

Presente y futuro en el tratamiento del dolor neuropático: una revisión actualizada

Regina Gálvez-López¹, Marta Rodríguez-Camacho¹, Andrés Soriano-Mateos¹, Eloi Querol-Carranza¹

¹Estudiante del Máster en Neurociencias Básicas Aplicadas y Dolor de la Universidad de Granada (UGR)

Resumen

El dolor neuropático es un tipo de dolor de difícil manejo con una prevalencia próxima al 10% de la población. Actualmente, existen varios fármacos aprobados para su tratamiento agrupados en distintas líneas. Sin embargo, la eficacia farmacológica es limitada en un número significativo de pacientes, por lo que es necesario desarrollar nuevas estrategias terapéuticas. Varias moléculas se encuentran en fases iniciales de ensayos clínicos en humanos, muchas de las cuales están demostrando resultados esperanzadores. Por otra parte, el conocimiento cada vez más preciso de las distintas vías moleculares implicadas en el dolor neuropático está promoviendo el desarrollo de nuevas moléculas con acción sobre potenciales dianas terapéuticas. Algunos de estos agentes se están ensayando en modelos animales y muestran una significativa potencia analgésica. Por último, el papel del tratamiento no farmacológico en el dolor neuropático, mediante alternativas como la radiofrecuencia, la estimulación o los bloqueos nerviosos, está cobrando una relevancia cada vez mayor en la práctica clínica. El objetivo de este trabajo es revisar el statu quo del tratamiento del dolor neuropático en la actualidad, repasando los fármacos aprobados a día de hoy y sus mecanismos de acción principales, y poniendo especial interés en algunas de las moléculas más novedosas que se encuentran en ensayo clínico en humanos y en desarrollo en modelos animales. Además, se recogen algunas de las estrategias no farmacológicas más relevantes en el manejo del dolor neuropático en la actualidad.

Palabras clave: dolor neuropático, nuevos fármacos, tratamiento farmacológico, tratamiento no farmacológico, ensayo clínico.

1. Introducción

El dolor neuropático (DN) está causado por una enfermedad o lesión directa del sistema nervioso central o periférico y abarca una amplia casuística etiológica (1, 2). Aunque existen dificultades para la determinación de la prevalencia del DN, esta se estima en un 7-10% de la población, siendo más frecuente en mujeres y en mayores de 50 años (2). Las regiones más frecuentemente afectadas son la cervical, lumbar, miembros inferiores y superiores (3). Entre las patologías que se asocian con mayor frecuencia a este tipo de dolor, destacan las neuropatías periféricas, la neuralgia postherpética, la lesión traumática del nervio, la lesión medular, la esclerosis múltiple, el ictus y diversos tipos de cáncer (3).

La complejidad que entraña el tratamiento del DN, considerado por muchos como uno de los síndromes dolorosos más difíciles de manejar (2), ha motivado el desarrollo de numerosos ensayos clínicos (EC) y metanálisis, así como de guías clínicas como la guía de la International Association for the Study of Pain (IASP) (4). De acuerdo con la evidencia científica y las guías de buena práctica, el tratamiento farmacológico en el DN suele pausarse siguiendo distintas líneas, en cada una de las cuales están disponibles varios grupos farma-

cológicos (5). Sin embargo, en un número significativo de pacientes, el alivio obtenido es limitado tras agotar las líneas farmacológicas.

Actualmente, varios fármacos destinados al tratamiento del DN se encuentran en fases iniciales de EC, con resultados prometedores en muchos casos (6, 7). Por otra parte, se han propuesto potenciales dianas terapéuticas basadas en la mejor comprensión de la fisiopatología del DN y en los resultados obtenidos en estudios con modelos animales (8). Finalmente, es necesario tener en cuenta que el tratamiento y manejo del DN incluye medidas no farmacológicas, y que el papel que están cobrando algunas terapias como la estimulación o el bloqueo nervioso es cada vez más relevante (9).

El propósito de este artículo es revisar el statu quo del tratamiento del DN atendiendo a las últimas guías clínicas internacionales, los tratamientos con mejores resultados en fases avanzadas de EC y el desarrollo experimental de fármacos en modelos animales. Además, se revisarán algunas de las potenciales dianas terapéuticas que se han propuesto en los últimos años.

2. Tratamiento farmacológico del dolor neuropático

En lo que respecta al manejo farmacológico del DN, distintas líneas de tratamiento han demostrado dar buenos resultados, siendo de especial interés los anticonvulsivantes, antidepressivos tricíclicos (ADT) e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRN).

2.1. Fármacos de primera línea

En este grupo figuran los ADT (amitriptilina), que actúan inhibiendo la recaptación de serotonina y noradrenalina, aumentando el control descendente inhibitorio del dolor (10). No obstante, también actúan sobre el canal de sodio, receptores beta-2-adrenérgicos y receptores NMDA, por lo que producen efectos secundarios como sedación, mareo, sequedad de boca e hipotensión ortostática (5). Por otro lado, los ISRN (duloxetina y venlafaxina) también se emplean como terapia de primera línea, con buenos resultados en muchos casos, siendo su efecto adverso más frecuente las náuseas (11). Por último, los anticonvulsivantes (pregabalina y gabapentina) han demostrado ser igualmente eficaces en el manejo del DN. Actúan reduciendo la entrada de calcio en el asta dorsal de la médula, disminuyendo el proceso de sensibilización central (10). Suelen producir somnolencia, mareo y edemas, motivo por el que se recomienda iniciar el tratamiento a dosis bajas (5, 11).

2.2. Fármacos de segunda línea

Dentro de los fármacos que suelen emplearse en el tratamiento del DN sin ser de primera elección, se encuentra el tramadol, un opiáceo menor que actúa sobre el receptor mu como agonista débil y además tiene cierto efecto ISRN. Debido al riesgo de dependencia y abuso, así como de náuseas, confusión, somnolencia y disminución del umbral epileptógeno, conviene emplearlo con cautela (5, 11, 12).

Otros fármacos de segunda elección, especialmente en el DN periférico, son los agentes tópicos, como la lidocaína al 5% en parches transdérmicos, que bloquea el canal de sodio y disminuye la despolarización neuronal, o la capsaicina al 0,075% en crema o al 8% en parches, que desensibiliza el receptor vaniloide TRPV1 e interfiere en la señalización del dolor (1, 5).

2.3. Fármacos de tercera línea

Los opiáceos mayores, como la oxycodona y la morfina, han sido recientemente desplazados desde el primer y segundo escalón al tercero (12), debido sobre todo a sus potenciales efectos adversos, riesgos y necesidad de monitorización cuando se em-

plean en el tratamiento del DN. Estos opiáceos pueden producir abstinencia, dependencia y abuso en mayor medida que el tramadol. Además, pueden acompañarse de náuseas, estreñimiento, somnolencia, depresión respiratoria, y a la larga, de hiperalgesia y alteraciones endocrinas (5, 11).

2.4. Fármacos de cuarta línea

Aunque probablemente algunos sean efectivos en grupos concretos de pacientes, las recomendaciones existentes en DN para los demás tratamientos farmacológicos son débiles o no concluyentes (1). En este grupo figurarían otros anticonvulsivantes (oxcarbazepina, topiramato), otros opiáceos mayores (tapentadol) y la toxina botulínica, entre otros (11, 12).

Pese a las numerosas líneas de tratamiento disponibles, los fármacos más empleados para tratar el DN presentan una eficacia limitada, además de efectos secundarios por su uso continuado (Tabla 1), motivo por el que la validación de nuevos fármacos y el estudio de potenciales dianas terapéuticas resulta cada vez más necesario (13).

3. Nuevas moléculas en ensayo clínico

En los últimos años, se vienen desarrollando EC en humanos con principios activos dirigidos a distintas dianas moleculares propuestas para el tratamiento del DN (6, 7). Algunos de los fármacos en desarrollo actúan principalmente sobre los canales iónicos voltaje-dependientes (Na⁺, K⁺), el sistema endocannabinoide, el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) o sobre el receptor del factor de crecimiento neural (NGF) (Tabla 2).

3.1. Canales iónicos voltaje-dependientes

3.1.1. Canales Nav1.7 de Na

El canal Nav 1.7 es un canal de sodio voltaje-dependiente que se expresa de forma predominante en nociceptores de la raíz dorsal de la médula espinal. Participa en la fase ascendente del potencial de acción del nociceptor periférico, así como en la transmisión sináptica y liberación de neuropéptidos a nivel del asta dorsal medular (6). Raxatrigina (14), vixotrigina (15) y funamida (16) son inhibidores selectivos de Nav1.7 que se encuentran en EC en fase 2 (raxatrigina y funamida) y fase 3 (vixotrigina) para el tratamiento de DN en neuralgia del trigémino en el caso de raxatrigina y vigoxitrigina; y neuralgia postherpética en el caso de funamida.

3.1.2. Canales Kv7

Son canales de potasio voltaje-dependientes cuya inhibición está implicada en la patogenia de distintos trastornos que cursan con hiperexcitabilidad neuronal. Flupirtina es un activador de los canales

Kv7 que recientemente ha demostrado efecto analgésico en el tratamiento del DN refractario debido a neuropatía de fibra fina. Sin embargo, se han descrito casos graves de toxicidad hepática (7). La principal subunidad de Kv7, Kv7.5 se expresa en las fibras C, y futuras moléculas con efecto activador selectivo de esta subunidad podrían ser estudiadas para el tratamiento del DN (6, 7).

3.2. Sistema endocannabinoide

El sistema endocannabinoide incluye dos receptores principales (CB1 y CB2), sus ligandos endógenos (anandamida y 2-araquidonoilglicerol) y una amplia maquinaria metabólica. La Nabilona, un cannabinoide sintético aprobado para el tratamiento de náuseas y vómitos secundarios a quimioterapia, ha mostrado eficacia en el tratamiento de varios tipos de dolor, incluido el neuropático (7,11). Otro agonista cannabinoide altamente selectivo para el receptor CB2, el APD371, ha obtenido resultados positivos en EC en fase Ib para el tratamiento del DN y osteoarticular (7). El desarrollo de agonistas selectivos de receptores cannabinoides es complejo debido a la alta implicación de los mismos en numerosos procesos fisiológicos. Algunos ligandos de CB2 se han relacionado con menor incidencia de efectos adversos a nivel del SNC.

3.3. Sistema renina-angiotensina-aldosterona

La unión de angiotensina II (AT-II) a sus receptores, AT1 o AT2, ejerce un papel neuromodulador en el cerebro y la médula espinal. La AT-II participa en la regulación central y periférica de información sensorial, nocicepción, gusto y sistema visual. Además, la expresión de receptores AT1 y la conversión de AT-II a AT-III en neuronas del SNC están implicados en la modulación descendente del dolor (6, 13). EMA401 es un antagonista selectivo del receptor AT2 que ha demostrado eficacia en el tratamiento del DN en pacientes con neuralgia postherpética en EC en fase II (17).

3.4. Factor de crecimiento neuronal (NGF)

Implicado en la respuesta fisiológica dolorosa a estímulos nocivos, este factor de crecimiento se encuentra aumentado en gran variedad de cuadros de dolor agudo y crónico. Por este motivo se han desarrollado moléculas que actúan como antagonistas del NGF, con potenciales efectos analgésicos, destacando los anticuerpos dirigidos contra el receptor de NGF (6,13). Tanezumab, una IgG2 humanizada que bloquea la interacción de NGF con sus receptores TrkA y p75, ha demostrado mayor eficacia analgésica en pacientes con lumbalgia crónica con componente neuropático que naproxeno y placebo en EC en fase II (6).

4. Nuevas dianas moleculares

En la actualidad se encuentran en desarrollo más de cien moléculas con potencial terapéutico en el tratamiento del DN. La mayor parte de estudios con ellas se han realizado en modelos animales. Aunque los resultados no son directamente extrapolables a humanos, muchos son esperanzadores (13,18). Algunas moléculas de especial interés son los receptores sigma, las efrinas y los receptores de estrés del retículo endoplasmático.

4.1. Receptores sigma

Se trata de proteínas de tipo chaperona que actúan acopladas a canales NMDA, provocando la entrada de calcio en la neurona. El receptor sigma-1 juega un papel esencial en el proceso de sensibilización neuronal y en la cronificación del dolor, motivo por el que su mecanismo de acción (Figura 1) está siendo ampliamente estudiado (19-21). Además, se ha demostrado que una lesión nerviosa aumenta el número de receptores sigma-1 en las neuronas dañadas (8). Algunos estudios con ratones a los que se ha inducido DN con paclitaxel muestran que tanto el bloqueo farmacológico con antagonistas de sigma-1, como la desactivación genética del mismo en ratones knockout inhiben el DN producido por paclitaxel (21).

4.2. Efrinas

Son ligandos de receptores tirosin-kinasa, implicadas en el desarrollo neuronal. Presentan receptores en las láminas I y III del asta dorsal y en neuronas de los GRD (22). Modulan la actividad sináptica dependiente de NMDA y participan en la regulación del dolor a nivel medular. Las efrinas también intervienen en las vías descendentes del dolor, a través de la 3-fosfatidil-inositol-kinasa (23) y la proteína-kinasa C- γ (24), aumentando la excitabilidad de las neuronas nociceptivas y su plasticidad sináptica.

4.3. Receptores de estrés del retículo endoplasmático (ERS)

Ante moléculas de estrés, se produce un incorrecto plegamiento proteico en el retículo endoplasmático (RE). Como mecanismo de defensa, se desencadena una respuesta a proteínas desplegadas (RPD) mediado por chaperonas. Esta respuesta del RE también es activada por los agentes proinflamatorios. Las proteínas de unión a la Inmunoglobulina (BIP) forman parte de la familia de las chaperonas y en estudios realizados en modelos murinos con dolor inflamatorio orofacial se produce un incremento de BIP (25), sugiriendo que la activación crónica del sistema RPD puede inducir vulnerabilidad neuronal en respuesta a los estímulos de DN.

4.4. β -catenina, Wnt, Ryk

Son moléculas implicadas en el desarrollo y metabolismo neuronal. Se ha comprobado un aumento de Wnt3 en el asta dorsal en ratones a los que se ha ligado el nervio ciático. Un inhibidor de la señalización Wnt/b-catenina, XAV939, disminuye la sensibilización del DN (26). El bloqueo de Ryk en ratones suprime la hiperexcitabilidad neuronal y la neuroplasticidad en el asta dorsal. Otros estudios sugieren un potencial terapéutico al intervenir sobre estos receptores en el tratamiento del DN (18, 27, 28).

4.5. D-aminoácido oxidasa (DAAO)

Es una enzima peroxisomal que cataliza la desaminación oxidativa de los D-aminoácidos. La administración intratecal de inhibidores de la DAAO en modelos murinos ha demostrado reducir el DN (29) y el dolor de la fase tónica inducida por formalina (30).

4.6. Modificaciones epigenéticas

La modificación epigenética de genes relacionados con la expresión de receptores, canales iónicos y otros mediadores alterados en el DN podría ser una vía terapéutica. Varios estudios sugieren que se produce una alteración en la expresión de estos mediadores por metiltransferasas, desmetilasas, histona-acetil transferasas (HAC) e histona-deacetilasas (HDAC), habiéndose demostrado la influencia de HAC sobre la expresión de quimioquinas y de HDAC sobre la expresión de citoquinas en células gliales y macrófagos (31).

5. Tratamiento no farmacológico del dolor neuropático

Existe una gran variedad de técnicas no farmacológicas que pueden complementar el abordaje terapéutico del DN, cumpliendo un papel importante en el bienestar psicológico del paciente y en el curso evolutivo del cuadro doloroso (9).

5.1. Terapias no invasivas

Varios EC en humanos han estudiado la relación entre la actividad física y la sensibilidad al dolor. El ejercicio físico se asocia con una mayor tolerancia al dolor en cuadros de dolor lumbar crónico, fibromialgia, osteoartritis y DN periférico (32,33). En el DN también parecen ser beneficiosas la fisioterapia y técnicas como la terapia en espejo y la imáginería motora graduada (1,9). Por otro lado, la psicoterapia, especialmente la terapia cognitivo conductual, se ha empleado para promover una participación activa del paciente en su cuadro doloroso y reducir sus consecuencias a nivel afectivo, funcional y social, si bien no hay evidencia que respalde su eficacia en el DN (1).

5.2. Terapias invasivas y mínimamente invasivas

Las técnicas invasivas en el tratamiento del dolor parecen ser una alternativa terapéutica válida en determinados pacientes con DN que no han respondido a otros tratamientos (1). Han ido cobrando fuerza en los últimos años y se prevé que continúen avanzando. Incluyen, entre otras, la radiofrecuencia (RF), la neuroestimulación y el bloqueo nervioso.

5.2.1 Radiofrecuencia

La RF es una técnica mínimamente invasiva que genera campos electromagnéticos y térmicos, regulando la expresión de canales en el GRD y contribuyendo a la neuromodulación del sistema nervioso (34, 35). La RF pulsada se utiliza en dolor articular y muscular, y ha demostrado ser eficaz en cuadros de dolor radicular y neuralgias (36).

5.2.2. Neuroestimulación

Destacan la estimulación eléctrica medular (EEM) y la estimulación nerviosa transcutánea (TENS, por sus siglas en inglés). La EEM actúa en las columnas posteriores de la médula espinal y modula el estímulo transmitido por las fibras C a través de las fibras A β (1), aunque todavía se desconoce el mecanismo por el cual produce analgesia (9). Resulta eficaz en el síndrome de la espalda fallida y en el síndrome de dolor regional complejo, entre otros (37). Por otro lado, la TENS es una técnica no invasiva y ampliamente usada, que activa las vías descendentes inhibitorias, aunque no hay estudios que demuestren claramente su eficacia (38).

5.2.3. Bloqueo nervioso

La terapia de bloqueo nervioso es una técnica extensamente utilizada en cuadros de dolor crónico y útil tanto para el diagnóstico como para el tratamiento del DN (39). Se ha publicado el caso de una paciente con dolor abdominal residual postoperatorio, refractario incluso a técnicas invasivas, que precisó de un bloqueo nervioso a ese nivel para confirmar el origen nervioso periférico del dolor y proporcionar analgesia mantenida mediante la inserción posterior de un catéter e infusión continua de anestésico local (40).

6. Conclusiones

El tratamiento del DN es complejo e incluye abordajes farmacológicos y no farmacológicos. Dentro de los primeros, existen varios grupos. Entre los agentes de primera línea destacan los ADT, ISRN y anticonvulsivantes como la pregabalina o la gabapentina; en segunda línea se encuentran los opioides menores (tramadol) y la lidocaína o la capsaicina tópicas; en tercera línea destacan opioides mayores como la morfina; y en cuarta línea otros anticonvul-

sivantes y opioides mayores y la toxina botulínica, entre otros. Pese a la variedad de fármacos disponibles, la eficacia global es limitada en un número significativo de pacientes, por lo que es necesario diseñar nuevas moléculas más potentes.

Algunas de las moléculas más destacadas en EC en la actualidad intervienen sobre canales iónicos (Nav 1.7, Kv 7), el sistema endocannabinoide, el sistema RAA o el receptor del NGF. Además, otras moléculas están demostrando resultados de gran interés en modelos animales, destacando las que interactúan con los receptores sigma, los receptores de ERS, la tríada b-catenina/Wnt/Ryk, DAAO y varios reguladores epigenéticos. Por último, hay que reseñar que el tratamiento no farmacológico del dolor está cobrando un papel cada vez mayor, con distintas modalidades que incluyen terapias no invasivas (ejercicio físico, fisioterapia, imaginación motora graduada, psicoterapia) e invasivas y mínimamente invasivas (radiofrecuencia, neuroestimulación, bloqueo nervioso).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Referencias

- Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, et al. Neuropathic Pain. *Nat Rev Dis Prim*. 2017;3:1-45.
- Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain*. 2008 Jun;136(3):380-7.
- Van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N. Neuropathic pain in the general population: A systematic review of epidemiological studies. *Pain [Internet]*. 2014 Apr [cited 2019 Mar 24];155(4):654-62.
- Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015 Feb;14(2):162-73.
- Galvez R. Guía de Práctica Clínica sobre el Tratamiento Farmacológico del Dolor Neuropático Periférico en Atención Primaria. 2016.
- Sałat K, Kowalczyk P, Gryzlo B, Jakubowska A, Kulig K. New investigational drugs for the treatment of neuropathic pain. *Expert Opin Investig Drugs*. 2014;23(8):1093-104.
- Yan Y yi, Li C yuan, Zhou L, Ao L yao, Fang W rong, Li Y man. Research progress of mechanisms and drug therapy for neuropathic pain. *Life Sci*. 2017;190:68-77.
- Bangaru ML, Weihrach D, Tang Q-B, Zoga V, Hogan Q, Wu H. Sigma-1 receptor expression in sensory neurons and the effect of painful peripheral nerve injury. *Mol Pain*. 2013 Sep;9:47.
- Xu L, Zhang Y, Huang Y. Translational Research in Pain and Itch. Vol. 904. 2016. p. 117-130.
- Attal N. Pharmacological treatments of neuropathic pain: The latest recommendations. *Rev Neurol (Paris)*. 2019;175(1-2):46-50.
- Mu A, Weinberg E, Clarke H. Pharmacologic management of chronic neuropathic pain. *Can Fam Physician*. 2017;63:844-52.
- Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, Moore A, Raja SN, Rice ASC. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: systematic review, meta-analysis and updated NeuPSIG recommendations. *Lancet Neurol*. 2016;14(2):162-73.
- Bouhassira D, Attal N. Emerging therapies for neuropathic pain: new molecules or new indications for old treatments? *Pain*. 2018;159(3):576-82.
- Zheng Y, Wang W, Li Y, Yu Y, Gao Z. Enhancing inactivation rather than reducing activation of Nav1.7 channels by a clinically effective analgesic CNV1014802. *Acta Pharmacol Sin*. 2018;39(4):587-96.
- Di Stefano G, Truini A, Cruccu G. Current and Innovative Pharmacological Options to Treat Typical and Atypical Trigeminal Neuralgia. *Drugs*. 2018;78(14):1433-42.
- Price N, Namdari R, Neville J, Proctor KJW, Kaber S, Vest J, et al. Safety and Efficacy of a Topical Sodium Channel Inhibitor (TV-45070) in Patients With Postherpetic Neuralgia (PHN). *Clin J Pain*. 2017 Apr;33(4):310-8.
- Rice ASC, Dworkin RH, McCarthy TD, Anand P, Bountra C, McCloud PI, et al. EMA401, an orally administered highly selective angiotensin II type 2 receptor antagonist, as a novel treatment for postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 clinical trial. *Lancet (London, England)*. 2014 May;383(9929):1637-47.
- Khangura RK, Sharma J, Bali A, Singh N, Jaggi AS. An integrated review on new targets in the treatment of neuropathic pain. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2019 Jan;23(1):1-20.
- Merlos M, Romero L, Zamanillo D, Plata-Salamán C, Vela JM. Sigma-1 Receptor and Pain. In: *Handbook of experimental pharmacology*. 2017. p. 131-61.
- Lee J-H. Role of Sigma Receptor and Neurosteroids in Pain Sensation. *Hanyang Med Rev*. 2011 ;31(2):123.
- Nieto FR, Cendán CM, Sánchez-Fernández C, Cobos EJ, Entrena JM, Tejada MA, et al. Role of Sigma-1 Receptors in Paclitaxel-Induced Neuropathic Pain in Mice. *J Pain*. 2012 Nov;13(11):1107-21.
- Bundesen LQ, Scheel TA, Bregman BS, Kromer LF. Ephrin-B2 and EphB2 regulation of astrocyte-meningeal fibroblast interactions in response to spinal cord lesions in adult rats. *J Neurosci*. 2003 Aug;23(21):7789-800.
- Yu L-N, Zhou X-L, Yu J, Huang H, Jiang L-S, Zhang F-J, et al. PI3K Contributed to Modulation of Spinal Nociceptive Information Related to ephrinBs/EphBs. *Baccei ML, editor. PLoS One*. 2012 Aug;7(8):e40930.
- Zhou X-L, Zhang C-J, Wang Y, Wang M, Sun L-H, Yu L-N, et al. EphrinB-EphB signaling regulates spinal pain processing via PKCγ. *Neuroscience*. 2015 Oct;307:64-72.
- Yang F, Whang J, Derry WT, Vardeh D, Scholz J. Analgesic treatment with pregabalin does not prevent persistent pain after peripheral nerve injury in the rat. *Pain*. 2014 Feb;155(2):356-66.
- Itokazu T, Hayano Y, Takahashi R, Yamashita T. Involvement of Wnt/β-catenin signaling in the development of neuropathic pain. *Neurosci Res*. 2014 Feb;79:34-40.
- Yang QO, Yang W-J, Li J, Liu F-T, Yuan H, Ou Yang Y-P. Ryk receptors on unmyelinated nerve fibers mediate excitatory synaptic transmission and CCL2 release during neuropathic pain induced by peripheral nerve injury. *Mol Pain*. 2017 Jan 31;13:174480691770937.
- Gao K, Wang Y, Yuan Y, Wan Z, Yao T, Li H, et al. Neuroprotective effect of rapamycin on spinal cord injury via activation of the Wnt/β-catenin signaling pathway. *Neural Regen Res*. 2015 Jun;10(6):951.
- Zhao J, Yuan G, Cendan CM, Nassar MA, Lagerström MC, Kullander K, et al. Nociceptor-Expressed Ephrin-B2 Regulates Inflammation and Neuropathic Pain. *Mol Pain*. 2010 Jan 29 ;6:1744-8069-6-77.
- Chen X-L, Li X-Y, Qian S-B, Wang Y-C, Zhang P-Z, Zhou X-J, et al. Down-regulation of spinal d-amino acid oxidase expression blocks formalin-induced tonic pain. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012 May 11;421(3):501-7.
- Penas C, Navarro X. Epigenetic Modifications Associated to Neuroinflammation and Neuropathic Pain After Neural Trauma. *Front Cell Neurosci*. 2018 Jun 7;12:158.
- Dobson JL, McMillan J, Li L. Benefits of exercise intervention in reducing neuropathic pain. *Front Cell Neurosci*. 2014 Apr 4;8:102.
- Kroll HR. Exercise Therapy for Chronic Pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2015;26(2):263-81.
- Liu Y, Feng Y, Zhang T. Pulsed Radiofrequency Treatment Enhances Dorsal Root Ganglion Expression of Hyperpolarization-Activated Cyclic Nucleotide-Gated Channels in a Rat Model of Neuropathic Pain. *J Mol Neurosci*. 2015 Sep 28;57(1):97-105.
- Abejón D, Parodi E, Blanco T, Cavero V, Pérez-Cajaraville J. Radiofrecuencia pulsada del ganglio dorsal de las raíces lumbares. *Rev la Soc Española del Dolor*. 2011;18(2):135-40.
- Chang MC. Efficacy of Pulsed Radiofrequency Stimulation in Patients with Peripheral Neuropathic Pain: A Narrative Review. *Pain Physician*. 2018;21(3):E225-34.
- Wong SSC, Chan CW, Cheung CW. Spinal cord stimulation for chronic non-cancer pain: A review of current evidence and practice. *Hong Kong Med J*. 2017;23(5):517-23.

38. Vance CGT, Dailey DL, Rakel BA, Sluka KA. Using TENS for pain control: the state of the evidence. *Pain Manag.* 2014 May;4(3):197-209.
39. Wijayasinghe N, Andersen KG, Kehlet H. Neural Blockade for Persistent Pain After Breast Cancer Surgery. *Reg Anesth Pain Med.* 2014;39(4):272-8.
40. Guirguis MN, Abd-Elsayed AA, Girgis G, Soliman LM. Ultrasound-Guided Transversus Abdominis Plane Catheter for Chronic Abdominal Pain. *Pain Pract.* 2013 Mar;13(3):235-8.

Anexo I: Tablas

	FAMILIA	FÁRMACO	EFECTOS SECUNDARIOS
PRIMERA LINEA	ADT	Amitriptilina	Sedación, mareo, sequedad de boca, hipotensión ortostática, retención urinaria.
	ISRN	Duloxetina Venlafaxina	Náuseas, vértigo, sedación, sequedad de boca.
	Anticonvulsivantes	Pregabalina Gabapentina	Somnolencia, mareo, edemas periféricos, visión borrosa.
SECUNGA LINEA	Opioides menores	Tramadol	Náuseas, estreñimiento, confusión, somnolencia, cefalea, convulsiones, hipotensión ortostática. Riesgo de abuso, dependencia y abstinencia.
	Tratamiento tópico	Lidocaína Capsaicina crema 0,075% Capsaicina parche 8%	Eritema local, prurito. Quemazón, dolor local.
TERCERA LINEA	Opioides mayores	Morfina Oxicodona	Náuseas, estreñimiento, mareo, somnolencia, depresión respiratoria, hiperalgesia, alteraciones endocrinas. Riesgo de abuso, dependencia y abstinencia.
OTROS	Neurotoxina	Toxina botulínica	Dolor en la zona de punción.
	Otros opioides	Tapentadol	Náuseas, estreñimiento, mareo, somnolencia, depresión respiratoria. Riesgo de abuso, dependencia y abstinencia.
	Otros anticonvulsivantes	Oxcarbazepina Carbamazepina Topiramato	Somnolencia, mareo, visión borrosa, cefalea, náusea.

ADT: antidepresivos tricíclicos

ISRN: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina

Tabla 1: Tratamiento farmacológico del dolor neuropático.

Diana terapéutica	Molécula	Ensayo clínico	Indicación estudiada
Canales Nav7	Raxatrigina	Fase 2	Neuralgia del trigémino
	Vixotrigina	Fase 3	Neuralgia del trigémino
	Funamida	Fase 2	Neuralgia postherpética
Canales Kv7	Flupirtina	Comercializado con otros fines**	Neuropatía de fibra fina
Sistema endocannabinoide	Nabilona	Comercializado con otros fines	Dolor neuropático, entre otros
	APD-371	Fase 1b	Dolor neuropático y osteoarticular
Sistema renina angiotensina aldosterona	EMA-401	Fase 2	Neuralgia postherpética
Factor de crecimiento neural	Tanezumab	Fase 2	Lumbalgia crónica con componente neuropático

** Posible retirada del mercado por toxicidad hepática

Tabla 2: Moléculas en ensayo clínico para el tratamiento del dolor neuropático.

Anexo II: Figuras

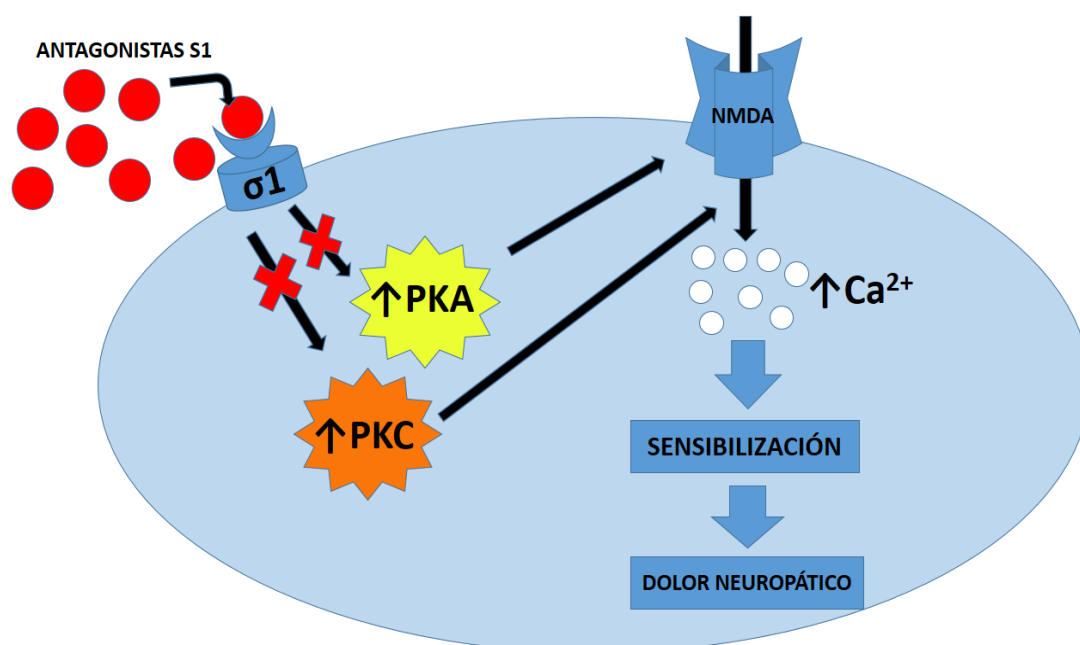


Figura 1: Posible ruta de actuación del receptor sigma-1 en el proceso de sensibilización neuronal y su inactivación por antagonistas.

Fuente: Lee JH. Role of Sigma Receptor and Neurosteroids in Pain Sensation. Hanyang Med Rev. 2011;31(2):123.

