en este sistema de un adulto. Estas células se caracterizan por su morfología la cual consiste en un cuerpo celular pequeño con varios y pequeños procesos que le proporcionan la habilidad de ser una célula muy dinámica, además poseen una ubicación privilegiada ya que están en contacto directo con las terminales pre sinápticas y los procesos dendríticos de las neuronas vecinas, ellas son capaces de extender sus dendritas en dirección a terminales sinápticas activas en respuesta la excitación neuronal.¹⁰

Las lesiones en el nervio periférico activan a las microglías en el asta dorsal espinal, se han considerado dos posibilidades como mecanismos para la microgliosis secundaria a lesión de nervio periférico, se menciona primero que luego de una lesión en nervio periférico las microglías son marcadas de manera inmunohistoquímica por marcadores proliferativos como el marcador CSF1 el cual ha demostrado ser necesario y suficiente para la inducción de proliferación microglial. Otro mecanismo importante es el hecho de que luego de una lesión de nervio periférico existe una infiltración de monocitos circulantes al parénquima del asta posterior espinal, estas se diferencian en células con características similares a las microglías.¹⁰

Ahora bien, ya habiendo explicado la proliferación de microglías en la asta dorsal de la médula espinal, se aborda la relación causal entre la microglía y el dolor neuropático como tal. Se ha descrito a partir del año 2003 el rol que juega el receptor proteico inotrópico P2X4 y la protein quinasa p38. El receptor P2X4R es un subtipo de la familia de los P2X que consisten en receptores ionotrópicos dependientes de ATP que se forman de tres subunidades, estos son permeables a los iones Na, K y Ca. Hay evidencia que la expresión de P2X4R en el asta dorsal de la médula espinal se regula exclusivamente en la microglia luego de una lesión de nervio periférico y que el bloqueo farmacológico del receptor P2X4R suprime el síntoma de alodinia mecánica secundaria a lesión de nervio periférico. Esto sugiere que es necesaria el P2X4R de la microglia para que se genere el dolor neuropático periférico.^{10,11}

Como se ha descrito anteriormente, es necesario ATP para que el receptor P2X4R sea activado, este ATP puede llegar a él de varias fuentes como lo son las células de la glía como tal y las neuronas de la asta posterior circulantes. Sin embargo, hasta el momento no se ha podido encontrar evidencia del tipo celular específico responsable de liberar el ATP necesario en el

contexto de lesión de nervio periférico. Otros factores cruciales para el desarrollo de dolor neuropático con origen en la microglia son factores humorales como citocinas, quimiocinas y factores tróficos.^{10, 11}

Se ha estudiado la estimulación del receptor P2X4R el cual libera BDNF, el BDNF luego actúa en TrkB en las neuronas de la lámina I e induce un gradiente aniónico transmembrana alterado regulando negativamente el cotransportador K-CL, el cual produce cambios en GABA y respuestas dependientes de glicina, modificando un estado sináptico inhibitorio a excitatorio y activando una hipersensibilidad mecánica. Esta excitación anormal resulta en la potencialización de la excitación de las neuronas glutamatérgicas a través de los receptores de la vía N-metil-D-aspartato (NMDAR). Esta evidencia sugiere que la vía del receptor P2X4R-BDNF-KCC2 es crucial en la comunicación de la microglía con la neurona responsable del dolor neuropático.¹¹

Otras moléculas con origen en la microglia que han sido estudiadas son las citocinas IL-1b y el factor de necrosis tumoral alfa. Receptores microgliales importantes en la producción de estas citocinas son P2X7R y TLRs. El P2X7R es un mediador en la liberación de IL-1b dependiente de ATP en la microglía. La IL-1b ha demostrado tener la capacidad de fosforilar la vía de NMDAR y de aumentar la transmisión excitatoria sináptica, así como la disminución de la inhibición sináptica dada por GABA y glicina. Sumado a todo esto, se ha descrito que la microglia es capaz de producir IL-18 que actúa en los astrocitos y contribuye en el mantenimiento de la hipersensibilidad en el dolor neuropático, sugiriendo así un rol crucial de la relación entre la microglia y el astrocito y su vía de señalización para la cronicidad del dolor neuropático en el contexto de lesión nerviosa periférica.¹¹

Cuando se revisa el papel del factor de necrosis tumoral alfa podemos decir que su expresión en el asta dorsal de la médula espinal se ve aumentada en la microglia luego de una lesión nerviosa periférica a través de la vía p38MAPK. En las neuronas del asta dorsal, el factor de necrosis tumoral alfa incrementa rápidamente las respuestas excitatorias a través de la activación de los receptores NMDAR descritos anteriormente y los receptores del ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionico (AMPA). En la microglia, la activación de receptores del factor de necrosis tumoral incrementa la expresión del BDNF, el cual ha demostrado un aumento en el remodelado estructural de las dendritas y la fuerza de conexión en las neuronas de la lámina I del asta dorsal. De manera colectiva, este factor determina y modula la estructura sináptica y la fuerza de conducción a través de estas neuronas por múltiples vías las cuales no se encuentran al alcance de esta revisión.^{11, 12}

1.3 Sensibilización central

El término sensibilización central se le atribuye al aumento en la función de neuronas y circuitos en las vías nociceptivas causado por la hiperexcitabilidad y la eficacia sináptica, así como la reducción en la inhibición neuronal. Es una manifestación de capacidad neuroplástica del sistema nervioso somatosensorial en respuesta a efectos deletéreos de la actividad, inflamación y la lesión nerviosa directa.¹³

Luego de una lesión de nervio periférico, las fibras A y C comienzan a generar potenciales de acción espontánea. Estos potenciales de acción no se originan en una terminal periférica por lo que se les llama descargas ectópicas. Estas descargas ectópicas en las fibras tipo C pueden iniciar y luego mantener actividad en el asta dorsal de la médula espinal, dando lugar a una sensibilización central. Neuronas sensoriales lesionadas y en menor proporción neuronas no lesionadas en los ganglios dorsales de las vías aferentes pueden exhibir un gran cambio en la transcripción que altera las propiedades de la membrana, el crecimiento y su capacidad para transmitir impulsos eléctricos. Estos cambios son mayores a los observados y descritos anteriormente en el papel del sistema inmunitario y los productos inflamatorios.¹³

Entre muchos de los cambios descritos se puede observar que las fibras de gran tamaño comienzan a expresar nuevos transmisores y neuromoduladores incluyendo la sustancia P y el BDNF es por ello que a partir de ese momento la estimulación de fibras que no poseían la capacidad nociceptiva ahora son capaces de liberar factores que pueden dar origen a una sensibilización central. Los cambios estructurales también contribuyen a una función sináptica alterada en donde la lesión nerviosa repercute en una degeneración de las fibras tipo C en la lámina II, esta pérdida de fuente presináptica, sumada a la liberación de factores de crecimiento intrínsecos de los axones en respuesta a la capacidad regenerativa de las neuronas lesionadas repercute en la oportunidad para que fibras mielinizadas tipo A y B logren nacer desde las láminas III y IV hacia la lámina I y II, haciendo contacto con las neuronas con características nociceptivas específicas.^{13, 14}

Una reducción en la síntesis, la liberación o la actividad inhibitoria repercute en un estado desinhibitorio donde los efectos funcionales netos son el aumento de la fuerza sináptica de la excitabilidad de la membrana neuronal. En los estados de dolor neuropático ocurre una desinhibición substancial junto a una pérdida de las corrientes inhibitorias del GABA y glicina, esto se le puede atribuir también a la apoptosis de las interneuronas inhibitorias. La muerte neuronal es producto de una toxicidad a largo plazo que se produce por el NMDAR.^{13,14}

CAPÍTULO 2. ETIOLOGÍA DEL DOLOR CRÓNICO NEUROPÁTICO PERIFÉRICO

SUMARIO

- Neuralgia postherpética
- Neuropatía diabética
- Dolor lumbar con componente neuropático

El dolor neuropático (DN) puede tener distintos orígenes, pero en general se puede clasificar en dos categorías: origen central y periférico. Cuando hablamos de dolor neuropático periférico este puede ser causado por diversas etiologías, sin embargo, las que se presentan con mayor incidencia son: dolor lumbar con componente neuropático (34%), neuropatía diabética (30%) y neuralgia postherpética (8%).^{15,16}

2.1 Neuralgia Postherpética

2.1.1 Definiciones

La infección por herpes zoster (HZ) se produce la reactivación del virus de la varicela zoster en los ganglios de la raíz posterior de la médula espinal principalmente cuando existe una deficiencia en la inmunidad mediada por células, debido a que esta disminuye con la edad o por inmunosupresión. Cuando el dolor producido por esta infección persiste por más de tres meses luego de la resolución de las lesiones en piel se le conoce como neuralgia postherpética (NPH).^{17,}

¹⁸

2.1.2 Epidemiología

El riesgo de padecer HZ de forma general es de 20-30% pero a partir de los 50 años este riesgo aumenta considerablemente llegando a ser hasta del 50% en personas de 85 años o más. La NPH es la complicación más frecuente por HZ, varios estudios han demostrado que la incidencia puede variar y es dependiente de la edad del paciente afectando de esta forma al 5% de pacientes de 60 años o menos, 10% en individuos de 60 a 69 años y 20% en los mayores de

80 años.^{17,19,20}

Las personas que presentan NPH difícilmente pueden llevar una vida normal debido al constante dolor y sumado a esto deben costear los gastos para aliviar el mismo, por lo que esta patología afecta emocionalmente, económicamente, el ciclo del sueño y la calidad de vida del individuo.¹⁹

2.1.3 Manifestaciones clínicas

Se puede manifestarse de formas muy variadas. El dolor puede ser constante o intermitente y se ha caracterizado como quemante, palpitante, cortante, penetrante o electrificante, también se ha asociado a alodinia e hiperalgesia, así como cambios en la sensibilidad, parestesias y disestesia. En el examen físico se localizan puntos desencadenantes del dolor, atrofia y disminución de la amplitud de la movilidad del área afectada, se pueden observar estigmas de HZ con áreas de hiperpigmentación o hipopigmentación las cuales se localizan en el dermatoma afectado.^{17, 20}

La NPH puede llegar a ser una enfermedad muy debilitante y afectar severamente la calidad de vida del paciente por lo que se suele asociar también con ansiedad, depresión, pérdida de peso, falta de sueño y problemas sociales.¹⁷

2.1.4 Diagnóstico

El diagnóstico es principalmente clínico, utilizando como base una historia de HZ y dolor persistente que afecte a un dermatoma. El paciente puede pasar por una fase de inactividad en la que o no presenta o presenta dolor leve.¹⁷

Cuando no exista una historia clara de infección por HZ se debe complementar el diagnóstico con exámenes séricos para evidenciar presencia de ADN de virus HZ o anticuerpos del virus de la varicela.¹⁷

2.2 Neuropatía diabética periférica

2.2.1 Definiciones

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica que se caracteriza por ser un desorden metabólico causado por defectos en la acción de la insulina y consecuente descontrol de la glucemia y aumento de la misma a nivel sérico, lo cual produce cambios en el organismo incluidos el sistema nervioso periférico.²¹

La neuropatía diabética periférica (NDP) se define como la presencia de síntomas y signos de disfunción nerviosa periférica en personas con DM, habiendo descartado otras patologías, por lo que es un diagnóstico de exclusión.²²

2.2.2 Epidemiología

La diabetes mellitus es un problema de salud pública con mucha relevancia debido al alto número de individuos afectados por DM tipo II que corresponde al 90 al 95% de los casos, incluso tomado proporciones para ser considerada una epidemia, se estima que para 2045 llegarán a ser 629 millones de casos.²¹

La NDP es la neuropatía diabética que es más prevalente afectando a el 50 al 75% de los pacientes y también es la causa más importante del desarrollo de úlceras y pie de Charcot y por consiguiente puede llegar a la amputación de extremidades, motivo por el que aumenta la mortalidad, llegado a este punto es un muy difícil revertir el daño producido por la enfermedad.^{21, 23,24}

2.2.3 Manifestaciones clínicas

Las fibras nerviosas pequeñas son las que se ven afectadas al inicio de esta neuropatía manifestándose en dos tipos: dolor espontáneo y evocado. Cuando es dolor espontáneo se presenta de varias formas como lancinante, urente, hormigueo o fulgurante y puede estar presente de forma constante o intermitente. El dolor evocado se caracteriza por alodinia e hiperalgesia.^{23, 24}

Cuando se ven afectadas las fibras largas se puede manifestar con entumecimiento, hormigueo sin dolor y la pérdida de respuestas protectoras, al perder estas respuestas protectoras se predispone a la aparición de úlceras por pie diabético, los pacientes refieren tener la sensación de estar caminando con calcetines apretados.²⁴

Además de lo mencionado anteriormente la NPD se asocian alteraciones en el balance, disminución de la movilidad y la fuerza muscular, irritabilidad, depresión, ansiedad y cambios en la calidad de sueño. Todo esto causa una pérdida en la productividad del individuo, ya sea sobre las actividades del día a día o en las actividades profesionales, como resultado se observa un daño a nivel social y en la calidad de vida.²¹

2.2.4 Diagnóstico

La NDP es una afección bastante compleja y no existe un estándar de oro que abarque por completo esta complejidad. Según los criterios de Toronto se clasifica de forma jerárquica como: posible, probable y definitivo.²⁴

- Los criterios para probable son: síntomas de disminución de la sensibilidad como entumecimiento, sensación de pinchazos en los dedos, pies o piernas o la observación de signos como la disminución de sensación simétrica o la hiporreflexia o arreflexia del aquileo.²⁴
- Los criterios para posible son: la presencia de síntomas y signos mencionados en el punto anterior y la presencia de dos o más de los siguientes síntomas neuropáticos: disminución distal de la sensibilidad o hiporreflexia o arreflexia aquilea.²⁴
- Los criterios para definitivo son: para que se cumplan esta clasificación se requiere de estudios que evidencien anormalidad en la conducción nerviosa más la presencia de un síntoma o signo.²⁴

Con el examen físico se puede realizar un diagnóstico clínico, los hallazgos en el mismo dependen de la fibra nerviosa afectada. Para evaluar daño en fibras nerviosas largas se debe evaluar: reflejo aquileo, percepción vibratoria, prueba con monofilamento y propiocepción en todos los casos se encontrará disminuido o ausente. El daño en las fibras nerviosas cortas se

evalúa con: la sensación térmica (frío/caliente) que estará reducida o ausente y prueba con alfiler la cual estará ausente. Adicional a esto se deben realizar una inspección exhaustiva de los pies, evaluar la movilidad de las articulaciones y evaluación motora.^{22, 24}

2.3 Dolor lumbar con componente neuropático

2.3.1 Definiciones

El dolor lumbar crónico es aquel que ha persistido por más de tres meses y que se localiza entre los bordes inferiores de las últimas costillas y sobre los pliegues glúteos, y puede estar o no asociado a dolor neuropático, cuando si está asociada suele ser un cuadro severo que puede comprometer la calidad de vida del individuo.²⁵

Este es producido por un síndrome conocido como radiculopatía lumbar, el cual causa dolor que irradia en la distribución de la raíz nerviosa afectada, también se asocia a debilidad muscular y anomalías sensoriales. La compresión en la raíz nerviosa por lo general es producto de una herniación del disco intervertebral o a cambios degenerativos.²⁶

2.3.2 Epidemiología

En Latinoamérica la patología que causa con mayor frecuencia dolor neuropático es el dolor lumbar con componente neuropático con un 34% de los casos. Debido a que el sistema de salud no le da la priorización que necesita este termina produciendo un alto impacto en la economía, por la complejidad de su diagnóstico y manejo.²⁵

De forma global esta afección produce más discapacidad que otras enfermedades, se estima que en Latinoamérica la prevalencia es del 11% y causa aproximadamente el 10 al 15% de las discapacidades. La mayor prevalencia se encuentra entre las edades de 45 a 64 y hay una mayor predisposición a padecerla en el sexo masculino. El 59% de los pacientes requieren de tratamiento médico.^{25,26}

2.3.3 Manifestaciones clínicas

Los síntomas que pueden presentar los pacientes dependen del nivel en el que se

encuentre la raíz nerviosa afectada y un criterio para evaluar si existe una lesión nerviosa es que se presenten en una distribución anatómica lógica. Los síntomas que se observan con más frecuencia son: dolor, deficiencias motoras o sensitivas y muy probable daño de reflejos (las raíces nerviosas afectadas con mayor frecuencia son de L4 a S1 por lo que es frecuente encontrar daño en los reflejos rotuliano y aquileo), estos aparecen en el mismo lado que la raíz nerviosa afectada. Se han visto casos en los que se encuentra asociado dolor musculoesquelético en cuello y hombros.²⁷

El dolor neuropático en estos casos se presenta con las siguientes características clínicas: hiperalgesia, hiperpatía y alodinia. Como en la mayoría de los casos de dolor neuropático, este también se asocia a ansiedad y depresión, y por lo tanto se ve afectada la calidad de vida.²⁸

2.3.4 Diagnostico

Una correcta valoración clínica en conjunto con examen físico acompañado de una resonancia magnética lumbar suele ser suficientes para identificar la raíz nerviosa que se encuentra comprometida.²⁹

La valoración clínica debe incluir el uso de herramientas para identificar la presencia de dolor crónico, como por ejemplo el Douleur Neuropathique en 4 cuestionario (DN4).²⁸

Se debe realizar examen físico con una inspección en reposo y en movimiento, la caminata, maniobras específicas (Laségue y percusión de talón), palpación (huesos y tejido blando) y evaluación de puntos desencadenantes miofasciales. También se debe incluir un examen neurológico evaluando movilidad, sensibilidad al tacto, dolor, sensación térmica y vibratoria y reflejos osteotendinosos.²⁸

CAPÍTULO 3. TRATAMIENTOS PARA EL DOLOR CRÓNICO NEUROPÁTICO PERIFÉRICO

SUMARIO

- Tratamiento farmacológico para el dolor crónico neuropático periférico
- Terapia psicológica en dolor neuropático periférico
- Terapia de rehabilitación dolor neuropático periférico
- Tratamientos intervencionistas en dolor neuropático periférico

3.1 Tratamientos farmacológico para el dolor crónico neuropático periférico

Al iniciar un tratamiento lo que se busca es reducir el dolor y mejorar la calidad de vida del paciente. El tratamiento del dolor neuropático puede ser muy complejo, pues incluso entre pacientes con la misma etiología se ha visto distintas respuestas al tratamiento. Los fármacos forman la base del tratamiento de esta afección.^{30,15}

El tratamiento farmacológico se debe iniciar una vez el dolor llegue a perjudicar la vida diaria del paciente, es muy importante siempre dar un adecuado plan educacional para evitar crear expectativas muy grandes y posibles decepciones.³¹

Las metas realistas respecto al tratamiento farmacológico son:³¹

- Disminución del dolor en un 30-50%
- Mejorar la calidad del sueño
- Mejorar calidad de vida
- Mantener actividad social
- Recobrar y mantener la habilidad de trabajar

Antes de iniciar cualquier tratamiento farmacológico es importante informar al paciente sobre qué analgésicos y co-analgésicos se utilizarán, sus posibles efectos adversos e

interacciones y el tiempo promedio en que iniciara el efecto terapéutico.³¹

El tratamiento farmacológico puede ser combinado en cualquier momento con terapias no farmacológicas, de hecho, siempre que esté indicado se debe optar por este tipo de terapias.³¹

Los pacientes con dolor neuropático no suelen responder a analgésicos como el acetaminofén, los antiinflamatorios no esteroideos y los opioides débiles como la codeína.³²

Los fármacos pueden disminuir hasta en un 30 al 50% del dolor, eliminar por completo el dolor por lo general es algo que no se puede lograr. Para todos los tipos de fármacos, el 20 al 40% de los pacientes experimentan una disminución del dolor de menos del 30% o tienen efectos secundarios intolerables. Se debe dar un trato personalizado por la variabilidad en la presentación clínica dependiendo de la etiología, la tolerabilidad a los fármacos, la situación y circunstancias actuales del paciente y también sus preferencias.^{30, 31}

3.1.1 Líneas de tratamiento farmacológico en dolor neuropático crónico periférico

Los fármacos propuestos por la Special Interest Group on Neuropathic Pain son los gabapentinoides, los antidepresivos tricíclicos, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina como medicamentos de primera línea. La lidocaína, la capsaicina y el tramadol se han propuesto como medicamentos de segunda línea y por último los opioides fuertes y la toxina botulínica A se incluyen entre el grupo de tercera línea de tratamiento para dolor neuropático periférico.³³

Con la mayoría de las opciones de primera y segunda línea existen potenciales efectos adversos que se deben considerar, por lo que dependiendo del medicamento se recomienda dar una prueba de tres a ocho semanas, teniendo una revisión por medio y al final de la prueba para evaluar la efectividad y los efectos adversos.²⁵

3.1.1.1 Fármacos de primera línea

En el tratamiento de primera línea se utilizan dos grupos de fármacos que son los anticonvulsivantes y los antidepresivos. Desde que se introdujeron los gabapentinoides (anticonvulsivantes) en 1990 no ha habido acercamientos terapéuticos basados en evidencias

que los sobrepasen.⁹

En los Gabapentinoides se incluyen la pregabalina y la gabapentina, ambos actúan bloqueando los receptores presinápticos de calcio alfa-2-delta en el asta dorsal, inhibiendo la liberación de neurotransmisores, glutamato y sustancia P principalmente. La pregabalina es un análogo de la gabapentina, teniendo esta una farmacocinética más lineal y una mayor afinidad por los canales de calcio presinápticos. Ambos son considerados por múltiples asociaciones como medicamentos de primera línea.^{15, 31,34}

La dosis inicial de gabapentina es de 100 mg tres veces al día y se puede aumentar hasta 300 mg tres veces al día hasta un total de 1200-2400 mg/día dividido siempre en tres dosis. La dosis máxima es de 3600 mg/día. Para el pregabalina la dosis inicial es de 25, 50 o 75 mg una vez o dos veces al día, se puede aumentar la dosis de 50-75 mg cada tres o 4 días hasta llegar a una dosis máxima de 600 mg/día dividido en dos dosis. No son metabolizados por el hígado, por lo que no alteran las enzimas hepáticas, se eliminan por vía renal por lo que en pacientes con lesión renal se debe ajustar la dosis al filtrado glomerular.^{31, 35}

Los efectos adversos de los gabapentinoides son somnolencia, fatiga, mareos y edema en las extremidades inferiores.¹⁵

Los antidepresivos utilizados en el tratamiento de primera línea son los antidepresivos tricíclicos (ATC) y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRN). Los problemas psicológicos juegan un rol importante en el dolor crónico pues pueden producir estados de ansiedad y depresión, es por esto que los antidepresivos pueden llegar a ser efectivos para aliviar el dolor crónico debido a sus efectos contra los estados depresivos. Se ha visto que inhibe el dolor neuropático aun cuando los pacientes no se encuentran en estado depresivo. El efecto sobre el dolor aparece recién en los primeros días hasta una semana, contrario a los efectos antidepresivos que aparecen sino hasta la segunda o cuarta semana de tratamiento. La dosis de los ATC utilizadas para tratar dolor por lo general son menores a la dosis efectiva para el tratamiento de depresión, esto no es así con los ISRS.^{15, 31,36}

El efecto analgésico de los ISRN se debe a la que se potencia la vía nociceptiva descendente por la inhibición en la recaptación de serotonina y norepinefrina. Los ATC funcionan por varios mecanismos, pero el mecanismo que alivia el dolor es por la inhibición de la recaptación

de serotonina y noradrenalina, pero también bloquean los canales dependientes de sodio y tiene propiedad simpaticolíticos. ^{9,15}

Los ATC se deben titular las dosis individualmente dependiendo de la respuesta terapéutica y a los efectos adversos, se inicia con una dosis de entre 10 a 12.5mg o hasta 25 mg en presentación de liberación prolongada. Se puede aumentar la dosis hasta 10 a 25 mg cada tres a 5 días, con dosis máximas de 75 mg/día. En adultos mayores se observan con mayor frecuencia los efectos adversos como caídas, arritmias cardiacas, retención urinaria, boca seca e hipotensión ortostática. El ATC más utilizado es la amitriptilina. ^{15,31}

La dosis inicial de ISRN es de 30 mg cada mañana, se puede aumentar la dosis en un periodo de 7 a 14 días, llegando a una meta de 60mg y con una dosis máxima de 120 mg al día. Los más estudiados y usados son la duloxetina y la venlafaxina. ^{15, 31}

Se deben ajustar, cesar o escalar a otra línea de tratamiento siempre que se presenten efectos adversos intolerables o alivio del dolor inadecuado. ¹⁵

El uso de pregabalina o gabapentina en combinación con un ATC han resultado en efectos benéficos en comparación con la monoterapia. También se han visto resultados similares al usar dosis altas con monoterapia, pero la combinación resulta beneficiosa cuando el paciente no tolera estas altas dosis. ³²

3.1.1.2 Fármacos de segunda línea

En los fármacos de segunda línea se incluyen opioides y medicamentos de vía tópica. Los opioides considerados de segunda línea son el tramadol y el tapentadol y los medicamentos tópicos utilizados en esta línea de tratamiento son parches de lidocaína al 5% y de capsaicina al 8%. ³³

El tramadol tiene múltiples mecanismos de acción, pero principalmente actúa como un agonista débil de los receptores opioides- μ y como inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina; se recomiendan dosis de entre 25 a 400 mg/día dependiendo de la respuesta terapéutica. El tapentadol es un nuevo agonista débil de los receptores opioides- μ e inhibidor de la recaptación de noradrenalina, esto lo diferencia del tramadol, pues casi no inhibe la

recaptación de serotonina, se utilizan de 50 a 600 mg/día. Para ambos los efectos adversos más frecuentes son las náuseas, vómitos, constipación, convulsiones y ataxia.^{15, 33}

La lidocaína tópica funciona al disminuir la respuesta ectópica de los nervios periféricos al bloquear los canales de sodio, dependiendo de la etiología se puede considerar fármaco de primera línea, suele ser seguro y bien tolerado por adultos mayores. Se utilizan parches en concentración del 5% y se suele dar un periodo de prueba de tres semanas. Se pueden ver efectos adversos en el área de aplicación como eritema, ardor y rash.^{15, 31, 33}

Los parches de capsaicina funcional al unirse a los receptores vaniloides-1 en la A-delta y fibras nerviosas C, lo cual resulta en la liberación de sustancia P y la despolarización del nervio, se utilizan parches de alta concentración, al 8%. En las aplicaciones iniciales puede llegar a ser doloroso y su eficacia va de la mano del uso consistente, por lo que puede haber poco apego en los regímenes con este fármaco, otros efectos adversos son eritema, ardor y raros casos de presión arterial elevada.^{15, 33}

3.1.1.3 Fármacos de tercera línea

Los opioides fuertes como la morfina y la oxicodona son recomendados como fármacos de tercera línea, también se recomienda el uso de neurotoxinas principalmente la toxina botulínica A subcutánea. Desde el 2014 se consideran los cannabinoides como fármaco de tercera línea.^{34,}

³⁷

Los opioides funcionan al ser agonistas de los receptores opioides-mu y se clasifican dependiendo de su potencia como débiles y fuertes, esto depende de su actividad intrínseca con el receptor. Estos llegaron a ser considerados como fármacos de segunda línea, sin embargo, por su falta de efecto a largo plazo y sus significativos efectos adversos se ha llegado a considerar de tercera e incluso cuarta línea de tratamiento. Existe controversia con respecto a su prescripción debido a la asociación con sobredosis, muerte, uso recreativo y morbilidad.^{15, 32}

La dosis de morfina y oxicodona es de 10 a 120 mg/día, basándose siempre en la respuesta terapéutica y la tolerabilidad del paciente al medicamento, se pueden observar efectos adversos como náusea, vómitos, constipación, mareos y letargia.³³

La toxina botulínica A es una potente neurotoxina y es utilizada comúnmente para tratar la espasticidad, debido a su capacidad de inhibir la exocitosis sináptica y por tanto la transmisión neural. Se ha demostrado su efectividad para tratar el dolor neuropático periférico, se debe utilizar como última opción en casos refractarios al tratamiento.³³

3.1.1.4 Fármacos de cuarta línea

En la última línea de tratamiento se encuentran los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, como el escitalopram, citalopram y paroxetina. Otros anticonvulsivantes también forman parte de esta línea de tratamiento como la lamotrigina y lacosamida.³⁵

3.1.2 Fármacos indicados en el tratamiento de la neuralgia postherpética

El uso de antivirales durante la infección por herpes zoster disminuye el riesgo de padecer neuralgia postherpética, sin embargo, no la previene. Varios fármacos pueden ser utilizados para tratar NPH, sin embargo, no hay criterios de selección del mejor fármaco que estén bien establecidos. Una estrategia para la selección de fármacos es considerar el perfil de cada paciente y las propiedades farmacológicas de cada medicamento.^{20,38}

A pesar de que el acetaminofén y los AINES en muy pocas ocasiones producen alivio en el dolor neuropático y por lo tanto no se consideran parte de las líneas de tratamiento, el caso de NPH es diferente, pues cuando el caso es de leve a moderado estos medicamentos pueden utilizarse como primera línea.¹⁷

Para esta etiología se hace uso de los fármacos tópicos. Con la capsaicina al 8% en parches se observa beneficios en el manejo del dolor en la neuralgia postherpética trigeminal, se utiliza aplicando de tres a cinco parches al día. La lidocaína tópica al 5% ha mostrado buenos resultados para aliviar la NPH, en especial con adultos mayores, pues estos tienen muy pocos efectos adversos en comparación con los tratamientos sistémicos.³⁸

Anteriormente se utilizaban los ATC como primera opción en el tratamiento de NPH, pero por el aumento en los efectos adversos que provocan, ahora se prefiere el uso de gabapentina, está a mostrado tener buenos efectos tanto para disminuir el dolor como en el mejoramiento de la calidad de sueño y vida del paciente. Una dosis de 600 mg al día ha reportado una rápida

disminución del dolor al segundo día del tratamiento, a la vez con una disminución de los efectos adversos. La pregabalina también se utiliza como primera línea en este caso, pero a un mayor costo.³⁸

La combinación terapéutica de pregabalina y oxicodona disminuye la intensidad del dolor y mejora la calidad de vida. Existe un estudio que comparó la eficacia de la amitriptilina de 25mg y la pregabalina de 75 mg dos veces al día, demostró una mejor eficacia con la pregabalina encontrando mejoras a la octava semana de tratamiento.³⁸

3.1.3 Fármacos indicados en el tratamiento de la neuropatía diabética

No existe evidencia de que un adecuado control de la glucemia y manejo de estilo de vida puedan ser útiles en el tratamiento del dolor, por lo que únicamente queda el uso de fármacos. El tratamiento para el dolor no va a alterar el progreso natural de la neuropatía, pero juega un papel importante para mejorar la calidad de vida del paciente.^{23,39}

El tratamiento con pregabalina es efectivo y además es una de los medicamentos más estudiados para tratar la ND, la mayoría dando resultados positivos logrando la meta de disminución de más del 30% del dolor. La pregabalina en comparación con la gabapentina presenta efectos más rápido y un rango de dosificación menor, pues este último requiere de una titulación gradual y unas dosis de 1800 a 3600 mg para poder ser clínicamente efectivo.²³

La duloxetina un ISRN a dosis de 60 a 120 mg al día ha mostrado eficacia en el tratamiento del dolor en múltiples estudios, y este fármaco también ha mostrado una mejora en la calidad de vida del paciente, tiene mayor evidencia de alivio de dolor que la venlafaxina para ND.²³

La analgesia con opioides no se indica como primera o segunda línea para esta patología. El tramadol ha demostrado ser un agente efectivo en la disminución del dolor producido por ND, ha mostrado tener efectos a largo plazo y además tiene menos potencial de abuso en comparación con otros opioides. Otro opioide que se utiliza para ND es la oxicodona, sin embargo, no existen muchos estudios que demuestren su efectividad en este caso y como el resto de opioides, nunca es la primera opción.²³

Tanto la duloxetina como la pregabalina están aprobados por Food and Drug

Administration (FDA) para su uso para ND, los opioides también están aprobados por esta entidad, siendo de distribución regulada y no existiendo evidencia fuerte sobre su eficacia.²³

3.1.4 Fármacos indicados en el tratamiento del dolor lumbar con componente neuropático

La primera opción para el tratamiento son la pregabalina y la gabapentina, ambas tienen un buen perfil de tolerancia, buena eficacia y mejoran tanto la calidad del sueño como la calidad de vida. Estos fármacos son los que más han sido estudiados para el dolor lumbar. Se ha demostrado de la pregabalina muestra efectos de disminución del dolor desde la primera semana de tratamiento y efecto a largo plazo en dosis de 150 a 600 mg, a diferencia de la gabapentina, que como ya hemos visto en otros casos necesita de titulación gradual y dosis más elevadas, por lo que se prefiere el uso de pregabalina antes que de gabapentina para tratar esta neuropatía.⁴⁰

Cuando no hay una respuesta efectiva con los gabapentinoides se recomienda el uso de ATC y también son considerados primera línea de tratamiento, el de preferencia es la amitriptilina, pues se ha demostrado su efectividad en dosis de 25 a 150 mg al día.²⁸

La combinación de gabapentinoides con ATC u opioides suele ser más efectiva que la monoterapia, además permite dar dosis más bajas de cada medicamento. El uso de pregabalina también mejora la calidad del sueño y la ansiedad. Se ha demostrado la eficacia del tramadol aún solo asociado con acetaminofén.²⁸

Al momento de dar el tratamiento se hace por etapas dependiendo de la respuesta del paciente. En la primera etapa se inicia tratamiento con uno a más de los siguientes fármacos: gabapentinoides, ISRN y ATC. En la segunda etapa se valora si hubo una reducción del dolor mayor al 30% si no es el caso se suma otra droga que sea de primera línea o se cambia por completo por otros fármacos. La última etapa es cuando los medicamentos considerados de primera línea fallan en aliviar el dolor, aquí es cuando se utilizan medicamentos de segunda línea.²⁸

3.2 Terapia psicológica en dolor neuropático periférico

Un tratamiento efectivo para el dolor neuropático periférico no oncológico requiere del apoyo multidisciplinario entre especialistas médicos, fisiatras, psicólogos y psiquiatras entre otros ya que hasta el momento hay claridad en la evidencia que sugiere que los aspectos biológicos y

psicológicos pueden influir entre ellos de una manera compleja con el fin de generar, mantener y modificar la experiencia del dolor del paciente. Las terapias psicológicas juegan un papel importante en los tratamientos integrales del dolor neuropático por su eficacia y su ventaja por el hecho de no presentar efectos adversos. La experiencia del dolor, particularmente la crónica, se asocia con un estado de incomodidad que puede verse relacionado con condiciones como ansiedad, depresión, insomnio, afectando directamente la calidad de vida del paciente. Las psicoterapias con sus distintos mecanismos se pueden clasificar en tres campos de acción o niveles: El tratamiento de las condiciones comórbidas como ansiedad o depresión, el mejoramiento de problemas psicológicos que de no ser tratados pueden contribuir a mantener la experiencia del dolor y la reducción de la percepción del dolor mediante la activación de sistemas de control inhibitorios.⁴¹

Estos tres sistemas se ven altamente interrelacionados ya que la experiencia del dolor suele empeorar con cambios mal adaptativos en los sistemas psicológicos como los procesos del sueño y la capacidad del cuerpo para reaccionar a situaciones estresantes. Entre los procesos psicológicos que se ven afectados están la cognición, el estado de ánimo y la motivación. Los tres campos de acción de las psicoterapias antes mencionadas pueden presentar efectos positivos en estos sistemas psicológicos ya que pueden reajustar los procesos psicológicos y mejorar los pensamientos y actitudes mal adaptativas hacia el dolor. Es importante resaltar que los tratamientos psicológicos en general son capaces de proporcionar una leve o moderada reducción en la intensidad de dolor, lo cual es significativo ya que el tratamiento farmacológico del dolor neuropático por sí solo puede ser efectivo en aproximadamente la mitad de los pacientes, es por ello que estas terapias deben ir acompañadas una de la otra.^{41,42}

3.2.1 Relajación

La relajación es una técnica no invasiva y alternativa que se ha utilizado para el tratamiento de pacientes con dolor crónico, al ser una técnica que requiere únicamente de entrenamiento para realizarla, puede ser empleada por el paciente de manera aislada o como parte un tratamiento integral del dolor crónico. Los dos tipos de relajación más utilizados en el manejo de dolor crónico son la denominada relajación progresiva de Jacobson y el entrenamiento autógeno de Schultz. La técnica de relajación progresiva de Jacobson ha sido aplicada desde su creación en el año 1929, la cual consiste básicamente en tensar y relajar distintos grupos musculares, ha sido basada en la premisa que los pensamientos y comportamientos asociados al estrés provocan tensiones musculares.⁴³

El entrenamiento autógeno de Schultz se fundamenta en que el método consiste en generar una transformación general del paciente mediante ejercicios fisiológicos y racionales. Esta técnica nace de la premisa de que el dolor provoca tensión y ansiedad, lo cual produce un aumento en la percepción del dolor, formándose así un ciclo vicioso donde la relajación puede actuar para romperlo. Mediante la relajación se obtiene una disminución adrenérgica y un aumento del efecto del sistema parasimpático disminuyendo así la ansiedad, tensión y dolor. Los resultados de estudios en dolor neuropático periférico no oncológico como tratamiento independiente son desalentadores sin embargo puede formar parte de un tratamiento integral ya que puede realizarse perfectamente por el paciente sin costos ni efectos adversos adicionales.⁴³

3.2.2 Biofeedback

El biofeedback es un tratamiento psicológico conductual en el cual el paciente aprende a controlar de manera voluntaria las reacciones corporales mediante la retroalimentación de procesos fisiológicos como el tono muscular, la conductancia de la piel, la frecuencia cardíaca y la percepción del dolor. Se basa principalmente en electroencefalografía, es un tipo de retroalimentación que le proporciona al paciente una retroalimentación en tiempo real de los diferentes parámetros fisiológicos para proporcionarle conciencia y control sobre un comportamiento específico. El paciente debe conocer su estado en un momento preciso y los estímulos internos que pueden ser capaces de producir un cambio fisiológico que desencadenara el dolor. Conocer el estímulo previo y su cambio fisiológico subsecuente puede disminuir la percepción del paciente al dolor. A pesar de la efectividad del biofeedback en pacientes con cefalea, dolor temporomandibular, persiste un vacío sobre los mecanismos en los que se basan tales efectos, sin embargo, existe evidencia de su uso en condiciones como la neuralgia postherpética donde ha tenido resultados alentadores ^{44, 45}

3.2.3 Hipnosis

La hipnosis según la American Psychological Association presenta la siguiente definición: Conjunto de procedimientos que a través de sugerencias consiguen cambios en la experiencia subjetiva (alteraciones en la percepción, sensación, emoción, pensamiento o conducta) ⁴³

Estas técnicas ayudan a regular el procesamiento activo nociceptivo, la percepción del paciente frente al dolor, contribuyendo a la experiencia del mismo sobre el dolor. Se da un estado de sugestión hipnótica por parte del paciente, producido desde afuera o por el mismo paciente, el cual genera un cambio fisiológico en el procesamiento del dolor. Este cambio fisiológico puede actuar sobre la bioquímica inflamatoria periférica y en la interpretación a nivel central del dolor.

La hipnosis al igual que la relajación pueden emplearse de manera aislada donde no suele presentar una efectividad alta como cuando es aplicada como parte de un tratamiento integral para el manejo del dolor crónico.^{44, 46}

3.2.4 Técnicas operantes

El dolor se caracteriza por poseer componentes de carácter fisiológico, emocional, conductual y fisiológico, al referirnos a técnicas operantes sabemos que se dirigen a tratar la parte comportamental del dolor, aunque al ser una patología compleja, estas técnicas pueden actuar indirectamente para modular los otros factores. El factor conductual se refiere a las quejas que presenta el paciente respecto al dolor, los cambios posturales que pueden aliviar o empeorar la sensación de dolor. Incluso puede hablarse de las expresiones faciales y conductas de evitación. El objetivo de las técnicas conductuales va dirigido a disminuir o eliminar estas conductas de dolor, a la instauración del ejercicio físico y restaurar las actividades diarias que habían sido evitadas por el paciente debido a miedo o sensación de dolor. Es importante resaltar que las técnicas operantes son de implementación gradual y toman más tiempo que otras técnicas en evidenciar sus beneficios, estas técnicas han sido estudiadas principalmente en el dolor lumbar con componente neuropático.⁴⁴

3.2.5 Terapia de aceptación y compromiso

Esta terapia suele ser compleja de implementar ya que es necesario empoderar al paciente para que sea capaz de implementarla de manera propia desde un principio. Se basa en aceptar el sufrimiento y por lo tanto en abandonar la evitación del dolor como estrategia de afrontamiento. Es vital que el paciente realice un compromiso con el mismo y mantenga presente sus objetivos en la terapia del dolor de manera integral. Se ha podido evidenciar que los pacientes que son capaces de aceptar su dolor con mayor intensidad son los que presentan las puntuaciones más bajas en la intensidad de dolor y presentan menos emociones de carácter negativo, disfrutando así de una mejor calidad de vida.⁴⁴

3.2.6 Mindfulness

El tratamiento de meditación de conciencia plena o Mindfulness como es conocido en inglés en la mayoría de países, este tratamiento se encuentra basado en la meditación ancestral del este, facilita una postura de atención de observación independiente por parte del paciente. Se caracteriza por prestar atención al momento presente con una actitud de mente abierta, curiosidad y aceptación. Se cree que la meditación de conciencia plena actúa al concentrar la mente en el presente e incrementar la conciencia en los alrededores externos y sensaciones

internas del paciente, esto permite que el individuo pueda hacer una pausa, dar un paso atrás para observar y replantear sus experiencias. Se ha estudiado mediante el uso de neuroimágenes los mecanismos neurológicos detrás de los efectos de la meditación de conciencia plena, enfocándose en estructuras del cerebro como la corteza cingulada posterior, la cual parece estar relacionada con los procesos de autorreferencia. Los usos clínicos de la meditación de conciencia plena se han aplicado en trastornos de uso de sustancia, abuso del tabaco, la reducción de estrés y el tratamiento del dolor crónico como tal. Estudios en el desempeño de la meditación de conciencia plena han demostrado beneficios en los síntomas de dolor, estado de ánimo, ansiedad, dolor relacionado al uso de fármacos y depresión. Una visión tradicional es que la aceptación del dolor a través de la meditación de conciencia plena promueve la reducción de los comportamientos de evitación y un aumento de los comportamientos valorados, lo que conduce a mejoras en la calidad de vida.^{47,48}

3.2.7 Terapia cognitivo-conductual

Los pacientes tratados simultáneamente con técnicas médicas y psicológicas presentan un mejor pronóstico y reducción del dolor, los estados de incapacidad y los estados de ánimo negativos. La terapia cognitivo conductual ha demostrado tener una efectividad moderada y un coste-efectividad prometedor.⁴⁹

La terapia cognitivo conductual es un procedimiento derivado de la psicoterapia que tiene como enfoque principal el acompañamiento del paciente con el fin de que esta sea capaz de identificar conductas y pensamientos negativos para que estos puedan ser sustituidos por otros que sean adaptativos que lo dirijan a un estado de equilibrio, bienestar y sensación de plenitud psicológica. Esta terapia ha demostrado efectividad en cuadros depresivos, trastornos de ansiedad, estrés postraumático y dolor crónico como tal.⁴⁹

Al hablar de dolor crónico sabemos que la terapia cognitivo conductual está basada en dos principios, el primero es que los desórdenes psicológicos están mediados por cogniciones distorsionadas y conductas mal adaptativas. Como segundo principio se sabe que aquellos pensamientos y comportamientos pueden ser regulados por factores sociales y ambientales. Basándose en lo anterior, la terapia cognitivo conductual desarrolla técnicas que empoderan al paciente para hacer frente a su condición. Esta terapia se administra mediante sesiones individualizando las necesidades de cada paciente, considera el estado emocional y físico del individuo analizado si este presenta otras alteraciones psiquiátricas como ansiedad o depresión. Se puede proporcionar de manera grupal o individual, la mayoría de protocolos optan por

combinar sesiones grupales e individuales en un mismo protocolo, pero depende de la entidad que las proporcione.⁴⁹

Con esta terapia se consigue disminuir la sensación del dolor basándose en que el paciente desarrolla habilidades para erradicar los pensamientos y conductas negativas. Entre las principales técnicas se encuentran la organización del tiempo, actividades reforzantes y reestructuración cognitiva. La reestructuración cognitiva se basa en dos etapas, primero se le explica al paciente que los seres humanos son capaces de interpretar la realidad de diferente manera y algunas de ellas pueden llegar a ser irracionales y subjetivas, por lo cual la mente suele dar lugar a distorsiones cognitivas. Se le indica al paciente que estas mismas distorsiones poseen una influencia en las emociones que presenta. En la segunda etapa subsecuente el paciente es capaz de identificar las emociones que se encargan de dar lugar el establecimiento de la cronicidad del dolor, tales como la culpa, ira o el miedo. Seguido se le indica aquellos pensamientos que son mal adaptativos producto de las emociones presentadas.^{49, 50}

Esta técnica cumple con la mayor parte del objetivo de la terapia cognitivo conductual. La programación gradual de actividades consiste en el acompañamiento del paciente en la forma que organiza sus actividades según su ritmo, el beneficio destacado de esta técnica es que el paciente logra realizar actividades placenteras en su rutina tales como ocio o ejercicio. Producto de esto el paciente es capaz de disminuir el tiempo dedicado a pensamientos deletéreos a su salud mental y vuelve a integrarse a sus círculos laborales y sociales. A manera de resumen, la terapia cognitivo conductual implica diversas técnicas para llegar a un mismo fin, en lugar de brindar solo un único procedimiento.^{49,50}

3.3 Terapia de medicina de rehabilitación en dolor neuropático periférico

El DN es una condición compleja y heterogénea que logra tener un impacto negativo en la calidad física, psicológica y profesional de una persona. NP es muy difícil de manejar y en muchas ocasiones se asocian e insatisfacción con el tratamiento ya sea quirúrgico, farmacológico y otras terapias no farmacológicas. Muchas de las últimas guías han dado énfasis en la estandarización del tratamiento y el manejo multidisciplinario para poder ofrecer un mejor manejo del mismo. La rehabilitación física ha demostrado ser un buen adyuvante en el tratamiento de DN, muchos de las guías únicamente se enfocan en tratamiento farmacológico o solo se menciona el uso de profesionales en el ámbito de la rehabilitación física, pero no se menciona su objetivo y función en el manejo del paciente. La terapia física es una posibilidad opcional, cuando el tratamiento con fármacos no ha logrado resultados satisfactorios para el paciente.^{37, 51}

Existen muchas opciones terapéuticas en este campo para tratar el DN como la electrotermoterapia, técnicas de fuerza muscular manuales, terapia fría y de tracción, masajes terapéuticos, ejercicios físicos de fuerza, entrenamiento aeróbico y de estiramiento, estimulación magnética transcraneal, estimulación transcraneal, ejercicios visuales mentales, rehabilitación somatosensorial, entre otros. La rehabilitación física se ha utilizado y estudiado en la neuropatía diabética, radiculopatía, lesiones de sistema nervioso central y lesión de nervios periféricos.⁵¹

Los tipos de terapia que funcionan con los mecanismos por los que se produce el dolor neuropático son la terapia de ejercicio y la terapia manual. Los ejercicios aeróbicos aumentan las citocinas antiinflamatorias y la excreción de receptores muscarínicos-2 en macrófagos, los cuales secretan citocinas antiinflamatorias en el área de la lesión, y hacerlo de forma regular inhibe la expresión de receptores muscarínicos-1 en macrófagos disminuyendo la producción de citocinas inflamatorias en el área de la lesión. Estos efectos en las citocinas y los macrófagos promueven la analgesia y la recuperación nerviosa. La movilización promueve la curación al incrementar el espesor de la vaina de mielina en lesiones de nervios periféricos, la terapia manual tiene el potencial para favorecer la recuperación y reducir la compresión nerviosa. Estos efectos aún se encuentran en estudios por lo que se necesita la confirmación de futuros estudios.⁵²

3.3.1 Opciones de medicina de rehabilitación en neuralgia postherpética

En el caso de la neuralgia postherpética esta opción terapéutica se utiliza cuando afecta al trigémino. La fisioterapia, la terapia ocupacional y otros acercamientos terapéuticos que involucren movimiento, así como el uso de estímulo térmico, suelen promover el restablecimiento de la función física y ganancia de esta. La combinación de tratamiento farmacológico y la terapia de rehabilitación se debe indicar en una etapa temprana del inicio del dolor. Ráfagas con estimulación eléctrica nerviosa transcutánea (ENET) durante veinte a cuarenta días en el nervio afectado, con evaluación a los 3 meses, ha mostrado una disminución significativa en la intensidad de dolor, y sin mostrar efectos adversos. La estimulación transcraneal por corriente directa (ETCD) en corteza motora primaria (M1) por veinte minutos al día por catorce días disminuye el dolor en un 18%. Contrario a las radiculopatías la NPH no responde usualmente a tratamientos conservadores de la rehabilitación física.⁵¹

3.3.2 Opciones de medicina de rehabilitación en neuropatía diabética

Las modalidades terapéuticas para la ND varían desde la prescripción de ejercicios para prevenirlo hasta el uso de tecnologías como la ETCD y estimulación magnética repetitiva transcraneal (EMT) para promover cambios corticales en la modulación del dolor.⁵¹

En general, las rutinas de ejercicios son los principales coadyuvantes asociados al tratamiento médico y farmacológico para ND. Existen evidencias de beneficios como el aumento de la macro y micro vasculatura, mejorar la función endotelial, disminuir la vasoconstricción y aumentar el retorno venoso, aumentar la fuerza muscular, aumentar la resistencia cardio-respiratoria y la disminución de comorbilidades asociadas a diabetes mellitus.⁵¹

Al comparar los ejercicios aeróbicos con los ejercicios de estiramiento, según estudios se ha observado que los primeros tienden a disminuir más los niveles de hemoglobina glicosilada en comparación con los segundos. Según estudios realizados ejercicios aeróbicos y entrenamiento de resistencia durante diez semanas y se demostró una disminución significativa de la intensidad del dolor y en la intensidad de los síntomas neuropáticos, y haciendo uso de biopsia de piel se ha evidenciado aumento de fibras nerviosas intraepidérmicas. Con programas de mayor duración se ha observado disminución en la interferencia en la vida diaria que produce el dolor como caminar, trabajar y actividades sociales. El único efecto adverso de los ejercicios aeróbicos es la fatiga, pero este efecto se presenta incluso entre personas que no tienen ND. También se ha estudiado el hacer ejercicios sobre una plataforma vibratoria y se ha visto una disminución en la intensidad del dolor además de mejorar la fuerza y el equilibrio.⁵¹

El uso de la electroterapia ha sido descrito como un método de terapia física con potencial analgesico en el DN, especialmente en la neuropatía diabética. Los estudios han mostrado como tratamiento preferencial a ENET, el cual presenta beneficios a mediano plazo (entre 6 a 12 semanas) para aliviar el dolor. ENET es bien tolerado y no se han reportado efectos adversos. Las bajas frecuencias en ENET mejora la microcirculación y la circulación endoneural, lo cual es muy importante en el tratamiento de la neuropatía diabética.⁵¹

ENET a baja frecuencia activa mecanismos productores de analgesia a nivel central. Existe evidencia de que ENET activa receptores opioides mu en la médula espinal y el tronco encefálico, cuando se utilizan frecuencias altas el efecto se produce a través de receptores delta y también disminuye los potenciales motores de amplitud evocadores, lo que sugiere una disminución de la excitabilidad de la corteza corticoespinal y motora.⁵¹

La modulación de la corteza motora primaria para controlar el dolor también se puede obtener por medio de neuromodulación transcraneal no invasiva. Los recursos más

frecuentemente utilizados son ETCD y EMT. Este efecto se obtiene a altas frecuencias con EMT o con ETCD anodal.⁵¹

Los protocolos de tratamiento, los parámetros, la intensidad, tiempo y duración, y en especial estudios son necesarios para poder mejorar el entendimiento y la prescripción de esta modalidad de tratamiento.⁵¹

3.3.3 Opciones de medicina de rehabilitación en dolor lumbar con componente neuropático

Las recomendaciones que existen respecto a los ejercicios de rehabilitación varían debido a que mucha de la evidencia es inconclusa. El objetivo al realizar estos ejercicios es una ganancia de amplitud, flexibilidad, de coordinación y de balance. Los pacientes que tienen un tratamiento sin entrenamiento de ejercicios tienen menor reducción del dolor en comparación con los pacientes que sí lo tienen. Los ejercicios que han demostrado dar resultados son los pilates, control motor/estabilización, ejercicios aeróbicos y yoga.^{51, 53,54}

En cuanto a la mejoría de la función física los ejercicios de control motor/estabilización y ejercicios de resistencia son los mejores, seguido de ejercicios en agua y yoga, todos estos ejercicios son más efectivos que los realizados a mano por los terapeutas. Realizar ejercicios de intensidad moderada de forma regular tiende a mejorar las funciones sensoriales y motoras y a la regeneración de posibles lesiones en axones.^{51, 54,55}

Se utiliza la terapia manual en radiculopatía lumbar principalmente técnicas de energía muscular, movilización sin empuje, manipulación, terapia de frío y modalidades de tracción. Tanto la terapia manual como con ejercicios presenta un alto nivel de evidencia científica en el mejoramiento del dolor a corto plazo, evidencia moderada en el mejoramiento de la calidad de vida y muy poca evidencia para el alivio del dolor a largo plazo.⁵¹

Las manipulaciones (maniobras terapéuticas a velocidad rápida y movimientos de amplitud lentos) y movilizaciones segmentarias (maniobras de movimientos lentos) son buenos para mejorar el ajuste biomecánico con movimientos enfocados directamente a la recuperación de la espina lumbar, amplitud de movimiento y descompresión de raíces nerviosas.⁵¹

Altas frecuencias de ETCD han demostrado tener mejores efectos para disminuir el dolor que el uso de EMT anodal.⁵

3.4 Tratamientos intervencionistas en dolor neuropático periférico

El dolor es definido como refractario cuando independientemente de la etiología múltiples terapias biomédicas con evidencia científica han sido usadas en un entorno clínico apropiado y

aceptable y han fracasado para alcanzar los objetivos terapéuticos que pueden incluir la reducción del dolor y o la mejora del funcionamiento diario del individuo o se han producido efectos adversos intolerables por el paciente y cuando desórdenes psiquiátricos y psicológicos que presentan una influencia sobre el dolor han sido identificados y debidamente tratados. Para los pacientes que han presentado un dolor neuropático crónico refractario donde otras terapias han fracasado, están indicados los tratamientos intervencionistas.^{16,56}

3.4.1 Neuroestimulación de la médula espinal

La neuroestimulación de la médula espinal involucra la generación de corrientes eléctricas a través de contactos metálicos que son colocados en el espacio epidural de la médula espinal. Estas corrientes eléctricas son capaces de modificar los potenciales de acción a través de las membranas basándose en las propiedades de los tejidos que se encuentran en la cercanía del electrodo, estos tejidos cercanos pueden ser sólidos como la duramadre, fluidos como el líquido cefalorraquídeo o sustancia gris o blanca. Al hablar de las membranas que se caracterizan por ser excitables como las que pueden ser encontradas próximas a los axones de la columna dorsal de la médula espinal, estas corrientes eléctricas generadas por los electrodos pueden generar uno o más potenciales de acción dependiendo de las propiedades bioeléctricas específicas del axón que se está estimulando, como el diámetro, la cantidad de mielina que lo recubre y el umbral específico para generar un potencial de acción. Los electrodos suelen colocarse cerca de la línea media de las columnas dorsales en la mayor parte de las técnicas de neuroestimulación, la estimulación eléctrica produce entonces una activación de estos axones en las columnas dorsales que resultan en una transmisión de potenciales de acción que generan efectos a nivel segmentario y supraespinal. Se sabe que los axones de gran diámetro poseen un umbral bajo para poder disparar potenciales de acción y son activados con mayor facilidad que las fibras de menor tamaño.⁵⁶

La neuroestimulación de la médula espinal convencional activa en su mayor parte a los axones de la columna dorsal de gran calibre, esta activación puede ser medida como potenciales de acción que se propagan en sentido antidrómico (desde las terminaciones nerviosas de una neurona hacia las uniones sinápticas) en los nervios periféricos, potenciales de acción epidurales, potenciales de acción somatosensitivos que pueden ser medidos en el cuero cabelludo, sensación de contracción muscular en las regiones del tronco y miembros y percepción de parestesia. Además de los potenciales de acción que van a ser provocados, la estimulación eléctrica también es capaz de alterar los potenciales de acción de membrana en las neuronas y otros tipos de células de la vecindad que se encuentren expuestos a estos impulsos eléctricos,

es por ello que son capaces de alterar las propiedades electroquímicas de los segmentos afectados.⁵⁶

El impulso eléctrico puede ser administrado a través de diferentes formas de onda y los efectos dependen de las características de la forma de onda. Estas formas de onda generadas se pueden categorizar en relación con su amplitud, ancho, frecuencia y si esta se combina con una cantidad específica de carga hacia los tejidos. La cantidad de carga es importante ya que se cree que es fundamental para la creación del impulso eléctrico y el reclutamiento de los nervios. Existen varios tipos de neuroestimulación entre las que destacan la convencional, de ráfaga y de alta frecuencia las cuales difieren en la frecuencia, los patrones de onda y el nivel de carga administrada por lo tanto producen patrones diferentes de activación de axones y los tejidos neurales adyacentes. De momento existe mucha controversia en cómo las fibras nerviosas son activadas durante la neuroestimulación y como la activación de estas fibras varía dependiendo de las formas de onda administradas junto con sus intensidades. Aún no se encuentra definido en su totalidad cuáles son las fibras específicas que deben ser activadas con el fin de producir un alivio del dolor neuropático periférico y cómo estos patrones se pueden modificar con el uso crónico de la neuroestimulación.^{56,57}

La evidencia actual sobre la efectividad de la neuroestimulación de la médula espinal como tratamiento mínimamente invasivo del dolor neuropático periférico no oncológico sugiere que es una alternativa viable para aquellos pacientes en los que el tratamiento conservador con farmacoterapia y terapias coadyuvantes ha fracasado en brindarles un alivio adecuado. Cabe resaltar que este es un campo de la investigación que se encuentra en un crecimiento continuo asimismo los tipos y tecnología involucrada en el tratamiento.⁵⁷

3.4.2 Bloqueos nerviosos

Los bloqueos nerviosos se pueden clasificar de acuerdo al sitio anatómico donde se realizará la inyección como infiltraciones locales, bloqueos de nervios somáticos o bloqueos de plexos somáticos, plexos viscerales, ganglios simpáticos, inyecciones epidurales o raquídeas. La inyección percutánea permite la administración de anestésicos locales directamente en las estructuras neurales. Las fibras nerviosas simpáticas están formadas de un componente somático y visceral, los bloqueos simpáticos, de plexo visceral, epidural y raquídeo, todos ellos producen en cierto porcentaje un bloqueo simpático. Los bloqueos simpáticos selectivos pueden ser aplicados mediante inyecciones a lo largo de las cadenas simpáticas cervicales o lumbares. Entre las ventajas de los bloqueos nerviosos existe la posibilidad de administrar otras drogas

además de anestésicos como en el caso de esteroides por vía epidural u opioides en el espacio raquídeo. Otro de los usos de los bloqueos nerviosos en el dolor crónico neuropático periférico son los diagnósticos donde al presentar alivio inmediato en el sitio de administración del anestésico sugiere el origen del desencadenante del dolor. Los bloqueos nerviosos terapéuticos con anestésicos locales poseen una efectividad limitada pero demostrada en el tratamiento del dolor crónico. El efecto suele ser agudo de un par de días a semanas sin embargo en condiciones somáticas como en el dolor lumbar crónico, esta pequeña ventana de alivio puede ser útil para romper el ciclo vicioso del dolor y dar lugar al inicio de otras terapias coadyuvantes como lo son las físicas y de rehabilitación. ⁵⁸

3.4.3 Inyección Epidural

Las recomendaciones sobre las inyecciones epidurales para el manejo del dolor crónico neuropático son mixtas, la Sociedad Americana para el Dolor ha reportado que existía poca evidencia y dan una recomendación débil para su uso en el dolor crónico por radiculopatía lumbar. La Sociedad Americana de Médicos Intervencionistas del Dolor han concluido en que existe una evidencia adecuada para su uso caudal, interlaminar y transforaminal, con o sin esteroides para el manejo del dolor neuropático por herniación de disco o radiculitis. Se ha propuesto que su uso en neuropatía postherpética presenta evidencia moderada y la recomendación es débil. Entre los esteroides usados se encuentran la metilprednisolona, triamcinolona, betametasona o dexametasona. ^{15, 37,10}

3.4.4 Radiofrecuencia pulsada

Esta técnica consiste en una radiofrecuencia que no es destructiva y transmite un impulso eléctrico a través del nervio que resulta en cambios de la transmisión sináptica con un efecto neuromodulador. Por ahora no existe evidencia para su uso en dolor por radiculopatía lumbar, pero sí existen recomendaciones para su uso neuropatía postherpética con una evidencia moderada. ¹⁵

3.4.5 Adhesiolisis

La adhesiolisis como tratamiento para el dolor neuropático crónico se realiza bajo la premisa de que las adherencias epidurales son en parte responsables de la generación de dolor. Estas adherencias producen un efecto mecánico cada vez que las raíces nerviosas se estiran y comprimen contra estas cicatrices y también producen una disfunción en el drenaje venoso y linfático epidural que favorece el edema de las raíces nerviosas. Para realizar la adhesiolisis se

utilizan inyecciones de hialuronidasa, solución normal o hipertónica de salino y esteroides a través de un catéter que se coloca en el espacio epidural con el fin de romper estas adherencias.^{15, 58}

3.4.6 Denervación por radiofrecuencia

La denervación por radiofrecuencia es una técnica mínimamente invasiva la cual consiste en lesionar el nervio mediante una aguja aislante y corriente eléctrica para hacer que el nervio que se encarga de enviar la señal nerviosa responsable del dolor al cerebro sea inactivado. En esta técnica el nervio sufre una ablación por la exposición al calor. Actualmente su uso presenta recomendación inconclusa ya que posee poca evidencia y no es posible cuantificar sus beneficios sin embargo es un área que se encuentra en estudio y vale la pena conocer esta premisa por su posible valor terapéutico en el futuro.¹⁵

3.4.7 Medicamentos intratecales

Actualmente los únicos dos medicamentos que son aplicables en las terapias de administración intratecal para el manejo de dolor neuropático crónico son la morfina y la ziconotide. Las recomendaciones sobre el uso de esta terapia son débiles e inconclusas ya que la calidad de evidencia es baja.³⁷

CAPÍTULO 4: ANÁLISIS

En este capítulo se presenta el análisis resultado de la revisión bibliográfica que se ha empleado en torno al objetivo principal de este trabajo el cual se planteó para describir cómo se conforman los tratamientos integrales para el dolor neuropático periférico no oncológico en sus etiologías más frecuentes.

Desde el principio del presente trabajo, incluso antes de plantear los objetivos de esta revisión, surgió la pregunta de por qué el dolor neuropático crónico presenta una complejidad particular en su tratamiento ya que desde ese momento era de nuestro conocimiento que la gran mayoría de los pacientes que desarrollan esta patología no alcanzan un alivio en su totalidad. El dolor neuropático es una patología que presenta un componente orgánico, es decir un daño estructural de los nervios que conducen la sensación de dolor y un componente psicológico, con el cual entendemos que la percepción del dolor se ve influenciada en cómo el paciente con base en sus emociones puede exacerbar o disminuirlo. Quisimos abordar esta revisión de dolor neuropático como cualquier otra patología sin perder de vista ambos componentes por lo que decidimos explorar qué tratamientos están disponibles actualmente sin desestimar sus etiologías más frecuentes, ya que sabemos que en última instancia el resultado del daño producido por la infección por herpes zoster, diabetes mellitus y neuropatía compresiva con componente lumbar percibido por el paciente puede ser el mismo, una experiencia sensorial y emocional desagradable y desgastante pero los tratamientos a emplear van a cumplir distintos objetivos terapéuticos.

La literatura actual sugiere que para una patología compleja como el DNPNO es necesario emplear tratamientos integrales que vayan enfocados a tratar todos los componentes de esta enfermedad. La evidencia ha demostrado que el empleo de monoterapia siendo esta farmacológica, psicológica, fisioterapia o intervencionista por sí sola no es capaz de brindarle al paciente un alivio en su totalidad. Es importante resaltar que al momento de brindar tratamiento a un paciente con dolor neuropático crónico se deben plantear objetivos terapéuticos realistas ya que de momento no existe un tratamiento que pueda brindar un alivio completo en todos los pacientes y es importante individualizar cada caso ya que todos los pacientes presentan factores sociales, económicos, emocionales y orgánicos distintos.

En cuanto a la fisiopatología del dolor neuropático crónico se ha planteado que existen tres mecanismos principales por los cuales se puede producir de los cuales el primero a mencionar es debido a una función anormal de los nervios periféricos donde Gwak Y. Hulseboch

C. y Leem J. le atribuyen a la hiperactividad neuronal un papel mayor en el desarrollo del dolor neuropático crónico mientras que el desarrollo y mantenimiento de esta hiperactividad depende de eventos a nivel neuronal y activación glial a través de activación de receptores y canales iónicos. El papel del sistema inmunitario también juega un papel importante, específicamente hablando de la Microglia, la cual según Tsuda M. es capaz de producir cambios en la expresión de genes a través de la producción de moléculas capaces de perpetuar el dolor a nivel somatosensitivo y emocional. El último mecanismo principal y presuntamente el más estudiado es la sensibilización central, Latremoliere A. y Woolf. C aseveran que existen vías nociceptivas específicas y que estas se encuentran sujetas a controles facilitadores e inhibitorios y que cambios en las propiedades funcionales de estas neuronas en estas vías son suficientes para reducir el umbral del dolor, aumentar la magnitud y duración de respuestas a los estímulos nocivos y permiten que estímulos originalmente inocuos pueden ser percibidos como sensación de dolor. ^{10, 11,13}

Para hablar de etiología nos enfocamos en las tres causas más frecuentes de dolor neuropático en América latina según Lara A. Mayoral V. Guillen MR. Villafaña J. Cantú C. Genis M. Nader J. et al. que son tres: dolor lumbar con componente neuropático (34%), neuropatía diabética (30%) y neuralgia postherpética (8%). De acuerdo con Ghislain P. Kobayashi R. de Campos A. de los pacientes con dolor lumbar crónico hasta el 55% presenta un componente neuropático y está caracteriza se correlaciona con un dolor más severo, más comorbilidades y una peor calidad de vida, haciendo que los gastos en su tratamiento y manejo sean superiores que un dolor agudo o crónico. De acuerdo con la American Diabetes Association las neuropatías son la complicación por diabetes más prevalente, incluso se puede observar en el 10 al 30% de paciente con prediabetes, la importante en la identificación y tratamiento de esta enfermedad está prevenir las complicaciones que conlleva, principalmente las úlceras en los miembros inferiores. El dolor neuropático postherpético es la complicación más frecuente de la infección por herpes zoster, afectando al 15% de quienes padecieron HZ, según Oliveira Ch. Carvalho A. Miyahira S. la incidencia aumenta con la edad así como su duración llegando a ser de hasta 1 años en pacientes mayores de 70 años, el diagnóstico es principalmente clínico y además utilizar antivirales durante la fase aguda de la enfermedad no previene, el desarrollo de dolor neuropático postherpética. ^{15, 16, 20, 23,28,}

De acuerdo con Rodríguez D. y Llop R. el tratamiento farmacológico tiene como objetivo reducir el dolor y también mejorar la calidad de vida. El tratamiento puede llegar a ser muy complejo por lo que siempre se recomienda dar un tratamiento personalizado, teniendo en cuenta

las circunstancias de cada uno de los pacientes. Existen múltiples líneas de tratamientos de acuerdo con los protocolos para Bates D. Schultheis B. Hanes M. Jolly S. Chakravarthy Kr. Deer T. et al. los medicamentos utilizados como tratamiento de primera línea, en conjunto con una terapia integral, son los ATC, gabapentinoides, IRSN y dependiendo de la etiología la lidocaína y la capsaicina tópica. Cuando no se logra alivio del dolor se progresa a la siguiente línea de tratamiento. Los medicamentos de segunda línea son el tramadol y dependiendo de la etiología la lidocaína y la capsaicina tópica. Como tratamiento de tercera línea se encuentran los opioides fuertes y la toxina botulínica. Finalmente, en la última línea de tratamiento se encuentran los ISRS y otros anticonvulsivantes.¹⁵

Existen múltiples formas terapéuticas para estas patologías y no siempre es efectivo usar un único tratamiento, en el caso de DNPNO en todas sus etiologías se puede hacer uso de una terapia de rehabilitación física coadyuvante Souza JB. Carqueja CL. Aquellos tratamientos que promueven la actividad física y el esfuerzo mental son los que funcionan en estos casos, tales como: ejercicios aeróbicos, realizados por terapeutas, yoga y discriminación táctica, también se hace uso de los avances tecnológicos como ETCD y EMT, aunque aún faltan más estudios acerca de su uso en las diferentes etiologías. La rehabilitación física promueve la autonomía y la funcionalidad diaria del paciente y hasta puede crear objetivos que lo motiven.⁵¹

Respecto al tratamiento intervencionista podemos decir que es un área que se encuentra en experimentación continua y actualmente presenta poca evidencia para hacer recomendaciones concretas sobre su uso en las patologías más frecuentes que producen dolor neuropático periférico crónico. Sdrulla AD, Guan Y y Raja SN. sugieren que aún existe una pequeña duda sobre si la neuroestimulación de la médula espinal es un tratamiento seguro y efectivo para el manejo del DNPNO. Existe evidencia de estudios preclínicos sobre su efectividad y seguridad sin embargo prevalece un vacío en la literatura sobre qué efecto específico existe sobre el sistema nervioso periférico a nivel neuronal. Hablando de bloqueos nerviosos como otra opción terapéutica, Gilron I. refiere que son relativamente seguros cuando se realizan por médicos con experiencia técnica y que tienen conocimientos en el diagnóstico y manejo de los síndromes de dolor crónico. Sin embargo, se necesitan ensayos clínicos bien diseñados y cuidadosamente controlados para evaluar rigurosamente la seguridad y eficacia de los bloqueos nerviosos para condiciones dolorosas específicas. La evidencia actual sugiere que los tratamientos intervencionistas están reservados únicamente para el dolor neuropático refractario a otras terapias ya que sus efectos en el alivio en los pacientes no son tan predecibles como otras terapias menos recientes y mejor estudiadas.⁵⁶

CONCLUSIONES

El dolor crónico neuropático periférico es una respuesta mal adaptada a un daño del sistema nervioso secundario a una hiperactividad neuronal dependiente de cambios en los circuitos neuronales como la reorganización de los circuitos sinápticos dada por la muerte neuronal, la degeneración y la disminución en mecanismos compensatorios para la recuperación dada por la interacción entre las células de la glia y las neuronas

Las causas más frecuentes de DNPNO en orden de frecuencia son: dolor lumbar con componente neuropático, neuropatía diabética y por último la neuralgia postherpética

Los tratamientos intervencionistas aún presentan una evidencia pobre sobre su efectividad para hacer recomendaciones claras y todavía falta comprensión de las vías neuronales involucradas, así como los efectos a nivel de circuito neuronal

La implementación de tratamientos basados en manejo farmacológico y no farmacológico del dolor han demostrado ser más efectivos en el alivio del dolor crónico a corto y largo que un manejo tradicional que solo se enfoca en el alivio del dolor desde un único punto. Cuando se implementa un tratamiento integral para el DNPNO y las conductas a seguir son dirigidas por un equipo conformado por profesionales de la salud de diferentes áreas, la eficacia de las terapias y las mejoras en la calidad de vida del paciente son mayores

RECOMENDACIONES

Se sugiere ampliar la evidencia científica del beneficio del uso de tratamientos intervencionistas mediante la realización de estudios longitudinales y con muestras significativas para poder formular recomendaciones terapéuticas claras sobre su uso.

Se recomienda realizar estudios de caracterización clínica y epidemiológica sobre las principales etiologías de DNPNO en la población guatemalteca.

Se recomienda ampliar estudios en humanos que expongan de manera precisa la fisiopatología del DNPNO haciendo énfasis en la forma que adquiere sus características crónicas, con el fin de dar lugar a opciones terapéuticas que prevengan tal efecto.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Billbeny N. Dolor crónico en Chile. Rev Med Clin Condes. [en línea]. 2019 [citado 4 Jun 2021]; 30(6): 397-406. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-pdf-S0716864019300884>
2. Dorner T. Pain and chronic pain epidemiology. Wien Klin Wochenschr [en línea]. 2018 [citado 4 Jun 2021]. 130: 1-3. Disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00508-017-1301-0.pdf>
3. Margarit C. La nueva clasificación internacional de enfermedades (CIE-11) y el dolor crónico. Implicaciones prácticas. Rev Soc Esp Dolor [en línea]. 2019 Ago [citado 4 Jun 2021]; 26(4): 209-210. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462019000400001&lng=es.
4. Rincon Carvajal AM, Olaya Osorio CA, Martinez Rojas S, Bernal I, Evidence-based recommendations for the management of neuropathic pain (review of the literature). Rev Soc Esp Dolor [en línea]. 2018 [citado 4 Jun 2021]; 25(6): 349-358. Disponible en: https://scielo.isciii.es/pdf/dolor/v25n6/en_1134-8046-dolor-25-06-00349.pdf
5. Haanpää M, Treede RD. Diagnosis and classifications of neuropathic pain: epidemiology and impact of neuropathic. Pain Clin Updates [en línea]. 2010 Sept [citado 4 Jun 2021]; 18 (7): 1-6. Disponible en: https://s3.amazonaws.com/rdcms-iasp/files/production/public/Content/ContentFolders/Publications2/PainClinicalUpdates/Archives/PCU_18-7_final_1390260761555_9.pdf
6. Correa-Illanías G. Dolor neuropático, clasificación y estrategias de manejo para médicos generales. Rev Med Clin Condes. [en línea]. 2014 [citado 4 Jun 2021]; 25(2): 189-199. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-pdf-S0716864014700306>
7. Velasco M. Dolor neuropático. Rev Med Clin Condes [en línea]. 2014 [citado 4 Jun 2021]; 25(4): 625-634. Disponible en: https://www.clinicalascondes.cl/Dev_CLC/media/Imagenes/PDF%20revista%20m%C3%A9dica/2014/4%20Julio/4_Dra_Maritza-Velasco.pdf
8. Alles SRA, Smith PA. Etiology and pharmacology of neuropathic pain. Pharmacol Rev [en línea]. 2018 Abr [citado 01 Ago 2021]; 70(2): 315-347. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29500312/>

9. Gwak YS, Hulsebosch CE, Leem JW. Neuronal-Glial interactions maintain chronic neuropathic pain after spinal cord Injury. *Neural Plast* [en línea]. 2017 Ago [citado 1 Ago 2021]; 2017: 2480689. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5603132/>
10. Tsuda M. Microglia-mediated regulation of neuropathic pain: molecular and cellular Mechanisms. *Biol Pharm Bull* [en línea]. 2019 [citado 2 Ago 2021]; 42(12): 1959-1968. Disponible en: https://www.istage.ist.go.jp/article/bpb/42/12/42_b19-00715/pdf/-char/en
11. Tsuda M. Microglia in the spinal cord and neuropathic pain *J Diabetes Investig* [en línea]. 2016 Ene [citado 2 Ago 2021]; 7(1): 17-26. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4718109/>
12. Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain* [en línea] 2009 Sept [citado 2 Ago 2021]; 10(9): 895-926. disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2750819/>
13. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D. et al. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers* [en línea] 2017 Feb [citado 3 Ago 2021]; 3: 17002. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5371025/pdf/nihms854102.pdf>
14. Bates D, Schultheis BC, Hanes MC, Jolly SM, Chakravarthy KV, Deer TR, et al. A comprehensive algorithm for management of neuropathic pain. *Pain Med* [en línea]. 2019 [citado 18 Ago 2021]; 20: S2-S12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6544553/pdf/pnz075.pdf>
15. Lara A, Mayoral V, Guillen M, Villafaña J, Cantú C, Genis M, et al. Consenso multidisciplinario de diagnóstico y tratamiento de dolor neuropático periférico localizado en México. *Gac Med Mex* [en línea]. 2019 [citado 10 Ago 2021];(155):428-435. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/gmm/v155n4/0016-3813-gmm-155-4-428.pdf>
16. John A, Canaday DH. Herpes zoster in the older adult. *Infect Dis Clin North Am.* [en línea]. 2017 Dic [citado 10 Ago 2021]; 31(4): 811–826. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5724974/pdf/nihms893832.pdf>
17. García-González AI, Rosas-Carrasco O. Herpes zoster and post-herpetic neuralgia in the elderly: particularities in prevention, diagnosis and treatment. *Gac Med Mex* [en línea]. 2017 [citado 10 Ago 2021]; 153:84-92. Disponible en: http://www.anmm.org.mx/GMM/2017/n1_english/3942AX171_153_2017_UK1_084-092.pdf

18. Wei S, Li X, Wang Liu, Q, Shao L. Analysis of the risk factors for postherpetic neuralgia. *Dermatology* [en línea]. 2019 [citado 10 Ago 2021]; 235 (5):426-433. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31256167/>
19. Oliveira CA, Carvalho Rocha APC, Miyahira SA. Post-herpetic neuralgia. *Rev dor Sao Paulo* [en línea]. 2016 [citado 10 Ago 2021]; 17 Suppl 1: S52-S55. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/rdor/a/YFbPSkSpPKCMFp4krq3rvzr/?lang=en&format=pdf>
20. Oggiam D, Kusahara D, Gamba M. Neuropathic pain screening for diabetes mellitus: a conceptual analysis. *Br JP. Sao Paulo* [en línea]. 2021 Mar [citado 10 Ago 2021]; 4(1): 77-86. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/brjp/a/WWNgJMgHDsswhpKT7hbMRdm/?lang=en&format=pdf>
21. Shillo P, Sloan G, Greig M, Hunt L, Selvarajah D, Elliott J, et al. Painful and painless diabetic neuropathies: what is the difference? *Curr Diab Rep* [en línea]. 2019 [citado 10 Ago 2021]; 19:32. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6505492/pdf/11892_2019_Article_1150.pdf
22. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* [en línea]. 2017 Ene [citado 10 Ago 2021]; 40: 136-154. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6977405/pdf/dc162042.pdf>
23. Gylfadottir SS, Weerachoenkul D, Andersen ST, Niruthisard S, Suwanwalaikorn S, Jensen TS. Painful and non-painful diabetic polyneuropathy: clinical characteristics and diagnostic issues. *J Diabetes Investig* [en línea]. 2019 Sept [citado 10 Ago 2021]; 10(5): 1148-1157. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jdi.13105>
24. Amescua-García C, Colimon F, Guerrero C, Jreige Iskandar A, Berenguel Cook M, Bonilla P, et al. Most relevant neuropathic pain treatment and chronic low back management guidelines: a change pain Latin America advisory panel consensus. *Pain Med* [en línea]. 2018 Mar [citado 11 Ago 2021]; 19 (3): 460-470. Disponible en: <https://academic.oup.com/painmedicine/article/19/3/460/4093798>
25. Clark R, Weber RP, Kahwati L. Surgical management of lumbar radiculopathy: a systematic review. *J Gen Intern Med* [en línea]. 2019 Nov [citado 11 Ago 2021]; 35(3):855-864. doi: <https://doi.org/10.1007/s11606-019-05476-8>
26. Vucinic N, Eric M, Tomasevic-Todorovic Sn. Milek B. Application of algometry in patients with cervical and lumbar radiculopathy. *J Back Musculoskelet Rehabil* [en línea]. 2018 [citado 11 Ago 2021]; 31(3): 567-575. Disponible en:

- <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=130338426&lang=es&site=ehost-live>
27. Stump PR, Kobayashi R, de Campos AW. Low back pain. Rev dor. Sao Paulo [en línea]. 2016 [citado 11 Ago 2021]; 17 Suppl 1: S63-S66. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/rdor/a/MYLDhstMcWV9x7yys9ZvCyz/?lang=en&format=pdf>
28. Ruschel LG, Agnoletto GJ, Aragao A, Duarte JS, de Oliverira MF, Teles AR. Lumbar disc herniation with contralateral radiculopathy: a systematic review on pathophysiology and surgical strategies. Neurosurg Rev [en línea]. 2020 Abr [citado 11 Ago 2021]; 44(2): 1071-1081. Disponible en: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mnh&AN=32281018&lang=es&site=ehost-live>
29. Roser Llop DR. Tratamiento farmacológico del dolor neuropático: actualización y controversias. BIT [en línea]. 2019 [citado 18 Ago 2021]; 30(3): 14-19. Disponible en: http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/butlletins/boletin_informacion_terapeutica/documents/arxiu/BIT-3-2019-tratamiento-dolor-neuropatico.pdf
30. Binder A, Baron R. The pharmacological therapy of chronic neuropathic pain. Dtsch Arztebl Int [en línea]. 2016 [citado 18 Ago 2021]; 113:616-626. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5541246/pdf/Dtsch_Arztebl_Int-113-0616.pdf
31. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dikenson AH, Yarnitsky D, Freeman R, et al. Neuropathic Pain. Nat Rev Dis Primers [en línea]. 2017 Feb [citado 18 Ago 2021]; 3: 17002. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5371025/pdf/nihms854102.pdf>
32. Cavalli E, Mammana S, Nicoletty F, Bramanti P, Mazzon E. The neuropathic pain: an overview of the current treatment and future therapeutic approaches. Int J Immunopathol. Pharmacol. [en línea]. 2019 [citado Ago 20 2021]; 33: 1-10. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6431761/pdf/10.1177_2058738419838383.pdf
33. Moulin DE, Boulanger A, Clark AJ, Clarke H, Dao T, Finley GA, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. Pain Res Manag [en línea]. 2014 Nov-Dic [citado 23 Ago 2021]; 19(6): 1328-

1335. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4273712/pdf/prm-19-328.pdf>
34. Mu A, Weinberg E, Moulin DE, Clarke H. Pharmacologic management of chronic neuropathic pain: review of the Canadian Pain Society consensus statement. *Can Fam Physician* [en línea]. 2017 Nov [citado 22 Ago 2021]; 63 (11): 844-852. Disponible en: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mnh&AN=29138154&lang=es&site=ehost-live>
35. Obata H. Analgesic mechanisms of Antidepressants. *Int J Mol Sci* [en línea]. 2017 [citado 23 Ago 2021]; 18(11): 2483. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms18112483>
36. Szok D, Tajti J, Nyári A, Vécsei L. Therapeutic approaches for peripheral and central neuropathic pain. *Behav Neurol* [en línea]. 2019 Nov [citado 24 Ago 2021]; 2019: 8685954. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6906810/pdf/BN2019-8685954.pdf>
37. Koshy EI, Mengting L, Kumar H, Jianbo W. Epidemiology, treatment and prevention of herpes zoster: a comprehensive review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* [en línea]. 2018 Mayo-Jun [citado 24 Ago 2021]; 84(3): 251-262. doi: https://doi.org/10.4103/ijdvl.IJDVL_1021_16
38. Callaghan BC, Gallagher G, Fridman V, Feldman EL. Diabetic neuropathy: what does the future hold? *Diabetologia* [en línea]. 2020 Mayo [citado 24 Ago 2021]; 63(5): 891-897. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7150623/pdf/nihms-1551510.pdf>
39. Yáñez Díaz PA, Gómez Guevara MC, Hoyos Gutiérrez JB. Una mirada actualizada del enfoque y tratamiento del dolor neuropático crónico en el paciente con lesión medular. *Rev Col Med Fis Rehab* [en línea]. 2017 [citado 26 Ago 2021]; 27(1): 68-82. Disponible en: <https://revistacmfr.org/index.php/rcmfr/article/view/176/165>
40. Castelnuovo G, Giusti EM, Manzoni GM, Saviola D, Gatti A, Gabrielli S, et al. Psychological treatments and psychotherapies in the neurorehabilitation of pain: evidences and recommendations from the Italian consensus conference on pain in neurorehabilitation. *Front Psychol* [en línea]. 2016 Feb [citado 8 Ago 2021]; 7: 115. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4759289/pdf/fpsyg-07-00115.pdf>

41. Kohrt BA, Griffith JL, Patel V. Chronic pain and mental health: integrated solutions for global problems. *Pain* [en línea]. 2018 Sept [citado 8 Ago 2021]; 159 Suppl 1: S85-S90. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6130207/>
42. Moix J, Casado MI. Terapias psicológicas para el tratamiento del dolor crónico. *Clin Salud* [en línea]. 2011 Mar [citado 09 Ago 2021]; 22(1): 41-50. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-52742011000100003&lng=es.
43. Cornejo JP, Barros P, Miranda JP. Enfoque psicoterapéutico integrativo multidimensional e intervenciones mente-cuerpo en el manejo del dolor crónico: un paso más allá de la terapia cognitivo-conductual. *Dolor* [en línea]. 2015 Jul [citado 10 Ago 2021]; 63: 26-31. Disponible en: https://www.ached.cl/upfiles/revistas/documentos/561ebb8bcb1be_original3_63.pdf
44. Guan M, Ma L, Li L, Yan B, Zhao L, Tong L, Dou S, et al. Self-regulation of brain activity in patients with postherpetic neuralgia: a double-blind randomized study using real-time fMRI neurofeedback. *PLoS ONE* [en línea]. 2015 Abr [citado 10 Ago 2021]; 10(4): e0123675. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4388697/>
45. McKernan LC, Finn MTM, Patterson DR, Williams RM, Jensen MP. Clinical hypnosis for chronic pain in outpatient integrative medicine: an implementation and training mode. *J Altern Complement Med* [en línea]. 2020 Feb [citado 10 Ago 2021]; 26(2): 107-112. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7044758/>
46. Hilton L, Hempel S, Ewing BA, Apaydin E, Xenaki L, Newberry S, et al. Mindfulness meditation for chronic pain: systematic review and meta-analysis. *Ann Behav Med* [en línea]. 2017 Sept [citado 9 Ago 2021]; 51: 199-213. doi: <https://doi.org/10.1007/s12160-016-9844-2>
47. Meize-Grochowski R, Shuster G, Boursaw B, DuVal M, Murray-Krezan C, Schrader R, et al. Mindfulness meditation in older adults with postherpetic neuralgia: a randomized controlled pilot study. *Geriatr Nurs* [en línea]. 2015 Mar [citado 09 Ago 2021]; 36(2): 154-160. Disponible en: <https://europepmc.org/backend/ptpmcrender.fcgi?accid=PMC4488325&blobtype=pdf>
48. Alama Torres CD. La terapia cognitivo-conductual: un tratamiento eficaz para afrontar el dolor crónico. [monografía en línea] Perú: Pontificia Universidad Católica del Perú; 2019 [citado 11 Ago 2021]. Disponible en: <https://files.pucp.education/facultad/generales-letras/wp-content/uploads/2019/10/11163809/Alama-Torres.pdf>

49. Bushnell MC, Čeko M, Low LA. Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Nat Rev Neurosci* [en línea]. 2013 Jul [citado 11 Ago 2021]; 14(7): 502-511. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4465351/>
50. Souza JB, Carqueja CL, Baptista AF. Physical rehabilitation to treat neuropathic pain. *Rev Dor Sao Paulo* [en línea]. 2016 [citado 28 Ago 2021]; 17 Suppl 1: S85-S90. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/rdor/a/dbrN5R3DNQCJTbRxxRjV5Jj/?lang=en&format=pdf>
51. Chimenti RL, Frey-Law LA, Sluka KA. A Mechanism-based approach to physical therapist management of pain. *Phys Ther* [en línea]. 2018 Mayo [citado 29 Ago 2021]; 98(5): 302-314. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6256939/?report=reader>
52. Ostelo RW. Physiotherapy management of sciatica. *J Physiother.* [en línea]. 2020 Abr [citado 30 Ago 2021]; 66(2): 83-88. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32291226/>
53. Owen PJ, Miller CT, Mundell NL, Verswijveren SJJM, Tagliaferri SD, Brisby H, et al. *Br J Sports Med* [en línea]. 2020 Nov [citado 30 Ago 2021]; 54: 1279-1287. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7588406/pdf/bjsports-2019-100886.pdf>
54. Urits I, Burshtein A, Sharma M, Testa L, Gold P, Orhurhu V, et al. Low back pain, a comprehensive review: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Curr Pain Headache Rep* [en línea]. 2019 Mar [citado 31 Ago 2021]; 23 (3): 1-10. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30854609/>
55. Sdrulla AD, Guan Y, Raja SN. Spinal cord stimulation: clinical efficacy and potential mechanisms. *Pain Pract* [en línea]. 2018 Nov [citado 20 Ago 2021]; 18(8): 1048-1067. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6391880/>
56. Grider J, Manchikanti L, Carayannopoulos A, Sharma ML, Balog CC, Harned ME, et al. Effectiveness of spinal cord stimulation in chronic spinal pain: a systematic review. *Pain Physician* [en línea]. 2016 Ene [citado 21 Ago 2021]; 19: E33-E54. Disponible en: <https://www.painphysicianjournal.com/current/pdf?article=MjQ4Mw%3D%3D&journal=93>
57. Gilron I. Neural blockade in the evaluation and management of chronic pain: an overview. *Pain Res Manage* [en línea]. 2000 [citado 21 Ago 2021]; 5(1): 93-100. Disponible en: <https://downloads.hindawi.com/journals/prm/2000/546792.pdf>
58. Trinidad JM, Torres LM. Epidurolisis o adhesiolisis lumbar: técnica de Racz *Rev Soc Esp Dolor* [en línea]. 2011 [citado 22 Ago 2021]; 18: 65-71. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/dolor/v18n1/tecnica2.pdf>

ANEXOS

Anexo 1. Tabla de artículos y metabuscadores utilizados

DeCS	MeSH	Calificadores	Conceptos relacionados	Operadores lógicos	No. Resultados utilizados
Dolor Crónico	Chronic Pain	Classification, complication, drug therapy, economics, epidemiology, etiology, physiopathology, prevention & control, psychology, rehabilitation, therapy	Chronic Pain, Widespread Chronic Pains Chronic Pains, Widespread Pain, Chronic Pain, Widespread Chronic	"chronic pain"[MeSH Terms] OR ("chronic"[All Fields] AND "pain"[All Fields]) OR "chronic pain"[All Fields]	Pubmed: 19 EBSCO: 8 SciELO: 8
Neuralgia Posherpética	Neuralgia, Postherpetic	drug therapy, economics, epidemiology, etiology, physiopathology, prevention & control, psychology, rehabilitation, therapy.	Postherpetic Neuralgia	"neuralgia, postherpetic"[MeSH Terms] OR ("neuralgia"[All Fields] AND "postherpetic"[All Fields]) OR "postherpetic neuralgia"[All Fields] OR ("postherpetic"[All Fields] AND "neuralgia"[All Fields])	Pubmed: 6 EBSCO: 0 SciELO: 2

Neuropatías Diabéticas	Diabetic Neuropathies	drug therapy, economics, epidemiology, etiology, physiopathology, prevention & control, psychology, rehabilitation, therapy.	Amyotrophies, Diabetic Amyotrophy, Diabetic Asymmetric Diabetic Proximal Motor Neuropathy Asymmetric Polyneuropathies, Diabetic Diabetic Neuralgia	"diabetic neuropathies"[MeSH Terms] OR ("diabetic"[All Fields] AND "neuropathies"[All Fields]) OR "diabetic neuropathies"[All Fields] OR ("diabetic"[All Fields] AND "neuropathy"[All Fields]) OR "diabetic neuropathy"[All Fields]	Pubmed: 4 EBSCO: 1 Scielo: 2
Dolor de la Región Lumbar	Low Back Pain	drug therapy, economics, epidemiology, etiology, physiopathology, prevention & control, psychology, rehabilitation, therapy.	Ache, Low Back Aches, Low Back Back Ache, Low Back Back Aches, Low Back Back Pain, Low Back Back Pain, Lower Back Back Pains	"low back pain"[MeSH Terms] OR ("low"[All Fields] AND "back"[All Fields] AND "pain"[All Fields]) OR "low back pain"[All Fields]	Pubmed: 3 EBSCO: 4 Scielo: 1

Fuente: Elaboración propia