

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Una mirada actualizada del enfoque y tratamiento del dolor neuropático crónico en el paciente con lesión medular

An updated look at the approach and treatment of chronic neuropathic pain in the spinal cord injury patient

Paula Andrea Yañez Díaz¹, María Catalina Gómez Guevara²,
Juan Bernardo Hoyos Gutiérrez³

Autores:

¹Médica especialista en Medicina Física y Rehabilitación, Universidad de la Sabana, Chía, Colombia

²Médica especialista en Medicina Física y Rehabilitación. Coordinadora de Especialización de Medicina Física y Rehabilitación de la Facultad de Medicina de la Universidad de La Sabana. Docente de la Universidad de La Sabana, Chía, Colombia

³Médico especialista en Dolor y Cuidados Paliativos del Instituto Nacional de Cancerología. Médico especialista en Medicina Física y Rehabilitación. Hospital San Ignacio

Recibido:
12 de febrero 2017

Aceptado:
16 de mayo de 2017

Correspondencia:
paulayanez53@gmail.com

Conflictos de interés:
Ninguno

RESUMEN

El dolor neuropático asociado a lesión medular se define como un dolor crónico secundario a una lesión o enfermedad que afecta el sistema somatosensorial; es una patología frecuente de origen central, que genera un impacto negativo en la calidad de vida, la función física, el ánimo y la rehabilitación.

El enfoque y tratamiento del dolor neuropático crónico es un desafío para el médico fisiatra. La mayoría de los pacientes cursan con un dolor grave de difícil manejo. La elección del método farmacológico según el nivel de recomendación, el proceso interdisciplinario, el uso de terapias coadyuvantes y los procedimientos intervencionistas son herramientas determinantes para el éxito del tratamiento.

Palabras clave: trauma raquimedular, dolor neuropático, dolor neuropático central.

DOI: <http://dx.doi.org/10.28957/rcmfr.v27n1a3>



ABSTRACT

Neuropathic pain associated with spinal cord injury is defined as a chronic pain secondary to an injury or disease affecting the somatosensory system; it is a frequent pathology of central origin which generates a negative impact on the quality of life, physical function, mood and rehabilitation.

The approach and management of chronic neuropathic pain is a challenge for the physiatrist. Most patients have severe pain that is difficult to manage. The choice of pharmacological treatment according to the level of recommendation, interdisciplinary management, the use of adjunctive therapies and interventional management are important determinants of successful treatment.

Keywords: Spinal cord injury, neuropathic pain, central neuropathic pain.

DOI: <http://dx.doi.org/10.28957/rcmfr.v27n1a3>



INTRODUCCIÓN

El trauma raquimedular (TRM) se puede caracterizar por una disfunción motora, asociada a una alteración sensitiva debajo del nivel de lesión, además de la presencia de vejiga e intestino neurogénico, disfunción sexual, entre otras alteraciones.¹

Pero, sin duda, uno de los desafíos más grandes para el médico fisiatra es el enfoque del dolor neuropático crónico que afecta a una gran proporción de pacientes con trauma raquimedular, convirtiéndose en un padecimiento de difícil identificación y manejo que compromete de manera significativa la calidad de vida de estos pacientes.²

Este artículo pretende realizar un enfoque actualizado desde la epidemiología, fisiopatología, clasificación, diagnóstico, métodos de evaluación y estrategias farmacológicas disponibles para el tratamiento del dolor neuropático crónico asociado a lesión medular, con el fin de establecer un tratamiento integral del dolor en este tipo de pacientes.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia estimada del dolor neuropático asociado a lesión medular varía en la literatura entre el 26% y 96%¹, presentando dolor intenso según la escala numérica del dolor entre un 30% y 51%^{1,3}. Es uno de los principales factores de exclusión social y laboral y de depresión,⁴ que generan un impacto negativo en las actividades de la vida diaria y la rehabilitación en esta población⁵.

No hay estudios significativos que identifiquen la relación entre el dolor neuropático, el nivel de la lesión y la presencia de lesión completa o incompleta. Del mismo modo, faltan criterios diagnósticos unificados y homogenización en el sistema de clasificación.¹

Algunos autores como Werhagen et al.⁽⁵⁾ han demostrado una asociación entre la edad

y la incidencia de dolor neuropático crónico, siendo este significativo después de los 40 años. No se ha encontrado relación significativa con otras variables demográficas.⁵

El pronóstico del dolor asociado a lesión medular es pobre; solo un tercio de los pacientes experimentan una reducción del 50% con el tratamiento.²

Estudios de seguimiento a 5 años reportan persistencia de dolor neuropático intenso en el 58% de los pacientes, con periodos de exacerbación del dolor, situación que al parecer no tiene asociación con el nivel de lesión.⁶

Los factores predictores descritos en el dolor neuropático crónico asociado a lesión medular son: edad mayor de 40 años en el momento del trauma, lo cual se ha establecido como un factor pronóstico negativo por sí solo; herida por arma de fuego como mecanismo de lesión e inicio temprano del dolor en las semanas posteriores a la lesión (dolor intenso inicial o dolor continuo); y la asociación con complicaciones como infecciones, constipación u otras comorbilidades adyacentes que generan un efecto negativo en el dolor.⁷

DEFINICIÓN

El dolor neuropático se define, según la Asociación Internacional del Estudio del dolor (IASP, por sus siglas en inglés), como un dolor que surge como consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta el sistema somatosensorial.^{8,9} El dolor neuropático a su vez se divide, según su localización, en dolor central (localizado en el sistema nervioso central) y periférico (localizado en el sistema nervioso periférico). Siendo el dolor de origen central la afectación predominante en la lesión medular y en otras patologías como isquemia cerebral, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, entre otras.^{10,11}

FISIOPATOLOGÍA

Los mecanismos del dolor neuropático en el paciente con trauma raquímedular no están bien establecidos. Se cree que existe una transmisión dolorosa en el sitio de la lesión, asociada a anomalías centrales, y recientes estudios han descrito alteraciones periféricas que perpetúan el dolor con un procesamiento anormal de las señales sensoriales.^{10,12}

La lesión isquémica o traumática aguda desencadena una serie de eventos en la médula espinal que incluyen cambios anatómicos y neuroquímicos, excitotoxicidad neuronal y alteraciones inflamatorias que dan lugar a un cambio en la función de las neuronas de la médula espinal¹² y una serie de mecanismos, que se describirán a continuación.

MECANISMO PERIFÉRICO

Se presenta una disminución del umbral de estímulos mecánicos y térmicos, produciendo un aumento en la respuesta frente a estos.¹⁰ Se cree que esta sensibilización periférica contribuye a los mecanismos de dolor crónico a nivel de la lesión en los pacientes con TRM, siendo la hiperexcitabilidad y el aumento de la sensibilidad de las neuronas del asta dorsal a estímulos sensoriales, factores determinantes para la sensibilización central.¹²

MEDULA ESPINAL

Después de una lesión medular se presentan cambios electrofisiológicos en las neuronas cercanas a la lesión, los cuales contribuyen al mantenimiento de dolor crónico y a los procesos de sensibilización central en pacientes con TRM. Estos cambios se exponen a continuación:¹²

- Hiperexcitabilidad de las neuronas del asta dorsal de la médula espinal y de las neuronas talámicas.^{11,12}
- Incremento de la actividad neuronal espontánea anormal.¹¹

- Hiperactividad neuronal evocada de las fibras C.¹³
- Aumento de la respuesta a la estimulación periférica.⁶
- Desarrollo anormal de los canales de sodio que alteran las propiedades de la membrana celular.¹⁴
- Alteración de los mecanismos inhibitorios, pérdida de la inhibición del ácido amino butírico (GABA) en las interneuronas y los tractos descendentes.^{11,15}
- Alteraciones en el transportador de glutamato, que llevan a aumento en el glutamato extracelular.¹¹
- Cambios en neurotransmisores y receptores que pueden aumentar la excitación (receptores N-metil-D-aspartato, NMDA), receptores de glutamato, noradrenalina y serotonina.⁶

La evidencia reciente muestra alteraciones en el sistema neuroimmune, las cuales pueden favorecer al dolor crónico. En estos pacientes se ha documentado la transformación de las células de la microglía, las cuales hacen parte del sistema neuroimmune; dichas células pasan de un estado de reposo a un estado de activación incrementada tras la lesión medular, papel relevante en la fase de iniciación del dolor en este grupo de pacientes.^{11,15}

MECANISMOS CEREBRALES

Una teoría predominante es la aparición de cambios mal adaptativos en la anatomía y la fisiología supraespinal.^{16,17}

Estudios recientes muestran cambios en la reorganización cerebral en la corteza somatosensorial primaria,¹⁷ evidenciando mayor intensidad de los síntomas de dolor neuropático a mayor extensión de la reorganización cortical.¹⁶

Otros factores implicados en el dolor neuropático crónico se basan en teorías de plasticidad sináptica, mecanismos de apoptosis neuronal y regulación de transcripción de genes, los cuales siguen siendo tema de estudio.^{12,18}

CLASIFICACIÓN

En el 2002 Hicken et al.¹ describieron las características del dolor crónico asociado a trauma raquímedular. En el 2008 fueron propuestos los criterios para el diagnóstico del dolor neuropático por el grupo especial de interés en el dolor neuropático (NeuPSIG) de la Asociación Internacional del Estudio del Dolor (IASP), donde sugerían un sistema que categorizaba el dolor neuropático en posible, probable y definitivo; sin embargo, esta clasificación diagnóstica no se ajustaba al dolor neuropático en pacientes con trauma raquímedular.⁹

Solo fue hasta 2011 cuando se creó un sistema de clasificación denominado The International Spinal Cord Injury Pain Classification (ISCIP), un consenso de la taxonomía descrita anteriormente, realizado con el objetivo de evitar confusiones y unificar conceptos. Este sistema en primera instancia diferencia el dolor, de acuerdo con su fisiopatología, en nociceptivo, neuropático y otro o categoría desconocida.^{1,19} Define el dolor nociceptivo como el causado por la activación de los nociceptores, el neuropático como secundario a una lesión o enfermedad del sistema nervioso somatosensorial y el desconocido u otro tipo como aquel que no tiene causa identificable atribuible a ninguno de los mecanismos anteriores, no está relacionado al inicio del TRM y no puede ser asignado a los otros subtipos⁹ (tabla 1).

En segunda instancia, esta clasificación describe el dolor neuropático, según el nivel de la

Tabla 1. Clasificación propuesta por ISCIP para trauma raquímedular¹

Tipo de dolor	Subtipo de dolor	Fuentes de dolor primario o patología
Nociceptivo	Músculo esquelético	<ul style="list-style-type: none"> • Hueso, articulaciones, trauma muscular o inflamatoria • Espasmo muscular • Síndrome por sobreuso secundario
	Visceral	<ul style="list-style-type: none"> • Cálculo renal, disfunción esfinteriana, origen intestinal
	Otro dolor nociceptivo	<ul style="list-style-type: none"> • Disreflexia autonómica-cefalea • Migraña • Incisión quirúrgica en la piel
Neuropático	A nivel de la lesión	<ul style="list-style-type: none"> • Compresión de la raíz nerviosa • Compresión, cauda equina • Compresión del cordón espinal • Siringomielia
	Debajo del nivel de lesión	<ul style="list-style-type: none"> • Isquemia del cordón espinal • Compresión del cordón espinal
	Otro dolor neuropático	<ul style="list-style-type: none"> • Mononeuropatía compresiva (síndrome del túnel del carpo) • Neuralgia trigeminal, polineuropatía diabética
Otro dolor		<ul style="list-style-type: none"> • Fibromialgia, síndrome regional complejo tipo I, síndrome de intestino irritable

lesión, en tres subtipos: el primer tipo corresponde al dolor a nivel de la lesión, con una prevalencia del 19%, se produce en los dermatomas cercanos a la lesión medular y se distribuye en forma de banda, alrededor del tronco sobre dos a cuatro dermatomas, frecuentemente se caracteriza por dolor tipo puñalada y está asociado a alodinia e hiperalgnesia;¹¹ la segunda subcategoría es el dolor neuropático por debajo de la lesión, su prevalencia se estima en un 47%, se localiza en dermatomas distales al sitio de la lesión,¹¹ en donde el dolor puede ser espontáneo o provocado, se caracteriza de manera frecuente como un ardor continuo o tipo

descarga eléctrica asociado a hiperalgnesia, el cual se instaure rápidamente posterior a la lesión;²⁰ el último grupo se clasifica como otro tipo de dolor neuropático, su etiología no está asociada a TRM, la distribución del dolor puede ser localizada superior, a nivel o debajo del nivel de lesión neurológica³ (tabla 2).

Es importante resaltar que la confiabilidad de esta clasificación se fundamenta en la experiencia del clínico con una exactitud que varía entre 65% y 85%, teniendo como base un mínimo de entrenamiento en el uso de este sistema de clasificación.¹

Tabla 2. Descripción de los subtipos de dolor neuropático en trauma raquimedular según clasificación ISCID³

Subcategoría de dolor neuropático en TRM	Criterios	Ejemplos de fuentes de dolor
Dolor a nivel del trauma raquimedular	<ul style="list-style-type: none"> Lesión o enfermedad de una raíz nerviosa (sistema nervioso periférico) o cordón espinal (sistema nervioso central), con un patrón de dolor segmentario. Localización del dolor en un dermatoma a nivel de la lesión neurológica (NLN)*, máximo 3 niveles por debajo del NLN* (excepto si la causa es por cauda equina, el dolor puede incluir más de 3 niveles por debajo NLN*). El dolor puede ser unilateral o bilateral. Déficit sensorial reportado dentro del área dolorosa. La alodinia o hiperalgnesia reportada en el área dolorosa. El dolor se describe como quemazón caliente, hormigueo, pinchazos, agujas, punzante, disparo, descarga eléctrica, presión dolorosa fría. 	<ul style="list-style-type: none"> Compresión del cordón espinal Lesión de raíz nerviosa Lesión cauda equina
Dolor debajo del nivel del trauma raquimedular	<ul style="list-style-type: none"> El dolor es causado por TRM (sistema nervioso central); la distribución del dolor incluye áreas de más de 3 dermatomas por debajo NLN*. También puede incluir áreas a nivel de la lesión con 3 o más dermatomas por debajo NLN*. Déficit sensorial reportado dentro del área dolorosa. La alodinia o hiperalgnesia reportada en el área dolorosa (para lesión incompleta). El dolor puede ocurrir en personas con lesión completa o incompleta. El dolor se describe como quemazón, caliente, hormigueo, pinchazos, agujas, punzante, disparo, descarga eléctrica, presión dolorosa fría. 	<ul style="list-style-type: none"> Lesión del cordón medular
Otro tipo de dolor neuropático	<ul style="list-style-type: none"> El dolor de estos pacientes no está asociado a TRM. La distribución del dolor puede ser localizada superior, a nivel o debajo NLN* El déficit sensitivo, la alodinia y la hiperalgnesia pueden presentarse en el área dolorosa. El dolor se describe como quemazón, caliente, hormigueo, pinchazos, agujas, punzante, disparo, descarga eléctrica, presión dolorosa fría. 	<ul style="list-style-type: none"> Mononeuropatía compresiva: Compresión del nervio mediano a través del túnel del carpo Neuropatía diabética Neuralgia posherpética Dolor central pos evento cerebro vascular Dolor esclerosis múltiple con lesión del cordón medular

*NLN: Nivel de lesión nerviosa.

La determinación del tipo de dolor (nociceptivo vs. neuropático) tiene implicaciones directas en el tratamiento, como se describirá más adelante.¹

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Las características semiológicas del dolor y su descripción varían de un estudio a otro. La literatura reporta tres tipos principales de síntomas: dolor espontáneo, que se genera de manera independiente a un estímulo periférico; dolor evocado, que ocurre en respuesta a un estímulo externo, ya sea térmico o táctil; y la sensación no dolorosa, en donde se encuentran las parestesias²⁰ (tabla 3).

El síntoma reportado con mayor frecuencia por el paciente con lesión medular por debajo del nivel de la lesión es el ardor.²⁰ Otros adjetivos utilizados con frecuencia son: dolor palpitante, sensación de calor, hormigueo y escozor.²¹

En cuanto a la temporalidad del dolor, Celik et al.²¹ documentan mayor intensidad y presentación nocturna, resultado estadísticamente significativo.²¹

El intervalo de tiempo de aparición del dolor neuropático posterior a la lesión no está definido. Kraychete et al.²¹ encontraron que el 70% del dolor neuropático inicia en los pri-

meros 6 meses posteriores a la lesión.²¹ Sin embargo, no hay consenso para esta variable.

Es importante identificar y tratar los factores agravantes del dolor, entre los que se encuentran el estrés, la ansiedad, el cansancio y el frío. Dentro de los factores que pueden mitigar el dolor están el descanso y la actividad física.²¹

DIAGNÓSTICO

Debido a que el dolor neuropático crónico es el resultado de diferentes patologías con una amplia serie de signos y síntomas que difieren de paciente a paciente dentro de un marco fisiopatológico similar, identificar la naturaleza del dolor no es fácil.^{10,22}

La evaluación diagnóstica y el enfoque del dolor en el paciente con TRM se basa en la historia clínica y el examen físico.²²

En la anamnesis se debe determinar la presencia de un dolor de características neuropáticas asociado a alteraciones sensitivas identificables en el examen físico, con una distribución dermatomérica teniendo en cuenta el nivel de la lesión.²⁰

Es importante la adecuada descripción del dolor debido a que el paciente con TRM puede cursar con más de un síndrome doloroso persistente de causas diversas.¹

Tabla 3. Características del dolor neuropático²⁰

Dolor espontáneo	Independiente del estímulo periférico. Continuo: Ardor, estallido, escozor, sensación de dolor frío, entumecimiento, sensaciones de presión. Paroxístico o intermitente: Sensación de descarga eléctrica, cortadas, palpitaciones o punzadas.
Dolor evocado	Ocurre en respuesta a un estímulo externo (térmico o táctil). Alodinia: Dolor debido a un estímulo que normalmente no provoca dolor. Hiperalgnesia: Respuesta de dolor incrementada por un estímulo que normalmente es doloroso.
Sensación no dolorosa	Parestesias, sensaciones desagradables no dolorosas (hormigueo).

En la historia clínica es importante resaltar aspectos como la fecha del trauma, mecanismo de la lesión, asociación con otros traumas (musculoesqueléticos o viscerales), descripción de procedimientos de estabilización de la columna, tiempo de inicio del dolor, localización, intensidad, temporalidad, cualidades del dolor, factores que alivian o intensifican el dolor, tratamiento farmacológico y no farmacológico recibido, eficacia de los mismos, dosis de los medicamentos, presencia de efectos adversos y signos asociados de motoneurona superior como espasticidad, hiperreflexia, clonus.¹

De la misma manera, es fundamental determinar si existe deterioro funcional originado por el dolor, interferencia en la historia ocupacional y recreacional,¹ así como evaluar lo psicosocial en busca de depresión, ansiedad, trastorno de personalidad o abuso de sustancias, los cuales pueden ser factores prevalentes en esta población.²²

Por otro lado, se debe cuantificar la intensidad del dolor en el diagnóstico y seguimiento del paciente, lo cual es una herramienta útil para precisar la respuesta terapéutica; para esto, existen diferentes sistemas de medición, como la escala de calificación numérica, con un rango de puntuación que va de 0 a 10, donde 0 es ausencia de dolor y 10 el peor dolor imaginable posible; la escala análoga visual, que constituye una línea horizontal, donde el extremo izquierdo representa la ausencia de dolor y el extremo derecho, el dolor más intenso imaginable; y otro sistema de clasificación es la escala de calificación verbal, en la cual el paciente elige una palabra que describa la gravedad de su dolor (sin dolor, dolor leve, dolor moderado, dolor grave, dolor extremo, dolor intenso, dolor inimaginable).⁹

Al examen físico se deben explorar anomalías sensitivas como alodinia, hiperalgesia e hiperpatía; también es útil evaluar la hiperactividad muscular, con la presencia de espasmos y espasticidad, así como también determinar arcos de movilidad articular, observar la postura y la propulsión en la silla de

ruedas y evaluar el confort de los dispositivos que pueden contribuir a un síndrome doloroso concomitante.¹

La necesidad de imágenes adicionales no es clara; se pueden realizar para descartar posibles generadores de dolor que pueden incluir compresión sobre el sitio de la lesión medular, pinzamiento de un nervio o aflojamiento del material de fijación quirúrgico.^{1,22}

CUESTIONARIOS

La batería de cuestionarios validados debe ser considerada por el equipo clínico; estos pueden ayudar a comprender mejor el impacto que el dolor tiene sobre la vida del paciente y proporcionar evaluaciones estandarizadas y seguimiento.⁹

Ninguna recomendación fue hecha por el NeuPSIG de la IASP en cuanto a cuál herramienta utilizar en el dolor neuropático del paciente con TRM.⁹

Sin embargo, una revisión sistemática de la literatura identificó que el cuestionario DN4, además de ser una herramienta diagnóstica clínica validada, fácilmente reproducible, tiene una alta especificidad para detectar el dolor neuropático en un 82% con una sensibilidad del 89,9%; esta escala requiere al menos 4 ítems para hacer el diagnóstico de dolor neuropático y puede ser extrapolada para la población con trauma raquímedular.^{20,22} Otra escala usada es la evaluación de síntomas neuropáticos de Leeds (LANSS), una herramienta validada; se basa en los resultados del examen físico y el autorreporte. Sin embargo, la escala DN4 sigue siendo la más utilizada para el dolor neuropático asociado a lesión medular.^{10,20}

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El dolor neuropático es una patología crónica, con una amplia variedad de medicamentos disponibles para su tratamiento; la correcta

elección y combinación de fármacos, el enfoque interdisciplinario, el uso de coadyuvantes como terapia física y el intervencionismo son herramientas determinantes para el éxito de la intervención.^{10,18}

Es importante considerar que el dolor neuropático de origen central no tiene tratamiento curativo; por lo tanto, su tratamiento es sintomático y debe ser realizado lo antes posible para reducir su impacto y mejorar su pronóstico.²

En general, el objetivo de la intervención es una reducción aproximada del 50% del dolor previo, lo cual se considera una respuesta aceptable para este tipo de dolor. Es de vital importancia informar al paciente el objetivo esperable del tratamiento, para lograr una adecuada adherencia al mismo y para evitar falsas expectativas.²

La primera opción terapéutica la componen los neuromoduladores. Mehta et al.²³, en el 2010, realizaron una revisión sistemática de la literatura acerca del tratamiento farmacológico del dolor neuropático en pacientes con trauma raquímedular, en la cual se evidenció que los anticonvulsivantes como el gabapentin y la pregabalina disminuyen la excitabilidad posináptica y contribuyen a reducir la sensibilización central; tienen mejor eficacia, buen perfil de tolerancia^{23,24} y un impacto favorable en el sueño y la ansiedad, lo cual se puede extrapolar en mejoría de calidad de vida.²⁵ Dentro de los efectos secundarios descritos con mayor frecuencia para estos fármacos, se encontró somnolencia, edema periférico y mareos.^{23,26}

Los neuromoduladores son, entonces, los medicamentos más estudiados para el dolor neuropático crónico en la lesión medular y se consideran los medicamentos de primera línea.^{23,26}

Una de las limitantes de estas investigaciones es que no existen estudios cabeza a cabeza de la efectividad de la pregabalina con respecto al gabapentin.^{1,27}

La pregabalina sigue siendo el único medicamento avalado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para el tratamiento del dolor neuropático en pacientes con TRM,¹ con una fuerte evidencia para el dolor neuropático por debajo del nivel de lesión,² grado de recomendación A.²⁵ Se ha demostrado una mejoría significativa del dolor incluso en la primera semana de administración,²⁴ con estudios que muestran efectividad a lo largo del tratamiento, utilizando dosis de 150 a 600 mg/día.²⁸

El gabapentin tiene un grado de recomendación B, a dosis de 1200-3600 mg/día.²⁵ Se debe considerar como el siguiente medicamento cuando la pregabalina no es una opción o ha sido ineficaz, ya que la evidencia de la pregabalina sigue siendo la más fuerte.^{2,29}

La eficacia de la intervención temprana para prevenir el dolor neuropático en los pacientes con trauma raquímedular es incierta. Los estudios con neuromoduladores no son concluyentes; sin embargo, se ha demostrado que el inicio de la terapia temprana puede disminuir la intensidad del dolor, así como mejorar la calidad de vida del paciente.²

Se han realizado estudios con otros medicamentos para prevenir la aparición del dolor; en el 2012, se realizó un estudio sobre la eficacia de la administración temprana de carbamazepina, con un grado de recomendación C para el tratamiento de este dolor,²⁵ el cual mostró una disminución de la incidencia de dolor neuropático en el primer mes solo durante la administración del medicamento pero no encontró mejoría a los 3 y 6 meses de seguimiento, ni redujo la intensidad del dolor a largo plazo en comparación con el placebo.³⁰

Los antidepresivos tricíclicos también se consideran primera línea de tratamiento si no ha habido respuesta efectiva con los neuromoduladores, particularmente en pacientes con dolor neuropático crónico asociado a depresión con un nivel de recomendación B.²⁵ La

amitriptilina ha mostrado efectividad a dosis de 25 a 150mg/día, aunque la evidencia en la literatura sigue siendo contradictoria.^{1,23}

En cuanto a los antidepresivos tricíclicos de segunda generación como la nortriptilina y la desipramina, no existe una eficacia identificada; sin embargo, algunos estudios consideran una mejor tolerancia con un equivalente analgésico probable con relación a los antidepresivos tricíclicos de primera generación.¹

No se ha encontrado una disminución significativa del dolor neuropático crónico en pacientes con TRM con la administración de inhibidores duales de la recaptación de serotonina y noradrenalina como la duloxetina y la venlafaxina vs. placebo. Algunos estudios con duloxetina han mostrado reducción del dolor neuropático en pacientes con depresión asociada.^{23,31}

Dentro de la segunda línea de tratamiento se encuentran los opioides, que se deben considerar en exacerbaciones agudas, dolor de intensidad moderado a grave con respuesta refractaria a la primera línea de tratamiento.³²

En la actualidad existe ansiedad por parte del personal de la salud frente a la prescripción de opioides en el tratamiento de dolor crónico de origen no oncológico; estos medicamentos son seguros siempre y cuando se usen por el personal calificado, bajo las medidas de seguimiento y de seguridad estrictas.¹ Es importante resaltar que algunos efectos secundarios, como la constipación, se pueden presentar en mayor proporción y gravedad en esta población debido al intestino neurogénico;¹ otros efectos comunes son la disuria y el riesgo de dependencia.²⁵

Entre los opioides recomendados como segunda línea de tratamiento está el tramadol, que por sus propiedades como inhibidor de la recaptación de noradrenalina y serotonina, además de su efecto como agonista de los receptores *mu*, ha demostrado beneficios en el dolor neuropático. La evidencia aún es insuficiente¹

con estudios de efectividad limitados que revelan pequeños beneficios³³ y recomiendan titulación progresiva e individualizada para reducir efectos adversos.³⁴ Attal et al.²⁵ lo recomiendan en el paciente con TRM que presenta dolor neuropático asociado a dolor músculoesquelético e inflamatorio y avala la asociación únicamente con neuromoduladores por sus posibles interacciones con otros fármacos de primera línea de tratamiento.^{25,34}

Por otro lado, existen medicamentos emergentes como el tapentadol, un analgésico con mecanismo de acción dual y actividad central considerado opioide por ser un agonista de los receptores *mu* y a su vez inhibidor de la recaptación de noradrenalina, que ha demostrado ser útil en el manejo del dolor neuropático con menos efectos secundarios de origen gastrointestinal; sin embargo, aún no existen estudios específicos en pacientes con trauma raquímedular y dolor neuropático que avalen su uso. A futuro podría convertirse en un medicamento prometedor.¹

Dentro de los opioides potentes de segunda línea se encuentra la morfina y la oxycodona con un grado de recomendación B. Aún faltan estudios para definir su uso y determinar la combinación más efectiva en esta población de pacientes.²⁵ El consenso canadiense del 2016 considera a la oxycodona como cuarta línea de tratamiento y refiere que la morfina no tiene estudios concluyentes sobre el beneficio en esta población.²

Entre los medicamentos de tercera línea se encuentra la tizanidina, un medicamento usado extensamente para la espasticidad; su mecanismo de acción dual agonista alfa 2 espinal y su influencia en la vía noradrenérgica descendente reduce la sobreactividad muscular, lo que podría contribuir a controlar el dolor mixto en esta población de pacientes.¹

En cuanto a la toxina botulínica tipo A, se ha usado para reducir el dolor mixto de los pacientes con TRM; la evidencia continua siendo débil para el tratamiento del dolor

neuropático,²³ pero puede ser un medicamento coadyuvante en esta población.³⁵

Se ha demostrado efectividad a corto plazo para el uso de lidocaína tópica al 5%, para el tratamiento del dolor neuropático localizado en pacientes con trauma raquímedular²⁸ con un grado de recomendación B.²⁵

Los estudios de dronabinol vs. placebo no han sido significativos en la reducción del dolor neuropático.^{23,36} Otras investigaciones de cannabinoides muestran una mejoría relativa del dolor con componente mecánico secundario a espasticidad con efectos secundarios como boca seca, fatiga y constipación.³³

También se ha descrito el uso de lamotrigina 200 a 400 gr/día como agente de tercera línea con reducción significativa del dolor en pacientes con lesión medular incompleta, dolor por debajo del nivel de lesión, con una buena tolerancia y mejoría del dolor evocado; sin embargo, la evidencia es débil.³⁷

En los pacientes refractarios al tratamiento, la terapia combinada cobra relevancia. El consenso de la sociedad canadiense para el tratamiento farmacológico del dolor neuropático sugiere el uso de farmacoterapia combinada con antidepresivos tricíclicos asociados a neuromoduladores (pregabalina o gabapentin), o neuromoduladores más tramadol como segunda línea para mejorar la efectividad analgésica y reducir el potencial de efectos adversos. En la actualidad no se ha llegado a un acuerdo acerca

de la combinación farmacológica más eficaz²³ (tabla 4).

El tratamiento del dolor neuropático en esta población debe ser multidisciplinario; para mejorar su efectividad, se deben considerar las estrategias no farmacológicas y el tratamiento intervencionista ante un dolor neuropático refractario.³⁸

La estimulación transcraneal directa es considerada como tercera línea de tratamiento para reducir el dolor neuropático en esta población, con un grado de recomendación débil;⁽²⁾ algunos estudios muestran eficacia usándola en el área motora izquierda, pero sus mecanismos de acción aún son tema de investigación.^{39,40}

La cuarta línea de tratamiento se considera en dolor sin respuesta a líneas anteriores de tratamiento. Entre las intervenciones se encuentran: la estimulación eléctrica nerviosa transcutánea (TENS), con un grado de recomendación débil, debido a los resultados de corta duración², sin encontrar diferencia significativa entre baja y alta frecuencia y sin hallazgos concluyentes a largo plazo.^{41,42,43}

La drezotomía (DREZ, por sus siglas en inglés) es un procedimiento que puede ser considerado en circunstancias excepcionales, pues es el último recurso para la reducción del dolor neuropático en pacientes con lesión medular;² la intervención consiste en la destrucción de la zona de entrada de las raíces posteriores de la medula espinal, usando electrocoagulación.³⁸

Tabla 4. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de dolor neuropático^{2,25}

Primera línea	Segunda línea	Tercera línea
Pregabalina Recomendación A (150 a 600 mg/día)	Tramadol Recomendación B (Dosis máxima 400 mg/día)	Lamotrigina Recomendación B (200 a 400 gr/día)
Gabapentin Recomendación B (1200 a 3600 mg/día)	Opioides: Morfina- Oxicodona Recomendación B	Tizanidina Toxina botulínica tipo A
Amitriptilina Recomendación B (25 a 150 mg/día)		

La evidencia de beneficio de la DREZ se basa en estudios observacionales o series de casos en las poblaciones con TRM; pero el riesgo del procedimiento no justifica su uso.⁴⁴

Entre los tratamientos con pocos estudios pero efectos positivos en el dolor neuropático crónico relacionado con TRM se incluyen: ejercicio, masajes, estimulación magnética transcraneal y estimulación medular.²

La estimulación medular se reserva para el tratamiento del dolor neuropático refractario a todos los analgésicos. Este procedimiento consiste en la implantación de electrodos sobre la médula para la estimulación de la columna dorsal; se fundamenta en la teoría de la compuerta de Melzack y Wall.³⁸ La reducción de la intensidad del dolor se basa en estudios de series de casos en pacientes con lesión medular y dolor mixto con evidencia débil para su recomendación.^{45,46,47}

Está descrita la administración intravenosa de lidocaína, ketamina, alfentanil, morfina más ketamina o clonidina más morfina intratecal; su uso tiene pobre evidencia y poco efecto a largo plazo, por lo cual su indicación requiere de estudios específicos.^{48,49}

Los bloqueos de nervio periférico y del sistema simpático tienen pocos estudios y baja evidencia para el tratamiento de dolor neuropático asociado a lesión medular.^{48,50}

CONCLUSIONES

El enfoque y tratamiento del dolor neuropático crónico en pacientes con trauma raquímedular es un desafío. Está disponible una amplia variedad de medicamentos para su tratamiento, considerando como primera línea los neuromoduladores, con evidencia más fuerte para la pregabalina. La elección correcta del tratamiento, la combinación de fármacos, la intervención interdisciplinaria, el uso de coadyuvantes como terapia física, el intervencionismo y las intervenciones psicológicas son herramientas determinantes para el éxito.

Existe una limitante en las recomendaciones, debido a la carencia de estudios específicos en el dolor neuropático y la lesión medular, así como la falta de implementación de sistemas de clasificación de fácil reproducibilidad, que permitan homogenizar conceptos. Las investigaciones a futuro deben incluir estudios de costo y efectividad, y análisis dosis-respuesta, con el fin de determinar el tratamiento más efectivo para los subgrupos de dolor neuropático, así como la implementación de nuevas moléculas y terapias coadyuvantes.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Paula Andrea Yáñez Díaz: realización de búsqueda, selección, investigación, marco teórico y conclusiones.

María Catalina Gómez Guevara y Juan Bernardo Hoyos Gutiérrez: revisión, correcciones y ajustes del artículo.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación

El presente estudio no tuvo financiación.

REFERENCIAS

1. Saulino M. Spinal cord injury pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am* [Internet]. Elsevier Inc; 2014 [consulta 12 oct 2016];25(2):397-410. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pmr.2014.01.002>
2. Guy SD, Mehra S, Casalino A, Côté I, Moulin DE, Parrent AG, et al. The CanPain SCI Clinical Practice Guidelines for Rehabilitation Management of Neuropathic Pain after Spinal Cord: Recommendations for treatment. *Spinal Cord* 2016; 54:S14-S23.
3. Bryce TN, Biering-Sørensen F, Finnerup NB, Cardenas DD, Defrin R, Lundberg T, et al. International Spinal Cord Injury Pain Classification: part I. Background and description. *Spinal Cord*. 2012;50(6):413-7.
4. Perrouin-Verbe B, Ventura M, Albert T, Souan P, Fattal C, Revel M. Clinical practice guidelines for chronic neuropathic pain in the spinal cord injury patient: Introduction and methodology. *Ann Phys Rehabil Med*. 2009;52(2):77-82.
5. Werhagen L, Budh CN, Hultling C, Molander C. Neuropathic pain after traumatic spinal cord injury – relations to gender, spinal level, completeness, and age at the time of injury. *Spinal Cord* [Internet]. 2004 [consulta 13 oct 2016];42(12):665-673. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15289801%5Cnhttp://www.nature.com/doi/10.1038/sj.sc.3101641>
6. Siddall P. Pain Management of Neuropathic Pain. *Spinal Cord*. 2009;47:352-359.
7. Margot-Duclot A, Tournebise H, Ventura M, Fattal C. What are the risk factors of occurrence and chronicity of neuropathic pain in spinal cord injury patients? *Ann Phys Rehabil Med*. 2009;52(2):111-23.
8. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al. Neuropathic pain Redefinition and a grading system for clinical and research. *Neurology* 2008;70;1630-1636.
9. Felix ER. Chronic neuropathic pain in SCI. Evaluation and treatment. *Phys Med Rehabil Clin N Am* [Internet]. Elsevier Inc; 2014 [consulta 15 oct 2016];25(3):545-71. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pmr.2014.04.007>
10. Jongen JLM, Hans G, Benzoni HT, Huygen F, Craig T. Neuropathic Pain and Pharmacological Treatment. *Pain Practice*. 2014; 14(3):283-95.
11. Hulsebosch CE, Hains BC, Crown ED, Carlton SM. Mechanisms of chronic central neuropathic pain after spinal cord injury. *Brain Res Rev* [Internet]. Elsevier B.V.; 2009 [consulta 16 oct 2016];60(1):202-13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainresrev.2008.12.010>
12. D'Angelo R, et al. Neuropathic pain following spinal cord injury: what we know about mechanisms assessment and Management. *Eur Rev Med Pharmacol*. 2013;23: 3257-61.
13. 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;14(2):162-73.
14. Boroujerdi A, Zeng J, Sharp K, Kim D, Steward O, Luo ZD. Calcium channel alpha-2-delta-1 protein upregulation in dorsal spinal cord mediates spinal cord injury-induced neuropathic pain states. *Pain* [Internet]. International Association for the Study of Pain; 2011 [consulta 16 oct 2016];152(3):649-55. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2010.12.014>
15. Gwak YS, Hulsebosch CE. GABA and central neuropathic pain following spinal cord injury. *Neuropharmacology* [Internet]. Elsevier Ltd; 2011 [consulta 17 oct 2016];60(5):799-808. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2010.12.030>
16. Jutzeler CR, Freund P, Huber E, Curt A, Kramer JLK. Neuropathic pain and functional reorganization in the primary sensorimotor cortex after spinal cord injury. *J Pain* [Internet]. Elsevier Inc; 2015 [consulta 18 oct 2016];16(12):1256-67. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1526590015008421>

17. Yoon EJ, Kim YK, Shin HI, Lee Y, Kim SE. Cortical and white matter alterations in patients with neuropathic pain after spinal cord injury. *Brain Res* [Internet]. Elsevier; 2013 [consulta 20 oct 2016];1540(2013):64-73. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2013.10.007>
18. Finnerup NB, Baastrop C, Jensen TS. Neuropathic pain following spinal cord injury pain: mechanisms and treatment. *Scand J Pain* [Internet]. Elsevier B.V.; 2009 [consulta 22 oct 2016];1:S3-11. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877886009700035>
19. Cardenas DD, Felix ER. Pain after spinal cord injury: a review of classification, treatment approaches, and treatment assessment. *PM R* [Internet]. Elsevier Inc.; 2009 [consulta 22 oct 2016];1(12):1077-90. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pmrj.2009.07.002>
20. Calmels P, Mick G, Perrouin-Verbe B, Ventura M. Neuropathic pain in spinal cord injury: Identification, classification, evaluation. *Ann Phys Rehabil Med*. 2009;52(2):83-102.
21. Celik EC, Erhan B, Lakse E. The clinical characteristics of neuropathic pain in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord* [Internet]. Nature Publishing Group; 2012 [consulta 24 oct 2016];50(8):585-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22430511>
22. Finnerup NB. Pain in patients with spinal cord injury. *Pain* [Internet]. International Association for the Study of Pain; 2013 [consulta 26 oct 2016];154:S71-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2012.12.007>
23. Mehta S, McIntyre A, Janzen S, Loh E, Teasell R. Systematic Review of Pharmacologic Treatments of Pain After Spinal Cord Injury: An Update. *Arch Phys Med Rehabil*. 2016; 97(8):1381-1391.
24. Cardenas DD, Emir B, Parsons B. Examining the Time to Therapeutic Effect of Pregabalin in Spinal Cord Injury Patients With Neuropathic Pain. *Clin Ther* [Internet]. Elsevier; 2015 [consulta 26 oct 2016]; 37(5):1081-90. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2015.02.028>
25. Attal N, Mazaltarine G, Perrouin-Verbe B, Albert T. Chronic neuropathic pain management in spinal cord injury patients. What is the efficacy of pharmacological treatments with a general mode of administration? (oral, transdermal, intravenous). *Ann Phys Rehabil Med*. 2009;52(2):124-41.
26. Guy S, Mehta S, Leff L, Teasell R, Loh E. Anticonvulsant medication use for the management of pain following spinal cord injury: systematic review and effectiveness analysis. Nature Publishing Group; 2013 [consulta 2 nov 2016];52(2):89-96. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/sc.2013.146>
27. Mehta S, McIntyre A, Dijkers M, Loh E, Teasell RW. Gabapentinoids are effective in decreasing neuropathic pain and other secondary outcomes after spinal cord injury: A meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil* [Internet]. Elsevier Ltd; 2014 [consulta 3 nov 2016];95(11):2180-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.apmr.2014.06.010>
28. Cardenas DD, Nieshoff EC, Suda K, Goto S, Sanin L, Kaneko T et al. A randomized trial of pregabalin in patients with neuropathic pain due to spinal cord injury. *Neurology* [Internet]. 2013 [consulta 5 nov 2016];80(6):533-9. Disponible en: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed11&NEWS=N&AN=2013103213>
29. Rintala DH, Holmes SA, Courtade D, Fiess RN, Tastard LV, Loubser PG. Comparison of the Effectiveness of Amitriptyline and Gabapentin on Chronic Neuropathic Pain in Persons With Spinal Cord Injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2007;88(12):1547-60.
30. Salinas FA, Lugo LH, García HI. Efficacy of Early Treatment with Carbamazepine in Prevention of Neuropathic Pain in Patients with Spinal Cord Injury. *Am J Phys Med Rehabil*. 2012;91(12):1020-7.
31. Vranken JH, Hollmann MW, Van Der Vegt MH, Kruis MR, Heesen M, Vos K, et al. Duloxetine in patients with central neuro-

- pathic pain caused by spinal cord injury or stroke: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* [Internet]. International Association for the Study of Pain; 2011 [consulta 5 nov 2016];152(2):267-73. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2010.09.005>
32. Moulin DE, Boulanger A, Clark AJ, Clarke H, Dmd TD, Finley GA. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: Revised consensus statement from the Canadian Pain Society. 2014;19(6):328-35.
 33. Teasell RW, Mehta S, Aubut JAL, Foulon B, Wolfe DL, Hsieh JTC, et al. A Systematic Review of Pharmacologic Treatments of Pain After Spinal Cord Injury. *Arch Phys Med Rehabil* [Internet]. Elsevier Inc; 2010 [consulta 8 nov 2016];91(5):816-31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.apmr.2010.01.022>
 34. Norrbrink C, Lundeberg T. Tramadol in neuropathic pain after spinal cord injury: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin J Pain* [Internet]. 2009 [consulta 15 nov 2016];25(3):177-84. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19333166>
 35. Han Z a, Song DH, Chung ME. Effect of subcutaneous injection of botulinum toxin A on spinal cord injury-associated neuropathic pain. *Spinal Cord* [Internet]. 2014 [consulta 16 nov 2016];52 Suppl 1(S1):S5-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24902645>
 36. Rintala DH, Fiess RN, Tan G, Holmes SA, Bruel BM. Effect of dronabinol on central neuropathic pain after spinal cord injury: a pilot study. *Am J Phys Med Rehabil* [Internet]. 2010 [consulta 18 nov 2016]; 89(10): 840-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20855984>
 37. Finnerup NB, Sindrup SH, Bach FW, Johannesen IL, Jensen TS. Lamotrigine in spinal cord injury pain: a randomized controlled trial. *Pain*. 2002 [consulta 22 nov 2016];96(3):375-83. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11973012>
 38. Velasco M, Dolor neuropático. *Rev Med Condes*, 2016 [consulta 24 nov 2016];25(4): 625-34. Disponible en: <http://www.science-direct.com/science/article/pii/S0716864014700835>
 39. Ngernyam N, Jensen MP, Arayawichanon P, Auvichayapat N, Tiamkao S, Janjarasjitt S, et al. The effects of transcranial direct current stimulation in patients with neuropathic pain from spinal cord injury. *Clin Neurophysiol* [Internet]. International Federation of Clinical Neurophysiology; 2015 [consulta 6 enero 2017];126(2):382-90. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2014.05.034>
 40. Wrigley PJ, Gustin SM, McIndoe LN, Chakiath RJ, Henderson LA, Siddall PJ. Longstanding neuropathic pain after spinal cord injury is refractory to transcranial direct current stimulation: A randomized controlled trial. *Pain* [Internet]. International Association for the Study of Pain; 2013 [consulta 6 enero 2017];154(10):2178-84. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2013.06.045>
 41. Celik EC, Erhan B, Gunduz B, Lakse E. The effect of low-frequency TENS in the treatment of neuropathic pain in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord* [Internet]. Nature Publishing Group; 2013 [consulta 8 enero 2017];51(4):334-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23295472>
 42. Ruz AE De, Maestro MA, Bonache MR, Valledor MV. Dolor neuropático en el individuo con lesión medular. *Rehabilitación* [Internet]. Elsevier; 2006 [consulta 9 enero 2017];40:9-18. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0048-7120\(06\)75292-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0048-7120(06)75292-6)
 43. Norrbrink C. Transcutaneous electrical nerve stimulation for treatment of spinal cord injury neuropathic pain. *JRRD*. 2009;46(1):85-94.
 44. Sindou M, Mertens P, Wael M. Microsurgical DREZotomy for pain due to spinal cord and / or cauda equina injuries: long-term results in a series of 44 patients. *Pain*. 2001 [consulta 10 enero 2017];92(1-2):159-71. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11323137>

45. Lagauche D, Facione J, Albert T, Fattal C. The chronic neuropathic pain of spinal cord injury: Which efficiency of neuropathics stimulations? *Ann Phys Rehabil Med.* 2009;52(2):180-7.
46. Cioni B, Meglio M, Pentimalli L, Visocchi M. Spinal cord stimulation in the treatment of paraplegic pain. *J Neurosurg.*1995 [consulta 10 enero 2017];82(1):35-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7815131>
47. Prévinaire J-G, Nguyen JP, Perrouin-Verbe B, Fattal C. Chronic neuropathic pain in spinal cord injury: efficiency of deep brain and motor cortex stimulation therapies for neuropathic pain in spinal cord injury patients. *Ann Phys Rehabil Med.* 2009; 52(2):188-93.
48. Siddall PJ, Middleton JW. Spinal cord injury-induced pain: mechanisms and treatments. *Pain Manag.*2015 [consulta 11 enero 2017]; 5(6):493-507. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26402151>
49. Kim K, Mishina M, Kokubo R, Nakajima T, Morimoto D, Isu T, et al. Ketamine for acute neuropathic pain in patients with spinal cord injury. *J Clin Neurosci* [Internet]. Elsevier Ltd; 2013 [consulta 11 enero 2017];20(6): 804-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23618680>
50. Bensmail D, Ecoffey C, Ventura M, Albert T. Chronic neuropathic pain in patients with spinal cord injury. What is the efficacy of regional interventions? Sympathetic blocks, nerve blocks and intrathecal drugs. *Ann Phys Rehabil Med.* 2009;52(2):142-8.