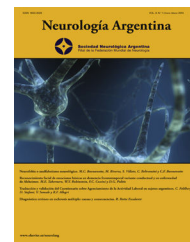




Sociedad Neurológica Argentina
Filial de la Federación Mundial
de Neurología

Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Revisión

Dolor neuropático de origen central: revisión

Carlos Federico Buonanotte^{a,b} y Eliseo Barral^{c,*}

^a Jefe de Neurología, Sanatorio Allende Cerro y Hospital Nacional de Clínicas, Córdoba, Argentina

^b Jefe de Neurología, Hospital Nacional de Clínicas, Córdoba, Argentina

^c Residente de Neurología, Hospital Nacional de Clínicas, Córdoba, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 28 de julio de 2017

Aceptado el 3 de octubre de 2017

On-line el 21 de noviembre de 2017

Palabras clave:

Dolor neuropático, Dolor neuropático central, Dolor central, Tratamiento del dolor neuropático central

R E S U M E N

Introducción: El dolor sigue siendo una situación compleja dentro de la práctica médica. Hay que considerar que ciertos síndromes dolorosos pueden producirse por el compromiso directo del sistema nervioso central. Después de la injuria aguda, el sistema nervioso responde inapropiadamente al daño a través de múltiples mecanismos estructurales y de modulación. Este síndrome doloroso recibe el nombre de dolor neuropático central.

Objetivos: Esta actualización tiene por objetivo efectuar una revisión de este síndrome complejo, repasar sus características clínicas principales, brindar una actualización sobre los conocimientos de su fisiopatogenia, así como brindar una aproximación diagnóstica y terapéutica de esta entidad.

Métodos: Se realizó una búsqueda de artículos científicos relacionados con dolor neuropático central en las plataformas virtuales de Pubmed, Medline, LILACS, SciELO, Medscape, y Cochrane. Para la búsqueda se utilizaron los términos: «neuropathic pain, central neuropathic pain, central pain, central neuropathic pain treatment». Los artículos fueron revisados y verificados por su contenido relevante.

Conclusiones: El dolor neuropático central posee variados mecanismos potenciales que se relacionan con las diferentes estrategias terapéuticas posibles hasta el momento. Su reconocimiento clínico precoz y las terapéuticas multimodales eficaces contribuyen sin duda a disminuir la exposición al dolor y mejorar el estado funcional en el paciente.

© 2017 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Central neuropathic pain: review

A B S T R A C T

Introduction: Pain remains a complex situation within medical practice. It is necessary to consider that certain painful syndromes may be produced by the direct impairment of the central nervous system. After acute injury, the nervous system responds inappropriately to damage through multiple structural and modulation mechanisms. This painful syndrome is called central neuropathic pain.

Keywords:

Neuropathic pain
Central neuropathic pain
Central pain
Central neuropathic pain treatment

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: eliseo_barral@hotmail.com (E. Barral).

<https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2017.10.003>

1853-0028/© 2017 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Aim: The present study aims at reviewing this complex syndrome; examining its main clinical features; providing an update on the knowledge of its pathophysiology; as well as providing a diagnostic and therapeutic approach to this entity.

Methods: A search for scientific articles related to central neuropathic pain was performed on the virtual platforms Pubmed, Medline, LILACS, SciELO, Medscape, and Cochrane. The keywords used for the digital search were: "neuropathic pain, central neuropathic pain, central pain, central neuropathic pain treatment". All the retrieved papers were reviewed and checked for content relevance.

Conclusions: Central neuropathic pain has several potential mechanisms that are related to the different therapeutic strategies used up to the present. Undoubtedly, its early clinical recognition and effective multimodal therapies contribute to decrease pain exposure and to improve patients' functional status.

© 2017 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El dolor sigue siendo una situación compleja dentro de la práctica médica. Es el síntoma más prevalente reportado por estudios efectuados en la comunidad y en el ámbito de la atención primaria, dando cuenta al menos del 20% de los motivos de consulta ambulatoria¹. El manejo del dolor es insuficiente en la mayoría de los lugares del mundo, ya que debido al conocimiento incompleto de los profesionales de la salud para su adecuado manejo, es dificultoso el acceso al tratamiento especializado y nuestro medio no es ajeno a esto². Sin duda la situación se percibe más compleja cuando nos enfrentamos con el problema del dolor neuropático (DN). Este dolor definido inicialmente como un fenómeno de disfunción del sistema nervioso se lo ha conceptualizado, a través de un grupo de expertos, como una lesión o enfermedad que afecta particularmente el sistema somatosensorial, incluyendo fibras A beta, A delta y C y neuronas centrales^{3,4}. Esta condición dolorosa crónica se caracteriza frecuentemente por una discrepancia entre los signos objetivos de daño tisular, la magnitud del dolor y la discapacidad que produce. Hay que considerar que ciertos cuadros de DN pueden producirse con el compromiso directo del sistema nervioso central (SNC)^{5,6}. Después de la injuria aguda, el sistema nervioso responde inapropiadamente al daño a través de múltiples mecanismos estructurales y de modulación⁷. Este síndrome doloroso recibe el nombre de dolor neuropático central (DNC).

Son diversas las enfermedades que pueden presentarse con DNC (tabla 1). En términos generales la prevalencia global del DNC es del 7 al 10%⁴. Pero al considerar enfermedades neurológicas prevalentes, como el accidente cerebrovascular (ACV), lesiones medulares, esclerosis múltiple (EM) y enfermedad de Parkinson (EP), este porcentaje aumenta sensiblemente^{8,9}.

Hay premisas que se deben considerar cuando se describe el DNC: un procesamiento central del dolor alterado es relevante en la producción de síntomas, el procesamiento central alterado puede ser detectado y cuantificado en cada paciente y tratar este problema implica mejorar la evolución y el pronóstico¹⁰.

Tabla 1 – Patologías más prevalentes asociadas a la presentación de dolor neuropático central

Lesiones vasculares isquémicas o hemorrágicas en el cerebro o médula
Esclerosis múltiple
Enfermedad de Parkinson
Lesión medular
Trauma cráneo-espinal
Malformaciones arteriovenosas
Secundario a neurocirugía
Tumores del SNC
Infecciones bacterianas en cerebro o médula
Enfermedades autoinmunes (lupus, etc.)
Epilepsia

Causas potenciales de DNC. Se mencionan las más prevalentes, como a su vez las que presentan mayores referencias bibliográficas en relación con sus mecanismos fisiopatogénicos, características clínicas y tratamiento. Fuente: Wasner⁸ y Magrinelli et al.⁹.

Materiales y métodos

Para este artículo de revisión, se realizó una búsqueda bibliográfica por parte de los autores del mismo, de artículos científicos publicados en las principales plataformas virtuales de búsqueda en Internet como: Pubmed, Medline, LILACS, SciELO, Medscape, y Cochrane. Se eligieron artículos publicados en revistas indexadas, predominantemente entre el año 2000 y el año 2017.

Se consideraron estudios epidemiológicos como: ensayos clínicos randomizados, estudios de casos y controles, estudios de casos, así como diversos artículos de revisión. Para la búsqueda se utilizaron los términos mesh: «*neuropathic pain, central neuropathic pain, central pain, central neuropathic pain treatment*». Se descartaron aquellos artículos donde su único tópico fue el dolor neuropático de origen periférico y reportes de casos aislados. Los artículos fueron revisados y verificados por su contenido relevante.

Tabla 2 – Probables mecanismos fisiopatogénicos según la localización topográfica de la lesión dentro del sistema nervioso central**A nivel medular**

Reorganización funcional (neuroplasticidad) de neuronas nociceptivas en asta posterior
 Activación de proteinquinasas
 Liberación de glutamato y sustancia P
 Incremento de la expresión del receptor Nav 1.3 en neuronas de segundo orden del asta dorsal y lámina I, causando actividad espontánea
 Disminución de inhibición de neuronas de lámina II, con reducción presináptica de canales de K
 Aumento de la actividad de los canales de calcio voltaje dependientes alfa-2-delta-1
 Activación de receptores 5HT3
 Reducción del tono inhibitorio
 Aumento de expresión de citoquinas proinflamatorias
 Pérdida apoptótica selectiva de interneuronas GABA
 Reducción en neuronas de la lámina I del cotransportador K-Cl 2 (KCC2)
 Cambios intracelulares inducidos por activación de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) u otros (glutamato) a través de liberación de aminoácidos excitatorios y aumento de potenciales excitatorios postsinápticos (PEPS)
 Activación microglial y astrocítica
 Liberación de interleuquina (IL) 1 beta y IL-6 que mantiene el dolor

A nivel de troncoencefálico

Pérdida de función inhibitoria descendente de vías opioidérgicas, serotoninérgicas y noradrenérgicas
 Cambios en la modulación de vías nociceptivas
 Hiperexcitabilidad de la sustancia gris periaqueductal

A nivel cerebral

Reorganización funcional de neuronas en áreas cerebrales nociceptivas (tálamo, corteza prefrontal, área somatosensorial), mostrando hiperexcitabilidad
 Aumento de transporte de glutamato (Vglut2)
 Cambios en corteza anterior del cíngulo con cambios en la expresión astrocítica y *up-regulation* de canales Ca v3.2
 Activación microglial que afecta tálamo, corteza somatosensorial y amígdala
 Disminución de la antinocicepción descendente de la corteza somatosensorial reduciendo la descarga de células «on» vinculadas a 5HT1A

Mecanismos fisiopatogénicos involucrados según el área topográfica generadora del DNC. Los mismos no son patognomónicos de una entidad específica. Fuente: citas^{7,9-15}.

Fisiopatogenia

El DNC puede tener diferentes mecanismos independientemente de su etiología. La localización de la injuria tiene más importancia que la causa. La sensibilización central sería una situación predisponente⁷.

Entre los mecanismos reconocidos se mencionan alteraciones en los circuitos somatosensitivos involucrados en vías nociceptivas (apoyan esta hipótesis las alteraciones en las modalidades sensoriales a la temperatura y pinchazo en las áreas afectadas dolorosas), actividad ectópica e hiperactividad neuronal, facilitación (*up-regulation* de receptores Nav 1.3 en tálamo y m.dula), desinhibición (principalmente en vías tálamo-insulares y a la corteza del cíngulo), generadores centrales en cerebro y m.dula a partir del mal procesamiento de señales por interrupción de circuitos específicos, y respuesta de mala adaptación a la injuria por parte del sistema inmune^{7,9-14}. Dado que múltiples mecanismos han sido descritos sin que estos puedan integrarse ni ser únicos, se mencionan en la *tabla 2* según el área topográfica generadora de dolor.

Manifestaciones clínicas más comunes en dolor neuropático central

En la evaluación clínica del dolor, la descripción del paciente, la sospecha y el conocimiento del médico sobre la patología es la combinación más favorable para establecer un diagnóstico.

Podemos ordenar la evaluación en los siguientes pasos^{8,9,15}:

Inicio del dolor

Un rasgo característico del DNC es que el inicio puede ser desde el momento de la lesión o diferido y distanciado del momento de la injuria inicial. Puede presentarse entre 3-6 meses a 3 años después de un ACV o entre 2 meses y 3 años después de una lesión medular.

Descripción del paciente

Tiene relevancia escuchar atentamente la descripción de los aspectos cualitativos del dolor en el relato del paciente. Uno debería considerar la posibilidad de un DNC ante la presencia de descriptores particulares como: quemazón, ardor, electricidad, desgarrar, corte, perforante, lancinante, pinchazo, apretado, etc. Si bien son para considerar en la sospecha clínica, no son patognomónicos. Sensaciones como alodinia e hiperalgesia son más características de DNC⁶.

Distribución del dolor

El DNC puede presentarse en un área corporal que muchas veces se correlaciona con los trastornos sensitivos de la lesión inicial. La distribución debe corresponder con una región neuroanatómica identificable. Puede ser hemicorporal, en cara-brazo o pierna en lesiones de un hemisferio, o segmentario o bilateral comprometiendo ambos miembros inferiores en lesiones medulares. Una ayuda clínica es establecer si el área afectada se presenta con síntomas negativos (hipoestesias) o positivos (hiperestesias, hiperalgesia y alodinia).

Si bien el área dolorosa debe relacionarse necesariamente con el área del SNC involucrada, esta no debe ser total y hay que considerar que el área de dolor habitualmente es más pequeña que el compromiso sensitivo inicial.

Caracterizar el dolor

No hay un patrón patognomónico. El dolor espontáneo de presentación paroxística y la presentación continua son frecuentes en el DNC. El dolor evocado por maniobras de exploración específica como el tacto o la temperatura, establece datos cualitativos en el diagnóstico. Un hecho a considerar es que el dolor puede exacerbarse en circunstancias emocionales (ansiedad, estrés), ante estímulos sensoriales externos (ruidos) o en desórdenes del sueño⁶. Aun el hecho de imaginarse el movimiento de la región afectada evoca dolor¹⁶. Más del 70% de los pacientes con DNC post-ACV (DNCPA) sufren de alodinia, particularmente alodinia mecánica. La hiperalgesia al frío es otro rasgo característico del DNC¹⁷.

Algunas maniobras exploratorias del examen clínico neurológico pueden complementar la información^{18,19}. La alteración de la sensación del pinche (dolor) o la temperatura son condición necesaria para interpretar el dolor como neuropático. Esto manifiesta compromiso del tracto espinotalámico, condición que determina el dolor.

Pueden complementar la información exploratoria:

- Alodinia mecánica estática: toque leve con algodón.*
- Alodinia mecánica dinámica: toque con pincel blando.
- Sensación térmica con frío* o calor en área explorada genera malestar.
- Estimulo táctil con un objeto con punta (habitualmente un baja lenguas roto)*.
- Sensación vibratoria (palestesia).
- Sumación temporal (*wind up*): comparar un estímulo único con una punta con otro aplicado en el mismo lugar pero repetidamente 5/10 veces.*
- Fenómeno postsensación: es la persistencia del síntoma después de haber cesado el estímulo.*

*Todas estas modalidades positivas son características del DNC.

Los criterios clínicos de DN son iguales para dolor central o periférico. Los cuatro puntos del examen y estudios complementarios permiten establecer las categorías diagnósticas y se muestran en la [tabla 3](#).

Tabla 3 – Criterios diagnósticos para dolor neuropático

1	Dolor en una distribución neuroanatómica probable
2	Una historia sugestiva de una lesión o enfermedad relevante que afecte el sistema somatosensorial
3	Demostración de una lesión distribuida en una región neuroanatómica por al menos un test confirmatorio
4	Demostración de la lesión o enfermedad por al menos un test confirmatorio

Criterios diagnósticos prácticos. Se aplica tanto para dolor neuropático periférico como central. Adaptado de Treede et al.³.

- Dolor neuropático definido: 1, 2, 3 y 4.
- Dolor neuropático probable: 1 y 2 más 3 o 4.
- Dolor neuropático posible: 1 y 2 sin prueba confirmatoria de 3 o 4.

Herramientas prácticas para la pesquisa o «screening» de dolor neuropático

Existen muchas herramientas validadas como modalidad de cuestionarios para tratar de establecer si el dolor que refiere el paciente tiene características neuropáticas. Entre ellas están: LANSS, S-LANSS, NPQ, DN4, StEP y Pain DETECT. Algunos de ellas son autoadministradas y otras las realiza el profesional¹⁹.

De las anteriores, el DN4 está validada para DNC^{9,20}. Consiste en un total de 10 ítems agrupados en cuatro secciones. Los primeros siete ítems están relacionados con la cualidad del dolor (quemazón, sensación de frío doloroso, descargas eléctricas) y su asociación con sensaciones anormales (hormigueo, pinchazos, entumecimiento, escozor). Los tres ítems restantes están relacionados con el examen neurológico del área afectada (hipoestesia al tacto, hipoestesia al pinchazo, alodinia). Un puntaje de 1 es dado a cada ítem positivo y un puntaje de 0 en caso de ser negativo. El puntaje total es calculado con la suma de todos los ítems, y el valor de corte para el diagnóstico de DN es igual o mayor a 4/10. Tiene una sensibilidad de 83%, una especificidad del 80% y un valor predictivo de certeza del 83%^{4,21}.

Estudios complementarios

Los estudios complementarios que contribuyen al diagnóstico del DNC son aquellos que permiten demostrar una lesión dentro del SNC que pueda ser la responsable de la generación del dolor.

Estudios neurofisiológicos

Los potenciales evocados somatosensoriales permiten demostrar, localizar y cuantificar el daño de la vía sensitiva, pero no la vía nociceptiva (evidencia A).

A su vez, los potenciales evocados por láser (LEP) permiten una evaluación funcional objetiva de las fibras mielinizadas A-delta y de las fibras C no mielinizadas²². Estudia la vía nociceptiva (evidencia B). Schestatsky et al. aplicaron LEP en 18 pacientes con EP, y demostraron LEP de mayor amplitud en pacientes con DN. Estos pacientes informaron mejoría del dolor después de la administración de levodopa, que se correlaciona con una disminución en la amplitud de los LEP²².

LEP anómalos fueron demostrados en 27/31 pacientes con alteración de la sensación nociceptiva/térmica asociada a lesiones del núcleo pulvinar anterior, dando un valor predictivo de DNCPA del 87%²³.

Por el contrario, los trastornos funcionales se caracterizan por la integridad de la vía nociceptiva y por lo tanto muestran LEP sin atenuación en comparación con el grupo de dolor orgánico (incluyendo pacientes con lesiones cerebrales y medulares), después de la estimulación en el sitio sintomático²⁴. Así, los LEP ayudan a diferenciar entre síndromes de dolor orgánico y funcional.

Neuroimágenes

La neuroimagen funcional, la tomografía por emisión de positrones y la tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT) permiten ver patrones de activación ante el dolor (evidencia B)^{25,26}.

La resonancia magnética (RM) es útil para la localización anatómica y la clasificación del tipo de lesiones en pacientes con sospecha de DNC. A través de RM se ha demostrado que el DNC se asocia con cambios estructurales cerebrales. La sustancia gris en las regiones de interés se puede medir a partir de la RM de alta resolución con morfología basada en voxels o por análisis del grosor cortical. La sustancia blanca se puede evaluar utilizando RM basada en tensor de difusión²⁷.

Los estudios SPECT proporcionan una oportunidad de estudiar el rol del tálamo y la corteza en la percepción del dolor. Un estudio reveló hipoperfusión en la región talámica y cortical que se correlacionaba con la correspondiente lesión talámica y cortical en la RM, respectivamente. La hipoperfusión cortical puede deberse a una lesión subcortical y talámica que produce disfunción de proyecciones talamocorticales o diasquisis. SPECT es útil en el entendimiento de los cambios regionales en el flujo sanguíneo cerebral en pacientes con sospecha de DNCPA. Aun así, no está indicado como método complementario de rutina²⁷.

Síndromes clínicos frecuentes que cursan con DNC

Dolor neuropático central post-ACV

Estudios prospectivos revelan que tanto como el 2,7% de los pacientes que sufrieron un ACV, al año tiene DNCPA y en otros el 25% los sufre dentro de los primeros 6 meses al sufrir un infarto en el tronco cerebral²⁸. Puede presentarse en h desde el ataque hasta años posteriores. Es un síndrome doloroso que se caracteriza por dolor constante o intermitente o evocado por estímulos externos. Se asocia con la presencia de alteraciones sensoriales en el área involucrada. Son frecuentes las alteraciones de la percepción de la temperatura y dolorosa (pinchazo), así como alodinia y disestesias. No se relaciona con el tipo de ACV ni con el tamaño, sino con la localización. Las localizaciones más típicas son talámica y bulbar lateral, pero otras lesiones extratálamica como aquellas en la región opercular-insular y perisilviana posterior pueden producirlo²². Existen escasos estudios epidemiológicos en relación con el DNCPA^{29,30}. La edad, el sexo y el lado de lesión no se consideran predictores consistentes^{28,31}.

La identificación de pacientes que presentan un riesgo considerable de desarrollar DNCPA es importante para iniciar un tratamiento precoz. Los potenciales evocados por láser presentarían un valor predictivo para identificar aquellos pacientes que puedan desarrollar DNCPA²².

Se consideran como criterios diagnóstico para DNCPA el dolor en un área corporal correspondiente a una lesión del sistema nervioso central, historia de un ACV e inicio del dolor después del mismo, confirmación de la lesión por neuroimagen, otras causas de dolor nociceptivo o periférico excluidas,

dolor sin relación a movimiento, inflamación o daño tisular y alodinia o disestesia al tacto o frío²⁹.

Enfermedad de Parkinson

El dolor es un síntoma no motor que experimentan hasta el 85% de los pacientes con EP, y este puede preceder a los síntomas motores durante años. Existen diversas clasificaciones del dolor en la EP. La más utilizada es la propuesta por Ford, que clasificó el dolor en la EP en cinco tipos: dolor musculoesquelético, dolor radicular neuropático, dolor neuropático central, dolor distónico y dolor acatisico³². Se estima una incidencia de DNC del 10% al 12% en los pacientes³³. El DNC puede ser incesante, angustiante y difícil de tratar. El dolor de hombro puede ser una manifestación inicial de la enfermedad. Puede presentarse además dolor de características neuropáticas lumbar o radicular, y en localizaciones atípicas como facial, faringe, epigastrio, abdomen, pelvis, recto y genitales. Diversos estudios han demostrado una disminución significativa de los umbrales del dolor al calor en los pacientes con EP, siendo esto más evidente en el hemicuerpo más afectado por la enfermedad. Los mecanismos implicados incluyen una pérdida de las eferencias descendentes dopaminérgicas inhibitorias del dolor a las sinapsis de las astas dorsales, la denervación dopaminérgica con hipersensibilidad central y degeneración de células no dopaminérgicas, como las del locus coeruleus, las que a través de las vías noradrenérgicas intervengan en la producción del dolor. El DNC se encuentra muy ligado a las fluctuaciones motoras, apareciendo en situación off y mejorando en un porcentaje elevado de los casos con el tratamiento dopaminérgico³⁴. De hecho, se ha demostrado que la levodopa aumenta el umbral al dolor producido tras un estímulo térmico. Esto se correlaciona con una disminución en la amplitud de los potenciales evocados por láser después de la administración de la misma²².

El manejo es con levodopa o agonistas dopaminérgicos. En casos refractarios los analgésicos convencionales, amitriptilina, pregabalina, gabapentina, opiáceos o toxina botulínica pueden ser de utilidad^{9,35}. Estudios recientes han demostrado que la actividad física, a través de mecanismos de neuroplasticidad y activando vías inhibitorias nociceptivas dopaminérgicas y no dopaminérgicas, contribuiría a mejorar el procesamiento central del dolor³⁶.

Lesiones medulares

Hasta el 80% de los pacientes con lesión medular, tanto completa como incompleta, desarrollan un síndrome doloroso de características neuropáticas (ardiente, punzante, descargas eléctricas, alodinia mecánica, hiperalgesia) por debajo del nivel lesional en los primeros meses posteriores a la injuria³⁷. El dolor puede comenzar desde h hasta años posteriores al daño. El desarrollo tardío del DNC puede ser un signo de siringomielia postraumática³⁷. La lesión medular involucra directamente al sistema somatosensorial³⁸. La fisiopatogenia es compleja e involucra alteraciones anatómicas, inflamatorias, neuroquímicas y excitatorias³⁹⁻⁴².

Se recomienda el screening precoz de alodinia mecánica posterior a una injuria medular. La probabilidad de desarrollar

de DNC si la alodinia está presente en el paciente es del 70 al 90%³⁸.

El tratamiento suele tener escasa eficacia en el manejo de los síntomas. Se recomiendan como medidas farmacológicas amitriptilina, lamotrigina, gabapentín o pregabalina. Otras opciones terapéuticas son la estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS), biofeedback y acupuntura^{38,43}.

Esclerosis múltiple

El DNC puede presentarse en alrededor del 30% de los pacientes con EM⁴⁴. Las variantes de presentación prevalentes del DNC incluyen formas paroxísticas (neuralgia trigeminal, fenómeno de L'hermitte, migraña) y forma crónica o continuas (miembro doloroso disestésico)^{44,45}.

El DNC crónico o miembro doloroso disestésico típicamente involucra ambas extremidades inferiores y ocasionalmente las manos, en forma uni- o bilateral. Se caracteriza por hormigueos, quemazón o disestesia dolorosa. Se empeora con el frío (alodinia al frío), durante la noche y con la presión profunda (hiperestesia profunda). Es más frecuente en la variante primaria progresiva. Se asocia principalmente a lesiones con la región superior y media de la médula espinal torácica⁴⁶⁻⁴⁸.

La International Classification of Headache Disorders considera como criterios diagnósticos para el DNC cefálico (tipo migrañoso) o facial (principalmente neuralgia trigeminal) atribuible a EM a la presencia de lesiones demostradas por RM a nivel troncocefálico o en las proyecciones ascendentes del núcleo trigeminoespinal y que el dolor se haya desarrollado en la relación temporal con la lesión desmielinizante o haya llevado a su diagnóstico⁴⁴.

El fenómeno de L'hermitte tiene una prevalencia del 15% aproximadamente y se asociaría a la presencia de placas de desmielinización en las columnas dorsales de la médula cervical^{49,50}.

Las opciones farmacológicas de primera línea son los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, nortriptilina), los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (duloxetina, venlafaxina), ligandos del receptor alfa 2 delta (gabapentín, pregabalina) y lidocaína tópica⁴⁸. Eventualmente según la situación asociar antiespásticos (baclofeno, toxina botulínica), TENS o cannabinoides, que no son recomendados de rutina^{8,9,51}.

Este tipo de dolor se beneficiaría con la adición de mindfulness o técnicas de biofeedback⁴⁷.

Tratamiento

El tratamiento del DNC es sin dudas un desafío para el médico que debe proponer alternativas y para el paciente que sufre este dolor complejo. Existe evidencia de que la identificación de estos cuadros y el tratamiento de los mismos es pobre, llevando a insuficiente alivio del dolor, infrecuente prescripción de medicamentos de eficacia demostrada (ej.: se indican más antiinflamatorios no esteroideos que antidepresivos o neuromoduladores) o prescripción de fármacos en dosis subóptimas^{2,52}. Cuando sea posible, el tratamiento de la patología específica debería tratarse ya que esto puede contribuir

al alivio. No hay tampoco promovidas estrategias preventivas en dolor central.

El tratamiento implica un abordaje compartido entre lo farmacológico, terapia física, ocupacional y terapias cognitivas conductuales así como el soporte de la comorbilidad (depresión, ansiedad y alteraciones del sueño). Se incorporan además en el último tiempo modalidades terapéuticas específicas como aquellas con ilusión visual (terapia de espejo) o imaginación del movimiento que parecen tener un impacto directo sobre el DNC¹⁶.

Farmacológico

Es limitada la evidencia concreta en el manejo de dolor neuropático central. Existen escasos ensayos clínicos randomizados (RCT) sobre el manejo farmacológico de DNC, por lo que los medicamentos utilizados son comunes al dolor neuropático periférico, y comparten guías y consensos. El tratamiento suele ser prolongado y su duración dependerá de la causa del DNC. Los descensos de dosis deberán ser paulatinos. En la práctica, el ensayo error sigue siendo la huerta donde solo germinan pocas semillas y se recogen solo algunos frutos.

Antidepresivos

Con probada eficacia hay varios grupos utilizados. Los más utilizados son los tricíclicos (amitriptilina y su derivado nortriptilina).

Amitriptilina ha demostrado resultados positivos en DNCPA y en la EP, pero resultados pobres en DNC secundario a injuria medular⁵². Quince sujetos con DNCPA, pero sin signos de depresión, fueron tratados con amitriptilina en dosis de 50 a 75 mg / día y una reducción significativa del dolor en comparación con el placebo fue demostrado en 10/15 sujetos (67%).

Duloxetina, inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina, demostró eficacia analgésica en el DN asociado a EM⁵³. Esta demostró una reducción estadísticamente significativa de la gravedad de la alodinia al frío y una mejora de la discapacidad⁵⁴.

Ligandos del receptor alfa 2 delta (gabapentinoides)

Los referentes de este grupo son gabapentín y pregabalina. Han demostrado eficacia en múltiples situaciones de DN^{55,56}. Son considerados, junto con los antidepresivos tricíclicos, por la Canadian Pain Society; la European Federation of Neurological Societies y el Neuropathic Pain Special Interest Group como los fármacos de primera línea para DNC⁵¹. Han demostrado resultados positivos en DNCPA y DNC secundario a injuria medular⁵⁷. Gabapentín es considerado de primera línea en este último caso⁵⁸. Pregabalina, en un régimen de dosis flexible (150, 300, y 600 mg/día), produjo reducciones clínicamente significativas del dolor, así como mejoras en el estado de salud en pacientes con DNC grave¹¹. Pregabalina también ha sido estudiada en DNC crónica después de la injuria medular, con evidencia de alivio significativo del dolor⁵⁹.

Se han reportado casos de disfunción sexual en pacientes con DNCPA en tratamiento con gabapentín⁶⁰.

Anticonvulsivantes

Lamotrigina, presenta evidencia B en el tratamiento de DNCPA⁴⁷. Esta, en un RCT, ha demostrado ser bien tolerada y moderadamente efectiva en el DNCPA⁶¹. El tratamiento con lamotrigina mejoró significativamente la puntuación del dolor, la duración del dolor espontáneo, la alodinia y la disestesia⁶².

La eficacia de carbamazepina es cuestionable, pero los ensayos parecen justificar la indicación en dolor lancinante o en el fenómeno de L'hermitte asociado a EM⁶³. Aun así, esta continúa siendo la elección de primera línea en neuralgia trigeminal independientemente de su etiología⁶. En un estudio, carbamazepina (hasta 800 mg / día) demostró no producir un alivio significativo del dolor comparado con el placebo en 15 sujetos con DNCPA⁶⁴. Alivio eficaz del DNC grave y persistente secundario a infartos talámicos lacunares, ha sido notificado en dos casos con fenitoína (300 mg / día)⁶².

El topiramato (anticonvulsivante de segunda generación) no ha demostrado resultados beneficiosos en pacientes con DNC⁶⁵. Levetiracetam no ha demostrado efectividad en reducir el DNCPA⁶⁶.

Derivados cannabinoides

Hay estudios que muestran eficacia en el tratamiento del DNC, particularmente en esclerosis múltiple^{56,67}. Una revisión sistemática con múltiples estudios Clase I sugiere que el extracto de cannabis oral es efectivo para el tratamiento del DNC, mientras que el tetrahidrocannabinol y el nabiximol son probablemente efectivos⁶⁸. Una disminución significativa del DNC en pacientes que padecen EM se presentó con la molécula dronabinol, los efectos secundarios fueron leves, siendo los más comunes: vértigo, somnolencia, boca seca y alteraciones en el equilibrio⁶⁹.

Opioides

Varios autores sostienen que los opioides podrían ser el fármaco de primera línea para el tratamiento del DNC, pero su uso crónico está relacionado con el riesgo de alteraciones en el sistema inmunológico, hiperalgesia inducida por opioides y adicción^{70,71}. Por lo tanto, el tratamiento con opiáceos todavía se considera de segunda línea en el DNC.

En un estudio, la morfina disminuyó significativamente la alodinia inducida por el roce, pero no tuvo ningún efecto sobre la alodinia/hiperalgesia estática, mecánica y térmica⁷².

El levorfanol ha demostrado resultados positivos en DNC⁷³. La buprenorfina transdérmica ha demostrado en reportes de casos ser una alternativa válida para el tratamiento del DNC⁷⁴.

Antagonistas de receptores NMDA

Hay varios en el grupo a considerar como el dextrometorfano, memantina, y ketamina⁷⁰. Un reporte de caso demostró un resultado exitoso en el tratamiento con ketamina de un paciente con DNC secundario a hemorragia intraparenquimatosas⁷⁵. Se necesitan RCT adicionales en grupos homogéneos de pacientes con dolor para explorar el

potencial terapéutico de los antagonistas del receptor NMDA en el DNC.

Es difícil proporcionar un enfoque farmacológico sistemático escalonado para el manejo del DNC debido a la relativa escasez de estudios de alta calidad y a la heterogeneidad en la respuesta terapéutica de cada fármaco según la patología subyacente. Por ejemplo, lamotrigina demostró ser útil en el manejo del DNCPA, pero no para el DNC secundario a lesión de la médula espinal. De forma similar, la pregabalina se ha demostrado que es eficaz en el tratamiento del DNC secundario a lesión medular, pero no en el DNCPA.

Una estrategia promovida recientemente es la combinación de drogas sobre todo las de primera línea con la teoría de utilizar diferentes mecanismos de acción y disminuir los efectos adversos. Sin embargo son pocos los estudios y no se promueve una combinación específica. La estrategia sería iniciar con monoterapia y agregar progresivamente otro medicamento con evidencia⁷⁶.

Medidas intervencionistas

Básicamente son técnicas ablativas, de estimulación magnética transcraneal y de estimulación cortical y medular. Pueden utilizarse como adyuvantes a la medicación convencional^{8,9,39,45}.

La estimulación de la corteza motora se ha demostrado como un efectivo tratamiento para el DNCPA refractario a las medidas farmacológicas⁷⁷.

Basado en información de estudios abiertos y experiencia clínica, la TENS puede ser útil para el DNC en casos en los que hay una sensibilidad bien preservada a la vibración y al tacto^{70,78}.

Tratamiento no farmacológico

Los principales objetivos de los tratamientos complementarios son disminuir el dolor, mejorar la función, mejorar la calidad de vida y mejorar la autoestima.

Han sido utilizadas técnicas cognitivas y conductuales, actividad física, hipnosis, técnicas de relajación, acupuntura, biofeedback entre otras⁷⁹.

Se ha demostrado que el apoyo psicosocial incrementa la eficacia del tratamiento. Hay pequeños estudios en roedores y humanos que sugieren que la acupuntura podría disminuir la intensidad del dolor⁷⁹.

El biofeedback visual ha demostrado eficacia en la disminución del dolor en pacientes con DNC secundaria a injuria medular⁸⁰.

Se ha descubierto que la terapia en espejo aumenta la funcionalidad de las extremidades superiores y disminuye el dolor en pacientes con DNCPA⁸⁰.

El componente emocional del dolor neuropático es notable y no puede ser controlado por la farmacoterapia sola.

Pasos en el manejo clínico del dolor neuropático^{9,39}

1. Establecer el diagnóstico (tabla 1).
2. Tratar la causa subyacente si es posible.
3. Evaluar la situación clínica general del paciente, sus comorbilidades. Identificar comorbilidades y la medica-

ción concomitante que pueda estar recibiendo por estas u otras patologías.

4. Explicar el diagnóstico al paciente y el plan con las expectativas reales.
5. Se recomienda comenzar el tratamiento con un fármaco de primera elección, con el debido aumento de dosis que se requiera para llegar a una respuesta aceptable o hasta la aparición de efectos adversos. Iniciar el tratamiento con uno o más de los siguientes: gabapentina o pregabalina, antidepresivos tricíclicos o inhibidores de la receptación de serotonina y noradrenalina^{4,54}.
6. Considerar tramadol u opioides como rescate o adyuvante eventual.
7. Incluir tratamiento no farmacológico.
8. Evaluar estado funcional y calidad de vida.
9. Si el alivio es considerable (reducción mayor al 30%) con efectos adversos tolerables, continuar con el tratamiento.
10. Si el alivio no supera el 30% ajustar dosis y considerar otro agente de primera línea.
11. Si los agentes de primera línea solos o combinados fallan considerar combinar los de segunda línea.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Miller LR, Cano A. Comorbid chronic pain and depression: who is at risk? *J Pain*. 2009;10:619-27, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2008.12.007>. Publicación electrónica 23 Abr 2009.
2. Blanco GA, Braver JD, Buonanotte F, Ferrari F, Litvak LE, Marchesoni CL, et al. Encuesta sobre educación médica en dolor neuropático en Argentina. *Neurol Arg*. 2013;05 Supl.1:16-9.
3. 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, <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000282763.29778.59>. Publicación electrónica 14 Nov 2007.
4. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, et al. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17002, <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2017.2>.
5. Widerstrom-Noga E, Loeser JD, Jensen TS, Finnerup NB. AAPT diagnostic criteria for central neuropathic pain. *Journal of Pain*. 2017, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2017.06.003>.
6. Watson JC, Sandroni P. Central neuropathic pain syndromes. *Mayo Clin Proc*. 2016;91:372-85, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.01.017>.
7. Meacham K, Shepherd A, Mohapatra DP, Haroutounian S. Neuropathic pain: Central vs. peripheral mechanisms. *Curr Pain Headache Rep*. 2017;21:28, <http://dx.doi.org/10.1007/s11916-017-0629-5>.
8. Wasner G. Central pain syndromes. *Curr Pain Headache Rep*. 2010;14:489-96, <http://dx.doi.org/10.1007/s11916-010-0140-8>.
9. Magrinelli F, Zanette G, Tamburin S. Neuropathic pain: diagnosis and treatment. *Pract Neurol*. 2013;13:292-307, <http://dx.doi.org/10.1136/practneurol-2013-000536>. Publicación electrónica 16 Abr 2013.
10. Schomberg D, Ahmed M, Miranpuri G, Olson J, Resnick DK. Neuropathic pain: role of inflammation, immune response, and ion channel activity in central injury mechanisms. *Ann Neurosci*. 2012;19:125-32, <http://dx.doi.org/10.5214/ans.0972.7531.190309>.
11. Vranken JH, Dijkgraaf MG, Kruis MR, van der Vegt MH, Hollmann MW, Heesen M. Pregabalin in patients with central neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a flexible-dose regimen. *Pain*. 2008;136(1-2):150-7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2007.06.033>. Publicación electrónica 20 Ago 2007.
12. Fornasari D. Pain mechanism in patients with chronic pain. *Clin Drug Investig*. 2012;32Suppl.1:45-52, <http://dx.doi.org/10.2165/11630070-000000000-00000>.
13. Machelska H, Celik MÖ. Recent advances in understanding neuropathic pain: glia, sex differences, and epigenetics. *F1000Res*. 2016;5:2743, <http://dx.doi.org/10.12688/f1000research.9621.1>, eCollection 2016.
14. Calvo M, Dawes JM, Bennett DL. The role of the immune system in the generation of neuropathic pain. *Lancet Neurol*. 2012;11:629-42, [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70134-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70134-5).
15. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol*. 2010;9:807-19, [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70143-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70143-5).
16. Gustin SM, Wrigley PJ, Gandevia SC, Middleton JW, Henderson LA, Siddall PJ. Movement imagery increases pain in people with neuropathic pain following complete thoracic spinal cord injury. *Pain*. 2008;137:237-44. Publicación electrónica 17 Oct 2007.
17. Lundström E, Smits A, Terént A, Borg J. Risk factors for stroke-related pain 1 year after first-ever stroke. *Eur J Neurol*. 2009;16:188-93, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02378.x>. Publicación electrónica 9 Dic 2008.
18. Jensen TS, Baron R. Translation of symptoms and signs into mechanisms in neuropathic pain. *Pain*. 2003;102(1-2):1-8.
19. Haanpää M, Attal N, Backonja M, Baron R, Bennett M, Bouhassira D, et al. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain*. 2011;152:14-27, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2010.07.031>. Publicación electrónica 19 Sep 2010.
20. López-de-Uralde-Villanueva I, Gil-Martínez A, Candelas-Fernández P, De Andrés-Ares J, Beltrán-Alacreu H, La Touche R. Validación y fiabilidad de la versión española de la escala autoadministrada de Evaluación de Signos y Síntomas Neuropáticos de Leeds (S-LANSS). *Neurología*. 2016, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2016.10.009>.
21. Perez C, Galvez R, Huelbes S, Insausti J, Bouhassira D, Diaz S, et al. Validity and reliability of the Spanish version of the DN4 (Douleur Neuropathique 4 questions) questionnaire for differential diagnosis of pain syndromes associated to a neuropathic or somatic component. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2007;5:66, <http://dx.doi.org/10.1186/1477-7525-5-66>.
22. Lascano AM, Lalive PH, Hardmeier M, Fuhr P, Seeck M. Clinical evoked potentials in neurology: a review of techniques and indications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88:688-96, <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2016-314791>. Publicación electrónica 24 Feb 2017.
23. Vartiainen N, Perchet C, Magnin M, Creac'h C, Convers P, Nighoghossian N, et al. Thalamic pain: anatomical and physiological indices of prediction. *Brain*. 2016;139 Pt 3:708-22, <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awv389>. Publicación electrónica 8 Feb 2016.

24. Garcia-Larrea L. Objective pain diagnostics: clinical neurophysiology. *Neurophysiol Clin.* 2012;42:187-97, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neucli.2012.03.001>. Publicación electrónica 30 Mar 2012.
25. Karl A, Birbaumer N, Lutzenberger W, Cohen LG, Flor H. Reorganization of motor and somatosensory cortex in upper extremity amputees with phantom limb pain. *J Neurosci.* 2001;21:3609-18.
26. Mulla SM, Wang L, Khokhar R, Izhar Z, Agarwal A, Couban R, et al. Management of central poststroke pain: Systematic review of randomized controlled trials. *Stroke.* 2015;46:2853-60, <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.010259>. Publicación electrónica 10 Sep 2015.
27. Kalita J1, Kumar B, Misra UK, Pradhan PK. Central post stroke pain: clinical, MRI, and SPECT correlation. *Pain Med.* 2011;12:282-8, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4637.2010.01046.x>. Publicación electrónica 25 Jan 2011.
28. Henry JL, Lalloo C, Yashpal K. Central poststroke pain: an abstruse outcome. *Pain Res Manag.* 2008;13:41-9.
29. Klit H, Finnerup NB, Jensen TS. Central post-stroke pain: clinical characteristics, pathophysiology, and management. *Lancet Neurol.* 2009;8:857-68, [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70176-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70176-0).
30. Rezende Young Blood M, Machado Ferro M, Puppi Munhoz R, Ghizoni Teive HA, Ferreira Camargo CH. Classification and characteristics of pain associated with Parkinson's disease. *Parkinsons Dis.* 2016;2016:6067132, <http://dx.doi.org/10.1155/2016/6067132> PMID: PMC5069361. Publicación electrónica 5 Oct 2016.
31. Akyuz G, Kuru P. Systematic review of central post stroke pain: what is happening in the central nervous system? *Am J Phys Med Rehabil.* 2016;00Y00, <http://dx.doi.org/10.1097/PHM.0000000000000542>.
32. Ford B. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010;25 Suppl 1:S98-103, <http://dx.doi.org/10.1002/mds.22716>.
33. Fil A, Cano-de-la-Cuerda R, Muñoz-Hellín E, Vela L, Ramiro-González M, Fernández-de-Las-Peñas C. Pain in Parkinson disease: a review of the literature. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013;19:285-94, <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2012.11.009>. Discusion 285. Publicación electrónica 14 Dec 2012.
34. Santos-García D, Aneiros-Díaz A, Macías-Arribi M, Llana-González MA, Abella-Corral J, Santos-Canelles H. Síntomas sensoriales en la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol.* 2010;50 Supl 2:S65-74.
35. Vranken JH. Elucidation of pathophysiology and treatment of neuropathic pain. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem.* 2012;12:304-14.
36. Allen NE, Moloney N, van Vliet V, Canning CG. The rationale for exercise in the management of pain in parkinson's disease. *J Parkinsons Dis.* 2015;5:229-39, <http://dx.doi.org/10.3233/JPD-140508>.
37. Hagen EM, Rekand T. Management of neuropathic pain associated with spinal cord injury. *Pain Ther.* 2015;4:51-65, <http://dx.doi.org/10.1007/s40122-015-0033-y>. Publicación electrónica 6 Mar 2015.
38. Zeilig G, Enosh S, Rubin-Asher D, Lehr B, Defrin R. The nature and course of sensory changes following spinal cord injury: predictive properties and implications on the mechanism of central pain. *Brain.* 2012;135 Pt 2:418-30, <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awr270>. Publicación electrónica 16 Nov 2011.
39. D'Angelo R, Morreale A, Donadio V, Boriani S, Maraldi N, Plazzi G, et al. Neuropathic pain following spinal cord injury: what we know about mechanisms, assessment and management. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17:3257-61.
40. Zeilig G, Enosh S, Rubin Asher D, Lehr B, Defrin R. The nature and course of sensory changes following spinal cord injury: predictive properties and implications on the mechanism of central pain. *Brain.* 2012;135:418-30.
41. Ferraro F, Jacopetti M, Spallone V, Padua L, Trallesi M, Brunelli S, et al. diagnosis and treatment of pain in plexopathy, radiculopathy, peripheral neuropathy and phantom limb pain. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2016;52:855-66.
42. Hulsebosch CE, Hains BC, Crown ED, Carlton SM. Mechanisms of chronic central neuropathic pain after spinal cord injury. *Brain Res Rev.* 2009 Apr;60:202-13, <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainresrev.2008.12.010>. Publicación electrónica 25 Dic 2008.
43. Hassan MA, Fraser M, Conway BA, Allan DB, Vuckovic A. The mechanism of neurofeedback training for treatment of central neuropathic pain in paraplegia: a pilot study. *BMC Neurol.* 2015;15:200, <http://dx.doi.org/10.1186/s12883-015-0445-7>.
44. Mazhari A. Multiple sclerosis-related pain syndromes: An imaging update. *Curr Pain Headache Rep.* 2016;20:63, <http://dx.doi.org/10.1007/s11916-016-0594-4>.
45. Coyle PK. Symptom management and lifestyle modifications in multiple sclerosis. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2016;22:815-36.
46. Nurmikko TJ1, Gupta S, MacIver K. Multiple sclerosis-related central pain disorders. *Curr Pain Headache Rep.* 2010;14:189-95, <http://dx.doi.org/10.1007/s11916-010-0108-8>.
47. Martínez-Salio A, Gómez de la Cámara A, Ribera Canudas MV, Montero Homs J, Blanco Tarrío E, Collado Cruz A, et al. Diagnosis and treatment of the neuropathic pain. *Med Clin (Barc).* 2009;133:629-36, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2009.05.029>. Publicación electrónica 29 Jul 2009.
48. Khan N, Smith MT. Multiple sclerosis-induced neuropathic pain: pharmacological management and pathophysiological insights from rodent EAE models. *Inflammopharmacology.* 2014;22:1-22, <http://dx.doi.org/10.1007/s10787-013-0195-3>.
49. Truini A1, Barbanti P, Pozzilli C, Cruccu G. A mechanism-based classification of pain in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2013;260:351-67, <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-012-6579-2>. Publicación electrónica 4 Jul 2012.
50. Okuda DT, Melmed K, Matsuwaki T, Blomqvist A, Craig AD. Central neuropathic pain in MS is due to distinct thoracic spinal cord lesions. *Ann Clin Transl Neurol.* 2014;1:554-61, <http://dx.doi.org/10.1002/acn3.85>. Publicación electrónica 28 Jul 2014.
51. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, Baron R, Gourlay GK, Haanpää ML, et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc.* 2010;85 3 Suppl:S3-14, <http://dx.doi.org/10.4065/mcp.2009.0649>.
52. O'Connor AB, Dworkin RH. Treatment of neuropathic pain: an overview of recent guidelines. *Am J Med.* 2009;122 10 Suppl:S22-32, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.04.007>.
53. Vollmer TL, Robinson MJ, Risser RC, Malcolm SK. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine for the treatment of pain in patients with multiple sclerosis. *Pain Pract.* 2014;14:732-44, <http://dx.doi.org/10.1111/papr.12127>. Publicación electrónica 24 Oct 2013.
54. Vranken JH1, Hollmann MW, van der Vegt MH, Kruis MR, Heesen M, Vos K, et al. Duloxetine in patients with central neuropathic pain caused by spinal cord injury or stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain.* 2011;152:267-73, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2010.09.005>.
55. Samineni VK, Premkumar LS, Faingold CL. Neuropathic pain-induced enhancement of spontaneous and pain-evoked neuronal activity in the periaqueductal gray that is

- attenuated by gabapentin. *Pain*. 2017;158:1241-53, <http://dx.doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000905>.
56. Tsang CC, Giudice MG. Nabilone for the management of pain. *Pharmacotherapy*. 2016;36:273-86, <http://dx.doi.org/10.1002/phar.1709>. Publicación electrónica 29 Feb 2016.
 57. Siddall PJ, Cousins MJ, Otte A, Griesing T, Chambers R, Murphy TK. Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury: a placebo-controlled trial. *Neurology*. 2006;67:1792-800, <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000244422.45278.ff>.
 58. Levendoglu F, Ogün CO, Ozerbil O, Ogün TC, Ugurlu H. Gabapentin is a first line drug for the treatment of neuropathic pain in spinal cord injury. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2004;29:743-51. PMID: 15087796.
 59. Gray P. Pregabalin in the management of central neuropathic pain. *Expert Opin Pharmacother*. 2007;8:3035-41, <http://dx.doi.org/10.1517/14656566.8.17.3035>.
 60. Calderón E, Vidal MA, Pernia A, Martínez-Rodríguez E, Torres LM. Associated sexual dysfunction to the use of gabapentin in the treatment of the central pain. *Rev. Soc. Esp. Dolor*. 2006;13.
 61. Vestergaard K, Andersen G, Gottrup H, Kristensen BT, Jensen TS. Lamotrigine for central poststroke pain: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2001;56:184-90. PMID: 11160953.
 62. Siniscalchi A, Gallelli L, de Sarro G, Malferrari G, Santangelo E. Antiepileptic drugs for central post-stroke pain management. *Pharmacol Res*. 2012;65:171-5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2011.09.003>. Publicación electrónica 10 Sep 2011.
 63. Truini A1, Galeotti F, Cruccu G. Treating pain in multiple sclerosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2011;12:2355-68, <http://dx.doi.org/10.1517/14656566.2011.607162>.
 64. Nicholson BD. Evaluation and treatment of central pain syndromes. *Neurology*. 2004;62 5 Suppl 2:S30-6. PMID: 15007162.
 65. Canavero S, Bonicalzi V, Paolotti R. Lack of effect of topiramate for central pain. *Neurology*. 2002;58:831-2. PMID: 11889257.
 66. Jungehulsing GJ, Israel H, Safar N, Taskin B, Nolte CH, Brunecker P, et al. Levetiracetam in patients with central neuropathic post-stroke pain—a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Neurol*. 2013;20:331-7, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2012.03857.x>. Publicación electrónica 27 Aug 2012.
 67. Alshelh Z, di Pietro F, Youssef AM, Reeves JM, Macey PM, Vickers ER, et al. Chronic neuropathic pain: It's about the rhythm. *J Neurosci*. 2016;36:1008-18, <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2768-15.2016>.
 68. Koppel BS, Brust JC, Fife T, Bronstein J, Youssof S, Gronseth G, et al. Systematic review: efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2014;82:1556-63, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000000363>.
 69. Álvarez Pinzón AM, Maldonado J. Tratamiento farmacológico de dolor neuropático de tipo central en pacientes con esclerosis múltiple [Systematic review of the literature: pharmacologic therapy in central neuropathic pain for multiple sclerosis patients]. *Rev. Salud bosque*. 2012;2: 47-63.
 70. Nijs J, Meeus M, van Oosterwijck J, Roussel N, de Koning M, Ickmans K, et al. Treatment of central sensitization in patients with 'unexplained' chronic pain: what options do we have? *Expert Opin Pharmacother*. 2011;12:1087-98, <http://dx.doi.org/10.1517/14656566.2011.547475>. Publicación electrónica 22 Jun 2011.
 71. Guetti C, Angeletti C, Marinangeli F, Ciccozzi A, Baldascino G, Paladini A, et al. Transdermal buprenorphine for central neuropathic pain: clinical reports. *Pain Practice*. 2011;11:446-52, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1533-2500.2010.00434.x>.
 72. Attal N, Guirimand F, Brasseur L, Gaude V, Chauvin M, Bouhassira D. Effects of IV Morphine in Central Pain: A Randomized Placebo-Controlled Study. *Neurology*. 2002;58:554-63. PubMed: 11865132.
 73. Gudin J, Fudin J, Nalamachu S. Levorphanol use: past, present and future. *Postgraduate Medicine*. 2016;128:46-53, <http://dx.doi.org/10.1080/00325481.2016.1128308>.
 74. Weiner M, Sarantopoulos C, Gordon E. Transdermal buprenorphine controls central neuropathic pain. *J Opioid Manag*. 2012;8:414-5, <http://dx.doi.org/10.5055/jom.2012.0141>.
 75. Vick PG, Lamer TJ. Treatment of central post-stroke pain with oral ketamine. *Pain*. 2001;92(1-2):311-3. PMID: 11323153.
 76. Chaparro LE, Wiffen PJ, Moore RA, Giron I. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012:CD008943, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008943.pub2>.
 77. Tanei T, Kajita Y, Noda H, Takebayashi S, Nakatsubo D, Maesawa S, et al. Efficacy of motor cortex stimulation for intractable central neuropathic pain: comparison of stimulation parameters between post-stroke pain and other central pain. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2011;51:8-14. PMID: 21273738.
 78. Gibson W, Wand BM, O'Connell NE. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011976.pub2>. Art. No.: CD011976.
 79. Akyuz G, Kenis O. Physical therapy modalities and rehabilitation techniques in the management of neuropathic pain. *Am J Phys Med Rehabil*. 2014;93:253-9, <http://dx.doi.org/10.1097/PHM.0000000000000037>.
 80. Moseley GL. Using visual illusion to reduce at-level neuropathic pain in paraplegia. *Pain*. 2007;130:294-8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2007.01.007>. Publicación electrónica 1 Mar 2007.