



Editorial

El reto del dolor neuropático

The challenge of neuropathic pain

Antonio Martínez-Salio

Unidad Multidisciplinaria de Dolor Crónico, Servicio de Neurología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

El dolor neuropático es el término con el que denominamos a un conjunto de síntomas causados por enfermedades que lesionan el sistema nervioso. Representa un problema, un reto y un misterio. Es un problema sanitario de importancia creciente, tanto por el número de pacientes afectados como por la gran repercusión sobre la calidad de vida de aquellos que lo experimentan. Aunque su prevalencia es desconocida, por el escaso acuerdo en las definiciones, tiempo y poblaciones estudiadas¹, se estima que entre un 3 y un 7,7% de la población general (aceptando el límite superior si se incluyen dolores mixtos como las radiculopatías) sufriría este trastorno². Más importante aún es que condiciona de modo crónico la salud de estos pacientes, es referido como peor que otros dolores crónicos, se asocia a trastornos psicológicos y motiva un gran coste económico³. Es un reto porque sus mecanismos de producción son mal conocidos, los síntomas que describe el paciente son nuevos, desconocidos y aberrantes, muy distintos de la experiencia de dolores previos padecidos a lo largo de su vida, de ahí que no posea buenos descriptores verbales y haya de utilizar analogías, y porque los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos de los que disponemos no logran en un gran porcentaje de pacientes ya no la erradicación, sino ni siquiera un alivio significativo. Y es un misterio porque desconocemos por qué ante la misma agresión al sistema nervioso, por ejemplo la amputación de un miembro, unos pacientes desarrollan dolor neuropático y otros no, por qué en algunos se cronifica el dolor, por qué muestran distintos síntomas y signos, o por qué algunos responden a unos tratamientos y otros no.

El desafío central es nuestra incapacidad actual, a diferencia de otros tipos de dolor, para eliminar, o al menos mitigar, de modo eficaz el dolor neuropático. Es un tipo de dolor más difícil de tratar que otros dolores crónicos, no mejora con los analgésicos convencionales, la respuesta al arsenal terapéutico actual es limitada, los beneficios pueden tardar en aparecer y los efectos secundarios son muy frecuentes. Además, ni siquiera está del todo claro el algoritmo terapéutico, de ahí la proliferación de guías clínicas, la práctica del ensayo y error en cada paciente para buscar el fármaco o la combinación de fármacos con las que obtengamos la máxima respuesta con los menores efectos adversos, o el hecho de

que muchos pacientes reciban un tratamiento inadecuado, por dosificación baja o indicaciones incorrectas.

Para intentar mejorar este pobre panorama se han propuesto varias recomendaciones. La primera es definir exactamente qué es dolor neuropático y qué no lo es para intentar homogeneizar la población a estudio. Así, se propone considerar como neuropático aquel dolor que es consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta al sistema somatosensorial de conducción del dolor⁴, evitando así el término disfunción⁵ de la definición clásica, que permitía incluir cualquier dolor con participación neurológica. Esta definición es fácil de comprender, exige que haya signos claros de enfermedad neurológica, se aproxima a la idea original de que el dolor neuropático no es una enfermedad en sí misma sino un síntoma de lesión neurológica, evita sobreestimar este dolor o incluir trastornos sin lesión conocida del sistema somatosensorial, y obliga a buscar una topografía y una etiología neurológica antes de afirmar que el dolor es neuropático, facilitando así los estudios epidemiológicos, genéticos o terapéuticos. La segunda recomendación es cambiar el tratamiento de acuerdo a la etiología, como se ha hecho de modo tradicional, a un enfoque basado en los mecanismos fisiopatogénicos. La única forma de explicar por qué pacientes con la misma enfermedad tienen dolores diferentes, por qué no se puede predecir la respuesta individual a cada tratamiento, o por qué los mismos síntomas se dan en pacientes con enfermedades diferentes es que los síntomas son consecuencia de mecanismos fisiopatogénicos distintos y que por tanto una terapia basada en el tratamiento de esos mecanismos conllevaría una analgesia más eficiente⁶. De ahí la búsqueda de tipos de perfiles sensoriales para identificar grupos homogéneos de pacientes, independientemente de su etiología, para evaluar respuestas a terapias farmacológicas concretas⁷. La tercera recomendación es individualizar el tratamiento. El dolor es una evaluación cognitiva sobre la que influyen factores genéticos, fisiopatogénicos, psicológicos o culturales. Y es en esta búsqueda de nuevas dianas farmacológicas, de comprender mejor los mecanismos fisiopatogénicos, de individualizar el tratamiento y de aclarar por qué unos pacientes desarrollan dolor neuropático ante una lesión neurológica y otros no, donde se engloban estudios genéticos como el que aparece en este número de MEDICINA CLÍNICA⁸.

El receptor de potencial transitorio vaniloide 1 (TRPV1) es el canal más estudiado dentro de las 7 subfamilias de los canales iónicos TRP dependientes de voltaje. Se expresa principalmente en las neuronas del sistema nervioso periférico (asta dorsal y

Véase contenido relacionado en DOI: [10.1016/j.medcli.2011.10.028](https://doi.org/10.1016/j.medcli.2011.10.028)Correo electrónico: amsalio@yahoo.com

terminales periféricas), incluyendo las fibras sensitivas C y A delta involucradas en la detección de estímulos dolorosos y de inflamación. También está presente en el sistema nervioso central y en múltiples tejidos no neuronales donde su función todavía no está completamente aclarada. Es un canal no específico que permite el paso de diferentes cationes monovalentes o divalentes, que se activa por altas temperaturas nocivas, voltaje, la acidificación extracelular, los endocannabinoides anandamida y N-araquidonil-dopamina, y la capsaicina, componente activo de los pimientos del género *Capsicum*, utilizado como analgésico (activa este canal produciendo un dolor urente inicial, pero al mantener una activación continuada, origina desaferentización y degeneración axonal de los nociceptores, con lo que produce una desensibilización refractaria muy duradera)⁹. Se sabe por estudios en modelos animales y de experimentación que este canal desempeña un papel en la generación de dolor neuropático (hiperalgesia al calor y mecánica, así como dolor espontáneo) al expresarse tras una sección de nervio experimental especialmente en las fibras vecinas no dañadas^{10,11}, pero también en queratinocitos¹², hiperalgesia que puede ser revertida con capsaicina¹³. Es por ello una diana prometedora para el tratamiento del dolor neuropático (pero también de otras enfermedades como el asma) y un buen modelo, analizando sus polimorfismos, para intentar explicar los diferentes síntomas o la susceptibilidad a desarrollar dolor neuropático.

Se han descrito varios polimorfismos de un solo nucleótido en el gen *TRPV1*, siendo los más estudiados los localizados en los codones 315 (1103C>G, M315I) y 585 (1911A>G, I585V), que tienen la particularidad de que no modifican la estructura ni función del receptor pero sí los niveles de la expresión del gen, lo que conllevaría una distinta sensibilidad de los portadores a los estímulos que activan este receptor¹⁴. Así se ha demostrado que mujeres voluntarias sanas portadoras del polimorfismo I585V tendrían mayor tolerancia al frío y al dolor causado por este¹⁵. En su trabajo original publicado en este número, y en el que se analiza en un grupo de pacientes con dolor neuropático (y mixto) de diversas etiologías en comparación con individuos sanos si estos 2 polimorfismos favorecerían la susceptibilidad individual a sufrir dolor neuropático, la Dra. Armero et al. no encuentran diferencias significativas, con la única excepción de una mayor susceptibilidad del genotipo M315M en las mujeres, lo que lleva a hipotetizar a los autores que sería la combinación de una genética con la influencia hormonal lo que aumentaría la susceptibilidad a sufrir dolor neuropático⁸. De modo reciente, el grupo de Baron ha publicado un artículo en el que, tras una caracterización fenotípica de pacientes con dolor neuropático, encuentran que en un subgrupo de pacientes con un determinado grupo de síntomas y signos (y por tanto que compartirían los mismos mecanismos fisiopatogénicos) el polimorfismo I585V se asocia a menos hiperalgesia al calor, hiperalgesia al pinchazo e hipoestesia mecánica, y el polimorfismo M315I a hipoestesia al frío¹⁶.

Todos estos datos preliminares confirman el hecho ya conocido de que el dolor neuropático es el resultado de la interacción de múltiples factores (genéticos, epigenéticos, psicológicos, sexuales).

Además, abren un camino no solo para desarrollar nuevas terapias sobre esta diana, sino sobre todo para en un futuro seleccionar los subgrupos de pacientes que se pueden beneficiar de una determinada terapia, para lo cual hay que diagnosticarlos correctamente, objetivar los mecanismos fisiopatogénicos según los síntomas y signos que presenten los pacientes e individualizar el tratamiento. Esto exigirá que los futuros estudios y ensayos clínicos no se realicen por etiologías, sino por estos subgrupos más homogéneos de pacientes. Por último, nos ofrecen datos para identificar factores de riesgo para predecir en un paciente la posibilidad de padecer todo ese grupo de síntomas positivos que denominamos dolor neuropático. Y la comprensión de la génesis y del abordaje de este tipo de dolor no solo nos va a proporcionar armas para aliviar el sufrimiento de nuestros pacientes, sino que nos va a abrir una ventana inigualable para conocer cómo funciona nuestra cognición, aquello que nos hace humanos¹⁷.

Bibliografía

- Gálvez R, Rejas J, Pérez M, Gómez M. Prevalencia del dolor neuropático en España: implicaciones clínicas, laborales y asistenciales. *Med Clin (Barc)*. 2005;125:221-9.
- Martínez-Salio A, Gómez de la Cámara A, Ribera Canudas MV, Montero Homs J, Blanco Tarrío E, Collado Cruz A, et al. Diagnóstico y tratamiento del dolor neuropático. *Med Clin (Barc)*. 2009;133:629-36.
- Jensen MP, Chodroff MJ, Dworkin RH. The impact of neuropathic pain on health-related quality of life: review and implications. *Neurology*. 2007;68:1178-82.
- Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008;70:1630-5.
- Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. In: Merskey H, Bogduk N, editors. *Task force on taxonomy of the IASP*. 2nd ed. Seattle: IASP Press; 1994, p. 209-14.
- Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms and treatment. *Lancet Neurol*. 2010;9:807-19.
- Maier C, Baron R, Tölle TR, Binder A, Birbaumer N, Birklein F, et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): somatosensory abnormalities in 1236 patients. *Pain*. 2010;150:439-50.
- Armero P, Muriel C, López M, Santos J, González-Sarmiento R. Análisis de polimorfismos del gen *TRPV1* en pacientes españoles con dolor neuropático. *Med Clin (Barc)*. 2012;139:1-4.
- Salazar H, Jara-Oseguera A, Rosenbaum T. El canal *TRPV1* como diana para tratar el dolor. *Rev Neurol*. 2009;48:357-64.
- Cortright DN, Szallari A. TRP channels and pain. *Curr Pharm Des*. 2009;15:1739-49.
- Stucky CI, Dubin AE, Jeske NA, Malin SA, McKemy DD, Story GM. Roles of transient receptor potential channels in pain. *Brain Res Rev*. 2009;60:2-23.
- Denda M, Tsutsumi M. Roles of transient receptor potential proteins (TRPs) in epidermal keratinocytes. *Adv Exp Med Biol*. 2011;704:847-60.
- Walker KM, Urban L, Medhurst SJ, Patel S, Panesar M, Fox AJ, et al. The VR1 antagonist capsazepine reverses mechanical hyperalgesia in models of inflammatory and neuropathic pain. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003;304:56-62.
- Xu H, Tian W, Fu Y, Oyama TT, Anderson S, Cohen DM. Functional effects of nonsynonymous polymorphisms in the human *TRPV1* gene. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007;293:F1865-76.
- Kim H, Neubert JK, San Miguel A, Xu K, Krishnarai RK, Iadarola MJ, et al. Genetic influence on variability in human acute experimental pain sensitivity associated with gender, ethnicity and psychological temperament. *Pain*. 2004;109:488-96.
- Binder A, May D, Baron R, Maier C, Tölle TR, Treede RD, et al. Transient receptor potential channel polymorphisms are associated with the somatosensory function in neuropathic pain patients. *PLoS One*. 2011;6:17387.
- Pain and its transformations: the interface of biology and culture. In: Coakley S, Shelemay KK, editors. Cambridge: Harvard University Press; 2007.