



**FACULTAD DE CIENCIA DE LA SALUD
ESCUELA DE TECNOLOGÍA MÉDICA**

**ALTERACIÓN DE LA PERCEPCIÓN DEL DOLOR POR LESIONES
TRAUMÁTICAS**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO
DE LICENCIADO EN TECNOLOGÍA MÉDICA**

**AUTORA: LISETTE GONZÁLEZ RIVERA
PROFESORA GUÍA: DRA. TRINIDAD MARIQUEO CANCINO**

**TALCA-CHILE
2022**

CONSTANCIA

La Dirección del Sistema de Bibliotecas a través de su unidad de procesos técnicos certifica que el autor del siguiente trabajo de titulación ha firmado su autorización para la reproducción en forma total o parcial e ilimitada del mismo.



Talca, 2023

DEDICATORIA

A mi familia, en especial mención a mi padre Carlos por motivarme a investigar a cerca de esta rama del dolor, con el cual vive día a día, donde el poder entenderlo y acompañarlo es mi principal objetivo, además de ayudar a otras personas a comprender sobre esto de manera sencilla y así como sociedad logremos mayor empatía hacia personas con dolor crónico. Él ha sido mi pilar, mi ayuda y apoyo incondicional en todo momento, a lo largo de estos cinco años de carrera universitaria, a pesar de todas las dificultades que pudieron presentarse, siendo un padre presente, amoroso y apañador por lo que se convirtió en mi inspiración para realizar esta investigación con mucho cariño.

AGRADECIMIENTOS

A los docentes de la Escuela de Tecnología Médica que con su comprometida labor ayudaron a formarme como profesional, a la Dra. Trinidad Mariqueo, profesora guía de esta memoria, junto con Fondecyt 1122015, que encaminó y orientó el desarrollo de este trabajo

INDICE DE CONTENIDOS

	Pág.
RESUMEN	7
INTRODUCCIÓN	8
OBJETIVOS	10
1. OBJETIVO GENERAL	
2. OBJETIVO ESPECÍFICO	
METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA Y ORGANIZACIÓN DE LA INFORMACIÓN	11
MARCO TEÓRICO	12
1. INTRODUCCIÓN AL DOLOR	12
1.1 Diferencia entre dolor y nocicepción	12
1.2 Nocicepción	13
2. DOLOR CRÓNICO	18
2.1 Tipos de dolor crónico	18
2.2 Mecanismos de dolor crónico	20
2.3 Estructuras del SNC relacionadas con el dolor crónico	21
2.4 Cambios plásticos en dolor neuropático	24
3. PERCEPCIÓN DEL DOLOR EN EVENTOS TRUMÁTICOS	27
3.1 Lesiones traumáticas del SNC	27
3.2 Fisiopatología del dolor neuropático posterior a una lesión	35
3.3 Cambios plásticos inducidos por lesión medular o cerebral	37
4. PERCEPCIÓN DEL DOLOR PSICOLÓGICO	41
5. OPCIONES DE MANEJO	48
5.1 Opciones Farmacológicas	49
5.2 Opciones no farmacológicas	54
5.3 Nuevas opciones	56
CONCLUSIONES	59
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	61

ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Clasificación del dolor	19
Tabla 2. Estructuras corticolímbicas asociadas con el dolor crónico	23
Tabla 3. Comparativa del dolor neuropático a nivel y debajo del nivel de la lesión	34
Tabla 4. Cambios en metabolitos o estructuras en dolor neuropático después de LME y sus posibles efectos en la percepción del dolor	38
Tabla 5. Diferencias de interacción cerebral en normalidad y posterior a Lesión de médula espinal	40
Tabla 6: Opciones farmacológicas, su clase y efecto	53

ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Proceso de nocicepción	13
Figura 2. Nocicepción a nivel molecular	15
Figura 3: Matrices del dolor: Estructuras involucradas en el procesamiento y percepción del dolor	17
Figura 4. Vías neuronales implicadas en el dolor crónico	22
Figura 5: Síntomas y clasificación del dolor neuropático	29
Figura 6: Lesiones asociadas traumatismo cerebral	30
Figura 7. División dermatomal	33
Figura 8: Diferencias cerebrales observadas en LME en pacientes con dolor neuropático	37
Figura 9: Procesos psicológicos relacionados a dolor crónico	43

RESUMEN

Se tiene conocimiento que la percepción del dolor es un proceso complejo que involucra distintas áreas del sistema nervioso central, la cual se inicia con la nocicepción fisiológica, en donde un estímulo nocivo para el organismo va a desencadenar señalizaciones que permitirán al cuerpo generar una respuesta reactiva y la sensación de dolor como mecanismo de defensa frente al posible daño. Para esto, se liberan neurotransmisores desde las neuronas aferentes primarias hasta las neuronas del asta dorsal y luego la señal asciende hasta centros cerebrales mayores que permitirán integrar información de localización, intensidad y emocionalidad relacionada con el estímulo.

Si bien este tipo de dolor tiene como función la protección e integridad del cuerpo, existe el dolor crónico que carece de esta funcionalidad y, además, de este se desprende el dolor neuropático que se origina a partir de una lesión o enfermedad que afecta el sistema somatosensorial generando una percepción alterada del dolor que perdura en el tiempo, ya que se produce una sensibilización periférica y central, una remodelación anatómica y funcional, y plasticidad maladaptativa que se traducirán en fenómenos de alodinia e hipersensibilidad.

El dolor neuropático puede ser causado por lesiones traumáticas como lo son las lesiones en la medula espinal provocan una cronificación del dolor asociado a cambios atróficos en áreas cerebrales que procesan y modulan la experiencia de dolor. Además, se ven afectados aspectos emocionales y conductuales por la sensación persistente de dolor que los imposibilita de actividades cotidianas y que provoca alteraciones psicológicas en estos pacientes, lo que conlleva a una disminución en su calidad de vida, por lo que su percepción de sí mismo y estado de ánimo se deteriora. Por esto es de importancia entender la fisiopatología del dolor neuropático y poder desarrollar nuevas estrategias terapéuticas más eficientes que aborden sus diferentes aspectos.

Palabras claves: Nocicepción, Dolor neuropático, Plasticidad maladaptativa, Sensibilización, Estrategias terapéuticas.

INTRODUCCIÓN

El estudio del dolor ha sido un enfoque importante en las investigaciones médicas, ya que este es el medio por el cual se puede entender el padecimiento del paciente desde un punto de vista fisiopatológico y emocional, así como también poder ayudar mediante la elaboración de medicamentos, la realización de terapias o diferentes métodos con el fin de disminuir la percepción dolorosa que afecta a las personas, repercutiendo en su calidad de vida y su estado psicológico. Una de las causas más prevalentes de la visita médica es el dolor y más aún, el dolor crónico. Los pacientes que lo padecen lo clasifican de moderado a severo en el 85% de los casos, lo que es de gran relevancia, debido a la dificultad en detectar este tipo de dolor y su origen, además su manejo tiene una alta complejidad, donde los pacientes con dolor crónico tienen la apreciación que el tratamiento es deficiente o directamente malo haciendo que las personas tengan que vivir con esta sensación dolorosa durante muchos años.

Investigaciones anteriores han reportado que el dolor crónico se produce por transformaciones o alteraciones de las vías normales del dolor como consecuencia de varios eventos, como lo son la sensibilización periférica y central, una adaptación fisiopatológica de la médula espinal, así como también cambios físicos y funcionales en el sistema nervioso central, que conlleva a que la percepción del dolor sufra cambios puesto que se afectan áreas del cerebro específicas que se relacionan con el procesamiento, la modulación y percepción del dolor, provocando que los pacientes que lo sufren puedan desarrollar fenómenos de hiperalgesia o alodinia.

Se ha visto que hay una relación con el desarrollo del dolor crónico cuando las personas se ven afectadas por lesiones traumáticas en distintos niveles como, por ejemplo, una lesión de médula espinal o directamente cerebral que pueden iniciar esta transformación del dolor nociceptivo a dolor patológico en las diferentes zonas que fueron afectadas o bien, zonas que no fueron afectadas directamente por la lesión, pero desencadena la afección. Este dolor por lesión en el sistema nervioso central se denomina dolor neuropático, el cual carece de la función fisiológica del dolor, la cual es proteger y mantener la integridad del cuerpo, sino más bien, la vía de transmisión del dolor está constantemente activada provocando una

sensación dolorosa persistente en el tiempo, muchas veces sin estímulo o un estímulo que no debería provocar esa intensidad de dolor.

Es por esto que el fin de la presente investigación es recopilar y actualizar información acerca de la relación entre la percepción de dolor crónico y las lesiones traumáticas a modo de facilitar el entendimiento y estudio de este proceso debido a que entender los mecanismos por los cuales se desarrolla el dolor neuropático en las personas que han sufrido una lesión de medula espinal o cerebral podría ayudar a desarrollar nuevas estrategias de terapia, buscando diferentes dianas terapéuticas, y generar tratamientos multidisciplinarios para estos pacientes ya que desarrollar, controlar y monitorizar estos tratamientos es complejo puesto que cada paciente podría tener respuestas diferentes a estos, siendo algunos más efectivos para algunas personas que para otras.

OBJETIVOS

1. OBJETIVO GENERAL

Describir cambios en la percepción del dolor producidos posterior a una lesión traumática.

2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1.1 Describir cómo se produce el dolor neuropático a partir de una lesión traumática.

1.2 Relacionar plasticidad del Sistema Nervioso Central con el dolor crónico producido después de una lesión traumática.

1.3 Comparar la percepción normal y posteriormente alterada del dolor al producirse una lesión.

METODOLOGÍAS DE BÚSQUEDA Y ORGANIZACIÓN DE LA INFORMACIÓN

a. Bases de datos consultadas:

Para la presente revisión bibliográfica se realizó una búsqueda sistemática en PubMed, Elsevier, Scielo, The Journal of Pain, Nature donde se consideraron artículos de revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, libros y otros documentos incluidos en estas bases de datos.

b. Términos utilizados en la búsqueda:

Se abarcaron términos claves como mecanismos de nocicepción fisiológica, dolor crónico, dolor neuropático, la percepción del dolor, estructuras del sistema nervioso central relacionadas el dolor y las lesiones traumáticas que generaran cambios en el procesamiento del dolor, lesión de médula espinal, lesión cerebral, aspectos psicológicos del dolor. Dentro de estos términos también se utilizaron palabras en inglés para la búsqueda como chronic pain, spinal cord injury and neuropathic pain, depression and anxiety in chronic pain, neuropathic pain treatments.

c. Años de publicación de artículos incluidos

Se consideraron artículos que tuvieran fecha de publicación desde el año 2010 hasta la fecha, año 2022, por la frecuente actualización en esta materia.

d. Organización de la información

La información fue organizada de forma manual en una tabla considerando el año de la publicación, título, autores y un resumen de la información que sería útil y que podría ser considerada para incluirla. Luego, para organizar la información de forma más eficiente, se implementó el uso de un programa especial Mendeley, es un programa intuitivo, amigable y sencillo uso orientado en el orden de artículos y que también es un lector de estos que permite su fácil manejo y organización. Además, con este programa fueron realizadas las citas y referencias.

MARCO TEÓRICO

1. INTRODUCCIÓN AL DOLOR

1.1. Diferencia entre el dolor y la nocicepción

El dolor es la razón más frecuente por la cual las personas asisten a centros de atención médica (1), buscando que este se detenga y encontrar el origen que está provocando la sensación dolorosa de modo que funciona como un mecanismo de alerta, en condiciones normales, para indicar que algo ha dañado o está alterando la homeostasis del cuerpo. La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) define el dolor desde el año 1979 como “una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con daño tisular real o potencial, o descrita en términos de dicho daño”, pero en los últimos años se ha estado estudiando redefinir este concepto por un comité de la IASP el cual recomendó que el dolor se definiera como “una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con, o similar a la asociada con, daño tisular real o potencial” (2). Para poder entender el dolor como un mecanismo complejo y que integra varios procesos, primero se debe diferenciar entre el dolor y la nocicepción, ya que si bien están íntimamente relacionados, estos términos no son sinónimos, debido a que el dolor puede percibirse en ausencia de una entrada nociceptiva y la nocicepción puede ocurrir en ausencia de dolor (3), donde va a proteger continua y subconscientemente al cuerpo de un entorno nocivo (4). La nocicepción es un proceso objetivo y medible lo que puede realizarse mediante una cuantificación de la respuesta de las neuronas nociceptivas ante un estímulo, ya que se refiere al procesamiento de estímulos nocivos como lesiones tisulares o temperaturas extremas, entre otras, por parte del sistema nervioso periférico y central (5), en cambio el dolor no es consecuencia directa solo de la nocicepción, sino que incluye la interacción entre aspectos afectivos, emocionales, variables autónomas (6) las que están basadas en las propias experiencias previas de cada individuo lo cual lo hace subjetivo y más complejo de medir.

1.2. Nocicepción

La nocicepción tiene un papel protector, ya que le permite al sistema nervioso central detectar y evitar potenciales daños de estímulos provenientes del entorno, donde la señal nociceptiva puede generar una respuesta rápida y reflexiva ante el estímulo o bien, la señal puede llegar a las áreas del cerebro que son responsables de la integración de dicha información para obtener una sensación de dolor (7) que ocurre en las regiones corticales y subcorticales, contemplando el tálamo, amígdala, hipotálamo, gris periacueductal, ganglios basales y corteza cerebral (6). El proceso de nocicepción se puede dividir en 4 etapas: transducción que es un proceso donde el estímulo nociceptivo se transforma en eléctrico; transmisión que hace referencia a la propagación del impulso nervioso al SNC; modulación relacionada con el sistema de analgesia endógeno y finalmente percepción cuando se integra toda la información y se obtiene la experiencia subjetiva del dolor (8). Este proceso se muestra en la figura 1 donde se esquematiza lo anteriormente mencionado.

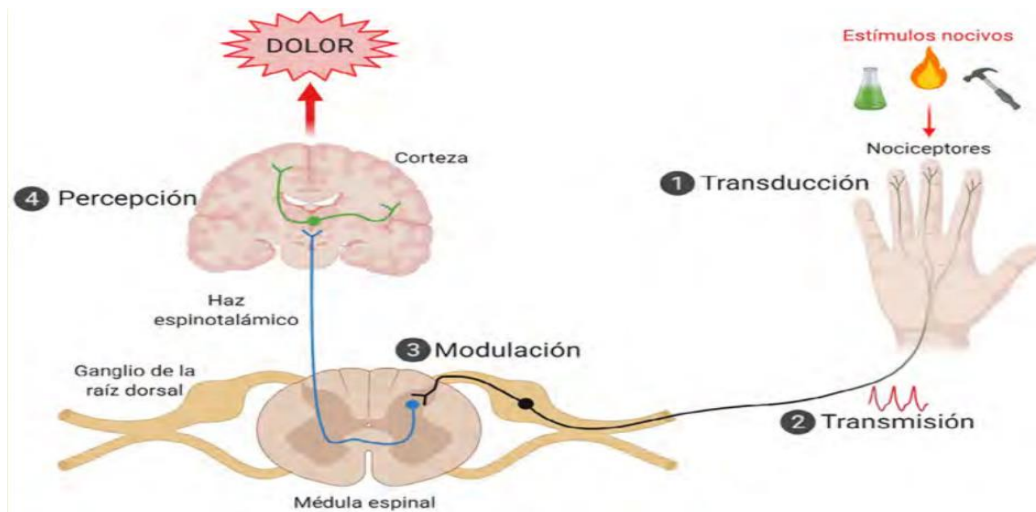


Figura 1. Proceso de nocicepción. Se observa en secuencia las etapas que deben ocurrir para que se produzca la percepción del dolor desde el estímulo nociceptivo. En el caso de la modulación se observa sólo en médula espinal, pero esta puede ocurrir en cualquier nivel. Tomado de Erick J. Rodríguez-Palma y Vinicio Granados-Soto, 2020 (9).

El proceso de nocicepción se inicia con un estímulo nocivo que contempla una lesión térmica, mecánica o química, el cual va a inducir la liberación de citoquinas proinflamatorias desde diferentes células como mastocitos, células de Schwann, macrófagos, neutrófilos y de las mismas células dañadas por la lesión (10), que van a estimular a nociceptores por activación de canales iónicos TRP (Transient Receptor Potencial o Receptores de Potencial Transitorio) y se desencadena una transmisión de señal por despolarización a través de 2 fibras nerviosas principales: mielinizadas A δ las cuales se asocian con una transmisión rápida o a través de fibras amielínicas como las fibras C que se asocian con una transmisión más lenta (11). Estas neuronas aferentes primarias de primer orden disparan potencial de acción con una frecuencia proporcional a la intensidad del estímulo y sus terminales axónicas van a liberar glutamato desde las fibras mielinizadas A δ y sustancia P desde las fibras amielínicas C, en neuronas de segundo orden (5) que se encuentran en el asta dorsal, haciendo sinapsis en diferentes láminas, más profundas o superficiales, del asta dorsal dependiendo del umbral de la aferente. Las neuronas de segundo orden tienen receptores para los neurotransmisores, para el glutamato se encuentran los receptores de ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA) y los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA), y para la sustancia P está presente el receptor de Neuro-Kinina 1 (NK-1).

Lo anteriormente mencionado se esquematiza en la figura 2 donde se puede observar que una injuria tisular, células inflamatorias, entre otras van a liberar moléculas proinflamatorias que desencadenan la liberación de glutamato y sustancia P que sinaptan en la lámina I y V del asta dorsal. Esta señalización asciende a través de la médula espinal por la sustancia gris del asta dorsal y se proyecta a través de 2 vías principales, la primera es la que llega hasta el tálamo lateral o sensorial y luego a la corteza somatosensorial donde se integra información sobre la ubicación e intensidad del estímulo nocivo, y la segunda vía es la que se proyecta al tálamo medial, ventromedial y luego al prosencéfalo límbico (ínsula inferior o núcleo cingulado anterior) en donde se integra la información relacionada con la emocionalidad hacia el estímulo (10) y además, aquí la información se hace consciente lo que en conjunto forma la percepción del dolor.

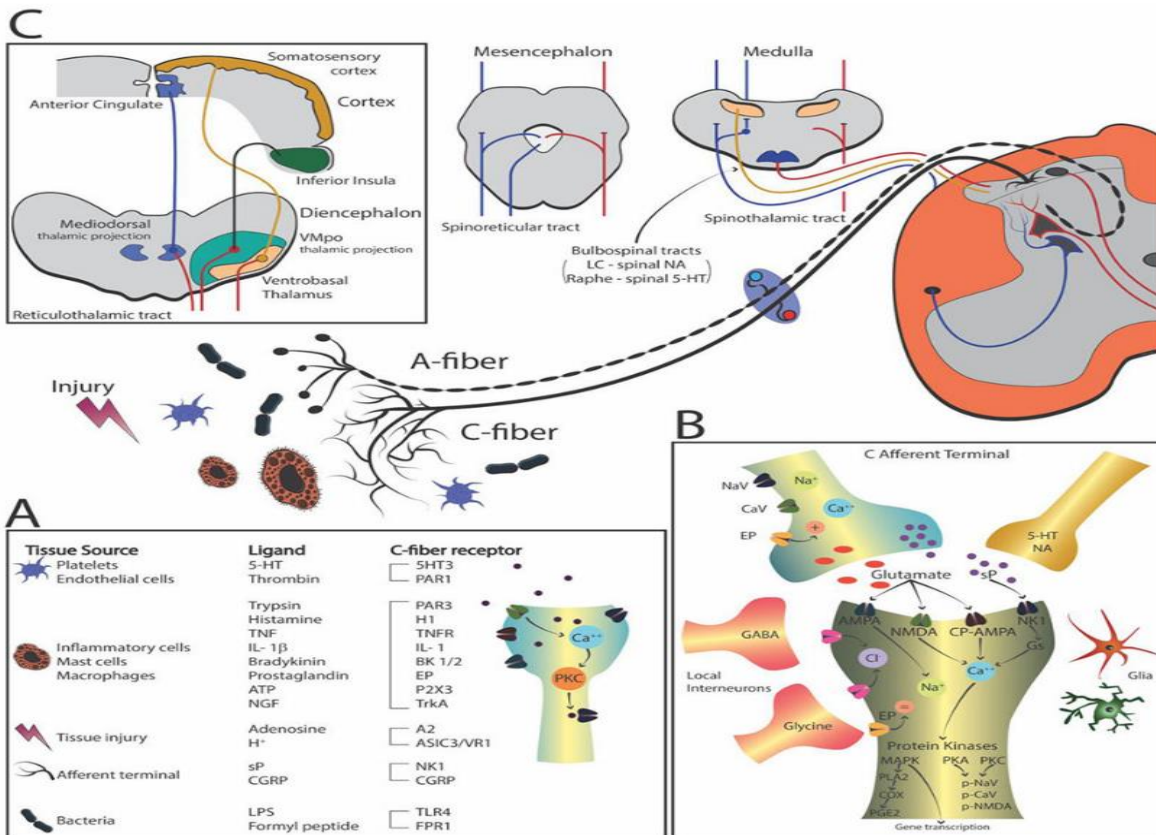


Figura 2. Nocicepción a nivel molecular. A. Lesión tisular, células inflamatorias, entre otras generan liberación de distintas moléculas proinflamatorias desde las células de Schwann, células dañadas y neutrófilos, estos ligando tendrán receptores a nivel de la fibra C que producen despolarización terminal y aumento de ion calcio (Ca^{+2}) que activa proteínas quinasas. B. Por la despolarización se activan canales CaV y liberan glutamato y sustancia P que tienen sus receptores en las neuronas de segundo orden la cual aumenta su nivel de Ca^{+2} intracelular aumentando su excitabilidad transmitiendo la información. C. La señalización es enviada a través de proyecciones supraespinasles hacia centros cerebrales superiores como la ínsula inferior y el cíngulo anterior. Tomado de Woller SA. y col, 2017 (10)

Por último, abordar la etapa de modulación, que consiste en el mecanismo de regulación endógeno el cual puede inhibir la transmisión de la información y que esta no llegue a percibirse como dolor o bien, modificar la señal dolorosa a lo largo del sistema nervioso central para controlar este proceso ya sea para facilitararlo, como control nociceptivo o para inhibirlo como control antinociceptivo (12). Este mecanismo está formado por neuronas

intermediarias de características descendentes que regulan la transmisión nociceptiva en distintos niveles, ya sea en la periferia inhibiendo neuronas de primer orden, en la médula espinal o supraespinal por activación de la sustancia gris periacueductal y el núcleo magno del rafe por lo que es un proceso transversal que está mediado por serotonina, noradrenalina, péptidos opioides, acetilcolina y GABA, donde este último es un neurotransmisor inhibitorio muy importante en esta modulación, ya que media la pérdida de la inhibición nociceptiva (8). Si bien la modulación nociceptiva en el sistema nervioso central puede ocurrir a lo largo de todo el recorrido del impulso nervioso, se pueden encontrar mecanismos endógenos especializados como los mecanismos corticales, subcorticales, mecanismos en el cuerpo posteriores de la médula espinal (CPME) y modulación condicionada del dolor, donde en todos estos mecanismos participan moléculas neuromoduladoras mencionados anteriormente, por ejemplo, la serotonina, en su rol de antinocicepción, es liberada por la activación de descendentes de la médula espinal y va a inhibir a la primera neurona de transmisión del dolor. Otro ejemplo de las sustancias que modulan el dolor son los opioides endógenos que son liberados por la activación del sistema descendente alrededor de la sustancia gris periacueductal y tendrán un efecto de analgesia debido a que impiden, a través de la hiperpolarización de los nociceptores, la liberación de glutamato y sustancia P (12).

En cuanto al procesamiento del dolor a nivel central que se traduce en la percepción del dolor incorporando el componente afectivo del dolor tiene como finalidad la protección inicial del individuo y garantizar el aprendizaje de esta experiencia para lograr evitar que se vuelva a producir en un futuro haciendo esta conducta consciente. El procesamiento del dolor se involucran 3 niveles o matrices; sensación, emoción y cognición, en las cuales se involucran distintas estructuras, las cuales se pueden observar en la figura 3, en donde se muestra la participación de la corteza somatosensorial primaria y secundaria, opérculo parietal, ínsula posterior, cíngulo anterior, ínsula anterior, hipocampo y amígdala.

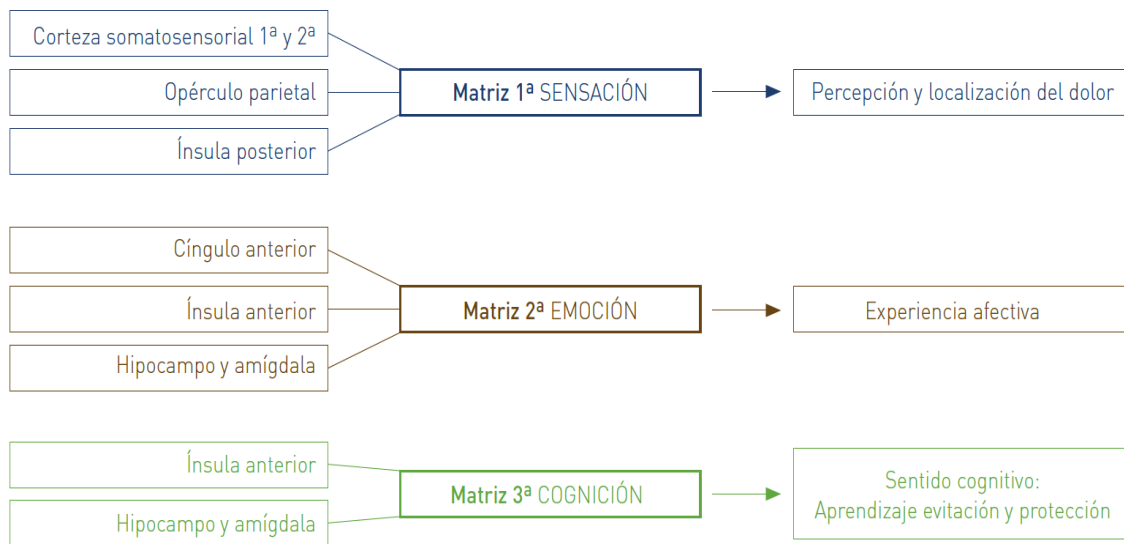


Figura 3. Matrices del dolor. Estructuras involucradas en el procesamiento y percepción del dolor. Tomado de Xoán Miguens, 2018 (13).

2. DOLOR CRÓNICO

2.1 Tipos de dolor crónico

El dolor se clasifica, según su duración, en dolor agudo y crónico, donde este último tiene gran relevancia en Chile lo que se evidencia a través de los aspectos epidemiológicos que indican una prevalencia del 32% en la población y se relaciona con el ausentismo laboral, discapacidad e invalidez por lo que debería ser considerado como un problema prioritario de salud pública (14) que afecta a la población tanto en lo económico, por los costosos tratamientos y sus repercusiones en el área laboral, como en el ámbito emocional deteriorando su calidad de vida. Esto le otorga una gran importancia estudiar el dolor crónico para lograr entender y ayudar a las personas que padecen esta patología. Si bien las personas pueden asistir a centros médicos por dolores agudos y/o autolimitado, este también puede transformarse en dolor crónico donde las opciones de manejo son escasas y no curativas por lo que entender sus mecanismos es esencial, así obtener mejores opciones de manejo y acompañamiento teniendo en cuenta factores sociales, biológicos, psicológicos y físicos debido a que el dolor crónico es resultado de la combinación de estos elementos (15).

El dolor crónico es aquel que se presenta de forma persistente el cual tiene una duración prolongada más allá de 3 a 6 meses, incluso perdura después de la curación normal de la afección original lo que quiere decir que este tipo de dolor carece de la función de alerta de la nocicepción fisiológica (16) puesto que no se está generando una advertencia de una lesión tisular u otro estímulo nocivo que pudiera afectar al cuerpo, sino que esta vía de señalización está constantemente activada. Es por esto que el dolor crónico se considera un trastorno del sistema nervioso central ya que se asocia con la activación de múltiples redes neuronales a este nivel y es allí donde se integrarán variados elementos como lo son los componentes sensoriales, emocionales, cognitivos y conductuales (17).

La IASP en conjunto con ICD (International Classification of Diseases) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) han determinado clasificar racionalmente el dolor considerando la etiología, los mecanismos fisiopatológicos subyacentes y el lugar del cuerpo que afecta. Basándose en esto se categorizó el dolor crónico en los trastornos más relevantes en la clínica donde se agruparon en 7 divisiones: dolor primario crónico, dolor crónico por cáncer, dolor crónico postraumático y postquirúrgico, dolor neuropático crónico, dolor de cabeza y orofacial, dolor visceral crónico y dolor musculoesquelético crónico (16).

Para poder visualizar de mejor manera la clasificación del dolor se muestra la tabla 1 en donde se puede observar su clasificación según su tiempo de duración, según cómo afecta al sistema como tal, lo que quiere decir si es adaptativo o no, y la descripción de cada uno con sus respectivos ejemplos.

Tabla 1. Clasificación del dolor

<i>Según su duración</i>	<i>Según su adaptación</i>	<i>Función</i>	<i>Tipo</i>	<i>Definición</i>	<i>Ejemplos</i>
Agudo	Adaptativo	Brindar protección y proteger ante un posible daño mayor permitiendo la supervivencia del organismo	Nociceptivo	Se manifiesta cuando el sistema sensorial funciona correctamente	Calambres, dolor de estómago, dolor muscular agudo
			Inflamatorio	Sensibilidad incrementada debido a una respuesta asociada a un daño tisular	Lesión en la piel, artritis, quemaduras.
Crónico	Maladaptativo	No brinda ningún tipo de protección ya	Neuropático	Causado por una lesión o enfermedad que	Neuropatía diabética, dolor del

		que carece del sistema de alerta normal del organismo y es resultado del funcionamiento anormal del SNC		afecta al sistema somato-sensorial	nervio ciático
			Disfuncional	Se caracteriza por la hipersensibilidad al dolor en ausencia de daño al sistema somato-sensorial	Dolor pélvico crónico, síndrome de colon irritable.

Tomado y adaptado de de Erick J. Rodriguez-Palma y Vinicio Granados-Soto, 2020 (9)

2.2 Mecanismos de dolor crónico

El dolor crónico puede ser originado por un dolor agudo que sufre una transición, donde se produce la cronificación del sistema la cual está dada por una sensibilización periférica y central, remodelación tanto anatómica como funcional del cerebro y plasticidad maladaptativa. La sensibilización periférica se relaciona con un estado de hiperexcitabilidad de las neuronas nociceptivas aferentes en donde las fibras C también llamados nociceptores silenciosos que deberían activarse solo ante estímulos intensos, en este fenómeno se activan de forma espontánea a estímulos de moderada intensidad (10), por lo tanto los nociceptores están en un estado de hipersensibilidad e hiperexcitabilidad debido a la activación de diferentes receptores periféricos lo cual es modulado por canales iónicos como canales TRP, canales de sodio, canales de iones piezoeléctricos mecanosensibles y además, la activación de proteínas quinasas como MAP quinasas, proteína quinasa A (PKA) y proteína quinasa C (PKC) que en neuronas sensoriales primarias contribuyen a la sensibilización periférica, puesto que la inducen y participan en su mantenimiento (18).

La sensibilización central es descrita por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) como un aumento en la capacidad de respuesta de las neuronas nociceptivas

en el sistema nervioso central ante la entrada de una aferente normal o subnormal lo que quiere decir que presentan un estado aumentado de excitabilidad en las membranas de neuronas del asta dorsal por la señalización del glutamato a través de NMDA y también las áreas del cerebro relacionadas con la percepción de dolor (17). Si bien la sensibilización central puede producirse por cambios funcionales de las neuronas periféricas, esto no es siempre necesario porque podría producirse por una mayor eficacia sináptica, una disfunción en los sistemas endógenos de control o modulación del dolor como una reducción de la inhibición de estas vías nociceptivas lo que evidencia que este tipo de sensibilización es una manifestación de la plasticidad del sistema nervioso somatosensorial (18). En conjunto la sensibilización del sistema por estimulación repetitiva de las fibras C aferentes hacia las neuronas del asta dorsal donde generan una descarga exagerada que facilita la despolarización parcial progresiva y prolongada haciéndolas más susceptibles a entradas aferentes posteriores (10) va a desencadenar dos posibles fenómenos; alodinia e hiperalgesia.

La alodinia se produce cuando los nociceptores han sufrido una gran sensibilización, lo que genera que se despolaricen en presencia de estímulos subnocivos, provocando que la persona perciba ese estímulo como doloroso, aun cuando este es inocuo y no debería producir la percepción de dolor. En cuanto a la hiperalgesia se refiere a cuando, ante un estímulo nocivo, la persona siente un nivel de dolor por sobre lo que se esperaría, siendo una respuesta de dolor exagerada para ese estímulo (7). Por lo tanto el dolor crónico es sostenido por este fenómeno de plasticidad sináptica que otorga mayor capacidad de respuesta neuronal en las vías centrales del dolor después de lesiones dolorosas (18).

2.3 Estructuras del SNC relacionadas con dolor crónico

En cuanto a las estructuras del sistema nervioso central que se relacionan con la percepción del dolor se incluyen la corteza somatosensorial primaria y secundaria, corteza cingulada anterior, corteza prefrontal, médula espinal, corteza insular, amígdala, tálamo, cerebelo, gris periacueductal (19). En la figura 4 se puede observar las vías neuronales y sus

destinos en el cerebro en donde se procesará diversa información que en conjunto formarán la experiencia subjetiva de dolor.

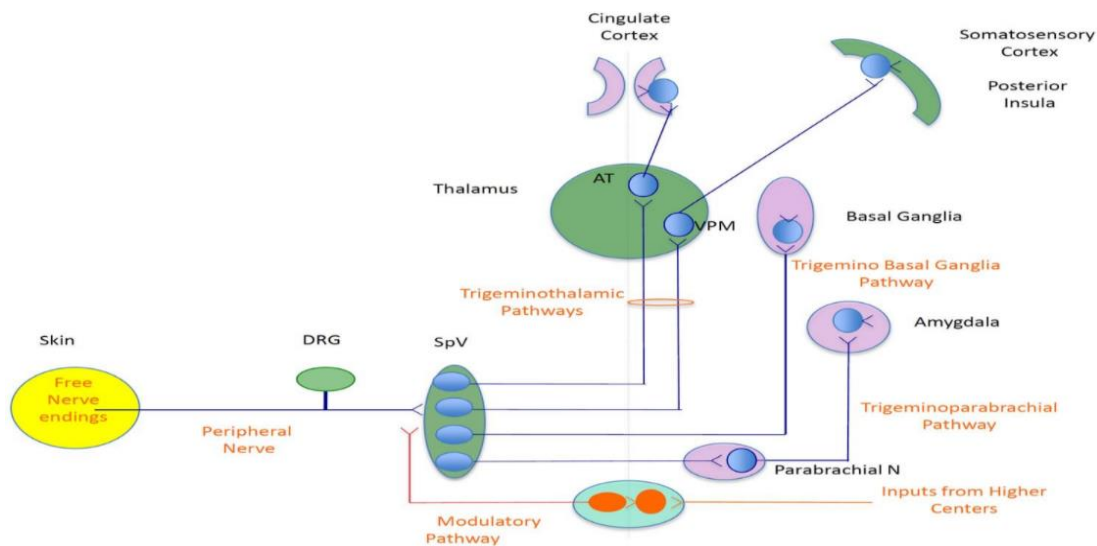


Figura 4. Vías neuronales implicadas en el dolor crónico. Se muestran regiones del cerebro involucradas en el procesamiento sensorial y emocional del dolor crónico. DRG: ganglio de la raíz dorsal, SpV: núcleo espinal del ganglio del trigémino (asta dorsal), AT: tálamo anterior, VPM: tálamo ventroposteromedial. Tomado de Simons, L. y col, 2013 (19)

Todas estas estructuras no se activan de manera aislada, sino que participan en el procesamiento del dolor de forma combinada y coordinada para determinar las señales dolorosas, integrando información acerca de la intensidad del dolor, la emocionalidad de este a través de las regiones prefrontales y sistema límbico, lo que en conjunto va a formar la experiencia del dolor. Cuando el dolor se vuelve crónico o persistente, las áreas relacionadas con los ámbitos emocionales y cognitivos del dolor se ven afectadas, lo que se evidencia al disminuir el volumen de materia gris del hipocampo y la amígdala en la cronificación lo que puede contribuir a problemas emocionales y cognitivos en las personas que padecen dolor crónico (17). Por tanto, la cronificación del dolor se produce cuando se generan cambios espacio-temporales de la actividad cerebral, más específicamente por la plasticidad inducida por la actividad del circuito límbico-cortical que produce una reorganización de la neocorteza

(20) que conlleva a alteraciones tanto funcionales como estructurales o anatómicas a largo plazo (17) que va a repercutir en la manera de procesamiento de la información acerca del dolor. Las estructuras corticolímbicas que desempeñan funciones en relación con el dolor crónico incluyendo aspectos emocionales y conductuales de este, se muestran en la tabla 2 con su respectiva localización en el cerebro.

Tabla 2. Estructuras corticolímbicas asociadas con el dolor crónico

<i>Estructuras cerebrales</i>	<i>Localización</i>	<i>Función</i>
Corteza prefrontal medial	Ubicado en el lóbulo frontal	Toma de decisiones, autocontrol, regulación de las emociones, procesamiento del riesgo y el miedo y regulación de la actividad de la amígdala.
Amígdala	Ubicado en la porción frontal del lóbulo temporal, cerca del hipocampo.	Modulación de la memoria, toma de decisiones, recompensa y respuestas emocionales.
Gris periaqueductal	Ubicado alrededor del acueducto cerebral dentro del tegmento del mesencéfalo.	Función autónoma, comportamiento motivado, respuestas conductuales a estímulos amenazantes y centro de control primario para la modulación descendente del dolor.
Corteza cingulada anterior	Ubicado en la parte frontal de la corteza cingulada.	Funciones autónomas, asignación de atención, anticipación de recompensas, toma de decisiones, ética y moralidad, control de impulsos, emoción y registro del dolor físico.
Hipocampo	Ubicado en el lóbulo temporal medial.	Consolidación de recuerdos, emoción, navegación,

		orientación espacial y aprendizaje.
Núcleo accumbens	Ubicado en el prosencéfalo basal	Procesamiento cognitivo de la motivación, la aversión, la recompensa, el aprendizaje por refuerzo y el papel importante en la adicción.

Tomado de Yang, S y Chang, MC, 2019 (17)

2.4 Cambios plásticos en dolor neuropático

Es sabido que los componentes periféricos y los centrales de las vías de transmisión del dolor experimentan una gran plasticidad la cual conlleva a modificar las señales del dolor y cuando estos cambios persisten induce la formación del dolor crónico. El dolor crónico puede ser o no ser del tipo neuropático, pero cuando es del tipo neuropático hay hallazgos que revelan que los pacientes muestran una reorganización cortical y cambios tanto funcionales como anatómicos de la corteza somatosensorial, lo cual no se observa en pacientes con dolor crónico del tipo no neuropático (21). Debido a que la plasticidad neuronal en el cerebro se relaciona con el desarrollo y mantenimiento del dolor neuropático es importante estudiarla para tener una visión más específica a la hora de desarrollar tratamientos satisfactorios.

Los cambios plásticos sistémicos que acompañan al dolor neuropático abarcan cambios funcionales como alteraciones en la actividad del calcio en las neuronas, la frecuencia y amplitud de la corriente postsináptica excitatoria, la excitabilidad intrínseca, y también se producen cambios estructurales como una mayor tasa de rotación o densidad de espinas dendríticas en la corteza somatosensorial primaria y en corteza cingulada anterior, y ganancia de botones axonales presinápticos. Por tanto, la plasticidad neuronal patológica se puede observar principalmente en las áreas anteriormente mencionadas, las cuales desempeñan funciones esenciales en la sensación del dolor y el efecto de este, pero también en otras áreas

del cerebro como la sustancia gris periacueductal y los ganglios basales (22).

En cuanto al dolor crónico que se produce posterior a una lesión periférica o central, también se generan cambios plásticos a largo plazo que pueden sensibilizar las neuronas, afectando la sinapsis neuronal, los circuitos de regiones corticales y subcorticales relacionadas con la percepción del dolor, lo que hace que el dolor espontáneo y las respuestas centrales a estímulos sensoriales se vean aumentados drásticamente. Se han estudiado cinco posibles mecanismos de cambios distintos y relacionados; potenciación postsináptica de las sinapsis excitatorias, potenciación presináptica de sinapsis excitatorias, reclutamiento de sinapsis excitatorias silenciosas, desinhibición o pérdida de la inhibición de la transmisión inhibitoria y mecanismo glial (23).

Las principales áreas del cerebro en donde se observa plasticidad durante el desarrollo del dolor neuropático son:

- La corteza somatosensorial primaria tiene una alta correlación entre su actividad y la intensidad del estímulo nociceptivo, y además de ser importante para la sensación del dolor, también tiene un rol en el aspecto afectivo de éste y la ansiedad. Esta área cerebral sufre plasticidad durante el dolor neuropático y esto se asocia estrechamente con el desarrollo y mantenimiento de este. Eso se puede observar a través de resonancia magnética funcional la cual muestra una mayor actividad neuronal en respuesta a estímulos dolorosos o alodínicos, también se observaron cambios estructurales en las espinas dendríticas postsinápticas y presinápticas, además la lesión nerviosa en el dolor neuropático produce un aumento en la ganancia de botones axonales en esta región, donde todo lo anteriormente mencionado juega un papel importante en el desarrollo del dolor neuropático (22).
- La corteza cingulada anterior tiene un rol asociado a la emoción y procesamiento del dolor en cuanto al afecto, sensaciones, anticipación y transferencia social del dolor. Las neuronas de esta área reciben entradas de dolor del tálamo y de la corteza somatosensorial primaria, y sus proyecciones de salida están conectadas con la

sustancia gris periacueductal, el cual modula el dolor a nivel de médula espinal a través de circuitos inhibitorios descendentes. En cuanto a la plasticidad que se genera en esta área, se observaron pérdidas de conexiones funcionales entre las neuronas excitatorias e inhibitorias, disminución en la frecuencia y corriente postsináptica inhibitoria y además presenta hiperactividad en el dolor neuropático (22).

- La sustancia gris periacueductal (PAG) tiene su función en la modulación endógena del dolor descendente provocando efectos analgésicos al inhibir la transmisión de señales nociceptivas ascendentes en la médula espinal. Sus conexiones nerviosas con otras áreas del cerebro sufren cambios plásticos asociados al dolor neuropático, por ejemplo las neuronas que se proyectan en la amígdala al PAG experimentan estos cambios, así también las conexiones del PAG y la corteza prefrontal medial y las neuronas cortico-PAG muestran una reducción en la excitabilidad intrínseca en el dolor neuropático (22).
- Los ganglios basales están formados los varios núcleos los cuales integran información nociceptiva para contribuir en respuestas motoras coordinadas y graduadas, estos reciben los impulsos directos desde la médula espinal e indirecto del tálamo, regiones corticales también envían señal a los ganglios basales lo que en conjunto integra múltiple información acerca del dolor, incluyendo componentes sensoriales, motores, emocionales, cognitivos y conductuales, y se cree que los cambios plásticos que sufren estos ganglios en cuanto a su estructura y función se relaciona con los síntomas de dolor neuropático (22).

3 PERCEPCIÓN DEL DOLOR EN EVENTOS TRAUMÁTICOS

3.1 Lesiones traumáticas del Sistema Nervioso Central

En distintos estudios se ha podido evidenciar que las personas que sufren lesiones traumáticas desarrollan como consecuencia dolor crónico. Estas lesiones pueden ser a nivel cerebral, donde el 51,5% de los pacientes que han experimentado una lesión cerebral traumática presenta dolor crónico (24) o bien otra lesión del sistema nervioso como lo es una lesión de médula espinal (LME) la cual también es capaz de producir un dolor crónico por una remodelación del SNC (25). El dolor crónico que es provocado por una lesión o enfermedad en el sistema nervioso somatosensorial se denomina dolor neuropático el cual puede presentarse de manera espontánea o provocado por estímulos (26) donde tendrá una respuesta anormal para estos.

En general la evaluación del dolor crónico es compleja y se requiere el uso de evaluaciones generales del dolor en conjunto con preguntas médicas exclusivas de la fisiopatología del paciente. Cuando se trata de evaluar el dolor generado por una lesión medular, primero se debe determinar el nivel de la lesión a través de una descripción verbal de la ubicación, distribución, intensidad, periodicidad y duración del dolor por parte de los pacientes, además de que factores agravan o alivian la sensación dolorosa. Además los médicos cuentan con distintas herramientas para poder evaluar el dolor neuropático central de forma objetiva como la escala analógica visual, la escala de calificación numérica o la escala de calificación visual, también se podría utilizar la evaluación de signos y síntomas y la escala de dolor neuropático la cual es una herramienta multidimensional autoadministrada que utiliza términos descriptivos como dolor “agudo, caliente, sordo, frío, sensible, con picazón, superficial y profundo” (27). También se evalúa otros aspectos como la intensidad y trastornos concomitantes como la depresión y trastornos del sueño, evaluar la interferencia del dolor en las actividades de la vida diaria y otra forma de evaluación que se ha estudiado es una nueva

herramienta a través de dibujos cuantitativos estandarizados a través de diagramas corporales de vista frontal y dorsal donde se le enseña al paciente a familiarizarse con el gráfico y su orientación, en donde ellos deberán sombrear personalmente las áreas donde perciben dolor independiente del tipo y gravedad de este, resultando este un método confiable para evaluar el dolor (28).

En cuanto al dolor relacionado con una lesión de médula espinal se ha observado que es común el dolor punzante, eléctrico y entumecimiento y se puede clasificar a los pacientes en aquellos que presentan dolor en reposo y dolor evocado. Se considera que el mecanismo de dolor evocado, ya sea térmico (frío o calor), por presión o alodinia, está relacionado con la sensibilización central, en cambio el dolor en reposo, eléctrico o punzante, se relaciona con descargas ectópicas o efápticas que se generan espontáneamente por daño o sobreactivación de canales de sodio, y el dolor de ardor o entumecimiento se relaciona con la actividad espontánea de fibras amielínicas (29).

El dolor neuropático se caracteriza por presentar también, síntomas positivos como negativos, donde estos últimos reflejan el daño neuronal (30). Las características y síntomas sensitivos del dolor neuropático se muestran en la figura 5.

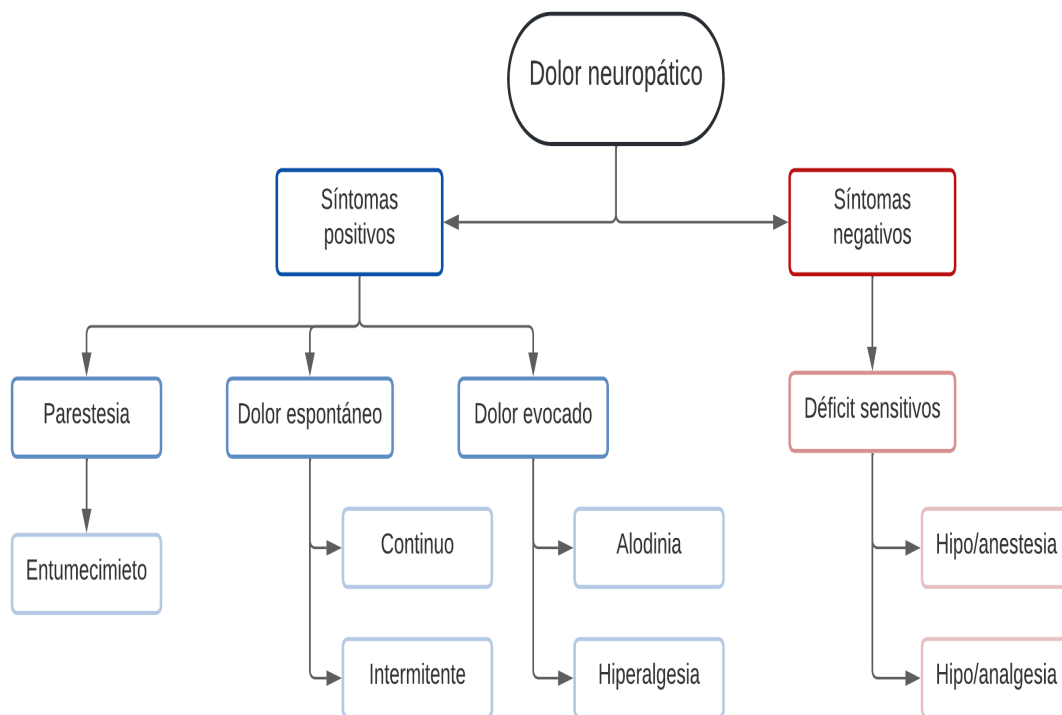


Figura 5: Síntomas y clasificación del dolor neuropático: En el dolor neuropático puede presentar tanto síntomas positivos como negativos, en donde se clasifican según las manifestaciones que se pudieran observar. Tomado y adaptado de Correa.G, 2014 (30).

El dolor crónico que se produce después de una lesión cerebral traumática puede ser difícil de detectar o medir por los estados alterados de conciencia y/o deterioros cognitivos de los pacientes que se ven afectados por esto (24) pero se ha demostrado que está relacionado con respuestas desadaptativas de las regiones moduladoras supraespinales y afectivas frente al traumatismo por lo que generan una alteración tanto en la percepción del dolor como en el estado de ánimo (31). En cuanto se produce el episodio de lesión cerebral traumática se desencadenan complejos mecanismos fisiopatológicos, comenzando por eventos primarios que ocurren en el momento del trauma como la ruptura física del parénquima cerebral y los vasos sanguíneos, y cortes de axones, luego se produce la lesión secundaria que se refiere al daño producido no directamente por la lesión original, la cual ocurre en horas y días después de esta, esta lesión secundaria conlleva a procesos responsables de la morbilidad tardías de estos pacientes (32). Los sucesos que se producen a partir de estas lesiones se muestran en la

figura 6, las cuales culminan con la neuroplasticidad cerebral, asociada a mecanismos del dolor crónico.

Los mecanismos mediante los cuales se sustenta el dolor crónico en estos pacientes son la reorganización axonal y neuroplasticidad, un control inhibitorio deficiente cuando se ven afectadas las vías descendentes de la regulación del dolor, el daño en el tálamo ocasionada por la lesión altera la vía de transmisión del tracto espinotalámico lo que favorece el dolor persistente y también puede verse afectada la señalización de la dopamina cuando hay daño en la sustancia negra lo que provoca que las fibras dopaminérgicas que inervan la amígdala, el tálamo y la corteza cingulada (24) se vean afectadas provocando alteraciones en la percepción del dolor, ya que estas regiones son esenciales para esto.

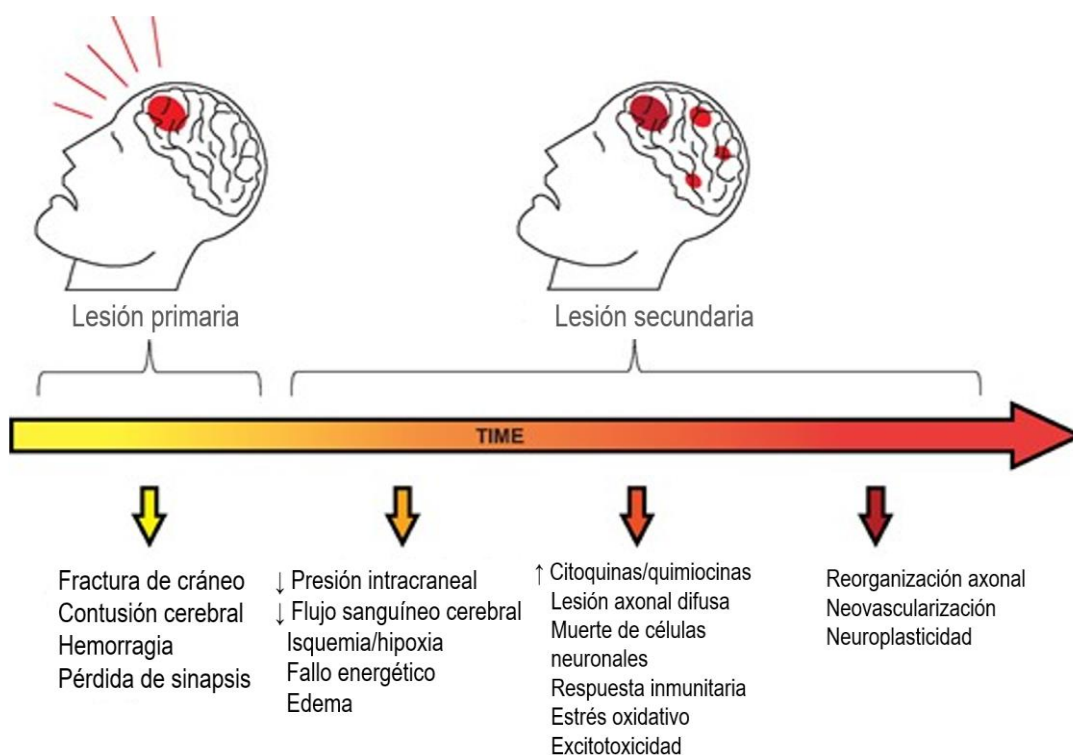


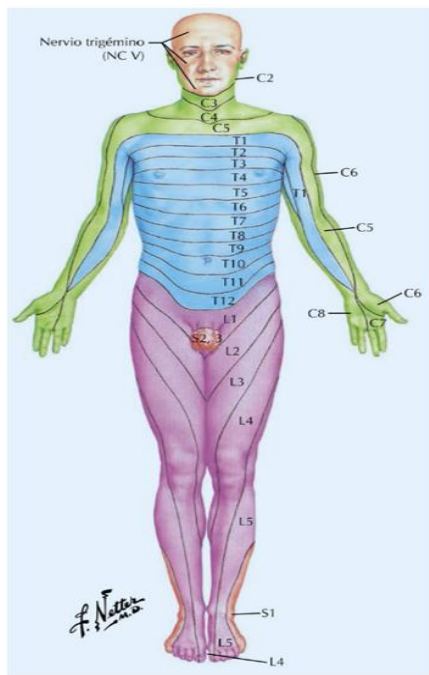
Figura 6: Lesiones asociadas al traumatismo cerebral: la lesión cerebral ocurre en dos fases; primaria y secundaria, donde se desencadenan procesos tempranos y tardíos respectivamente. Tomado y adaptado de Irvine y Clark, 2018 (32).

Una lesión de la médula espinal provoca deficiencias motoras y sensitivas en los individuos que la padecen debido a que las vías neurales eferentes y aferentes se ven dañadas, pudiendo desencadenar efectos graves asociados como por ejemplo que el paciente desarrolle dolor crónico, o más bien, neuropático como consecuencia de la plasticidad estructural desadaptativa de regiones sensitivomotoras (33). El dolor neuropático se asocia a la remodelación del sistema nervioso central después de la lesión medular a través de procesos inflamatorios mediados por las fibras nerviosas de la médula espinal y células inmunes lesionadas que liberarán quimiocinas cuando se produzca esta lesión neuronal e impactarán en neuronas y sus axones desencadenando la sensibilización periférica, además estas quimiocinas participan en la patogénesis del dolor neuropático producido a través de distintas interacciones neurona-glía de la médula espinal (25).

Una lesión traumática aguda, a nivel de la médula espinal, va a generar una serie de mecanismos y señales fisiopatológicas, las cuales desencadenan respuestas inflamatorias complejas, así también respuestas neuroquímicas y de excitotoxicidad, además de generar alteraciones anatómicas. Todas estas respuestas en conjunto e interconectadas tienen como consecuencia cambios en la actividad neuronal lo que provocaría la sensación de dolor en estas lesiones y, al mismo tiempo comenzará a ocurrir la sensibilización tanto periférica como central y un aumento en la excitabilidad neuronal, las cuales son las responsables de la respuesta desadaptativa que tiene el sistema nervioso de afrontar el daño que se produjo y va a provocar finalmente dolor neuropático como tal, debido a que el dolor es producto de la disfunción de las neuronas espinales, y estas a su vez, alteran su funcionalidad debido a las agresiones patogénicas que incluye alteraciones inflamatorias, anatómicas, excitotóxicas y neuroquímicas, por tanto la función de la médula espinal se modifica, principalmente inducido por mediadores inflamatorios, como prostaglandinas, citoquinas y especies reactivas de oxígeno (ROS) y neuromoduladores, como GABA, glutamato, opioides, noradrenérgicos, serotoninérgicos, que finalmente conduce a efectos relacionados con el dolor neuropático como la desinhibición espinal, gliosis reactiva, hiperexcitabilidad, cambios en la microglía/astrocitos, reclutamiento neuronal, plasticidad sináptica a largo plazo, y apoptosis (34).

En el contexto de estudiar los cambios atróficos que produce una lesión de la médula espinal se han relacionado distintas estructuras involucradas, por ejemplo, en individuos con este tipo de lesión han mostrado disminución de los volúmenes de materia gris de la corteza cingulada anterior (ACC), la ínsula izquierda, la corteza somatosensorial, tálamo bilateral y se demostró que estos cambios se asocian a dolor neuropático, puesto que involucra áreas importantes en la nocicepción, procesamiento y modulación del dolor (35).

El dolor neuropático que se produce luego de una lesión central puede ser espontáneo o provocado, en donde el primero ocurre independiente del estímulo periférico, el cual puede ser intermitente, punzante, quemante, eléctrico y cortante; y el segundo es el resultado en respuesta a un estímulo nocivo o inocuo, observándose hiperalgesia y alodinia respectivamente (36). El dolor neuropático crónico que se percibe está relacionado con el nivel de la lesión; por encima del nivel, a nivel y por debajo del nivel. Se ha visto que el 31% de los pacientes con LME presentan dolor neuropático a nivel y el 31% presenta dolor neuropático por debajo del nivel de la lesión, siendo a nivel el más frecuente en los primeros meses posterior a la lesión (37). El dolor neuropático sigue un patrón dermatomal específico, dependiendo del sitio de la lesión. Un dermatoma es la región de la piel inervada por los axones de nervios sensitivos somáticos asociados a un solo ganglio sensitivo del nervio espinal, en un único nivel de la médula espinal, por tanto hace referencia al nivel de la médula espinal que recibe la información sensitiva de ese segmento de piel, esta división se puede observar en la figura 7, donde se muestra el segmento de médula espinal que recibe información desde un sitio anatómico específico (38).



VÉRTEBRAS SUPERFICIE CORPORAL

C5	Clavículas
C5-C7	Partes laterales de los miembros superiores
C6	Pulgar
C7	Dedo medio
C8	Dedo meñique
C8-T2	Partes mediales de los miembros superiores
T4	Pezón
T10	Ombiligo
T12-L1	Región inguinal
L1-L4	Caras anterior e interna de los miembros inferiores
L4	Rodilla; cara medial del dedo gordo del pie
L5	2º a 4º dedo del pie
L4-S1	Pie
S1-S2	Cara posterior de los miembros inferiores
S2-S4	Periné

Figura 7: División dermatomal. Se muestran los diferentes dermatomas del cuerpo y el nivel medular implicado en recibir la información del sitio anatómico específico. Tomado de Netter. Anatomía clínica, 4º ed. Ed. Hansen, J.T (38)

El dolor neuropático a nivel es cuando el dolor se ubica entre el nivel de la lesión neurológica y tres dermatomas por debajo. Este dolor puede presentarse en el momento de la lesión o desarrollarse inmediatamente después, el cual se caracteriza por presentar punzadas, opresión, hormigueo y eléctrico. Por otro lado, el dolor neuropático por debajo del nivel puede tener un inicio gradual que puede ser espontáneo o provocado, se localiza a más de tres dermatomas por debajo del nivel de la lesión neurológica y se caracteriza por tener cualidad de ardiente (36). En casi la mitad de los pacientes con LME presentan dolor neuropático a nivel dentro de los tres meses de producida la lesión, con una media de 1,2 años, en cambio el dolor por debajo del nivel se puede observar posterior a los 3 meses de producida la lesión, en donde la mayoría de los pacientes comenzó a sentir el dolor dos años después de la lesión (37). En la tabla 3 se realiza una comparación de ambos niveles más comunes luego de una lesión nerviosa tomando en cuenta los aspectos diferenciadores de estos. Además en pacientes con LME se puede observar dolor neuropático central, este es

una subcategoría del dolor neuropático y es común en este tipo de lesiones, el cual se define como el dolor que surge como consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta el sistema somatosensorial, en particular a la médula espinal y que afecta las vías espinotalamocorticales, en donde se incluye tanto el dolor neuropático a nivel y por debajo del nivel mencionado anteriormente (27).

Tabla 3: Comparativa del dolor neuropático a nivel y por debajo del nivel de la lesión.

<i>Característica</i>	<i>Dolor neuropático a nivel</i>	<i>Dolor neuropático debajo del nivel</i>
Ubicación del dolor	Entre la lesión y 3 dermatomas debajo de esta	A más de 3 dermatomas de distancia de la lesión
Inicio	Inmediato	Gradual
Característica del dolor	Punzante, opresión, hormigueo, eléctrico	Ardiente
Provocado	Por lesión de la raíz nerviosa o del asta dorsal	Por lesión del asta dorsal
Tipo de dolor	Neuropático periférico y/o central	Neuropático central
Probabilidad de resolución	Más probable	Menos probable

Elaboración propia Gonzalez, L. (2022)

En cuanto al dolor neuropático provocado por una lesión cerebral traumática no se evalúa tan sistemáticamente como el producido por una LME por los desafíos diagnósticos que presenta pero el síntoma más frecuente que presentan estos pacientes es la cefalea postraumática crónica que puede aparecer dentro de los 7 a 30 días posterior al trauma, puede resolverse con el tiempo pero también puede persistir más de 3 meses volviéndose crónico,

además estos pacientes presentan umbrales térmico más altos, umbrales de dolor mecánico más bajo en las manos y cara y alodinia de movimiento (36).

3.2 Fisiopatología del dolor neuropático posterior a una lesión traumática

La lesión causa daños primarios y secundarios a las neuronas del asta dorsal espinal, la lesión primaria es causada por el impacto que conlleva a la deformación mecánica del tejido generando necrosis de este, corte de vasos sanguíneos, neuronas y axones, dando paso a los procesos de lesión secundaria. En primera instancia se genera la ruptura de membranas celulares, peroxidación lipídica y aumento de radicales libres, estos eventos aumentan el estrés oxidativo lo que conlleva a un mal funcionamiento de las bombas iónicas que resultará en edema tisular y también se producen alteraciones en las vías de señalización celular que provocan un aumento en la liberación de mediadores excitatorios (glutamato, aspartato, norepinefrina, serotonina) que aumentarán a su vez la entrada masiva de calcio a nivel neuronal, lo que tiene efectos perjudiciales ya que aumentará la liberación de mediadores de inflamación, genera disfunción mitocondrial, produce el aumento de especies reactivas del oxígeno y activa los sistemas de proteasas, lo que en conjunto provoca que las lesiones traumáticas cerebrales y medulares generen una regulación al alza de citoquinas y quimiocinas inflamatoria, factores de transcripción, entre otros, que culmina con la inflamación, necrosis, apoptosis celular, así como también, la activación de células gliales (36), las cuales inducen y contribuyen a una reorganización sináptica desadaptativa en todo el sistema nervioso provocando dolor neuropático central crónico (39). Además, se producen cambios en otras vías de señalización que conllevarán a un aumento en la actividad excitatoria glutamatérgica la cual activa cascadas de señalización que conducen a la sensibilización neuronal, y también se produce la interferencia con la inhibición GABAérgica, donde ambas contribuyen y tienen una relación directa con el dolor neuropático (36).

Los eventos anteriormente nombrados provocan un estado de hiperactividad neuronal, donde se observa una mayor excitabilidad espontánea de las neuronas o aumento anormal de la actividad neuronal en respuesta a la estimulación mecánica, térmica y química, por tanto el aumento de las frecuencias de potenciales de acción puede ser espontáneos o provocados (39).

En el contexto de una LME, los pacientes que experimentan dolor central hay un desencadenante de hiperexcitabilidad neuronal en las neuronas del tracto espinotalámico ya sea directamente o mediante la desinhibición, por tanto, la lesión daña el tracto espinotalámico e interrumpe las vías inhibitorias descendentes pero existe la activación microglial que activa directamente las neuronas sobrevivientes del tracto espinotalámico, lo que en conjunto genera una activación crónica de las neuronas nociceptivas del tracto espinotalámico sobrevivientes en la región de la lesión medular (37). Este estado de hiperactividad neuronal en una LME puede ser a nivel o por debajo del nivel de la lesión, generando diferentes tipos de dolor como se mencionó anteriormente, pero además la hiperactividad se observa en las vías somatosensoriales como en diferentes regiones del asta dorsal espinal, en regiones supraespinales como en el núcleo grácil, núcleos talámicos ventral posterolateral y talámico posterior. Una de las razones de este aumento de actividad es que una LME induce cambios fenotípicos en las neuronas sensoriales espinales, aumentando las neuronas de amplio rango dinámico que responde a estímulos débiles y fuertes, y a la vez disminuye las proporciones de neuronas de alto umbral, que responde a estímulos fuertes, y de bajo umbral, que responden a estímulos débiles, además de generar cambios anatómicos y reorganización sináptica que contribuye a la hipersensibilidad (39).

3.3 Cambios plásticos inducidos por lesión medular o cerebral

Estudios acerca del dolor neuropático producto de una lesión medular han demostrado cambios en la microestructura del cerebro, así como también cambios en su volumen y concentraciones de metabolitos en regiones relacionadas con el dolor (40). A nivel cerebral hay zonas que muestran aumentos o disminuciones de volúmenes o metabolitos, lo que se muestra en la figura 8, los cuales son importantes en la generación de dolor neuropático, aportando en diferentes aspectos de éste.

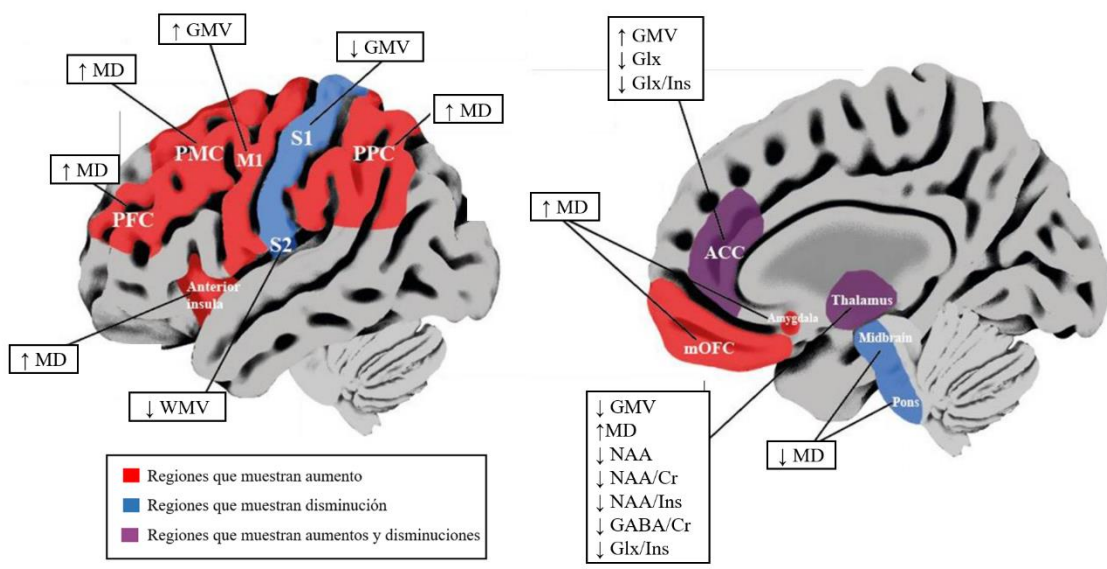


Figura 8: Diferencias cerebrales observadas en LME en pacientes con dolor neuropático. Se observa la división por colores para la diferenciación de áreas de aumento o disminución, mientras que los recuadros muestran el tipo de alteración. ↓ Disminución significativa; ↑ Aumento significativo. ACC, Corteza Cingulada Anterior; Cr, creatina; GABA, ácido γ -aminobutírico; Glx, Glutamato y Glutamina; GMV, Volumen de Materia Gris; Ins, mioinositol; M1, Corteza Motora Primaria; MD, Difusividad Media; mOFC, corteza orbitofrontal medial; NAA, aspartato de N-acetilo; PFC, Corteza Prefrontal; PMC, Corteza Premotora; PPC, Corteza Parietal Posterior; S1, corteza somatosensorial primaria; S2, Corteza Somatosensorial Secundaria; WMV, volumen de sustancia blanca. Tomado y adaptado de Huynh, V. y col, 2019 (40).

Los cambios que se producen a nivel cerebral, en cuanto a los niveles de metabolitos y también en su composición estructural, tienen efectos en la percepción del dolor debido a que estos cambios se producen en áreas cerebrales implicadas en esto, por tanto, es importante considerar los efectos que produce la plasticidad desadaptativa que inicia luego de una lesión nerviosa, eso se muestra en la tabla 4, en donde los cambios mencionados anteriormente en la figura 8, ahora se relaciona con los posibles efectos que estos pueden tener en cuanto a la producción del dolor neuropático.

Tabla 4: Cambios en metabolitos o estructurales en dolor neuropático después de LME y sus posibles efectos en la percepción del dolor.

<i>Cambios en metabolitos o estructurales en Dolor Neuropático</i>	<i>Efecto</i>
<i>Disminución en NAA/Ins y NAA/Cr</i>	Pérdida de densidad neuronal y disfunción de neuronas inhibitorias
<i>Disminución en GABA/Cr</i>	Interrupción de la función inhibitoria normal
<i>Disminución de Glx y Glx/Ins en ACC</i>	Actividad sináptica reducida conlleva a mayor angustia emocional
<i>Disminución de NAA/Ins y Glx/Ins</i>	Metabolismo glutamatérgico más bajo, aumento de la proliferación glial o hipertrofia en el tálamo de sujetos Lesión de médula espinal con dolor neuropático más intenso
<i>Disminución de NAA/Ins en ACC</i>	Mayor intensidad del dolor, disfunción neuronal y gliosis
<i>Disminuciones en GMV en S1</i>	Mayor intensidad del dolor, neurodegeneración y cambios vasculares

<i>Aumentos en GMV en MI</i>	Mayor intensidad del dolor, ramificación dendrítica, la neurogénesis y el brote axonal
<i>Aumento de MD en tálamo y amígdala</i>	Mayor intensidad del dolor

NAA, aspartato de N-acetilo; Ins, mioinositol; Cr, creatina; GABA, ácido γ -aminobutírico; ; Glx, Glutamato y Glutamina; ACC, Corteza Cingulada Anterior; GMV, Volumen de Materia Gris; SI, corteza somatosensorial primaria; MI, Corteza Motora Primaria, MD, Difusividad Media. Tomado y adaptado de Huynh, V. y col, 2019 (40).

Varios estudios han buscado encontrar cambios en los volúmenes de materia gris y sustancia blanca en el cerebro posterior a una lesión de médula espinal. Se encontró una atrofia significativa de la materia gris cerebral, la cual se encontraba reducida en variadas regiones cognitivas del cerebro, e incluso se encontró disminución en la materia gris de la corteza frontal orbital bilateral en los pacientes con LME lo que podría estar asociado a la depresión y deterioro cognitivo conductual después del neurotrauma (41). Además se ha demostrado que en pacientes con LME ocurren cambios en la sustancia blanca que se extiende más allá de la corteza motora y tractos sensitivomotores, donde la degeneración secundaria de ésta se propaga tanto en dirección anterógrada como retrógrada desde el sitio de la lesión que conlleva a la desmielinización lenta y progresiva durante varios años posterior a la lesión (42), por tanto la disminución de la sustancia blanca en estos pacientes no solo ocurre en las partes del sistema sensitivomotor que se proyectan a las regiones de la médula espinal que inervan las extremidades paralizadas, sino también en áreas del cerebro que no están directamente involucradas en la sensación o control motor (43).

El sistema nervioso central sufre desaferenciación por LME lo que obliga a las redes cerebrales a reorganizarse, por lo tanto, esta lesión que produce una pérdida de la continuidad del circuito desde la médula al cerebro conduce a la plasticidad en varias regiones cerebrales (44), observándose plasticidad cerebral a lo largo del tiempo. Esta nueva organización cortical a largo plazo y la ralentización de la actividad cortical se correlaciona con los

mecanismos fisiopatológicos del dolor neuropático después de esta lesión (36). La plasticidad cerebral posterior a un neurotrauma conlleva a que ciertas redes se reorganicen con el tiempo, siendo distintas las conexiones cerebrales normales a las que se observan posterior a una LME, lo anteriormente mencionado se muestra en la tabla 5, a modo de comparar el estado fisiológico normal con el producido posterior a la lesión.

Tabla 5: Diferencias de interacción cerebral en normalidad y posterior a Lesión de médula espinal (LME)

<i>Interacción entre zonas cerebrales</i>	<i>Normal</i>	<i>Después de LME</i>
Correlación entre corteza motora primaria y corteza somatosensorial primaria	Alta	Disminuida
Correlación entre Corteza visual y corteza motora primaria	Alta	Disminuida
Correlación entre Corteza visual y cortezas parietales	No hay correlación	Existe correlación
Correlación entre cerebelo y las cortezas motora y sensorial primaria	Anticorrelación	Anticorrelación interrumpida (aumenta su conectividad)

Elaboración propia Gonzalez, L (2022)

4 PERCEPCIÓN DEL DOLOR PSICOLÓGICO

Cuando ocurre un evento traumático como los abordados, es común que se generen problemas psicológicos como lo son la depresión y ansiedad, los cuales también tendrán una repercusión en la percepción del dolor ya que los factores cognitivos y emocionales modulan la experiencia dolorosa, generalmente exacerbándola en los casos donde el estado psicológico del paciente se ve afectado. Variados estudios han demostrado la correlación entre los síntomas psicológicos de ansiedad y depresión con la percepción del dolor, en donde al disminuir estos síntomas, por ejemplo, a través de psicoterapia o intervenciones especializadas, también ha disminuido la sensación de dolor, y cuando es acompañada de un tratamiento directo para el dolor, la percepción de dolor disminuye significativamente. Lo anteriormente mencionado puede estar relacionado con que la depresión y el dolor pueden compartir cambios neuroplásticos similares en el sistema nervioso central (45). Además, la catastrofización del dolor, que se refiere a una percepción negativamente distorsionada del dolor o cuando este se percibe como insoportable o terrible, se ha asociado con la depresión y con mayor actividad en áreas del cerebro relacionadas con aspectos emocionales del dolor (46).

Para poder relacionar de manera óptima los procesos psicológicos y el dolor se debe considerar que al sufrir una lesión traumática y experimentar dolor puede desencadenar eventos neurológicos que conducen a un estado psicológico alterado, y por otro lado los estados psicológicos alterados previamente pueden predisponer a la cronificación del dolor, donde la exposición a estos en el pasado generen mayor sensibilidad al dolor, generando en ambos casos, disfunciones en variados aspectos de la persona que padece dolor crónico a raíz de esta lesión, por ejemplo puede desarrollar trastornos del sueño y vigilia, trastorno de estrés post traumático (TEPT), ansiedad, depresión, alteración de la memoria y cognición e incluso cambiar cómo se relaciona con su entorno social (47). Por lo tanto, el dolor crónico va a desencadenar una serie de procesos psicológicos y consecuencias conductuales en los

pacientes, las cuales se encuentran alteradas con respecto a la normalidad, alterando distintos aspectos los cuales se muestran en la figura 9.

En cuanto a las lesiones de médula espinal (LME) se ha encontrado una asociación con la depresión en donde el 20% al 40% de los casos la presentan, teniendo una relación positiva entre la intensidad del dolor causada por la lesión y los síntomas de depresión, así como también con la percepción de injusticia la cual es una evaluación de la gravedad e irreparabilidad de la lesión. La percepción elevada de injusticia se considera un factor de riesgo cognitivo-conductual para desarrollar dolor crónico, discapacidad a raíz de este y angustia psicológica o estados de ánimo depresivos, además el aumento de la injusticia percibida se relaciona con la aparición de síntomas de TEPT y su persistencia en el tiempo (48). Por tanto se ha encontrado que lesiones traumáticas pueden generar la coexistencia entre TEPT y dolor crónico, comúnmente del tipo neuropático, en donde hay una correlación positiva entre la magnitud del dolor neuropático y el nivel de depresión o angustia psicológica, así como también con los niveles de TEPT generando un malestar elevado generalizado y disfunción del estado de ánimo en presencia de dolor, incluso el estado de angustia y alteración psicológica puede intensificar la percepción o sufrimiento del dolor (49), afectando las actividades diarias de la persona, su rehabilitación y calidad de vida.

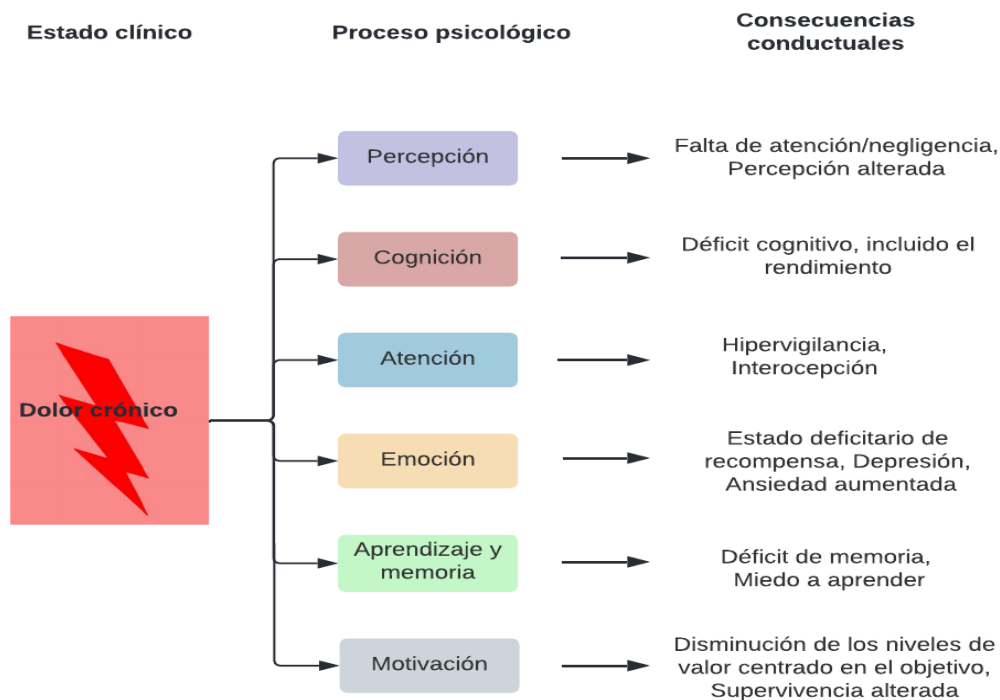


Figura 9. Procesos psicológicos relacionados a dolor crónico. A raíz del dolor crónico las personas pueden sufrir cambios en sus procesos psicológicos normales lo que conlleva a consecuencias conductuales mostradas. Tomado y adaptado de Simons, L. y col, 2013 (47).

Las personas que han sufrido una lesión en la médula espinal tienden a recibir un tratamiento para el dolor que no es efectivo, generando que el dolor sea persistente a pesar de las intervenciones médicas lo que afecta su calidad de vida puesto que el dolor se relaciona negativamente con esta. Para poder determinar cómo afectaba el dolor en personas con esta lesión, un estudio de un centro médico académico en Nueva York, Estados Unidos, realizó encuestas a 31 pacientes con esta lesión, abordando temas como la intensidad del dolor, frecuencia y duración de este, también acerca de cómo el dolor afectaba sus actividades de vida diaria, estado de ánimo, sueño y participación social. Los datos más importantes a partir de esta información mostraron que los cambios psicosociales e interacciones interpersonales que genera una LME, los trastornos del sueño, recursos socioeconómicos, la intensidad de dolor y la integración comunitaria afectan su calidad de vida y estado de ánimo (50), donde ambos se ven disminuidos. Además se ha podido relacionar la calidad de vida con otros

factores en pacientes con dolor neuropático producido a partir de una LME, como por ejemplo la disfunción sexual la cual rara vez es tratada, el desempleo también ha mostrado ser un factor de riesgo para una baja calidad de vida, así como también la percepción que tenga el paciente del servicio de salud al cual acuda, ya que si no se siente satisfecho con la atención recibida, considerando el trato del personal, tecnología, recursos, entre otros, o bien, se le presentan demasiadas dificultades para obtener un servicio médico de oportuno y de calidad, el paciente tendrá una visión disminuida de su calidad de vida (51).

Como se mencionó anteriormente, la depresión y la ansiedad que se observa comúnmente en pacientes con dolor crónico afecta variados aspectos del funcionamiento de su vida diaria, repercutiendo en la percepción que tienen acerca de si mismos y de la vida, es por esto que se ha estudiado cómo abordar de una manera multidimensional estas afecciones, con la finalidad de integrar tratamientos más efectivos para estos pacientes. Uno de estos es el tratamiento cognitivo conductual individualizado otorgado a personas que sufren dolor crónico y angustia emocional, lo que ha sido estudiado ampliamente para determinar si esta es una mejor opción de terapia interdisciplinaria, en conjunto con proporcionar el tratamiento específico para el dolor crónico. Un ensayo prospectivo realizado por el Hospital Universitario de Chiba, Japón, estudió esta forma de terapia en dieciséis pacientes con dolor crónico y obtuvieron resultados interesantes, donde, si bien no hubo reducción de la intensidad del dolor después de la terapia, sí se pudo observar una mejora significativa en la catastrofización del dolor y también mostraron mejoras significativas la depresión, ansiedad y la discapacidad causadas por el dolor, concluyendo que esta terapia es efectiva en estos parámetros (52). Un ensayo controlado aleatorizado también analizó la terapia cognitivo conductual a través de internet en pacientes con dolor crónico que sufrían depresión y/o ansiedad donde se mostraron disminuciones en los síntomas de estas patologías, así también en la discapacidad y catastrofización del dolor en el grupo que recibió este tratamiento, siendo este eficaz para personas con la angustia emocional comórbida con dolor crónico (53).

Además, otro ensayo controlado aleatorizado observó las repercusiones a largo plazo del terapia cognitivo conductual en este tipo de pacientes a través de un programa

interdisciplinario de manejo del dolor con un seguimiento de 3 años y obtuvieron resultados alentadores acerca de las mejoras de los síntomas de depresión y ansiedad, e incluso antes del tratamiento solo el 36% de los pacientes informaron que podían trabajar y posterior a éste el 59% indicó que estaba trabajando lo que indica que la terapia cognitivo conductual podría ser parte esencial de un programa de tratamiento para el dolor crónico, ya que puede mejorar los beneficios a largo plazo (54).

Otra forma en la que se podría abordar es la terapia de expresión y conciencia emocional (EAET), la cual se centra en enfatizar la importancia del sistema nervioso central y el procesamiento emocional en la etiología y tratamiento del dolor crónico. Un ensayo de comparación aleatorizado comparó la EAET con la terapia cognitiva conductual anteriormente mencionada y sus resultados mostraron que EAET generó postratamiento y seguimiento, una intensidad del dolor significativamente menor que la terapia cognitiva conductual, en donde EAET mostró una reducción del dolor en los pacientes de más de un 30% en el 41,7% de los pacientes sometidos a esta terapia, un tercio de ellos mostró reducción del dolor de más del 50% y el 12,7% obtuvo una reducción de más del 70% del dolor, en cambio de la terapia cognitiva conductual solo obtuvo un paciente que mostró una reducción de su dolor pero de menos del 30%. Eso indica que los efectos que genera EAET sobre el dolor son de mayor magnitud que la terapia cognitiva conductual, mostrando una mayor reducción del dolor en un mayor número de pacientes lo que indica que es necesario un cambio de paradigma en el tratamiento de dolor crónico, enfocándose en el cerebro y en sus procesos emocionales, aún más en los pacientes que a pesar de los tratamientos convencionales, no han logrado que su dolor se vea disminuido (55). Estos resultados no indican que la terapia cognitivo conductual sea menos efectiva, solo que esta abarca mayormente los síntomas de depresión y ansiedad que sufren los pacientes con dolor crónico y EAET se centra en la disminución del dolor en sí, siendo ambas importantes para una óptima rehabilitación del paciente.

Se han desarrollado nuevos tratamientos psicológicos para el dolor que se centran en abordar la emoción, centrándose en la conciencia y la expresión de las emociones, lo cual es

clave para cambiar las emociones negativas. Uno de estos es el tratamiento híbrido, el cual está orientado a los mecanismos de regulación emocional transdiagnósticos. El término “transdiagnóstico” indica los mecanismos psicológicos que pueden mantener y exacerbar la percepción del dolor, así como también los problemas emocionales. Por lo tanto, el transdiagnóstico tiene sus raíces conceptuales en la idea de que el dolor crónico y los problemas emocionales comparten ciertos procesos cognitivos y conductuales que mantienen y contribuyen a la exacerbación de las comorbilidades observadas. Su objetivo es enseñar a los pacientes las habilidades de regulación emocional necesarias para una regulación emocional efectiva y para abordar conductas y metas. Este estudio controlado aleatorizado mostró que el tratamiento híbrido centrado en la emoción dio un resultado moderadamente mejor relacionados con la emoción y el dolor, aunque no en la intensidad del dolor en sí. Se sugiere que el tratamiento híbrido alteró la influencia negativa del dolor en la vida diaria de los participantes en términos, por ejemplo, de trabajo, actividades de ocio y socialización con familiares y amigos. Por lo que se concluyó que una intervención que integre la regulación emocional problemática y el manejo del dolor puede aumentar los efectos sobre las variables relacionadas con la emoción y la discapacidad del dolor (56). Otro estudio también se enfocó en el transdiagnóstico, el cual también apoyan los fundamentos teóricos del tratamiento híbrido, ya que obtuvieron que, al enseñar a los pacientes habilidades de regulación emocional, influyó con éxito en la desregulación del dolor y de las emociones, conllevando a mejores resultados en el tratamiento. Es por esto que respaldan su uso en pacientes con dolor y problemas emocionales, en especial en pacientes que tienen altos puntajes en las medidas de catastrofización, evitación del miedo y no aceptación del dolor (57).

Otro enfoque en pacientes que han sufrido una lesión de médula espinal es la intervención basada en la atención plena desarrollando conciencia del momento presente, prestando atención en las experiencias internas, sensaciones corporales, pensamientos y emociones en cada momento. Un estudio desarrolló esta metodología en pacientes con LME pero, debido a su movilidad reducida o su dificultad para desplazarse hasta los centros de tratamiento los pacientes no adherían a estos, reduciendo su participación en los servicios de atención médica, por lo que optaron por realizar el curso en línea. Este encontró que el entrenamiento

de atención plena en línea puede iniciar cambios en la forma en que los participantes del estudio evaluaban sus emociones, pensamientos y eventos teniendo efectos beneficiosos para los aspectos emocionales de la vida después que sufrieron esta lesión, principalmente los relacionados con la depresión y pensamiento catastrófico, lo que demuestra que esta intervención mejora los resultados psicológicos en personas con funciones sensoriales y motoras reducidas (58).

5 OPCIONES DE MANEJO

En cuanto al tratamiento del dolor crónico es complejo de manejar debido a las múltiples aristas que miden si una intervención fue exitosa o no, en este caso se reportan pocos resultados favorables por partes de los pacientes que se someten a estas terapias, además de tener dificultades en la medición de éstas ya que la experiencia subjetiva del dolor conlleva a que el efecto de los tratamientos sea diferente en cada uno. Es por esto que, un estudio llevó a cabo una investigación acerca de los perfiles de afrontamiento del dolor que tenían los pacientes con la finalidad de poder entender mejor esta realidad para poder realizar opciones de tratamiento más específicos y así un desarrollo mayor en las intervenciones terapéuticas. Es así como concluyeron que existen tres subgrupos considerando el deterioro psicológico, angustia, depresión, ansiedad, estrés percibido y el afrontamiento del dolor cognitivo conductual de los pacientes; alto deterioro y alto afrontamiento, bajo deterioro y alto afrontamiento y alto deterioro y bajo afrontamiento. Con esta categorización se espera que las terapias interdisciplinarias para el dolor puedan adaptarse a las necesidades y características individuales de los pacientes (59).

Para el manejo de dolor se han estudiado opciones farmacológicas como también, la no asociada al uso de medicamentos, en algunas ocasiones en conjunto o como uso individual de estas terapias con la finalidad de obtener una disminución en la percepción del dolor de los pacientes, en conjunto con la mejora de su calidad de vida. Para los propósitos de esta revisión se abordarán aquellas terapias enfocadas en la disminución o mejora del dolor neuropático de los pacientes que hayan sufrido lesión de médula espinal en sus distintos niveles, o lesión cerebral, tanto los estudios acerca de alternativas relacionadas con el uso de fármacos como las no asociadas a esto.

5.1 Opciones Farmacológicas

Como se ha mencionado anteriormente, los problemas relacionados con la salud mental de los pacientes que han sufrido lesiones de médula o cerebrales se ve bastante afectada posterior al evento traumático, por lo que se ha mostrado una alta tasa de incidencia en esta población que sufre depresión. En base a esto se establecen que los medicamentos antidepresivos podrían utilizarse como moduladores para esto. Se utilizan principalmente antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina ya que estos han sido fuertemente recomendados como terapia de primera línea para el dolor neuropático en pacientes con LME (34).

Una de las opciones farmacológicas para pacientes con dolor neuropático producido por una lesión de médula espinal es la pregabalina, la cual es un modulador de la subunidad $\alpha 2$ - δ , uniéndose a esta con alta especificidad y afinidad, generando una reducción en la liberación de neurotransmisores como glutamato, noradrenalina y sustancia P, lo que provoca una actividad analgésica (60). Se ha estudiado su función en el dolor neuropático en personas que sufrieron lesión de médula espinal clasificando el nivel neurológico de la lesión, ya sea por encima, en o por debajo del nivel, determinado el segmento de la médula espinal más caudal con función sensorial y motora normal, y se les administraba una dosis máxima diaria de pregabalina de ≥ 450 mg/día, la cual se iniciaba en dosis bajas y el aumento debía basarse tanto en la eficacia y la tolerabilidad del paciente. Midieron los cambios de la percepción del dolor asociado a la duración y a su puntuación media, resultando mejoras estadísticamente significativas sobre el placebo en todos los resultados por lo que se concluyó que este es un fármaco eficaz para el tratamiento de dolor neuropático debido a LME (61). Un medicamento similar estructuralmente a la pregabalina es la gabapentina, la cual efectúa su acción sobre los canales de calcio en el botón neural y la activación de estos canales dependientes de

voltaje van a conducir a un efecto inhibitor sobre la entrada de calcio y se ha encontrado que la administración de este fármaco mejora el dolor neuropático de diversas etiologías y se considera como tratamiento de primera línea del dolor neuropático generado posterior a una lesión de médula espinal (62).

Otra alternativa para el manejo es la toxina botulínica tipo A (BTX-A), la cual puede inhibir la inflamación neurogénica y sensibilización periférica de las fibras nociceptivas al inhibir la liberación de neuropéptidos locales como sustancia P o glutamato, lo cual reduce el dolor (63). Se ha analizado el efecto analgésico de esta toxina en pacientes que presentan dolor neuropático asociado a una lesión medular mediante diseños aleatorizados, doble ciego y controlado con placebo se realizó una inyección subcutánea de BTX-A una vez en el área dolorida y a los participantes se les realizó antes y después del tratamiento un cuestionario de dolor, evaluación de su calidad de vida y escala analógica visual (EVA). Se llegó a la conclusión de que esta inyección es efectiva en pacientes con lesión de médula espinal con dolor neuropático por debajo del nivel, pero era ineficaz en aquellos que presentaban dolor neuropático en el nivel. En aquellos que si obtuvieron alivio en su dolor, se observaron mejores puntuaciones en EVA posterior al tratamiento de ocho semanas y además, en los pacientes que presentaban dolor neuropático grave mostraron un alivio o disminución de su dolor del 20% o más después de la administración de la toxina, si bien no es un gran porcentaje, estos pacientes presentaban un dolor muy intenso e intratable, así que un cambio en la intensidad del dolor de un 20% significa una mejora en su calidad de vida, siendo este un método eficaz y seguro como terapia para estos pacientes (63). En este mismo contexto, otro estudio encontró que posterior a la inyección de esta toxina vía subcutánea, los pacientes informaban cambios marcados en la intensidad promedio del dolor, reducción de la interferencia del dolor con las actividades cotidianas, reducción de la interferencia del dolor con el estado de ánimo, reducción de la interferencia del dolor con el sueño en comparación con el grupo que solo recibió placebo, por lo que se observa una tendencia al aumento en la calidad de vida de estos pacientes, por lo tanto este enfoque de tratamiento sería factible en el control del dolor de los pacientes con lesión medular (64).

También se ha observado que el uso de tramadol es considerado como tratamiento para el dolor neuropático, ya que este tiene un efecto agonista opioide débil con una inhibición débil de la recaptación de monoaminas, por tanto, es un analgésico de acción central que tiene eficiencia en este tipo de dolor debido a que tiene efecto sobre los receptores opioides. Este medicamento se ha considerado una opción farmacológica de primera o de segunda línea cuando se trata de dolor neuropático a pesar de los efectos secundarios que podría ocasionar, similares a los que provocan los opioides (62).

La activación de las células gliales o gliopatías y astrocitos después de una lesión de médula espinal se ha relacionado con la inducción y el mantenimiento de dolor neuropático, por lo que la inhibición de esta activación mejora los síndromes de dolor persistente por debajo del nivel de la lesión medular (65). Es por esto que otra diana terapéutica ha sido la inhibición de esta activación post lesión y para esto un estudio utilizó flavopiridol, el cual inhibe el ciclo celular de astrocitos y microglía, donde se obtuvo que con el uso de este fármaco limitó el dolor espontáneo inducido por LME, y también se limitó el desarrollo y mantenimiento de la hiperestesia que normalmente es provocada luego de una lesión medular, debido a sus resultados se sugiere que la modulación del ciclo celular puede ser un objetivo potencial para el tratamiento del dolor crónico provocado por una LME (66).

Otro mecanismo relacionado con la inactivación de la microglía es el uso de ripamicina, la cual es un inhibidor específico de la vía mTOR la cual tiene importancia en el metabolismo celular, la proliferación y supervivencia, la función inmune, la autofagia, así como también tiene funciones neuroprotectoras. Estudios han demostrado que la ripamicina rescata células neuronales de enfermedades neurodegenerativas, suprime la activación de las células de la microglía y reduce los factores proinflamatorios en el SNC, por lo que puede disminuir el daño en el tejido neuronal después de una lesión de médula espinal, además de reducir el daño neuronal en lesiones cerebrales traumáticas y al utilizarla como tratamiento luego de estas lesiones se obtuvieron resultados acordes a lo mencionado, en donde se redujo el daño secundario del tejido neuronal por el tratamiento con ripamicina en la fase aguda debido a

que atenuó la activación de la microglía en la médula espinal mejorando posteriormente el dolor neuropático en la fase crónica de la lesión de médula espinal (67).

El uso de estrógeno también se ha estudiado en el contexto de la microglía y astrocitos en modelos de ratas, debido a que se sabe que tiene amplios efectos neuroprotectores en enfermedades neurodegenerativas ya que este aumenta la regeneración axonal y mejora la recuperación de la función después de una LME puesto que se encarga de inhibir la apoptosis de las neuronas, por lo tanto, estas fueron razones para estudiarse como alternativa de tratamiento para el dolor neuropático después de una LME y se abordó desde los siguientes puntos; determinar si la inyección con 17β -estradiol reduce el dolor neuropático inducido por una lesión medular, evidenciar si esta inyección modula la activación de la glía y de la neuroinflamación de la médula espinal lesionada. Se demostró que este tratamiento alivia el dolor neuropático inducido por LME debido a que el efecto analgésico 17β -estradiol podría estar mediado por la inhibición de la activación de los astrocitos y de la microglía del asta dorsal, además esta inyección también redujo la expresión de mediadores de la inflamación, los cuales tienen un rol en disminuir el umbral del dolor que desencadena la hipersensibilización de las neuronas del asta dorsal, por lo tanto la administración de 17β -estradiol redujo significativamente la hiperalgesia y la alodinia mecánica en comparación con el grupo que no recibió el tratamiento (68).

Últimamente se ha estudiado el fármaco tizanidina, que es un agente antiespástico el cual está aprobado por la FDA para el tratamiento de la espasticidad causada por una lesión de médula espinal o una lesión cerebral traumática ya que es un agonista de los receptores adrenérgicos α -2 de acción central, actúan inhibiendo la liberación de aminoácidos excitatorios como el glutamato y aspartato de las interneuronas espinales, por tanto este fármaco va a aumentar la inhibición presináptica de las neuronas motoras, teniendo una acción significativa en las vías polisinápticas espinales, inhibiendo la actividad interneural generando un efecto antinociceptivo. En general es un fármaco bien tolerado por lo que es recetado para controlar la espasticidad en casos de LME pero también puede ser usado en otros tipos de dolor crónico como de cuello, de espalda baja o musculoesquelético regional

(69).

A continuación se muestra en la tabla 6 un resumen de las opciones farmacológicas descritas anteriormente.

Tabla 6: Opciones farmacológicas, su clase y efecto

<i>Medicamento</i>	<i>Clase</i>	<i>Efecto</i>
Pregabalina	Anticonvulsivo	Modulador de la subunidad $\alpha 2$ - δ , reduciendo liberación de neurotransmisores con actividad analgésica
Gabapentina	Anticonvulsivos	Efecto inhibitorio sobre la entrada de calcio en el botón neural
Toxina botulínica A	Neurotoxina	Inhibe la liberación de neuropéptidos locales
Tramadol	Analgésicos opiáceos	Inhibición débil de la recaptación de monoaminas
Flavopiridol	Alcaloide flavonoidal semisintético	Inhibe el ciclo celular de astrocitos y microglía
Ripamicina	Inhibidor específico de la vía mTOR	Suprime la activación de las células de la microglía y reduce los factores proinflamatorios en el SNC.
17β-estradiol	Hormonas de estrógeno.	Inhibición de la activación de los astrocitos y de la microglía del asta dorsal
Tizanidina	Antiespástico	Se une a los receptores adrenérgicos α -2 centrales para aumentar la inhibición de las neuronas motoras presinápticas.

Elaboración propia, González,L (2022)

5.2 Opciones no farmacológicas

Primero abordar el ejercicio como terapia no asociada al uso de medicamentos, ya que en una revisión sistemática y consenso de expertos determinó que el dolor crónico al ser un síntoma frecuente y grave en pacientes que sufrieron una lesión de médula espinal, debía considerarse el ejercicio para tratarlo ya que encontraron revisiones en donde el ejercicio era efectivo para aliviar este dolor, tomando en cuenta los ejercicios de estiramiento y fortalecimiento tanto a corto como largo plazo disminuían el dolor, además del entrenamiento de fuerza, el entrenamiento asistido por robot pueden aliviar la experiencia del dolor durante la intervención en pacientes con lesión medular incompleta. Por tanto, la recomendación de los expertos determinó que sería óptimo el uso de programas de ejercicios en pacientes con dolor neuropático por una lesión medular, pues podría mejorar la prueba de marcha y la función de equilibrio de los pacientes (70).

Otra alternativa no farmacológica es la estimulación magnética transcraneal como terapia del dolor neuropático después de una lesión cerebral y la estimulación cerebral no invasiva para el dolor neuropático después de una lesión de médula espinal. Para poder determinar una alternativa terapéutica para las lesiones cerebrales traumáticas se analizaron, a través de un estudio de viabilidad prospectivo aleatorizado, pacientes con dolor crónico causado por este daño, los cuales fueron sometidos a terapia de estimulación magnética transcraneal repetitiva de alta frecuencia (10Hz) aplicada sobre la corteza motora primaria del hemisferio afectado y se evaluó la intensidad de dolor antes, durante y después del tratamiento, así como también se consideró en el estudio el estado de salud física y mental mediante un formulario, los cuales arrojaron resultados alentadores ya que el grupo que fue sometido al tratamiento obtuvieron puntuaciones más bajas de dolor y más altas en cuanto a su salud física y mental, concluyendo que la estimulación magnética transcraneal puede usarse para controlar el dolor crónico posterior a una lesión cerebral traumática leve y mejorar su calidad de vida de los pacientes (71). En cuanto al tratamiento de dolor neuropático causado por una lesión medular

se ha estudiado el uso de estimulación cerebral no invasiva (NIBS) ya sea por estimulación transcraneal repetitiva (rTMS) o bien, estimulación transcraneal de corriente continua (tDCS), donde también se evaluó el dolor y la depresión y se obtuvieron puntuaciones menores en estos pacientes comparados con el grupo control, demostrando que estas técnicas podrían ser eficaces en el alivio del dolor neuropático en pacientes después de LME ya que su efecto sobre el dolor es cambiar la excitabilidad cortical, que es un área relacionada con el procesamiento y percepción del dolor (72).

Además de las anteriormente nombradas, también se ha utilizado el neurofeedback como intervención para varios tipos de dolor, y uno de ellos es el dolor neuropático como consecuencia de una lesión de médula espinal, en donde se ha proporcionado evidencia de una reducción clínicamente significativa del dolor durante varios días después de la terapia, además de ser una técnica que es modulada por los propios pacientes, sin la ayuda de un profesional capacitado. Si bien esta terapia no es curativa, sí puede ayudar a que los pacientes perciban una sensación menor de dolor (73). Esta es una intervención neuromoduladora en donde los usuarios reciben información en tiempo real sobre su actividad cerebral y a través de un sistema de recompensa y penalización que se presenta de forma visual en una pantalla de computadora, se entrena esta actividad cerebral para equilibrar la actividad simpática y parasimpática en el sistema nervioso autónomo con la finalidad de que el paciente llegue a un estado de calma y relajación (74), por tanto este entrenamiento va a generar modificaciones duraderas en la actividad cerebral y funciones cognitivas, emocionales y conductuales premiando los aumentos o disminuciones de las frecuencias del electroencefalograma (75). También se ha estudiado el neurofeedback en veteranos que sufrieron una lesión cerebral para el manejo del dolor, en donde se les enseñó a usarlo y luego de tres meses de seguimiento, reportaron una menor intensidad del dolor, síntomas depresivos, además de la disminución de trastornos del sueño, ira, e ideación suicida (76).

Por último, se abordará la utilización de las células estromales mesenquimales (MSC) como terapia para lesiones de médula espinal, en donde se ha determinado la necesidad de evaluar la morfología y características de la LME antes de la terapia celular ya que una zona

de extrema atrofia medular podría traducirse en la ineficacia del tratamiento (77). Además de esta consideración, para la terapia por inyección intraespinal de MSC, se debe tener en cuenta un ajuste en la cantidad de células administrada en relación al tamaño de la lesión estimada por resonancia magnética para obtener mejores resultados (78). En resumen estos estudios determinaron que este era un procedimiento seguro y que mejoraba significativamente la disfunción neurológica de los pacientes, así como también se observaron tendencias a la disminución del dolor neuropático a partir de las primeras administraciones de la terapia celular, lo que en conjunto conlleva al aumento en la calidad de vida de los pacientes que presentan una LME (79), mostrando beneficios potenciales en grados variables de mejoras motoras, sensoriales y medidas clínicas del dolor, demostrando su seguridad, viabilidad y eficacia potencial de la administración de MSC en sujetos con LME, tomando en cuenta la lesión como tal, su nivel y el tamaño de esta ya que podrían influir en los resultados del tratamiento (78).

5.3. Nuevas Opciones

Para aliviar el dolor neuropático y disminuir los efectos secundarios que tienen las opciones terapéuticas tradicionales, se ha estudiado la administración simultánea del agonista GABA y la endomorfin-1, si bien ambos tienen efectos probados en la reducción del dolor neuropático, en un estudio actual probaron su uso combinado en modelos de lesión de la médula espinal en ratas, respecto al dolor neuropático. En el momento de la lesión, el cuerpo libera endomorfina que son secretadas por las neuronas peptidérgicas y estas son fácilmente descompuestas por el cuerpo a diferencia de la morfina externa, teniendo un efecto analgésico, pero que posterior a una lesión de médula espinal, la concentración y los efectos de estas disminuyen. Posterior a la inyección intratecal de muscimol y endomorfin 1 se produjo una reducción estadísticamente significativa de la alodinia por frío y posterior a siete días de uso de esta combinación de medicamentos se encontró cambios en el umbral del dolor de los animales, aumentando el umbral en la alodinia mecánica y por frío en comparación a la administración individual de cada fármaco, por lo tanto esta terapia simultánea podría ser

un nuevo candidato para el alivio del dolor causado por una lesión de médula espinal (80).

Otra nueva alternativa está relacionada con el agonista del receptor de esfingosina-1 fosfato (FTY720), el cual tiene variadas funciones como un rol de protección en la lesión neuronal, linfopenia sistémica e inhibición de las respuestas inflamatorias locales, reduce la formación de las cicatrices gliales a través de modulación de astrocitos activados y reorganización del entorno local inadecuado, por lo tanto, se estudió FTY720 en un modelo de ratas con lesión medular y dolor neuropático. En este estudio se concluyó que la administración de este fármaco tuvo diversos efectos beneficiosos para reducir el dolor neuropático; encontraron que los animales tratados tuvieron una menor inflamación local y gliosis lo que conllevó a que la red neuronal dañada sobreviviera y se recuperara, permitiendo una regeneración neuronal, preservando o regenerando las fibras axonales descendentes, lo cual puede ayudar a mejorar el dolor neuropático a través de la preservación de la vía del dolor inhibitorio descendente puesto que su interrupción es el principal responsable de este tipo del dolor en los modelos de LME, además este fármaco provocó una menor fuga de fibrina alrededor de los vasos sanguíneos, lo cual es de importancia debido a que los componentes de la sangre pueden infiltrarse a través de la barrera hematoencefálica generando un aumento en la activación de la microglía y penetración de macrófagos sanguíneos en el área dañada, eso va relacionado también con que FTY720 induce una linfopenia sistémica que conlleva a menor inflamación y menor daño secundario en las redes neuronales, y por último la administración de este fármaco suprimió la activación de los astrocitos lo que también redujo la astrogliosis. Por tanto, la administración aguda de FTY720 después de una LME es una alternativa terapéutica para mejorar el dolor neuropático probablemente porque es capaz de reducir la inflamación sistémica y local, también mantiene la integridad de la barrera hematoencefálica y reduce la gliosis, lo que provoca la preservación de la vía del dolor inhibitorio descendente (81).

Debido a que la mayoría de los pacientes con lesiones como las abordas sufren dolor neuropático central, se hace necesario comprender los mecanismos fisiopatológicos de estos para realizar una mejor gestión y tratamiento de estos pacientes, considerando un enfoque multidisciplinario para esto, donde se debe incluir el manejo farmacológico del dolor en

conjunto con la terapia cognitiva conductual, terapia psicológica, y terapia física y ocupacional para poder abordar los diferentes aspectos de la vida del paciente que se ve afectada a raíz de su lesión y dolor (27).

CONCLUSIONES

Es de suma importancia lograr comprender los mecanismos fisiopatológicos en los que se sustenta la aparición del dolor neuropático en las personas que han sufrido una lesión de médula espinal o cerebral traumática, puesto que estas lesiones generan que la nocicepción fisiológica pierda su mecanismo de defensa y de protección del cuerpo, haciendo que ésta genere una serie de cambios plásticos, reorganización estructural y cambios en la funcionalidad neuronal, sensibilidad periférica y central, así como también se generan alteraciones en los metabolitos y áreas del cerebro relacionadas con el procesamiento y percepción del dolor, lo que conlleva a la cronificación de éste, por lo que perdura en el tiempo y el abordaje se complejiza en cuanto a las alternativas para su manejo.

El tratamiento del dolor neuropático debido a lesiones traumáticas es complejo de abordar debido a los múltiples factores y complejos procesos que abarca este tipo de dolor, además de las diversas aristas que debería abordar la terapia, tanto los aspectos fisiopatológicos que causan este dolor, como las consecuencias psicosociales que conlleva este padecimiento, como la depresión, ansiedad, trastornos del sueño, entre otras, lo que en conjunto tiene un gran impacto en la salud y la calidad de vida de las personas que han sufrido estas lesiones, lo que además dificulta la adherencia a los tratamientos de estas personas por el poco efecto que pueden notar de estos. Por esta razón es de suma importancia estudiar los mecanismos por los cuales ocurre el dolor neuropático post lesión traumática, para poder comprender las diferentes vías de señalización afectadas y las áreas del cerebro relacionadas con el procesamiento del dolor que sufren cambios a raíz de este evento y que van a desencadenar cambios en la percepción del dolor.

Estudiando estas vías se puede dilucidar alternativas terapéuticas que se relacionen a estas, haciendo énfasis en opciones de tratamiento con menos efectos secundarios que las alternativas tradicionales de opioides, para obtener un mejor resultado a largo plazo en cuanto a la disminución de la percepción del dolor de los pacientes sometidos a tratamiento con el

tiempo. Además, se debe considerar que cada medicamento y alternativa terapéutica no farmacológica tienen sus propias ventajas y desventajas, además de variar los resultados de individuo a individuo por lo que se debe realizar estudios para una combinación óptima de estos para lograr una mejoría en los pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Del Arco J. Curso básico sobre dolor. Tema 1. Fisiopatología, clasificación y tratamiento farmacológico. *Farm Salud*. 2015;29(3):38–47.
2. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 1 de septiembre de 2020;161(9):1976–82.
3. Tracey WD. Nociception [Internet]. Vol. 27, *Current Biology*. Cell Press; 2017 [citado 28 de abril de 2021]. p. R129–33. Disponible en: <http://www.cell.com/article/S0960982217300696/fulltext>
4. Apkarian AV. Definitions of nociception, pain, and chronic pain with implications regarding science and society [Internet]. Vol. 702, *Neuroscience Letters*. Elsevier Ireland Ltd; 2019 [citado 28 de abril de 2021]. p. 1–2. Disponible en: </pmc/articles/PMC6520170/>
5. Kendroud S, Fitzgerald LA, Murray I, Hanna A. Physiology, Nociceptive Pathways [Internet]. StatPearls. StatPearls Publishing; 2018 [citado 18 de abril de 2021]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29262164>
6. Chen J (Steven), Kendle PF, Murray I, Fitzgerald L, Sehdev JS. Physiology, Pain [Internet]. StatPearls. StatPearls Publishing; 2019 [citado 18 de abril de 2021]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30969611>
7. Armstrong SA, Herr MJ. Physiology, Nociception [Internet]. StatPearls. StatPearls Publishing; 2019 [citado 18 de abril de 2021]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31855389>
8. Gonzalez A. Cambios en la percepción del dolor en pacientes con un sistema de neuroestimulación para el dolor [Internet]. 2017 [citado 28 de abril de 2021]. Disponible en: https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/680512/mateos_gonzlalez_almude na.pdf?sequence=1

9. Rodríguez EJ, Granados V. La percepción del dolor. 2020;(16):16–8.
10. Woller SA, Eddinger KA, Corr M, Yaksh TL. An Overview of Pathways Encoding Nociception.
11. Gadhvi M, Waseem M. Physiology, Sensory System [Internet]. StatPearls. StatPearls Publishing; 2019 [citado 28 de abril de 2021]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31613436>
12. Wen S, Muñoz J, Mancilla M, Bornhardt T, Riveros A, Iturriaga V. Mechanisms of central pain modulation: Literature review. *Int J Morphol* [Internet]. 1 de diciembre de 2020 [citado 25 de mayo de 2021];38(6):1803–9. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-95022020000601803&lng=es&nrm=iso&tlng=es
13. especialista en Rehabilitación M, Navarro Sigüero A. Xoán Miguens Vázquez Identificación de la SENSIBILIZACIÓN CENTRAL. [citado 20 de junio de 2022]; Disponible en: http://actualizaciones.elmedicointeractivo.com/sc2_esteve
14. Bilbeny N. DOLOR CRÓNICO EN CHILE. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 1 de noviembre de 2019;30(6):397–406.
15. Mills SEE, Nicolson KP, Smith BH. Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *Br J Anaesth* [Internet]. 1 de agosto de 2019 [citado 28 de abril de 2021];123(2):e273–83. Disponible en: </pmc/articles/PMC6676152/>
16. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. A classification of chronic pain for ICD-11. Vol. 156, *Pain*. Lippincott Williams and Wilkins; 2015. p. 1003–7.
17. Yang S, Chang MC. Chronic pain: Structural and functional changes in brain structures and associated negative affective states [Internet]. Vol. 20, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2019 [citado 21 de abril de 2021]. Disponible en: </pmc/articles/PMC6650904/>
18. Ji RR, Nackley A, Huh Y, Terrando N, Maixner W. Neuroinflammation and central

- sensitization in chronic and widespread pain. *Anesthesiology* [Internet]. 1 de agosto de 2018 [citado 25 de mayo de 2021];129(2):343–66. Disponible en: [/pmc/articles/PMC6051899/](#)
19. Simons L, Elman I, Borsook D. Psychological Processing in Chronic Pain: A Neural Systems Approach. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. febrero de 2014 [citado 9 de julio de 2021];0:61. Disponible en: [/pmc/articles/PMC3944001/](#)
 20. McCarberg B, Peppin J. Pain Pathways and Nervous System Plasticity: Learning and Memory in Pain. *Pain Med (United States)* [Internet]. 1 de diciembre de 2019 [citado 25 de mayo de 2021];20(12):2421–37. Disponible en: <https://academic.oup.com/painmedicine/article/20/12/2421/5380133>
 21. Gustin SM, Peck CC, Cheney LB, Macey PM, Murray GM, Henderson LA. Pain and Plasticity: Is Chronic Pain Always Associated with Somatosensory Cortex Activity and Reorganization? *J Neurosci* [Internet]. 24 de octubre de 2012 [citado 13 de mayo de 2022];32(43):14874. Disponible en: [/pmc/articles/PMC6704842/](#)
 22. Bak MS, Park H, Kim SK. Neural Plasticity in the Brain during Neuropathic Pain. *Biomedicines* [Internet]. 1 de junio de 2021 [citado 13 de mayo de 2022];9(6). Disponible en: [/pmc/articles/PMC8228570/](#)
 23. Zhuo M. Long-term cortical synaptic changes contribute to chronic pain and emotional disorders. *Neurosci Lett*. 29 de mayo de 2019;702:66–70.
 24. Irvine KA, David Clark J. Chronic pain after traumatic brain injury: Pathophysiology and pain mechanisms. *Pain Med (United States)* [Internet]. 1 de julio de 2018 [citado 26 de mayo de 2021];19(7):1315–33. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29025157/>
 25. Mordillo-Mateos L, Sánchez-Ramos A, Coperchini F, Bustos-Guadamillas I, Alonso-Bonilla C, Vargas-Baquero E, et al. Development of chronic pain in males with traumatic spinal cord injury: role of circulating levels of the chemokines CCL2 and CXCL10 in subacute stage. *Spinal Cord* [Internet]. 1 de noviembre de 2019 [citado 26 de mayo de 2021];57(11):953–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41393-019-0311-3>

26. Scholz J, Finnerup NB, Attal N, Aziz Q, Baron R, Bennett MI, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: Chronic neuropathic pain [Internet]. Vol. 160, Pain. Lippincott Williams and Wilkins; 2019 [citado 26 de mayo de 2021]. p. 53–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30586071/>
27. Lee S, Zhao X, Hatch M, Chun S, Chang E. Central Neuropathic Pain in Spinal Cord Injury. *Crit Rev Phys Rehabil Med* [Internet]. 2013 [citado 27 de mayo de 2022];25(3–4):159. Disponible en: </pmc/articles/PMC4350234/>
28. Rosner J, Lütolf R, Hostettler P, Villiger M, Clijisen R, Hohenauer E, et al. Assessment of neuropathic pain after spinal cord injury using quantitative pain drawings. *Spinal Cord* [Internet]. 1 de mayo de 2021 [citado 27 de mayo de 2022];59(5):529. Disponible en: </pmc/articles/PMC8110478/>
29. Jang JY, Lee SH, Kim MY, Ryu JS. Characteristics of Neuropathic Pain in Patients With Spinal Cord Injury. *Ann Rehabil Med* [Internet]. 2014 [citado 27 de mayo de 2022];38(3):327. Disponible en: </pmc/articles/PMC4092172/>
30. Gerardo C-I. Dolor neuropático, clasificación y estrategias de manejo para médicos generales. *Rev Médica Clínica Las Condes* [Internet]. 1 de marzo de 2014 [citado 27 de mayo de 2022];25(2):189–99. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-dolor-neuropatico-clasificacion-estrategias-manejo-S0716864014700306>
31. Leung A, Shukla S, Yang E, Canlas B, Kadokana M, Heald J, et al. Diminished supraspinal pain modulation in patients with mild traumatic brain injury. *Mol Pain* [Internet]. 1 de agosto de 2016 [citado 26 de mayo de 2021];12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27531671/>
32. Irvine K-A, Clark JD. Chronic Pain After Traumatic Brain Injury: Pathophysiology and Pain Mechanisms. *Pain Med* [Internet]. 1 de julio de 2018 [citado 21 de abril de 2021];19(7):1315–33. Disponible en: <https://academic.oup.com/painmedicine/article/19/7/1315/4097173>
33. Huynh V, Rosner J, Curt A, Kollias S, Hubli M, Michels L. Disentangling the Effects of Spinal Cord Injury and Related Neuropathic Pain on Supraspinal Neuroplasticity:

- A Systematic Review on Neuroimaging. *Front Neurol* [Internet]. 2019 [citado 5 de junio de 2021];10:1413. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32116986>
34. Fakhri S, Abbaszadeh F, Jorjani M. On the therapeutic targets and pharmacological treatments for pain relief following spinal cord injury: A mechanistic review. *Biomed Pharmacother*. 1 de julio de 2021;139:111563.
 35. Jutzeler CR, Huber E, Callaghan MF, Luechinger R, Curt A, Kramer JLK, et al. Association of pain and CNS structural changes after spinal cord injury. *Sci Rep*. 2016;6(November 2015):1–13.
 36. Moshourab RA, Schäfer M, Al-Chaer ED. Chronic Pain in Neurotrauma. *Brain Neurotrauma Mol Neuropsychol Rehabil Asp* [Internet]. 1 de enero de 2015 [citado 22 de abril de 2022];117–29. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK299176/>
 37. Watson JC, Sandroni P. Central Neuropathic Pain Syndromes. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 1 de marzo de 2016 [citado 22 de abril de 2022];91(3):372–85. Disponible en: <http://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025619616000732/fulltext>
 38. Anatomía clínica. Los dermatomas [Internet]. [citado 22 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.elsevier.com/es-es/connect/medicina/edu-anatomia-clinica-los-dermatomas>
 39. Gwak YS, Hulsebosch CE, Leem JW. Neuronal-Glial Interactions Maintain Chronic Neuropathic Pain after Spinal Cord Injury. *Neural Plast* [Internet]. 2017 [citado 22 de abril de 2022];2017. Disponible en: </pmc/articles/PMC5603132/>
 40. Huynh V, Rosner J, Curt A, Kollias S, Hubli M, Michels L. Disentangling the Effects of Spinal Cord Injury and Related Neuropathic Pain on Supraspinal Neuroplasticity: A Systematic Review on Neuroimaging. *Front Neurol* [Internet]. 5 de febrero de 2020 [citado 22 de abril de 2022];10. Disponible en: </pmc/articles/PMC7013003/>
 41. Chen Q, Zheng W, Chen X, Wan L, Qin W, Qi Z, et al. Brain gray matter atrophy after spinal cord injury: A voxel-based morphometry study. *Front Hum Neurosci* [Internet].

- 28 de abril de 2017 [citado 22 de abril de 2022];11:211. Disponible en: [/pmc/articles/PMC5408078/](#)
42. Ilvesmäki T, Koskinen E, Brander A, Luoto T, Öhman J, Eskola H. Spinal cord injury induces widespread chronic changes in cerebral white matter. *Hum Brain Mapp* [Internet]. 2017 [citado 22 de abril de 2022];38(7):3637. Disponible en: [/pmc/articles/PMC6866745/](#)
43. Zheng W, Chen Q, Chen X, Wan L, Qin W, Qi Z, et al. Brain White Matter Impairment in Patients with Spinal Cord Injury. *Neural Plast* [Internet]. 2017 [citado 22 de abril de 2022];2017. Disponible en: [/pmc/articles/PMC5309430/](#)
44. Hawasli AH, Rutlin J, Roland JL, Murphy RKJ, Song SK, Leuthardt EC, et al. Spinal Cord Injury Disrupts Resting-State Networks in the Human Brain. *J Neurotrauma* [Internet]. 15 de marzo de 2018 [citado 22 de abril de 2022];35(6):864. Disponible en: [/pmc/articles/PMC5863102/](#)
45. Zanini S, Voltolini A, Gragnano G, Fumagalli E, Pagnini F. Changes in Pain Perception following Psychotherapy: The Mediating Role of Psychological Components. *Pain Res Manag* [Internet]. 2018 [citado 12 de julio de 2021];2018. Disponible en: [/pmc/articles/PMC5932978/](#)
46. R G, R F, E W. Psychological aspects of pain. *Ann Agric Environ Med* [Internet]. 2013 [citado 12 de julio de 2021];Spec no. 1:23–7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25000837/>
47. Simons L, Elman I, Borsook D. Psychological Processing in Chronic Pain: A Neural Systems Approach. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. febrero de 2014 [citado 12 de julio de 2021];0:61. Disponible en: [/pmc/articles/PMC3944001/](#)
48. Monden KR, Philippus A, Boals A, Draganich C, Morse L, Ketchum JM, et al. Perceived Injustice after Spinal Cord Injury: Evidence for a Distinct Psychological Construct. *Spinal Cord* [Internet]. 1 de diciembre de 2019 [citado 12 de julio de 2021];57(12):1031. Disponible en: [/pmc/articles/PMC6899187/](#)
49. Gruener H, Zeilig G, Laufer Y, Blumen N, Defrin R. Increased psychological distress

among individuals with spinal cord injury is associated with central neuropathic pain rather than the injury characteristics. *Spinal Cord* 2017 562 [Internet]. 14 de diciembre de 2017 [citado 12 de julio de 2021];56(2):176–84. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41393-017-0014-6>

50. Gibbs K, Beaufort A, Stein A, Leung TM, Sison C, Bloom O. Assessment of pain symptoms and quality of life using the International Spinal Cord Injury Data Sets in persons with chronic spinal cord injury. *Spinal Cord Ser Cases* 2019 51 [Internet]. 15 de abril de 2019 [citado 12 de julio de 2021];5(1):1–9. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41394-019-0178-8>
51. Sturm C, Gutenbrunner CM, Egen C, Geng V, Lemhöfer C, Kalke YB, et al. Which factors have an association to the Quality of Life (QoL) of people with acquired Spinal Cord Injury (SCI)? A cross-sectional explorative observational study. *Spinal Cord* 2021 [Internet]. 8 de julio de 2021 [citado 12 de julio de 2021];1–8. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41393-021-00663-z>
52. Taguchi K, Numata N, Takanashi R, Takemura R, Yoshida T, Kutsuzawa K, et al. Integrated cognitive behavioral therapy for chronic pain: An open-labeled prospective single-arm trial. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 12 de febrero de 2021 [citado 13 de mayo de 2022];100(6):e23859. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33578513/>
53. Buhrman M, Syk M, Burvall O, Hartig T, Gordh T, Andersson G. Individualized guided internet-delivered cognitive-behavior therapy for chronic pain patients with comorbid depression and anxiety: A randomized controlled trial. *Clin J Pain* [Internet]. 18 de mayo de 2015 [citado 13 de mayo de 2022];31(6):504–16. Disponible en: https://journals.lww.com/clinicalpain/Fulltext/2015/06000/Individualized_Guided_Internet_delivered.4.aspx
54. Ólason M, Andrason RH, Jónsdóttir IH, Kristbergsdóttir H, Jensen MP. Cognitive Behavioral Therapy for Depression and Anxiety in an Interdisciplinary Rehabilitation Program for Chronic Pain: a Randomized Controlled Trial with a 3-Year Follow-up. *Int J Behav Med* [Internet]. 1 de febrero de 2018 [citado 13 de mayo de

- 2022];25(1):55–66. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29094283/>
55. Yarns BC, Lumley MA, Cassidy JT, Steers WN, Osato S, Schubiner H, et al. Emotional Awareness and Expression Therapy Achieves Greater Pain Reduction than Cognitive Behavioral Therapy in Older Adults with Chronic Musculoskeletal Pain: A Preliminary Randomized Comparison Trial. *Pain Med* [Internet]. 1 de noviembre de 2020 [citado 13 de mayo de 2022];21(11):2811–22. Disponible en: <https://academic.oup.com/painmedicine/article/21/11/2811/5843881>
 56. Boersma K, Sö Dermark M, Hesser H, Flinka IK, Gerdle BO, Lintona SJ. Efficacy of a transdiagnostic emotion–focused exposure treatment for chronic pain patients with comorbid anxiety and depression: a randomized controlled trial. *Pain* [Internet]. 1 de agosto de 2019 [citado 13 de mayo de 2022];160(8):1708. Disponible en: </pmc/articles/PMC6687409/>
 57. Södermark M, Linton SJ, Hesser H, Flink I, Gerdle B, Boersma K. What Works? Processes of Change in a Transdiagnostic Exposure Treatment for Patients With Chronic Pain and Emotional Problems. *Clin J Pain* [Internet]. 1 de septiembre de 2020 [citado 13 de mayo de 2022];36(9):648–57. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32520820/>
 58. Hearn JH, Finlay KA. Internet-delivered mindfulness for people with depression and chronic pain following spinal cord injury: a randomized, controlled feasibility trial. *Spinal Cord* 2018 568 [Internet]. 26 de marzo de 2018 [citado 13 de mayo de 2022];56(8):750–61. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41393-018-0090-2>
 59. Grolimund J, Studer M, Stewart JA, Egloff N, grosse Holtforth M. [Types of pain coping in chronic pain patients]. *Schmerz* [Internet]. 1 de febrero de 2018 [citado 9 de abril de 2022];32(1):39–47. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29270853/>
 60. Pregabalina | Offarm [Internet]. [citado 9 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-pregabalina-13082900>
 61. Cardenas DD, Nieshoff EC, Suda K, Goto SI, Sanin L, Kaneko T, et al. A randomized

- trial of pregabalin in patients with neuropathic pain due to spinal cord injury. *Neurology* [Internet]. 5 de febrero de 2013 [citado 9 de abril de 2022];80(6):533. Disponible en: [/pmc/articles/PMC3589291/](#)
62. Kupfer M, Formal CS. Non-opioid pharmacologic treatment of chronic spinal cord injury-related pain. *J Spinal Cord Med* [Internet]. 2022 [citado 21 de mayo de 2022];45(2):163. Disponible en: [/pmc/articles/PMC8986182/](#)
 63. Han ZA, Song DH, Oh HM, Chung ME. Botulinum toxin type A for neuropathic pain in patients with spinal cord injury. *Ann Neurol* [Internet]. 1 de abril de 2016 [citado 9 de abril de 2022];79(4):569–78. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ana.24605>
 64. Chun A, Levy I, Yang A, Delgado A, Tsai CY, Leung E, et al. Treatment of at-level spinal cord injury pain with botulinum toxin A. *Spinal Cord Ser Cases* [Internet]. 1 de diciembre de 2019 [citado 19 de mayo de 2022];5(1):77. Disponible en: [/pmc/articles/PMC6786298/](#)
 65. Gwak YS, Hulsebosch CE. Remote Astrocytic and Microglial Activation Modulate Neuronal Hyperexcitability and Below-Level Neuropathic Pain after Spinal Injury in Rat. *Neuroscience* [Internet]. 7 de julio de 2009 [citado 9 de abril de 2022];161(3):895. Disponible en: [/pmc/articles/PMC3005301/](#)
 66. Wu J, Zhao Z, Zhu X, Renn CL, Dorsey SG, Faden AI. Cell cycle inhibition limits development and maintenance of neuropathic pain following spinal cord injury. *Pain* [Internet]. 1 de febrero de 2016 [citado 9 de abril de 2022];157(2):488. Disponible en: [/pmc/articles/PMC4881432/](#)
 67. Tateda S, Kanno H, Ozawa H, Sekiguchi A, Yahata K, Yamaya S, et al. Rapamycin suppresses microglial activation and reduces the development of neuropathic pain after spinal cord injury. *J Orthop Res* [Internet]. 1 de enero de 2017 [citado 19 de mayo de 2022];35(1):93–103. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jor.23328>
 68. Lee JY, Choi HY, Ju BG, Yune TY. Estrogen alleviates neuropathic pain induced after spinal cord injury by inhibiting microglia and astrocyte activation. *Biochim Biophys*

Acta - Mol Basis Dis. 1 de julio de 2018;1864(7):2472–80.

69. Ghanavatian S, Derian A. Tizanidine. Essence Analg Analg [Internet]. 13 de agosto de 2021 [citado 9 de abril de 2022];375–8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519505/>
70. Zhang YH, Hu HY, Xiong YC, Peng C, Hu L, Kong YZ, et al. Exercise for Neuropathic Pain: A Systematic Review and Expert Consensus. Front Med [Internet]. 24 de noviembre de 2021 [citado 9 de abril de 2022];8:756940. Disponible en: </pmc/articles/PMC8654102/>
71. Choi GS, Kwak SG, Lee H Do, Chang MC. Effect of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on chronic central pain after mild traumatic brain injury: A pilot study. J Rehabil Med [Internet]. 1 de marzo de 2018 [citado 9 de abril de 2022];50(3):246–52. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29392332/>
72. Li L, Huang H, Yu Y, Jia Y, Liu Z, Shi X, et al. Non-invasive Brain Stimulation for Neuropathic Pain After Spinal Cord Injury: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Front Neurosci [Internet]. 11 de febrero de 2022 [citado 9 de abril de 2022];15:800560. Disponible en: </pmc/articles/PMC8873374/>
73. Vučković A, Altaieb MKH, Fraser M, McGeady C, Purcell M. EEG Correlates of Self-Managed Neurofeedback Treatment of Central Neuropathic Pain in Chronic Spinal Cord Injury. Front Neurosci [Internet]. 2019 [citado 10 de abril de 2022];13(JUL). Disponible en: </pmc/articles/PMC6670070/>
74. Jensen MP, Day MA, Miró J. Neuromodulatory treatments for chronic pain: efficacy and mechanisms. Nat Rev Neurol [Internet]. 2014 [citado 10 de abril de 2022];10(3):167. Disponible en: </pmc/articles/PMC5652321/>
75. Ros T, Baars BJ, Lanius RA, Vuilleumier P. Tuning pathological brain oscillations with neurofeedback: a systems neuroscience framework. Front Hum Neurosci [Internet]. 18 de diciembre de 2014 [citado 10 de abril de 2022];8(DEC). Disponible en: </pmc/articles/PMC4270171/>
76. Elbogen EB, Alsobrooks A, Battles S, Molloy K, Dennis PA, Beckham JC, et al.

- Mobile Neurofeedback for Pain Management in Veterans with TBI and PTSD. *Pain Med Off J Am Acad Pain Med* [Internet]. 23 de febrero de 2021 [citado 10 de abril de 2022];22(2):329. Disponible en: [/pmc/articles/PMC7901853/](#)
77. Vaquero J, Zurita M, Rico MA, Aguayo C, Bonilla C, Marin E, et al. Intrathecal administration of autologous mesenchymal stromal cells for spinal cord injury: Safety and efficacy of the 100/3 guideline. *Cytotherapy* [Internet]. 1 de junio de 2018 [citado 10 de abril de 2022];20(6):806–19. Disponible en: <http://www.isct-cytotherapy.org/article/S1465324918304717/fulltext>
78. Mendonça MVP, Larocca TF, Souza BSDF, Villarreal CF, Silva LFM, Matos AC, et al. Safety and neurological assessments after autologous transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells in subjects with chronic spinal cord injury. *Stem Cell Res Ther* [Internet]. 17 de noviembre de 2014 [citado 10 de abril de 2022];5(6):1–11. Disponible en: <https://stemcellres.biomedcentral.com/articles/10.1186/scrt516>
79. Vaquero J, Zurita M, Rico MA, Bonilla C, Aguayo C, Fernández C, et al. Repeated subarachnoid administrations of autologous mesenchymal stromal cells supported in autologous plasma improve quality of life in patients suffering incomplete spinal cord injury. *Cytotherapy* [Internet]. 1 de marzo de 2017 [citado 10 de abril de 2022];19(3):349–59. Disponible en: <http://www.isct-cytotherapy.org/article/S1465324916306181/fulltext>
80. Hosseini M, Karami Z, Yousefifard M, Janzadeh A, Zamani E, Nasirinezhad F. Simultaneous intrathecal injection of muscimol and endomorphin-1 alleviates neuropathic pain in rat model of spinal cord injury. *Brain Behav* [Internet]. 1 de mayo de 2020 [citado 21 de mayo de 2022];10(5). Disponible en: [/pmc/articles/PMC7218251/](#)
81. Yamazaki K, Kawabori M, Seki T, Takamiya S, Tateno T, Konno K, et al. FTY720 Attenuates Neuropathic Pain after Spinal Cord Injury by Decreasing Systemic and Local Inflammation in a Rat Spinal Cord Compression Model. *J Neurotrauma* [Internet]. 1 de agosto de 2020 [citado 21 de mayo de 2022];37(15):1720. Disponible en: [/pmc/articles/PMC7368387/](#)

