

Neuropatías Periféricas Dolorosas

Durval Campos Kraychete ¹, Rioko Kimiko Sakata ²

Resumen: Kraychete DC, Sakata RK – Neuropatías Periféricas Dolorosas.

Justificativa y objetivos: Las neuropatías dolorosas son comunes y muchas veces, de difícil tratamiento. El objetivo de este texto fue hacer una revisión para facilitar el diagnóstico y el alivio del dolor.

Contenido: Fueron descritas la clasificación, las causas, el tipo de fibra involucrada, las manifestaciones, el diagnóstico, los exámenes complementarios, los cuestionarios usados para el diagnóstico y los tratamientos.

Conclusiones: El tema es muy amplio y envuelve diversas causas y tratamientos que muchas veces deben ser asociados con el control adecuado del dolor.

Descriptor: DOLOR: Neuropática; TÉCNICAS DE MEDICIÓN: Dolor.

©2011 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

INTRODUCCIÓN

La prevalencia estimada de neuropatías periféricas en la población en general es de cerca de un 2% y en los adultos con más de 55 años puede alcanzar el 8% ¹. Para el tratamiento adecuado del dolor, es importante conocer la etiología y los mecanismos involucrados. Como son muchas las causas de neuropatías, la evaluación y el diagnóstico se hacen difíciles. Así, e incluso con la evaluación apropiada, entre un 25% y un 40% de las neuropatías permanecerán sin causa definida ^{2,3}.

En este texto, abordamos el diagnóstico diferencial de las neuropatías periféricas, remarcando las enfermedades más prevalentes que cursan con dolor neuropático. También discutimos el tratamiento que se concentra en el dolor neuropático.

CLASIFICACIÓN

Las neuropatías periféricas pueden ser clasificadas en tres grandes grupos:

- Mononeuropatías que comprometen solamente a un tronco nervioso;
- Mononeuropatías múltiples con compromiso sucesivo de varios troncos nerviosos;
- Polineuropatías distales con compromiso difuso y simétrico de los cuatro miembros.

Recibido del Departamento de Anestesiología – Universidad Federal de Bahia (UFBA) y del Departamento de Anestesiología, Dolor y Cuidados Intensivos – Universidad Federal de São Paulo (UNIFESP), Brasil.

1. Doctor; Profesor Adjunto de la UFBA

2. Doctora; Coordinadora del Sector de Dolor y Cuidados Intensivos de la UNIFESP

Artículo sometido el 30 de julio de 2010.

Aprobado para su publicación el 31 de enero de 2011.

Dirección para correspondencia:

Dra. Rioko Kimiko Sakata

R. Três de Maio, 61-51

Vila Clementino

04044020 – São Paulo, SP, Brasil

E-mail: riokoks.dcir@epm.br

Las poliradiculoneuropatías se distinguen de las neuropatías distales por la presencia de alteración sensitiva o motora proximal y distal.

Pueden ser hereditarias, metabólicas, tóxicas e idiopáticas.

En cuanto al modo de instalación, la neuropatía puede ser aguda (hasta de un mes), subaguda (meses) y crónica (años) ⁴.

CAUSAS

La neuropatía sensitiva de fibras finas puede ocurrir en el paciente con *diabetes mellitus*, hanseníasis, infección por VIH, sarcoidosis, amiloidosis, mal de Tangier y enfermedad de Fabry.

Las enfermedades que acostumbran a provocar la alteración sensitiva y autonómica son: *diabetes mellitus*, amiloidosis, síndrome paraneoplásico, síndrome de Sjögren, porfiria, infección por VIH e inflamatorias desmielinizantes.

Las polineuropatías de fibras gruesas ocurren en las enfermedades desmielinizantes asociadas a la IgM monoclonal, con una actividad antiglicoproteína asociada a la mielina, en las poliradiculoneuropatías inflamatorias crónicas (síndrome de Guillain-Barré), y en las gangliopatías (secundarias al síndrome paraneoplásico, Gougerot-Sjögren o a la intoxicación medicamentosa) ⁴.

La reducción de peso sugiere enfermedades metabólicas (*diabetes mellitus*), inmunológicas (vasculitis) o neoplásicas (linfoma). El alcoholismo está asociado a la neuropatía por deficiencia nutricional. Dependiendo del trabajo, puede haber una asociación de la neuropatía con la intoxicación por plomo, arsénico, talio, organofosforados, tricloroetileno, hexacarbonos y acilamida. Otros agentes enumerados a continuación también deben ser investigados en cuanto al uso de medicamentos en la historia clínica, porque también son neurotóxicos (Cuadro 1).

Cuadro 1 – Clases de Medicamentos y Agentes Relacionados con la Neuropatía Periférica ^{4,16,17}.

<p>Antibióticos: Isoniazida, metronidazol, etambutol, nitrofurantoina, colistina, dapsona</p> <p>Antimitóticos: Vincristina, ciplastina, taxol, vinblastina, doxorubicina</p> <p>Antivirales: DDI, DDC, interferón alfa</p> <p>Otros: Amiodarona, talidomida, colchicina, sales de oro, penicilamina, cloroquina, ciclosporina, fenitoína, disulfiram, litio, cimetidina</p>
--

- Neuropatía pupilar, con pérdida de la adaptación de la pupila a la luz;
- Cardiovascular, con taquicardia, intolerancia al ejercicio, hipotensión ortostática e isquemia silenciosa del miocardio;
- Sudomotora, con anidrosis, intolerancia al calor y piel seca;
- Gastrointestinal, con dismotilidad esofágica, gastroparesia, diarrea, constipación e incontinencia fecal;
- Genitourinaria, con disfunción eréctil, eyaculación retrógrada y una vejiga neurogénica.

TIPO DE FIBRA INVOLUCRADA

Es importante verificar el tipo de fibra nerviosa que está involucrada. Las neuropatías periféricas pueden ser sensitivas, motoras o autonómicas. En el caso de la neuropatía, es imprescindible identificar si la enfermedad es del axonio, de la mielina o de la neurona.

Las manifestaciones motoras frecuentes son espasmos musculares, clono, fasciculaciones, amiotrofias y pérdida de la destreza y de la fuerza muscular. Las manifestaciones sensitivas negativas son la hipoalgesia y la hipoestesia; las positivas son parestesia, disestesia, hiperpatía, hiperalgesia y alodinia, además de las sensaciones de picada, hormigueo o zumbido. Las neuropatías con disfunción de fibras gruesas (motora o sensitiva), con pérdida de la propiocepción, de la sensibilidad vibratoria o del toque leve, relacionadas con la desmielinización, provocan debilidad muscular con o sin ataxia y manifestaciones sensitivas positivas como el hormigueo. Las manifestaciones sensitivas positivas o negativas a menudo indican el compromiso de las fibras finas del tipo A δ y C. Las manifestaciones sensitivas positivas, sin embargo, pueden sugerir neuropatía adquirida, porque las neuropatías hereditarias tienden a presentar más alteraciones físicas que síntomas. La identificación de involucración de la fibra sensitiva en la mayoría de las veces, excluye enfermedades de la neurona motora, de la unión neuromuscular y del músculo. Las neuropatías desmielinizantes inflamatorias pueden provocar debilidad muscular, lo que disimula las manifestaciones sensitivas.

Es común en el examen neurológico, encontrar hipo o arreflexia simétrica en la polineuropatía o asimétrica en la mononeuropatía. No obstante, en la forma motora del síndrome de Guillain-Barré o en la forma espinal de la Charcot-Marie-Tooth, los reflejos osteotendinosos pueden ser normales.

MANIFESTACIONES

Las principales manifestaciones de la neuropatía de fibras finas son la sensación de quemadura en los pies y la alteración de la sensibilidad térmica y dolorosa. La sensibilidad epiléptica y propioceptiva es normal, como también los reflejos osteomusculares ⁴.

En la neuropatía sensitiva asociada al compromiso del sistema nervioso neurovegetativo, pueden ocurrir las siguientes alteraciones ^{5,6}:

En la neuropatía con el compromiso de las fibras gruesas, puede haber arreflexia generalizada, ataxia con inestabilidad del paciente al caminar y posición ortostática y temblor en las extremidades ⁴.

Pueden existir otras manifestaciones como, por ejemplo, el síndrome de las piernas inquietas, en la neuropatía en pacientes sometidos a la diálisis; el temblor en las extremidades es común en las neuropatías hereditarias del tipo Charcot-Marie-Tooth, y en las neuropatías desmielinizantes asociadas al anticuerpo monoclonal ⁷.

UBICACIÓN

La ubicación puede determinar si la distribución de la neuropatía depende del largo del nervio y si es simétrica o asimétrica.

Las neuropatías dependientes del largo se manifiestan inicialmente en los pies y son simétricas. Las no dependientes del largo pueden ser focales o multifocales y en general, están asociadas a enfermedades infecciosas o inmunológicas. Son las poliradiculoneuropatías, las plexopatías, las poliganglionopatías y las mononeuritis múltiples.

En las polineuropatías, generalmente la instauración de los signos y síntomas es lenta, conforme al compromiso de los axonios, y la alteración motora evoluciona de la porción distal hacia la proximal del miembro afectado. En la poliradiculoneuropatía, sin embargo, la alteración motora es proximal. Las mononeuropatías se caracterizan por alteración motora o sensitiva asimétrica que comprometen uno o varios troncos nerviosos. Si hay alguna lesión del ganglio raquídeo posterior, con el compromiso de las fibras mielinizadas gruesas, la neuropatía es normalmente asimétrica, caracterizada por ataxia propioceptiva, temblor en las extremidades y arreflexia ^{4,8}.

El compromiso de los nervios craneales es raro en una neuropatía periférica, pudiendo ocurrir en la sarcoidosis, en la enfermedad de Lyme o en el síndrome de Gougerot-Sjögren ⁷.

FORMA DE INICIO

Las neuropatías agudas y subagudas están relacionadas con las enfermedades infecciosas o inmunomediadas. El inicio

lento e insidioso es más común en las neuropatías hereditarias, metabólicas, tóxicas e idiopáticas ⁴.

FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología del dolor neuropático es compleja y envuelve los siguientes tópicos ^{9,10}:

- Sensibilización de nociceptores;
- Activación espontánea de las fibras aferentes y de los nociceptores silenciosos;
- Regulación ascendente de los canales de sodio (Nav 1.3, Nav 1.7, Nav 1.8);
- Sensibilización de las fibras aferentes primarias a catecolaminas;
- Descargas ectópicas del ganglio de la raíz dorsal;
- Activación del sistema inmune y de las células de la glia con la liberación de las citocinas proinflamatorias, quimiocinas y otras sustancias neuroexcitatorias.

En la neuropatía diabética, ocurren alteraciones en virtud del exceso de glucosa fuera de la célula ^{5,6}. Eso causa:

- Flujo de glucosa aumentado para la vía poliol o para la vía hexosamina;
- Activación excesiva o inadecuada de la fosfocinasa de proteína-C;
- Acumulación de productos finales glucosilados;
- Desequilibrio del estado reducido de la vía mitocondrial;
- Aumento de la formación de radicales superóxidos.

Esos factores asociados provocan reacciones inflamatorias, alteración de la angiogénesis, engrosamiento de la membrana basal capilar, proliferación del endotelio vascular y de la musculatura lisa del vaso, alteración de la permeabilidad capilar, reducción del flujo neurovascular y del metabolismo, activación de factores de transcripción (NF- κ B, TGF- β), además de la disfunción neural, que son responsables de las alteraciones fenotípicas, muerte mitocondrial y celular que facilita la excitación nerviosa y el dolor ^{6,11-15}.

DIAGNÓSTICO

La historia clínica y el examen físico son fundamentales para el diagnóstico. El diagnóstico diferencial de las neuropatías es importante y evita la solicitud de exámenes complementarios sin necesidad. Los antecedentes personales, los tratamientos previos y actuales y la historia social son importantes.

Por el examen físico general, algunas hipótesis diagnósticas pueden ser analizadas. Es importante investigar las deformaciones articulares y los desvíos de columna, además de hipertrofias de raíces lumbosacrales. Las úlceras plantares son características de neuropatías carenciales, alcohólicas

o diabéticas; la presencia de púrpuras o necrosis de los dedos nos indica vasculitis; y despigmentación, sarcoidosis o hanseníasis. La alopecia ocurre en el hipotireoidismo, lupus eritematoso sistémico e intoxicación por talio ^{4,5,8,16-18}. En el Cuadro 2 aparecen algunas neuropatías.

Cuadro 2 – Ejemplos de Neuropatías

Polineuropatía periférica: dolor que quema, puntada, choque, en los pies y en las puntas de los dedos, empeora cuando camina, incómodo al toque leve, reducción de la sensibilidad en los pies, ausencia de reflejo Aquileo.

Neuralgia de trigémino: dolor intenso, agudo, en choque, con una duración de segundos, en el labio superior y en la nariz, empeora al masticar o cepillarse los dientes, sin alteración neurológica.

Síndrome del túnel del carpo: dolor agudo, hormigueo y reducción de la sensibilidad en el 1º, 2º y 3º dedos, y en el lado palmar de la mano, empeora por la noche, debilidad para la abducción del pulgar, signo de Phalen positivo.

Mononeuropatía del nervio cutáneo lateral del muslo o meralgia parestésica: sensación de quemadura y picadas en el lado lateral del muslo, área restringida de hipersensibilidad a toques suaves con algodón y a puntadas.

Neuralgia postherpética: dolor con sensación de quemadura en la región torácica, después del apareamiento de vesículas, sin mejoría del dolor después de la cicatrización, manchas hiperocrómicas en la piel, alodinia.

Diagnóstico de dolor neuropático

El dolor neuropático es el dolor proveniente de una lesión o enfermedad que afecta al sistema somatosensitivo.

El diagnóstico debe estar basado en la historia, en el examen físico, en los cuestionarios específicos, los test laboratoriales que utilizan instrumentos cuantitativos y la medida de las respuestas objetivas, además del test sensitivo-cuantitativo.

Algunos autores sugieren la clasificación del cuadro 3 para caracterizar el dolor neuropático ¹³.

En un estudio realizado con 214 pacientes a través de la clasificación citada, se excluyeron solamente 24 pacientes que habitualmente serían diagnosticados como portadores de dolor neuropático, y quedaron 22 con el diagnóstico de dolor neuropático posible y dos con el de dolor improbable ¹³. Eso puede estar justificado por el tipo de muestra (amplia y heterogénea), o por el hecho de que el diagnóstico haya sido considerado después del examen físico durante la inclusión del paciente en el estudio. Las palabras del grupo afectivo, por el cuestionario de McGill, también fueron menos utilizadas por los pacientes con diagnóstico de dolor neuropático o dolor neuropático posible. El síntoma más común descrito fue el dolor continuo superficial o dolor provocado por el toque, cepillado y por el frío ¹¹.

Cuadro 3 – Clasificación en cuanto a la Posibilidad de Dolor Neuropático.

Dolor neuropático

Dolor que se ubica en el área neuroanatómica, con dos de los siguientes criterios:

- Reducción de la sensibilidad en toda o en alguna parte del área dolorosa
- Enfermedad actual o anterior que justifique la lesión del nervio y que haya una relación con el dolor
- Lesión nerviosa confirmada por los exámenes neurofisiológicos, neuroimagen o cirugía

Dolor neuropático posible

Dolor ubicado en el área neuroanatómica, con dos de los siguientes criterios:

- Reducción de la sensibilidad en toda o en alguna parte del área dolorosa
- Etiología no aclarada
- Enfermedad actual o anterior que pueda causar dolor inflamatorio o neuropático y que tenga una relación con el dolor
- Presencia de dolor irradiado o paroxismos

Dolor neuropático improbable

Dolor con dos de los siguientes criterios:

- Dolor no localizado en el área neuroanatómica
- Enfermedad actual o anterior que pueda causar dolor inflamatorio
- Ausencia de pérdida de la sensibilidad

Examen a pie de cama

Debemos evaluar la localización, la calidad y la intensidad del dolor con la identificación de los síntomas y signos positivos y negativos. El dolor neuropático puede ser espontáneo o provocado. El dolor espontáneo normalmente es con una sensación de quemadura, intermitente o paroxística, e incluye disestesias. El dolor provocado (hiperalgesia o alodinia), ocurre después del estímulo térmico, químico o mecánico. Es necesario evaluar el sistema motor, sensitivo y autonómico. La sensibilidad táctil, térmica (calor y frío), y vibratoria, debe ser investigada con instrumentos sencillos.

Así, durante el análisis del dolor neuropático, estas investigaciones deben ser tomadas como de rutina:

- Alodinia mecánica estática por presión manual leve en la piel;
- Alodinia punctiforme por "punzada" con filamento de Von Frey;
- Alodinia mecánica dinámica por cepillado en la piel;
- Alodinia mecánica profunda somática por presión manual leve;
- Alodinia térmica al frío por contacto con objetos a 20°C;
- Alodinia mecánica al calor por contacto con objetos a 40°C;
- Hiperalgesia mecánica a la "punzada";
- Hiperalgesia al frío por contacto con la acetona;
- Hiperalgesia al calor por contacto con objetos a 46°C.

El dolor provocado por el toque, frío o cepillado es más común en los pacientes con dolor neuropático.

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

Exámenes de laboratorio

Las respuestas neurofisiológicas a los estímulos nociceptivos, como estudios de la conducción nerviosa y de potencial evocado somatosensitivo, pueden identificar, localizar y cuantificar la lesión a lo largo de las vías sensitivas centrales o periféricas, aunque no se evalúen la función nociceptiva¹⁹.

Utilizamos preferentemente, la radiación a LASER, que libera pulsos de calor radiante para estimular selectivamente las fibras nerviosas A δ y C. A través de los estudios hechos, hemos llegado al consenso de que la respuesta retardada a potenciales evocados por LASER (A δ -LEPs) es de naturaleza no nociceptiva^{20,21}.

La respuesta ultrarretardada por activación de fibras-C es técnicamente más difícil de ser gravada y poco utilizada en los estudios clínicos. La involucración de las fibras finas es una característica de las neuropatías dolorosas. Es fácil hacer una biopsia de la piel por punción, que se revela mínimamente invasiva, siendo útil para cuantificar la densidad de las fibras intraepidérmicas y excelente para definir el pronóstico²².

TEST SENSITIVO-CUANTITATIVO

El test sensitivo-cuantitativo (CST), analiza la percepción en la respuesta al estímulo externo de intensidad controlada. La intensidad mínima de respuesta para el dolor es detectada después de la aplicación del estímulo doloroso en la piel de modo creciente y decreciente²³.

La sensibilidad mecánica al estímulo táctil es medida con filamentos que producen:

- Presión graduada (filamentos de Von Frey);
- Sensación de punzadas (agujas);
- Sensación de vibración (vibrómetro electrónico).

La sensibilidad térmica se mide a través de un efecto termoelectrónico con aparatos.

El CST es útil para el diagnóstico rápido de la neuropatía diabética, cuando los estudios de la conducción nerviosa no pueden mostrar la neuropatía de fibra fina⁵. En esos pacientes, el CST puede revelar la disfunción sensitiva de naturaleza térmica (caliente o frío) en el pie, con el aumento de la intensidad mínima de respuesta de la actividad de las fibras-C. Ese hallazgo, sin embargo, no es predictivo para la presencia o la intensidad del dolor. El CST no es específico para el dolor neuropático (ocurriendo, eventualmente, alteraciones en la artritis reumatoide y en la artromialgia), pero sí que puede cuantificar la alodinia y la hiperalgesia térmica o mecánica.

Cuestionarios

Varios cuestionarios han sido validados para el dolor neuropático, incluyendo el NPQ, el IDPain y el PainDetect¹⁴. La

presencia de disestesias, disfunción autonómica, asociada a paroxismos de dolor y sensibilidad alterada, está asociada también al dolor neuropático. El PainDetect fue validado para pacientes con dolor lumbar que presentan una sensibilidad y una especificidad de cerca de un 80%²⁴.

En el LANSS y en el DN4, se usan tanto los datos del historial como el de examen físico, con sensibilidad y especificidad elevadas^{25,26}.

En el StPEP, se usan combinaciones de seis preguntas con 10 test físicos. Ese cuestionario puede diferenciar las diversas manifestaciones fenotípicas de dolor, lo que refleja los mecanismos fisiopatológicos individuales para el dolor neuropático, con la posibilidad de un tratamiento específico. La sensibilidad y la especificidad del StPEP son del umbral del 90% para la aparición de dolor lumbar²⁷.

En el inventario de las manifestaciones para el dolor neuropático (NPSI), hay una asociación entre las manifestaciones positivas y el dolor neuropático en enfermedades específicas²⁸. Ejemplos:

- Neuralgia de trigémino, con choques eléctricos;
- Neuralgia postherpética con dolor con sensación de quemadura, alodinia por cepillado y ausencia de dolor profundo, disestesia o parestesia;
- Avulsión del plexo braquial o amputación de miembro con paroxismos de dolor en choque eléctrico y puñaladas.

Estudio electrofisiológico

La electroneuromiografía (ENMG), permite definir el local de la lesión (truncular, radicular, plexular o del cuerpo de la neurona sensitiva o motora), determinar el mecanismo de la lesión (axonal o desmielinizante), orientar el diagnóstico etiológico y establecer el pronóstico⁴. En presencia de retardo o de bloqueo de conducción motora en áreas de estrechamiento anatómico con espacios de hipersensibilidad a la presión en el examen físico, se sospecha de neuropatía hereditaria. Los bloqueos de velocidad de conducción también indican neuropatía desmielinizante, comunes en la polirradiculoneuropatía aguda y crónica y en las neuropatías motoras. Esas alteraciones, sin embargo, quedan fuera del punto de compresión del nervio, son persistentes y proximales en las neuropatías motoras y transitorias en las polirradiculoneuropatías. Por otro lado, la intensidad de la neuropatía se caracteriza por la reducción del potencial de amplitud motora y sensitiva y de la velocidad de conducción motora y sensitiva, y por una denervación activa en la electromiografía (fibrilaciones y ondas lentas positivas)^{4,8}.

Es difícil diagnosticar las neuropatías de fibras finas por la ENMG, y hay una necesidad de recurrir a otros métodos. La ENMG puede ser normal⁴. En la polineuropatía axonal aguda, ocurren alteraciones de los potenciales sensitivos y motores, asociadas a la normalidad de las vías de conducción motora, y alteración neurogénica asociada o no a la denervación (fibrilación y ondas lentas positivas). Debemos pensar

en las formas axonales del síndrome de Guillain-Barré, infecciones por *Campylobacter jejuni*, porfiria aguda intermitente, intoxicación por litio, arsénico y talio, neuropatía alcohólica y diabética, polineuropatías urémicas y de las vasculitis necrotizantes^{4,8}.

En la polineuropatía desmielinizante, ocurren el retardo difuso de la conducción del nervio, el alargamiento de las ondas-F, los bloqueos de conducción, la dispersión del potencial de amplitud motora y la alteración multifocal no dependiente de extensión. Debemos pensar en el síndrome de Guillain-Barré o en difteria²⁹.

En las neuropatías selectivas motoras, observamos la alteración única de las motoneuronas. Es común en las poliradiculoneuropatías agudas y en las neuropatías multifocales asociadas al bloqueo de conducción, que afecta principalmente los miembros superiores, en las formas espinales de amiotrofia espinal distal y tóxicas, especialmente por plomo³⁰.

En la neuronopatía, ocurre una alteración de los potenciales motores (cuerpo celular de la neurona motora) o de los sensitivos en la ENMG. En la mononeuropatía múltiple ocurre una alteración axonal de varios troncos nerviosos. Es común en la *diabetes mellitus*, en el linfoma, en los síndromes paraneoplásicos, en las enfermedades reumatológicas tipo poliarteritis nodosa, en la enfermedad de Churg-Strauss y en la de Wegener^{4,30}.

Examen del sistema nervioso autónomo

El examen del sistema nervioso autónomo consiste en la evaluación de la función cardíaca, como el test de la evaluación de la presión arterial sistólica después del cambio de posición (reducción mayor que 30 mmHg), y de la presión diastólica después del ejercicio (aumento menor que 16 mmHg), o de la mensuración del intervalo RR en el ECG (variación de la frecuencia cardíaca en reposo, la respiración profunda, el cambio de posición y la maniobra de Valsalva)⁶.

El registro de la función sudomotora puede ser analizado con la utilización de los electrodos de superficie aplicados en la palma de las manos y en las plantas de los pies. Después de la estimulación sonora o eléctrica, se mide la amplitud de la respuesta sudomotora cutánea. Si esa respuesta está ausente o si se reduce en un 50%, es porque existe un compromiso de esas fibras del sistema nervioso autónomo. Ese examen no es cuantitativo³¹.

Los exámenes de laboratorio necesarios dependerán de la sospecha diagnóstica^{4,5,8,16,18,30}. Deben ser solicitados los siguientes exámenes cuando la hipótesis es de:

- **Enfermedad inflamatoria:** hemograma, VHS y proteína-C reactiva;
- **Síndrome metabólico:** glucemia en ayunas y postprandial, hemoglobina glucosilada, urea, creatinina, T3, T4, TSH, colesterol y triglicéridos;

- **Causas tóxicas o infecciosas:** TGO, TGP, GGT, orina de 24 horas y muestras de uñas y cabellos para el análisis;
- **Deficiencia nutricional:** vitaminas;
- **Enfermedad de Lyme:** serología para Hepatitis, VIH, HTLV;
- **Gamapatía monoclonal de cadenas leves:** inmunoelectroforesis de proteínas, crioglobulina;
- **Masas mediastinales o síndrome intersticial:** Rx de tórax;
- **Porfiria aguda intermitente:** ácido δ -aminolevulínico y porfobilinogenio;
- **Sospecha de lupus, de síndrome de Gougerot-Sjögren o de enfermedad de Wegener:** anticuerpos antinucleares;
- **Enfermedad celiaca:** anticuerpos específicos;
- **Síndrome paraneoplásico:** anticuerpos anti-Hu, anti-Ri, anti-anfifisina y anti-VPS;
- **Neuropatías motoras con bloqueo de conducción:** anticuerpos del tipo anti-GM1 del tipo IgM;
- **Guillain-Barré:** anticuerpos;
- **Síndrome de Miller-Fisher:** anticuerpos.

En el examen del líquido cefalorraquídeo, hay un aumento de proteínas en los pacientes con polirradiculoneuropatías, neuropatías paraneoplásicas o *diabetes mellitus*. Es común que exista linfocitosis en el linfoma, en la infección por VIH o en la enfermedad de Lyme. La presencia de células anormales y de anticuerpos antineuronales nos indica un origen neoplásico para la neuropatía ^{4,17}.

En la tomografía por emisión de positrones, se puede detectar el carcinoma pulmonar, linfoma u otra enfermedad sistémica. Los exámenes de biología molecular deben ser solicitados con criterios clínicos y electrofisiológicos precisos. En las neuropatías en el curso de la amiloidosis, es posible hacer la biopsia de la grasa o del músculo ^{4,32,33}.

La biopsia de las glándulas salivares es útil en el diagnóstico del síndrome de Gougerot-Sjögren, en la sarcoidosis, en la amiloidosis o en las vasculitis. La biopsia de la médula ósea es importante en el diagnóstico de linfoma, gamopatías monoclonales y en el síndrome de POEMS ^{4,17}.

Las indicaciones de las biopsias neuromusculares son raras, principalmente después del avance de la biología molecular ^{4,34,35}. Se indican en las vasculitis, en la amiloidosis, en la sarcoidosis, en las infiltraciones tumorales, en la hanseníasis, en las formas atípicas de las poliradiculoneuritis inflamatorias y en ciertas neuropatías hereditarias ⁴.

En la neuropatía diabética, la biopsia de piel es útil para el registro de anomalías de fibras poco mielinizadas. Ocurre una reducción de la densidad de las fibras-C. Puede haber anomalías de fibras-C en pacientes con pocos signos de neuropatía periférica, pero con quejidos de dolor de reciente inicio. En los que presentan neuropatía avanzada, puede no haber anomalías. Hay una degeneración y regeneración de las fibras finas mielinizadas en los pacientes con dolor y en aquellos sin dolor, hay una reducción de la densidad de las fibras-C ^{4-6,8,16-18}.

TRATAMIENTOS

El tratamiento del dolor debe ser multimodal, incluyendo técnicas farmacológicas y no farmacológicas. Sin embargo, las recomendaciones terapéuticas, deben estar basadas en evidencias clínicas y fundamentadas por estudios clínicos controlados ^{15,36-49}. Son estos los objetivos:

- Diagnóstico preciso del dolor neuropático con la utilización de instrumentos;
- Identificación y tratamiento de otras enfermedades asociadas que pueden contribuir para la presentación de las manifestaciones clínicas del dolor neuropático;
- Reconocimiento de otras morbilidades que a menudo, complican la evolución clínica del dolor neuropático, como la depresión, la ansiedad y el disturbio del sueño;
- Mejoría de la relación médico-paciente, aclarando sobre la enfermedad, expectativas de resultado y efectos colaterales;
- Orientación sobre las técnicas no farmacológicas, incluyendo la reducción del estrés, la mejoría del sueño y terapia física;
- Comprensión de las diferencias en los efectos farmacodinámicos de los agentes;
- Evaluación de la influencia de la cultura (hábito de ejercicios, dieta), del uso de alcohol o cigarro, y de la enfermedad asociada (obesidad, enfermedad metabólica, insuficiencia renal o hepática), en los resultados del tratamiento.

La administración de medicamentos siempre debe iniciarse por la vía oral, con el cuidado de no asociar fármacos con el mismo mecanismo de acción. La elección del agente debe estar fundamentada en las características farmacocinéticas y farmacodinámicas, teniendo en cuenta la experiencia clínica, los riesgos de los efectos colaterales, la dependencia física, el abuso o el riesgo relacionado a una dosis excesiva. Además, es importante evaluar las contraindicaciones en determinadas enfermedades o la posibilidad de que el agente de elegibilidad sea también eficaz en el tratamiento de la depresión, la ansiedad o el insomnio. La combinación de fármacos puede generar un efecto adictivo y sinérgico. Es necesario recordar los efectos colaterales, los riesgos de interacción medicamentosa y la cuestión del coste ³⁶.

El tratamiento del dolor neuropático exige el uso de fármacos que reduzcan la hiperexcitabilidad neuronal a través de las siguientes acciones ³⁷:

- Bloqueo de los canales de sodio y de calcio;
- Aumento de la transmisión gabaérgica;
- Inhibición de la liberación del glutamato;
- Inhibición de la formación del óxido nítrico;
- Aumento de la acción serotoninérgica.

La eficacia clínica de diferentes opciones terapéuticas puede ser comparada al calcular el número necesario para

tratar (NNT), que es el número de pacientes que recibirán un determinado fármaco, para obtener una reducción de un 50% de la intensidad del dolor en 1 paciente. Mientras menor es el NNT, mejor será la eficacia del medicamento. Por otro lado, el NNH (*number needed to harm*), indica cuántos pacientes serían necesarios para obtenerse el efecto colateral mayor o menor en 1 paciente. En ese contexto, las medicaciones adecuadas para el tratamiento del dolor neuropático deben tener NNT entre 2 y 6⁵⁰. Son considerados fármacos de:

- **Primera línea**, si la eficacia para el dolor neuropático ha sido establecida en diversos estudios clínicos randomizados (grado A de recomendación), y esos resultados son finalmente consistentes con la experiencia clínica de los autores;
- **Segunda línea**, si la eficacia en el dolor neuropático se establece en diversos estudios clínicos randomizados (grado A de recomendación), pero hubo reservas acerca del uso de la medicación con relación a las medicaciones de primera línea, en razón de la experiencia clínica de los autores;
- **Tercera línea**, si, en solamente un estudio clínico randomizado, hubo eficacia o si los resultados de 2 o de más estudios clínicos randomizados fueron finalmente inconsistentes (grado B de recomendación), pero los autores creen que, en circunstancias seleccionadas, la medicación puede ser una opción lógica de tratamiento.

Esas directrices de consenso no fueron propuestas para la aplicación a los pacientes pediátricos y con neuralgia del trigémino. Muchos pacientes tratados con una sola medicación eficaz no logran el alivio satisfactorio del dolor, y los pacientes pueden beneficiarse con el uso de la combinación de medicaciones eficaces⁵¹.

FÁRMACOS DE PRIMERA LÍNEA

Antidepresivos con inhibición de la recaptación de noradrenalina y serotonina

Los antidepresivos tricíclicos son eficaces para varios tipos diferentes de dolor neuropático. Presentan los menores valores para NNT y están indicados, junto con los inhibidores selectivos de recaptación de la serotonina y de noradrenalina (IRSN), como fármacos de primera línea, con recomendación A (basándonos en varios estudios controlados, aleatorios y ciegos)^{36,39,40,42-45}.

La eficacia de los tricíclicos ha sido bien documentada en una variedad de estudios clínicos en el tratamiento del dolor neuropático⁵²⁻⁵⁷. Particularmente, la amitriptilina es eficaz para la neuropatía diabética y la neuralgia postherpética, y puede ser benéfica para otros síndromes dolorosos neuropáticos, pero es necesario usarla con cautela en pacientes que corren riesgo de sufrir efectos adversos⁵⁸.

En las polineuropatías, el NNT de antidepresivos tricíclicos es de cerca de 2⁵⁹. En la neuralgia postherpética, el NNT es de 2,5^{38,39}. El NNT independiente del síndrome es de 2-3 para los tricíclicos⁶⁰.

Consideramos que la dosis efectiva de amitriptilina sea de 25-75 mg.día⁻¹⁶⁰. La dosis de nortriptilina habitualmente utilizada es de 25-150 mg.día⁻¹⁶⁰. Las aminas secundarias (nortriptilina o desipramina), causan menos efectos adversos. Los efectos adversos incluyen boca seca, hipotensión ortostática, somnolencia, taquicardia, constipación y retención urinaria.

La duloxetina y la venlafaxina son inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRSN). Existe un menor efecto anticolinérgico y un riesgo cardiovascular.

La duloxetina es eficaz para la neuropatía periférica diabética. Puede ser usada en una dosis de 30 a 120 mg.día⁻¹, y las náuseas es el efecto colateral más común³⁶. Causa somnolencia, mareos, cansancio, insomnio, dolor de cabeza, disfunción sexual e hipertensión arterial⁶¹.

La venlafaxina es eficaz en la neuropatía periférica diabética dolorosa y en las polineuropatías dolorosas de diferentes orígenes, pero no en la neuralgia postherpética. El NNT para la venlafaxina en dosis de 150-225 mg para el dolor de polineuropatía periférica es de cerca de 4,5-5,0⁶⁰. La venlafaxina puede causar anomalías de conducción cardíaca, aumento de la presión arterial e hipotensión ortostática.

Ligador alfa2-Delta del Canal de Calcio (Gabapentina y Pregabalina)

La gabapentina y la pregabalina han sido bastante bien utilizadas en la neuralgia postherpética y en la neuropatía diabética, aliviando el dolor, y son consideradas agentes de primera línea en el tratamiento del dolor neuropático. Actúan en los canales de calcio dependientes de voltaje en la subunidad alfa2-delta e inhiben la liberación de los neurotransmisores. En algunos trabajos con gabapentina en dosis que no rebasen 2.400 mg.día⁻¹, el NNT es de cerca de 4⁶².

La eficacia y la tolerabilidad de la pregabalina parecen ser similares a las de la gabapentina. Se puede usar una dosis de 150 mg.día⁻¹, que después es titulada hasta 300 mg.día⁻¹, después de 1 ó 2 semanas. Para los pacientes que toleran 300 mg.día⁻¹, pero que tienen alivio insuficiente en el dolor, la dosis puede ser titulada en más cantidad, hasta 600 mg.día⁻¹. El tiempo necesario para titular hasta una dosis total es menor que para la gabapentina⁵¹. El NNT de la pregabalina para la neuropatía diabética y neuralgia postherpética, con dosis que varían de 150 a 600 mg, fue de cerca de 4. Puede haber somnolencia, mareos y sedación^{36,37}.

ANESTÉSICOS LOCALES

La infusión de lidocaína por vía venosa está indicada para el alivio del dolor neuropático de diferentes causas con efecto adecuado⁶³⁻⁶⁵. Puede ser utilizada en asociación con fármacos sistémicos.

El NNT de adhesivos de lidocaína es de 4,4 en el tratamiento de la neuralgia postherpética ^{60,65}. El adhesivo también es útil en el caso de otros síndromes dolorosos neuropáticos ⁶⁵. La lidocaína tópica es más apropiada para el dolor que está bien ubicado ⁶⁶.

FÁRMACOS DE SEGUNDA LÍNEA

Pueden ser considerados de primera línea en determinadas circunstancias.

El tramadol y los opioides son eficaces en pacientes con tipos diferentes de dolor neuropático. En cuanto a la seguridad de larga duración referente a las medicaciones de primera línea, se recomiendan para los pacientes que no obtienen alivio con esas. Sin embargo, esas medicaciones están recomendadas como tratamientos de primera línea para los pacientes con dolor neuropático agudo, dolor neuropático proveniente de cáncer y exacerbaciones episódicas de dolor neuropático intenso, como también cuando hay necesidad de un alivio inmediato del dolor durante la titulación de una de las medicaciones de primera línea.

Tramadol

El tramadol es eficaz en diversos síndromes dolorosos neuropáticos. Es un débil agonista de receptor opioide *mu* e inhibe la recaptación de serotonina y noradrenalina en la sinapsis espinal. El abuso parece ser menor que con los opioides. El tratamiento con tramadol generalmente se inicia con 50 mg, una o dos veces al día, y después va siendo aumentado gradualmente de acuerdo con las necesidades, hasta un máximo de 400 mg.día⁻¹ ⁵¹.

Opioides

Los opioides generan un alivio del dolor en diferentes tipos del dolor neuropático, con una eficacia similar a la de los antidepresivos tricíclicos y la gabapentina. Pero en función de las preocupaciones en cuanto a la seguridad a largo plazo, incluyendo los riesgos de hipogonadismo, las alteraciones inmunológicas y el mal uso o abuso de opioides, ellos no se recomiendan para el uso de rutina en primera línea. Pueden ser utilizados durante la titulación de fármacos de primera línea. Es necesario recordar también las reglas generales de administración de opioides para el dolor crónico no oncológico.

Para la neuralgia postherpética, el NNT de la morfina es de 2,5 ⁴⁰. Con la oxycodona para la neuralgia postherpética y para la neuropatía diabética, el NNT es de 2,6 ⁴⁰. La metadona puede ser utilizada por tiempo prolongado con mayor tranquilidad, por presentar un menor riesgo de inducir a la dependencia o a la tolerancia y ofrecer una acción al nivel de receptor NMDA (N-metil-D-aspartato).

Los pacientes con antecedentes personal y familiar de abuso de sustancias tienen más probabilidad de mal uso y

abuso de opioides. Ese riesgo debe ser considerado antes de que se inicie el tratamiento con un analgésico opioide ⁵¹. Los opioides pueden provocar hipotensión o hipertensión, palpitaciones y bradicardia sinusal, además de hipotensión ortostática. La metadona puede prolongar el intervalo QT ⁶¹.

FÁRMACOS DE TERCERA LÍNEA

Los fármacos fueron eficaces para el dolor neuropático en un estudio clínico randomizado aislado o no, de forma consistente y en varios estudios clínicos randomizados. Esas medicaciones se indican para los pacientes que no toleran o que no logran el alivio adecuado con medicaciones de primera y segunda línea. Incluyen ⁵¹:

- Antidepresivos: bupropiona, citalopram y paroxetina;
- Anticonvulsivos: carbamazepina, lamotrigina, oxcarbazepina, topiramato y ácido valproico;
- Capsaicina;
- Dextrometorfano;
- Memantina;
- Mexiletina.

ANTIDEPRESIVOS

El NNT de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina para el dolor neuropático es de cerca de 7 ^{38,60}.

ANTICONVULSIVOS

La carbamazepina está indicada principalmente, en el caso de dolores ubicados en la cabeza y en el cuello. Es el fármaco de primera línea para la neuralgia del trigémino. En un estudio de pacientes con neuropatía diabética, el NNT fue de cerca de 2 con dosis de 200 a 600 mg ³⁸.

La oxcarbazepina puede ser una alternativa cuando hay intolerancia a carbamazepina, porque presenta una actividad analgésica similar, con un menor efecto colateral. Algunos autores, en estudios controlados, obtuvieron una analgesia con lamotrigina en el tratamiento de la neuralgia postherpética, y con oxcarbazepina en diversos tipos de dolor neuropático. El NNT en la neuralgia del trigémino en dosis de hasta 400 mg.día fue del umbral de 2 y en la neuropatía diabética, de 4 ³⁸.

Con relación al topiramato, los resultados en el dolor neuropático son controvertidos. Existen estudios en neuropatía diabética con NNT de cerca de 7 ³⁸.

Otros anticonvulsivos como por ejemplo, el ácido valproico, y la hidantoína son poco utilizados en la práctica clínica. Algunos autores utilizaron la hidantoína en la neuropatía diabética, encontrando NNT de cerca de 2 ⁶⁷. Estudios con valproato son controvertidos, pero existen relatos de eficacia en la neuropatía diabética y en la neuralgia postherpética con dosis de hasta 1.200 mg. El mayor problema del uso de los anticonvulsivos

es la tolerabilidad. Esos fármacos provocan somnolencia, mareo, ataxia, disturbios gastrointestinales, cansancio, anorexia, náuseas, vómitos, alteraciones cutáneas, disfunción cognitiva, hepática, cardíaca, renal y hematológica ⁴¹.

OTROS

Otros fármacos que pueden ser eficaces en el alivio del dolor neuropático son los bloqueantes de receptores NMDA (cetamina), los agonistas adrenérgicos- α_2 (clonidina, dexmedetomidina), los anticolinérgicos (prostigmine), los canabioides y los inhibidores de las encefalinazas ⁶⁸. Ninguno de esos fármacos, sin embargo, está recomendado aisladamente y además de provocar efectos adversos, no son validados por los ensayos clínicos bien controlados. La capsaicina está muy bien indicada en la neuropatía diabética o postherpética, con NNT de 6,7 ⁴⁰.

Los fármacos nuevos deben ser testados uno primero y el otro después. En el uso prolongado, debemos usar la menor dosis eficaz de cada fármaco ⁶¹.

PERSPECTIVAS

Existe una perspectiva de que se puedan descubrir nuevos agentes, como bloqueantes selectivos de locales específicos en los receptores NMDA, de canales de sodio y de calcio. En el área biomolecular, otros fármacos podrán ser desarrollados: los bloqueantes de citocinas, de factores tróficos y de sus receptores, bloqueantes de moléculas traductoras de signos e inmunoterapia. Ese reto, seguramente contribuirá para la mejoría y la rehabilitación física y social de muchas personas que sufren dolor crónico.

REFERENCIAS

- Martyn CN, Hughes RA – Epidemiology of peripheral neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psy*, 1997;62:310-318.
- Barohn RJ – Approach to peripheral neuropathy and neuronopathy. *Semin Neurol*, 1998;18:7-18.
- Rosenberg NR, Portegies P, de Visser M et al. – Diagnostic investigation of patients with chronic polyneuropathy: evaluation of a clinical guideline. *J Neurol Neurosurg Psy*, 2001;71:205-209.
- Stojkovic T – Peripheral neuropathies: the rational diagnostic process. *Rev Med Intern*, 2006;27:302-312.
- Cornell RS, Ducic I – Painful diabetic neuropathy. *Clin Podiatr Med Surg*, 2008;25:347-360.
- Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT et al. – Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *Pharmacol Ther*, 2008;120:1-34.
- Delalande S, de Seze J, Fauchais AL et al. – Neurological manifestations in primary Sjögren syndrome: a study of 82 patients. *Medicine*, 2004;83:280-291.
- Mauermann ML, Burns TM – Pearls and oysters: evaluation of peripheral neuropathies. *Neurology*, 2009;72:28-31.
- Rocha AC, Kraychete DC, Lemonica L et al. – Dor: Aspectos Atuais da sensibilização periférica e central. *Rev Bras Anestesiologia*, 2007;57(1):94-105.
- Kraychete DC, Gozzani JL, Kraychete AC – Dor neuropática-aspectos neuroquímicos. *Rev Bras Anestesiologia*, 2008;58(5):498-505.
- Jensen TS, Baron R – Translation of symptoms and signs into mechanisms in neuropathic pain. *Pain*, 2003;102:1-8.
- Horowitz SH – The diagnostic workup of patients with neuropathic pain. *Anesthesiol Clin*, 2007;25(4):699-708.
- Rasmussen PV, Sindrup SH, Jensen TS et al. – Symptoms and signs in patients with suspected neuropathic pain. *Pain*, 2004;110(1-2):461-469.
- Bennett MI, Attal N, Backonja MM et al. – Using screening tools to identify neuropathic pain. *Pain*, 2007;127:199-203.
- Bennett MI, Smith BH, Torrance N et al. – Can pain can be more or less neuropathic? Comparison of symptom assessment tools with ratings of certainty by clinicians. *Pain*, 2006;122(3):289-294.
- Vallat JM, Magy L – Peripheral neuropathies: an overview. *EMC-Neurol*, 2005;2:175-181.
- Pascuzzi RM – Peripheral neuropathy. *Med Clin N Am*, 2009;90:317-342.
- Perrot S, Trèves R – Les douleurs neuropathiques en rhumatologie. *Rev Rhum*, 2002;69:961-970.
- Cruccu G, Truin A – Tools for Assessing Neuropathic Pain. *PLoS Med*, 2009;6(4):e1000045.
- García-Larrea L, Convers P, Magnin M et al. – Laser-evoked potential abnormalities in central pain patients: The influence of spontaneous and provoked pain. *Brain*, 2002;125:2766-2781.
- Treede RD, Lorenz J, Baumgärtner U – Clinical usefulness of laser-evoked potentials. *Neurophysiol Clin*, 2003;33:303-314.
- Lauria G, Cornblath DR, Johansson O et al. – EFNS guidelines on the use of skin biopsy in the diagnosis of peripheral neuropathy. *Eur J Neurol*, 2005;12:747-758.
- Cruccu G, Anand P, Attal N et al. – EFNS guidelines on neuropathic pain assessment. *Eur J Neurol*, 2004;11:153-162.
- Freynhagen R, Baron R, Gockel U et al. – PainDETECT: A new screening questionnaire to detect neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin*, 2006;22:911-1920.
- Bennett MI – The LANS Pain Scale: The Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain*, 2001;92:147-157.
- Bouhassira D, Attal N, Alchaar H et al. – Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*, 2005;114:29-36.
- Scholz J, Mannion RJ, Hord DE et al. – A novel tool for the assessment of pain: validation in low back pain. *PLoS Med* 2009;6(4):e1000047.
- Attal N, Fermanian C, Fermanian J et al. – Neuropathic pain: are there distinct subtypes depending on the aetiology or anatomical lesion? *Pain*, 2008;31:138:343-353.
- Nicolas G, Maisonobe T, Le Forestier N et al. – Proposed revised criteria for chronic inflammatory demyelinating neuropathy. *Muscle Nerve*, 2002;25:26-30.
- Pascuzzi RM – Peripheral neuropathy. *Med Clin N Am*, 2009;90:317-342.
- Low PA, Caskey PE, Tuck RR et al. – Quantitative sudomotor axon reflex test in normal and neuropathic subjects. *Ann Neurol*, 1983;14:573-580.
- Shy ME – Charcot-Marie-Tooth disease: an update. *Curr Opin Neurol*, 2004;17:579-585.
- Plante-Bordeneuve V, Said G – Transthyretin related familial polyneuropathy. *Curr Opin Neurol*, 2000;13:569-573.
- Vallat JM – Biopsie nerveuse. Indications et données techniques. In: Bouche P, Leger JM, Vallat JM – Neuropathies périphériques. Rueil-Malmaison: Doin; 2003;87-90.
- Lacomis D – Clinical utility of peripheral nerve biopsy. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2005;5:41-47.
- Bohlega S, Alsaadi T, Amir A et al. – Guidelines for the pharmacological treatment of peripheral neuropathic pain: expert panel recommendations for the middle East region. *J Int Med Res*, 2010;38:295-317.
- Smith HS, Sang CN – The evolving nature of neuropathic pain: Individualizing treatment. *Eur J Pain*, 2002;6:13-18.
- Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ et al. – Algorithm for neuropathic pain treatment: An evidence based proposal. *Pain*, 2005;118:289-305.
- O'Connor AB, Dworkin RH – Treatment of neuropathic pain: an overview of recent guidelines. *Am J Med*, 2009;122:S22-32.

40. Finnerup NB, Otto M, Jensen TS et al. – An evidence-based algorithm for the treatment of neuropathic pain. *Med Gen Med*, 2007;9(2):36.
41. Pappagallo M – Newer antiepileptic drugs: Possible uses in the treatment of neuropathic pain and migraine. *Clin Ther*, 2003;25:2506-2538.
42. Dworkin RH – Introduction: recommendations for the diagnosis, assessment, and treatment of neuropathic pain. *Am J Med*, 2009;122(10):S1-2.
43. Jensen TS, Finnerup NB – Neuropathic pain treatment: a further step forward. *Lancet*, 2009;374(9697):1218-1219.
44. Jensen TS, Madsen CS, Finnerup NB – Pharmacology and treatment of neuropathic pains. *Curr Opin Neurol*, 2009;22(5):467-474.
45. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M et al. – Review and recommendations. Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations. *Pain*, 2007;132:237-251.
46. McQuay HJ, Tramer M, Nye BA et al. – A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain*, 1996;68:217-227.
47. Chong MS, Bajwa ZH – Diagnosis and treatment of neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage*, 2003;25:S4-S11.
48. Rowbotham M, Harden N, Stacey B et al. – Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: A randomized controlled trial. *JAMA*, 1998;280:1837-1842.
49. Tasker RR – Central pain states. In: Loeser JD - *Bonicas management of pains*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001;433-457.
50. McQuay HJ, Moore RA – Using numerical results from systematic reviews in clinical practice. *Ann Intern Med*, 1997;126:712-720.
51. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J et al. – Recomendações para o Tratamento Farmacológico da Dor Neuropática: Visão Global e Atualização da Literatura. *Mayo Clin Proc*, 2010;85:S3-S14.
52. Guido M – The use of antidepressants in the treatment of chronic pain. *Drugs*, 1991;42:730-748.
53. Bryson HM, Wilde MI – Amitriptyline a review of its pharmacological properties and therapeutic use in chronic pain states. *Drugs Aging*, 1996;8(6):459-476.
54. Maizels M, Mccarber B – Antidepressants and antiepileptic drugs for chronic non-cancer pain. *Am Fam Physician*, 2005;71:483-490.
55. Ashina S, Bendtsen L, Jensen R – Analgesic effect of amitriptyline in chronic tension-type headache is not directly related to serotonin reuptake inhibition. *Pain*, 2004;108:108-114.
56. Ray WA, Meredith S, Thapa PB et al. – Cyclic antidepressants and the risk of sudden cardiac death. *Clin Pharmacol Ther*, 2004;75:234-241.
57. Cayley WE – Antidepressants for the treatment of neuropathic pain. *Am Fam Phys*, 2006;73(11):1933-2011.
58. Frommer DA, Kulig KW, Marx JA et al. – Tricyclic antidepressant overdose. *JAMA*, 1987;257:521-526.
59. Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB et al. – Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2005;96:399-404.
60. Kalso E – Pharmacological Management of Pain: Anticonvulsants, antidepressants, and adjuvants analgesics. *Pain- An Updated Review: Refresher Course Syllabus*, IASP Press, Seattle, 2005;19-29.
61. Haanpaa ML, Gourlay GK, Kent JL et al. – Considerações para pacientes com dor neuropática e outras morbidades médicas. *Mayo Clin Proc*, 2010;85(3)(suppl):S15-S25.
62. Rice AS, Maton S – Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Pain*, 2001;94:215-224.
63. Attal N, Rouaud J, Brasseur L et al. – Systemic lidocaine in pain due to nerve injury and predictors of response. *Neurology*, 2004;62:218-225.
64. Finnerup NB, Sorensen FB, Johannesen IL et al. – Intravenous lidocaine relieves spinal cord injury pain. *Anesthesiology*, 2005;102:1023-1230.
65. Rowbotham MC, Davies PS, Verkempinck C et al. – Lidocaine patch: double-blind controlled study of a new treatment method for postherpetic neuralgia. *Pain*, 1996;65:39-44.
66. Galer BS, Jensen MP, Ma T et al. – The lidocaine patch 5% effectively treats efficacy study with use of the neuropathic pain scale. *Clin J Pain*, 2002;18:297-301.
67. McClean G – Intravenous infusion of phenytoin relieves neuropathic pain: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, crossover study. *Anesth Analg*, 1999;89:985-988.
68. LoGrasso P, McKelvy J – Advances in pain therapeutics. *Curr Opin Chem Biol*, 2003;7:452-456.