

# Revisión comparativa de dolor central post-ictus y otras causas de origen encefálico: fisiopatología y tratamiento

Quintero-Villegas A<sup>1,2</sup>, Valenzuela-Almada MO<sup>1,2</sup>, Álvarez-Manzo HS<sup>1,2</sup>, Calleja-Castillo J<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>UNIVERSIDAD PANAMERICANA

<sup>2</sup>CENTRO NEUROLÓGICO, CENTRO MÉDICO ABC

<sup>3</sup>DEPARTAMENTO DE NEUROLOGÍA, INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA

Artículo de revisión

Correspondencia

Alejandro Quintero Villegas  
Universidad Panamericana

E-mail: 0170091@up.edu.mx

Recibido 19-febrero-2018

Aceptado 25-junio-2018

Publicado 27-agosto-2018

## Resumen

El dolor neuropático es un síntoma común en múltiples patologías, tales como el evento vascular cerebral, la esclerosis múltiple y la enfermedad de Parkinson. Este artículo de revisión se enfoca en la fisiopatología del dolor central en estas enfermedades y los diferentes manejos que se han estudiado. Se revisa brevemente la fisiología del dolor y posteriormente se comenta la fisiopatología del dolor central post-ictus y su manejo farmacológico y no farmacológico. Posteriormente se compara con el dolor central causado por esclerosis múltiple y la enfermedad de Parkinson en cuanto a su fisiopatología, manifestaciones clínicas y tratamiento. Se expone una revisión basada en la evidencia de los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos publicados para dichas enfermedades.

Palabras clave: *dolor central post-ictus, parkinson, esclerosis múltiple*

2018, Quintero-Villegas, et. al. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Creative Commons Attribution License CC BY 4.0 International NC, que permite el uso, la distribución y la reproducción sin restricciones en cualquier medio, siempre que se acredite el autor original y la fuente.

## Review article

# Comparative review of central post-stroke and other causes of CNS-originated pain: pathophysiology and treatment

## Abstract

Central pain is a common consequence of diverse neurological diseases, such as Stroke, Multiple Sclerosis and Parkinson's disease. This review article focuses on the pathophysiology of central pain in these diseases as well as its management. The physiology of pain is briefly reviewed followed by a discussion of the physiopathology of post-stroke central pain and its pharmacological and non-pharmacological management. Subsequently, the article reviews and compares central pain caused by multiple sclerosis and Parkinson's disease regarding pathophysiology, clinical manifestations and treatment. In addition, new pharmacologic and non-pharmacologic strategies for the treatment of central pain caused by these diseases are described, such as deep brain stimulation and transcranial magnetic stimulation.

**Keywords:** *central post-stroke pain, parkinsons disease, multiple sclerosis*

## Introducción

El dolor central, es una manifestación relativamente común que afecta la calidad de vida de las personas con diferentes enfermedades neurológicas<sup>1</sup>. La Asociación Internacional del Estudio del Dolor define el dolor central como aquel dolor que es causado por una lesión o enfermedad del sistema nervioso somatosensorial central<sup>2</sup>.

Recientemente se han propuesto criterios diagnósticos de dolor central por la Sociedad Americana del Dolor en asociación con la FDA y la sociedad ACTION (Analgesic, Anesthetic and Addiction Clinical Trial Translation, Opportunities, and Networks (ACTION) estos criterios incluyen la identificación de una lesión por imagen en el

sistema nervioso central (SNC) correspondiente a evento vascular cerebral, esclerosis múltiple o alguna otra enfermedad del SNC y el dolor tiene que acompañarse de cambios sensoriales en el área de dolor compatible con la localización de la lesión, ya sea disminución en la sensación a estímulos mecánicos o térmicos, alodinia o hiperalgesia<sup>3</sup>. Para entender la fisiopatología del dolor central es importante mencionar a grandes rasgos la anatomía y fisiología del dolor. La vía canónica del dolor inicia con la activación de los nociceptores en piel, mucosas y órganos terminales. El potencial de acción generado viaja a través de fibras tipo C y Ad unipolares, cuyos cuerpos celulares se encuentran

en los ganglios de las raíces dorsales, y hacen sinapsis en el cuerno dorsal de la médula espinal en las láminas I, II, V de Rexed. La lámina II es un elemento clave en la regulación del dolor a este nivel ya que las neuronas de esta lámina ejercen un efecto inhibitorio sobre las células tipo-t de la lámina V, encargadas de llevar el estímulo doloroso a las regiones superiores del Sistema Nervioso Central (SNC)<sup>4,5</sup>.

Las fibras eferentes provenientes de las neuronas de los cuernos posteriores siguen dos posibles vías, la lateral y medial. La lateral, y considerada filogenéticamente más reciente, incluye el tracto neoespinotalámico y tracto neotrigeminotalámico; que ascienden por los cordones laterales de la médula espinal hasta el tálamo lateral, a través del brazo posterior de la cápsula interna, y por las áreas somatosensoriales primaria y secundaria, opérculo parietal e ínsula. La segunda vía, la medial, incluye el tracto paleoespinotalámico, espinomesencéfalo, espinoreticular y espinoparabraquial-hipotalámico. Estos tractos ascienden por los cordones anteriores hacia el núcleo parabraquial, *locus caeruleus*, sustancia gris periacueductal, tálamo en múltiples núcleos, ínsula, opérculo parietal, área somatosensorial secundaria, amígdala e hipocampo. La vía medial está involucrada en la dimensión afectiva y cognitivo-evaluativa del dolor, en la memoria del dolor y la respuesta autonómica al mismo; mientras que la vía lateral se encarga del componente sensitivo-discriminativo y provee de información específica acerca de la localización y duración del mismo<sup>4,5,6,7,8</sup>.

Además de la vía canónica hay otras vías descendentes que se encargan de modular los estímulos dolorosos. Estas vías se originan en el tallo cerebral y las estructuras profundas del cerebro como los ganglios basales, la sustancia negra, entre otros; estas son primordialmente

serotoninérgicas, noradrenérgicas y dopaminérgicas. La activación de estas vías descendentes afecta la frecuencia de disparo de las neuronas de los cuernos posteriores, pudiendo aumentar o disminuir el estímulo doloroso<sup>5</sup>.

### Dolor central post ictus (DCPI)

Ahora, respecto a la fisiopatología del dolor central, si bien no se conoce por completo la causa del este dolor, hay tres teorías que explican este fenómeno: la teoría de desinhibición central, teoría del desbalance central y teoría de la sensibilización central.

La teoría de desinhibición fue propuesta por Head, et.al.<sup>9</sup>, se basa en la idea de una disminución en la actividad de la vía GABAérgica secundaria de la lesión talámica del núcleo ventral posterolateral, que resulta una desinhibición del tracto espinotalámico<sup>8,9</sup>. La teoría del desbalance central menciona que el dolor se produce por lesiones que causan una activación de la vía lateral en mayor proporción que la vía medial, demostrada por una mayor actividad de la ínsula y tracto espinotalámico (lateral) y menor de la corteza cingular anterior y lemnisco medio (medial)<sup>11,12,13</sup>. Por último, la teoría de sensibilización central sostiene que el dolor es producido por hiperexcitabilidad del tálamo y corteza, por una mayor activación de receptores NMDA y canales de calcio. Esta teoría se sugiere por el hecho de que el DCPI puede ser regulado por antagonistas del receptor NMDA, bloqueadores de los canales de calcio y sodio; y agonistas GABA<sup>11, 14, 15,16</sup>.

La localización clásica de los infartos cerebrales en DCPI es el tálamo (sobre todo en el núcleo ventral posterolateral), de ahí la primera descripción DejerineJ, et. al.<sup>17</sup> como el síndrome talámico o dolor talámico. Además de esta localización, estudios más recientes han descrito otras regiones que pueden

generar este síndrome, entre ellas el bulbo raquídeo, (acompañadas del síndrome de Wallenberg), el puente, localizaciones supratentoriales y prácticamente cualquier región que involucre las vías del dolor ascendente y descendente<sup>18</sup> con prevalencias distintas para cada una de las localizaciones según los diferentes estudios. El dolor no es causado sólo por eventos isquémicos, revisiones sistémicas han descrito hemorragias intracerebrales como causa de DCPI<sup>13,19, 20, 21, 22</sup>. El tiempo desde que ocurre el infarto al inicio del dolor es muy variable. En 85% de los casos no es inmediato<sup>23</sup> y la mayor incidencia suele presentarse durante el primer mes después del evento. Para el final del primer año el 90% de los pacientes ya habrán reportado episodios de dolor<sup>23-27</sup>. El inicio tardío del fenómeno doloroso invita a conjeturar que es más producto de reorganización de circuitos neuronales que por la lesión misma.

### Manifestaciones clínicas y diagnóstico

Las características clínicas de DCPI pueden ser muy variables en cada paciente, de manera similar a las características clínicas del dolor central por otras causas. Incluso, las características de DCPI pueden cambiar en un mismo paciente conforme pasa el tiempo<sup>1,28</sup>.

Los pacientes describen la cualidad del DCPI de diferentes maneras, entre las cuales se encuentran *quemante, punzante, lancinante, transfiectivo, opresivo, palpitante, cortante, sordo, eléctrico, entumecedor* entre otras<sup>28</sup>. Es un dolor moderado-intenso (de 3 hasta 8 en la escala visual análoga); en un estudio que midió la intensidad en una escala visual análoga del 1 al 100 encontró que los pacientes calificaron su dolor de 12 hasta 98.24. La localización del dolor puede ser en cualquier parte del cuerpo, dolor localizado o dolor difuso abarcando grandes áreas. En la mayoría de los casos, la localización dependerá de las estructuras

cerebrales afectadas, pero no en todos los casos se encuentra esta correlación<sup>27</sup>. En un estudio reciente, las localizaciones más comunes del dolor fueron: las extremidades superiores, las extremidades inferiores, la región craneofacial, dolor en extremidades tanto superiores como inferiores y finalmente dolor en toda la mitad contralateral del cuerpo, en ese orden de frecuencia<sup>29</sup>.

Se han descrito múltiples anomalías sensoriales que acompañan al DCPI, por ejemplo, áreas mixtas de hipoestesia e hiperestesia en regiones afectadas por el dolor<sup>14</sup>. Fenómenos positivos sensitivos como alodinia, hiperalgesia, parestesias y disestesias se han reportado hasta en el 85% de los pacientes con DCPI<sup>23</sup>. Los factores agravantes de DCPI son el tacto, los cambios de temperatura (especialmente fría) y el estrés emocional<sup>18,23</sup>. Por otra parte, la relajación con técnicas de medicina alternativa se ha sugerido como factor atenuante<sup>28</sup>. Debido a la heterogeneidad de los síntomas es difícil establecer criterios diagnósticos para el DCPI y muchos autores han propuesto criterios diagnósticos a lo largo del tiempo. Dos de las más útiles para la práctica diaria y aceptadas son las de Treede, et.al.<sup>58</sup> en 2008 y de Klit, et.al.<sup>11</sup> en 2009 (ver [tabla 1](#)).

### Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico y no farmacológico de las 3 patologías que se abordarán en este artículo se describen y comparan con más detalle en las [tablas 2 y 3](#).

### Antidepresivos

Desde 1989 la amitriptilina ha sido considerada la primera línea de tratamiento en DCPI<sup>22</sup>. Estudios recientes han demostrado que la amitriptilina es efectiva en otros síndromes de dolor central o dolor neuropático. Un estudio encontró que la amitriptilina podría ser eficaz para prevenir DCPI en pacientes con infartos talámicos<sup>30</sup>.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de dolor Central post-ictus de Klit, et. al. y de Treede, et. al.

Criterios diagnósticos de DCPI	
Criterios de Klit, et. al.	Criterios de Treede, et. al.
<p><i>Criterios mandatorios (todos)</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dolor en un área del cuerpo correspondiente a la lesión del SNC</li> <li>2. Historia sugestiva de EVC previo e inicio del dolor después o durante el episodio de EVC</li> <li>3. Confirmación de la lesión en SNC por imagen o signos sensoriales negativos o positivos confinados al área del cuerpo correspondiente a la lesión</li> <li>4. Otras causas excluidas o poco probables</li> </ol> <p><i>Criterios que apoyan el diagnóstico</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ausencia de relación con movimiento, inflamación o daño a tejido local del sitio de dolor</li> <li>2. Cualidad de quemante, frío, eléctrico, punzante u opresivo; aunque cualquier descripción es válida</li> <li>3. Alodinia o disestesia al tacto o frío</li> </ol>	<p>DCPI se define como posible si cumple los criterios 1, 2 y 3; probable si cumple además el criterio 4 ó 5 y definitivo si cumple los 5 criterios</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Excluir otras causas más probables de dolor</li> <li>2. Dolor dentro de una distribución neuroanatómicamente plausible: dolor unilateral en cuerpo y/o cara o unilateral en una parte del cuerpo con involucro contralateral de la cara</li> <li>3. Historia que sugiera EVC: inicio súbito de síntomas neurológicos con el inicio de los síntomas durante o después del mismo</li> <li>4. Hallazgos sensoriales coherentes con la distribución neuroanatómicamente plausible en la exploración neurológica: signos positivos o negativos sensoriales en el área donde se reporta el dolor; siempre y cuando estos sean anatómicamente plausibles</li> <li>5. Signos sugerentes de lesión vascular relevante por imagen: visualización de una lesión que explique los síntomas sensoriales (ya sea tomografía computarizada o resonancia magnética)</li> </ol>

No obstante, no hay ningún estudio reciente que compruebe la eficacia de la amitriptilina en pacientes con DCPI seleccionados de acuerdo a los nuevos criterios diagnósticos de DCPI propuestos por Klit, et. al. Otros antidepresivos tricíclicos no han sido probados en pacientes con DCPI, pero han demostrado ser eficaces en otros tipos de dolor neuropático<sup>31</sup>. Los inhibidores de la recaptura de serotonina no han demostrado tener buena efectividad en pacientes con DCPI<sup>32,33</sup>.

Sin embargo; un estudio encontró que fluvoxamina tuvo un efecto moderado, pero estadísticamente significativo sobre el dolor<sup>34</sup>. Por otra parte, la duloxetina no demostró ser efectiva en disminuir la intensidad del dolor<sup>35</sup>.

### Anticonvulsivantes

Se piensa que los anticonvulsivantes funcionan en pacientes con DCPI debido a que disminuyen la hiperexcitabilidad neuronal y modulan la actividad en los circuitos neuronales apropiados. Pero los resultados han sido controversiales para la mayoría de estos medicamentos.

La carbamazepina fue de los primeros antiepilépticos en ser investigados en DCPI. Fue probada en el mismo estudio que amitriptilina en 1989 y no mejoró el dolor, aunque; se sigue utilizando como segunda línea cuando el tratamiento con antidepresivos falla<sup>22</sup>.

La lamotrigina ha demostrado ser de forma moderada efectiva en varios estudios<sup>36,37</sup>.

Tabla 2. Análisis comparativo de los diferentes fármacos usados en DCPI, EP y EM

FÁRMACO	DCPI	EM	EP
<b>Antidepresivos</b>			
Tricíclicos	Un estudio aleatorizado doble ciego con placebo demostró la efectividad de amitriptilina a una dosis de 75mg <sup>23</sup> , además ha demostrado ser útil como profilaxis de DCPI <sup>20</sup> .	No estudios controlados grandes que demuestren su eficacia, sin embargo, es la primera línea de tratamiento por tradición <sup>68</sup> .	Amitriptilina es útil para cefalea secundaria a espasmo muscular <sup>126</sup> no hay estudios en otros tipos de dolor.
Duales	Duloxetina demostró disminuir el dolor en un estudio aleatorizado doble ciego con placebo <sup>35</sup> .	Duloxetina a 60mg mostró ser superior al placebo en un estudio de 6 semanas aleatorizado con 239 pacientes <sup>69</sup> .	La duloxetina ha sido probada en estudios menores demostrando diferentes rangos de efectividad hasta en el 65% de los pacientes, aunque los resultados deben ser analizados en algún ensayo abierto no controlado <sup>109</sup> ; se recomienda como segunda línea de tratamiento en dolor central <sup>106</sup> .
ISRS	No muestran buena eficacia <sup>32,33</sup> aunque un estudio abierto demostró cierta mejoría con fluvoxamina <sup>34</sup> .	No hay estudios que demuestren su efectividad en EM.	No hay estudios que demuestren su efectividad en EP; aunque su uso en la depresión puede ayudar a controlar el dolor.
<b>Anticonvulsivantes</b>			
Carbamazepina	No demostró disminuir el dolor en un estudio aleatorizado doble ciego con placebo <sup>23</sup> .	Uso anecdótico para el tratamiento del dolor en EM, resultados inadecuados <sup>133</sup> y con efectos adversos frecuentes <sup>134</sup> .	No hay estudios que demuestren la efectividad de la carbamazepina para el tratamiento de dolor en EP, pero se ha demostrado su efectividad en otros tipos de dolor neuropático <sup>127</sup> .
Lamotrigina	Logró reducir 2 puntos más que el placebo la media de la ENA, además de ser bien tolerado <sup>36</sup> .	Sin diferencia significativa comparada con placebo en control del dolor y calidad de vida <sup>130</sup> . Sin embargo; ha demostrado efectividad en otros tipos de dolor neuropático <sup>131</sup> .	No hay estudios que demuestren la efectividad de la lamotrigina para el tratamiento de dolor en EP, pero ha demostrado su efectividad en otros tipos de dolor neuropático <sup>127</sup> .
Gabapentina	Efectiva para el tratamiento de dolor neuropático en general, pero no hay estudios que lo evalúen únicamente en DCPI <sup>38</sup> .	15/22 pacientes reportaron alivio del dolor excelente o moderado, aunque 11 presentaron reacciones adversas <sup>70</sup> .	No hay estudios que demuestren su efectividad en EP, pero son efectivos en dolor radicular por lo que se puede considerar su uso <sup>106</sup> .
Levetiracetam	Un estudio aleatorizado doble ciego con placebo con 42 pacientes no demostró superioridad de levetiracetam comparado con placebo <sup>135</sup> . Eficaz como tratamiento de otros tipos de dolor neuropático <sup>136</sup> .	En un estudio aleatorizado ciego único con 20 pacientes con EM y dolor central, 12 fueron tratados con dosis máxima de 3g/d y tuvieron una reducción del dolor mayor a la del grupo con placebo <sup>132</sup> .	No hay estudios que demuestren la efectividad del levetiracetam para el tratamiento de dolor en EP, sin embargo; ha demostrado su efectividad en otros tipos de dolor neuropático <sup>127</sup> .

Pregabalina	Estudio aleatorizado multicéntrico, doble-ciego con placebo, con 219 pacientes, no demostró ser superior al placebo <sup>39</sup> .	En un estudio abierto redujo el dolor en 9/16 pacientes <sup>71</sup> .	No hay estudios que demuestren su efectividad en EP aunque son efectivos en dolor radicular por lo que se puede considerar su uso <sup>106</sup> .
<b>Antiinflamatorios no esteroideos y acetaminofen</b>			
	Indometacina no demostró tener un efecto analgésico como coadyuvante en un modelo murino de DCPI <sup>45</sup> . No hay estudios que demuestren su efectividad en humanos.	No hay estudios que demuestren la efectividad de los antiinflamatorios no esteroideos para el tratamiento de dolor en EM.	Se recomienda el uso de acetaminofen como segunda línea de tratamiento para todos los tipos de dolor en EP, a excepción del dolor central, basado en experiencia de otras enfermedades crónicas <sup>107</sup> .
<b>Opioides</b>			
	Reducen significativamente el dolor, menos y con más reacciones adversas que en otros tipos de dolor neuropático <sup>40</sup> . Un estudio, doble ciego, controlado con placebo, demostró que la infusión intravenosa de morfina disminuye únicamente la alodinia <sup>41</sup> . Naloxona no ha mostrado ningún beneficio <sup>42</sup> .	Sólo hay un estudio no aleatorizado, ciego, controlado con placebo de 14 pacientes con dolor central por esclerosis múltiple en el cual 4 (28%) pacientes reportaron disminución del 50% del dolor con la administración de morfina intravenosa <sup>72</sup> .	Se recomienda como tercera línea de tratamiento, reacciones adversas pueden limitar su uso <sup>108</sup> . Estudio PANDA demostró que la oxicodona-naloxona es superior al placebo a las 4, 8, 12 y 16 semanas <sup>129</sup> .
<b>Misceláneos</b>			
	Lidocaína: un estudio aleatorizado, doble-ciego con placebo con 16 pacientes, de los cuales 60% tenían DCPI reportó que una dosis IV de lidocaína de 5mg/kg es superior a placebo (62.5% de los pacientes vs 37.5 de placebo) para aliviar el dolor <sup>46</sup> .  Ketamina: fue útil en manejo del dolor en una paciente refractaria a otros tratamientos a una dosis vía oral de 50mg cada 8 hr <sup>48</sup> .	Canabinoides: han sido estudiados en 4 ensayos aleatorizados doble ciego controlados con placebo, sí bien son estudios con muestra pequeña no concluyentes con resultados diferentes entre ellos <sup>59,60,137</sup> . Nabiximol es el único cannabinoide aprobado para tratamiento de espasticidad y dolor neuropático <sup>75</sup> . Baclofeno intratecal: beneficio marginal reportado en 2 estudios de 4 y 9 pacientes respectivamente, sin embargo; en el segundo estudio se administró en conjunto con morfina <sup>73,74</sup> .	Levodopa y agonistas dopaminérgicos son considerados la primera línea de tratamiento para el dolor en EP <sup>101</sup> .

Tabla 3. Análisis comparativo de las estrategias no farmacológicas utilizadas en DCPI, EP y EM.

Procedimiento	DCPI	EM	EP
Estimulación cerebral profunda	Estimulación de sustancia gris periventricular y/o tálamo VPL tiene una eficacia del 70% <sup>138</sup> , la estimulación del núcleo talámico centromediano izquierdo <sup>139</sup> , núcleo accumbens y sustancia gris periacueductal también han sido utilizadas con buena efectividad <sup>140</sup> . Tanei, et. al., sugieren que es una medida útil y con actividad sinérgica con la estimulación de corteza motora <sup>141</sup> .	Sólo ha demostrado ser eficaz para controlar el dolor facial, secundaria a neuralgia del trigémino <sup>77</sup> .	Estimulación del globo pálido interno <sup>114</sup> o núcleo subtalámico <sup>115</sup> han demostrado controlar el dolor, siendo esta última opción la más estudiada y con control de los síntomas de hasta un 87% <sup>116</sup> .
Estimulación de corteza motora	Ha demostrado su eficacia como tratamiento seguro para DCPI resistente a medicamentos <sup>142</sup> , su efectiva a corto y largo varía según el estudio llegando hasta un 100% <sup>143,144,141</sup> estas variaciones se explican por la destreza del médico que la realiza <sup>145</sup> .	No hay estudios que evalúen la efectividad de esta medida en dolor por EM. Un estudio de 20 pacientes con síndrome de dolor crónico por diferentes causas, entre ellos EM, demostró una disminución en el DN-4 y EVA en 95% de los pacientes <sup>76</sup> .	Hay reportes anecdóticos de uso para control del dolor, que ha demostrado su utilidad en síntomas motores, aunque se necesitan estudios sistematizados que evalúen su utilidad en dolor por EP <sup>119,120</sup> .
Estimulación magnética transcraneal repetitiva	Un estudio con 28 pacientes tratados durante 5 días consecutivos con esta técnica reportó disminución en la EVA en un 30% por 8 pacientes, menos del 30% en 8 pacientes y ningún alivio en el resto. La eficacia de esta medida es limitada y por sus riesgos no debe ser considerada como primera opción de tratamiento en DCPI <sup>146</sup> .	Ha demostrado ser eficaz para disminuir otros síntomas de EM, sin embargo, (Koch et. al. 2008) no hay estudios que demuestren su efectividad para control del dolor. En pacientes sanos, esta medida ha demostrado tener un efecto analgésico <sup>80</sup> .	No hay estudios que evalúen la efectividad de esta medida en dolor por EP.
Terapia electro-convulsiva	Respuesta variable, mínima, en diferentes reportes de caso <sup>147,148</sup> . No se han realizado estudios grandes que prueben la efectividad de esta medida.	Estimulación transcraneal con corriente directa de las áreas C3 y C4 del área somatosensorial demostraron una disminución del dolor <sup>78</sup> .	No hay estudios que evalúen la efectividad de esta medida en dolor por EP.
Quirúrgico	Un estudio de 24 pacientes con DCPI sometidos a hipofisectomía reportó una mejoría de los síntomas en 17 (71%), sin embargo, la mayoría tuvieron recaídas a los 6 meses y para el final del estudio sólo 5 (21%) se mantuvieron controlados y 10 (42%) tuvieron complicaciones del procedimiento <sup>149</sup> .	La radiocirugía con gamma-knife ha demostrado su efectividad como tratamiento de neuralgia del trigémino por EM <sup>150,151</sup> .	Palidotomía: para el control de la distonía y dolor, con reducción de alguno, o ambos síntomas en un 32-63% <sup>121</sup> efectiva a 6 semanas y 1 año en un estudio con 21 pacientes <sup>122</sup> .
Rehabilitación	No hay estudios que evalúen la efectividad de algún tipo de rehabilitación física para aliviar el DCPI.	No hay estudios que evalúen la efectividad de algún tipo de rehabilitación física para aliviar el EM.	Un estudio aleatorizado, controlado con 90 pacientes, demostró, a los 6 meses, una reducción en dolor de tipo musculoesquelético <sup>124</sup> .
Misceláneos	La estimulación calórica vestibular, acupuntura, apipuntura y estimulación eléctrica transcutánea de nervios han demostrado alivio leve en estudios pequeños <sup>152,153</sup> .	La compresión con balón retrogasseriano percutáneo ha demostrado disminuir el dolor en neuralgia del trigémino, y ser efectivo que la radiocirugía <sup>151</sup> .	La estimulación de médula espinal ha demostrado ser segura <sup>17</sup> y eficaz para el tratamiento en estudios de caso <sup>154</sup> .

En este último estudio se demostró que el tratamiento con lamotrigina disminuyó la intensidad del dolor, la duración, la alodinia y disestesia; además fue bien tolerado sin muchos eventos adversos<sup>36</sup>.

La gabapentina ha demostrado ser efectiva en dolor neuropático en general, pero no hay mucha evidencia en pacientes con DCPI<sup>38</sup>. Sólo hay un estudio de 219 pacientes, donde no hubo disminución del dolor estadísticamente significativa entre el grupo de placebo y grupo de gabapentina; pero sí se encontró mejoría en otros parámetros de calidad de vida, como el sueño, ansiedad y la valoración global de cambio<sup>39</sup>.

### Opioides

Aunque se ha demostrado la efectividad de los opioides para el dolor neuropático, en el DCPI no está clara su efectividad<sup>40</sup>. Un estudio demostró que la infusión intravenosa de morfina fue parcialmente eficaz al disminuir el dolor, reduciendo la alodinia<sup>41</sup>. La naloxona no ha mostrado ningún beneficio<sup>42</sup>.

### AINES

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) no han demostrado efectividad para aliviar el dolor neuropático; de hecho, hay pocos ensayos clínicos que comprueben su eficacia<sup>43,44</sup>. En el caso de DCPI, un estudio en un modelo animal de DCPI demostró que la indometacina no era útil para disminuir la alodinia causada por una oclusión carotídea bilateral, sugiriendo su ineficacia para el tratamiento en DCPI<sup>45</sup>.

### Anestésicos

Los anestésicos locales como la lidocaína, que bloquean los canales de sodio, han demostrado ser efectivos para disminuir el dolor y las anomalías sensitivas que lo acompañan. En un estudio aleatorizado doble ciego controlado con placebo la lidocaína disminuyó el dolor y algunas anomalías sensitivas en el 69% de pacientes

con DCPI. La desventaja es que la administración de lidocaína tiene que ser intravenosa. Los efectos adversos fueron relativamente bien tolerados<sup>46</sup>.

### Otros tratamientos

La ketamina, antagonista del receptor NMDA, ha demostrado tener cierta efectividad en pacientes con dolor neuropático crónico, pero sus efectos adversos son muy frecuentes y mal tolerados<sup>51</sup>. Existe un reporte de caso en el que la ketamina disminuyó el dolor, la alodinia e hiperalgesia en una mujer de 68 años con DCPI refractario a tratamiento convencional<sup>47</sup>.

## Esclerosis múltiple

### Fisiopatología y manifestaciones clínicas

El dolor es un síntoma común en esclerosis múltiple (EM). Se ha reportado que hasta el 75% de los pacientes con dolor de diferentes tipos<sup>58</sup>. Aunque, es difícil distinguir entre los diferentes tipos de dolor que se observan en los pacientes con EM, se cree que el dolor de origen central es causa de aproximadamente 50% de los síndromes dolorosos en estos pacientes. Algunos estudios han encontrado prevalencias más bajas en pacientes con EM. Un estudio realizado en Suecia encontró que el 27.5% de un grupo de 100 pacientes tenía o había tenido síntomas de dolor central. Otro estudio encontró una prevalencia del 38%<sup>59</sup>. Al igual que en DCPI la localización más común del dolor central en EM es en las extremidades inferiores<sup>60,61,27</sup>. La mayoría de los pacientes tienen anomalías sensitivas que acompañan al dolor, muy similar a los pacientes con DCPI. La anomalía sensitiva más común es la disminución de la sensibilidad al frío<sup>62</sup>. En cuanto a la localización de las lesiones, Osterberg, et. al.,<sup>61</sup> notaron que, de 64 pacientes con EM y dolor central, un tercio mostraban hiperintensidades en las regiones del tálamo lateral y medial en la resonancia magnética, así como la médula torácica y cervical.

Recientemente ha habido cierto avance en el estudio de los mecanismos implicados en la fisiopatología del dolor central en EM. Previamente los estudios no hacían distinción entre diferentes síndromes de dolor central, asumiendo que la fisiopatología era la misma en dolor central post ictus, o por EM, o cualquier otra lesión del sistema nervioso. Aunque es comúnmente aceptado que todos estos síndromes comparten una vía fisiopatológica común, es posible que cada síndrome tenga mecanismos únicos y característicos para la génesis del dolor central. Más aún, estos mecanismos pueden ser la razón de que algunos tratamientos sean útiles en DCPI mientras que no sean útiles en otras etiologías. En EM específicamente, los mecanismos implicados en dolor central han sido estudiados en modelos animales de EM con encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE). Algunos de estos mecanismos son la pérdida de oligodendrocitos, la infiltración de células T, la activación de microglía/macrófagos y astrocitos antes de la desmielinización y que provocan disfunción de neuronas sensitivas<sup>63,64</sup>. También se han implicado alteraciones en el sistema glutamatérgico<sup>65</sup> y exceso en el número y actividad de los canales de sodio dependientes de voltaje en la membrana neuronal<sup>66</sup>. Además se ha descrito una sensibilización central causada por hiperexcitabilidad del sistema nervioso caracterizada por una alteración en el sistema de inhibición endógena del dolor y una hiperactividad de la facilitación endógena del dolor<sup>67</sup>.

### Tratamiento farmacológico

La amitriptilina es la primera línea de tratamiento por tradición al igual que en DCPI, sin embargo, no hay estudios grandes que demuestren su eficacia<sup>68</sup>. A diferencia, la duloxetina a una dosis de 60mg demostró cierta efectividad<sup>69</sup>. Un estudio con 25 pacientes tratados con gabapentina, demostró un alivio del dolor excelente a moderado con una dosis de 900mg o superior en el 68% de los que toleraron el tratamiento<sup>70</sup>.

El levetiracetam fue evaluado en un estudio ciego único con 20 pacientes con EM y dolor central, 12 fueron tratados con dosis máxima (3g/d) y tuvieron una reducción del dolor superior al grupo con placebo.

Además, se han estudiado la pregabalina, morfina y baclofeno intratecal en estudios pequeños, obteniendo beneficios marginales<sup>71-74</sup>.

Dentro de la misma línea, varios cannabinoides fueron propuestos como tratamiento para el dolor neuropático en la EM, sin embargo; el único aceptado en Europa, Nueva Zelanda y Canadá es nabiximol, mostrando resultados positivos en algunos ensayos clínicos para control del dolor neuropático y espasticidad, se cree que el mecanismo es a través de modulación de la actividad sináptica por el receptor de cannabinoides tipo 1; así como, por efectos antiinflamatorios que aún no están completamente dilucidados<sup>75</sup>.

### Tratamiento no farmacológico

Los tratamientos no farmacológicos invasivos o no invasivos no se han estudiado para el manejo de dolor central, pero se han estudiado para el tratamiento de neuralgia del trigémino; el único estudio que evaluó alguna medida para dolor central fue realizado por Isagulyan, et. al.<sup>76</sup> en 2015; utilizaron la estimulación de corteza motora en 20 pacientes con dolor crónico de origen central por diferentes causas, entre ellas EM, y demostró una efectividad del 95% (19/20).

La estimulación cerebral profunda y la estimulación transcraneal con corriente directa han demostrado ser útiles para el control de dolor facial por neuralgia del trigémino secundario a EM<sup>77,78</sup>. La estimulación magnética transcraneal repetitiva ha demostrado ser eficaz para disminuir otros síntomas de EM<sup>79</sup>, aunque no hay estudios que demuestren su efectividad para control del dolor. En pacientes sanos, esta medida ha demostrado tener un efecto analgésico<sup>80</sup>.

## Enfermedad de Parkinson (EP)

### Fisiopatología y manifestaciones clínicas

El dolor es el síntoma no-motor (SNM) más común en la enfermedad de Parkinson, con una prevalencia que varía desde 40%<sup>81</sup> hasta mayor al 60%<sup>82</sup>. Ford clasificó el dolor en diferentes grupos dependiendo de sus características, como son: musculoesquelético, radicular, central y distónico<sup>83</sup>. El dolor central ocurre en 4 a 10% de los pacientes<sup>84</sup> y fue descrito clásicamente como un dolor continuo, que no respeta el territorio de ningún nervio o dermatoma, y de característica punzante, ardoroso o lancinante<sup>85</sup>. Puede estar acompañado de parestesias y puede ocurrir en cualquier parte del cuerpo como boca<sup>86</sup>, genitales, vagina, recto<sup>87</sup>, abdomen<sup>88</sup>, pero en forma más frecuente en las extremidades<sup>85</sup>.

Aunque la fisiopatología del dolor en la EP sigue dilucidándose, hay importantes avances en los últimos años. Diversos estudios demuestran una disminución en el umbral al dolor, en especial cuando aparecen los síntomas "off" y los niveles de dopamina son bajos<sup>89-92</sup>. En 2016 Felice VD, et. al.<sup>93</sup> demostraron que cambios en la microbiota de los pacientes con EP pueden afectar los SNM, entre ellos el dolor, posiblemente por cambios en el eje SNC-Vísceras.

Dado que la EP es una enfermedad degenerativa multifocal, el procesamiento del dolor puede estar alterado en múltiples niveles, incluyendo la vía canónica del dolor, descrita previamente, y centros superiores de procesamiento y regulación. El principal causante del dolor parece ser una disminución de dopamina en centros cruciales reguladores del dolor, dependientes de dopamina, como núcleos basales<sup>94</sup> y el sistema dopaminérgico nigroestriado<sup>95</sup>. La presencia de neurodegeneración y cuerpos de Lewy se ha documentado en varias regiones como núcleo magno del rafe y gigantocelular reticular, locus

caeruleus, núcleos bulbares del rafe, sustancia gris peri-acueductal y los núcleos parabraquial y lateral del tálamo<sup>95-100</sup>.

### Tratamiento farmacológico

Dado que el dolor es más frecuente durante los periodos "off" de la enfermedad, se recomienda que la primera línea de tratamiento sea optimizar los niveles de levodopa u otros agonistas dopaminérgicos<sup>101</sup>. La eficacia de esta medida ha sido demostrada en otros SNM<sup>102</sup>. Como no existe consenso de la mejor opción de tratamiento dopaminérgico (levodopa o agonista dopaminérgico), se recomienda seguir las guías de tratamiento de los síntomas motores, empezando con agonistas de dopamina en pacientes menores a 65 años y con levodopa en pacientes mayores a 65 años<sup>103</sup>, sin embargo; un estudio controlado, doble ciego y con placebo demostró que el pramiprexol no es superior al placebo para reducir el puntaje en la escala visual análoga del dolor<sup>104</sup>.

Por otro lado, el estudio RECOVER (*Randomized Evaluation of the 24-h Coverage: Efficacy of Rotigotine*) sugiere que la rotigotina es superior al placebo para control del dolor<sup>105</sup>; aunque no se sabe si el beneficio se dio por disminución del dolor per se o por una mejoría en los síntomas motores<sup>106</sup>.

No hay evidencia que soporte el uso de analgésicos sistémicos para controlar el dolor en la EP. Si la optimización de dopamina como primera línea de tratamiento resulta insuficiente, se recomienda el tratamiento con acetaminofén para todos los tipos de dolor en EP a excepción del dolor central, recomendación basada en la experiencia adquirida en pacientes con otras enfermedades crónicas<sup>107</sup>. En caso de ser insuficiente el tratamiento con acetaminofén se puede optar por algún narcótico como tramadol u oxicodona; sin embargo, es importante tener en cuenta sus efectos psicotrópicos y la posibilidad de adicción<sup>108</sup>.

El uso de gabapentina o pregabalina no ha sido estudiado en dolor por EP, aunque ha demostrado su efectividad en dolor radicular<sup>106</sup>. La duloxetina ha sido probada en estudios menores demostrando efectividad hasta en 65% de los pacientes<sup>109</sup>. Se recomienda su uso principalmente en dolor central, siendo la segunda línea de tratamiento, después de los dopaminérgicos<sup>106</sup>.

El uso de tratamiento tópico puede ser útil en pacientes con dolor, en especial si es de origen músculo-esquelético. Este enfoque es de particular relevancia en pacientes que no respondieron al tratamiento dopaminérgico y con poca respuesta o baja tolerancia al tratamiento analgésico sistémico<sup>106</sup>. La toxina botulínica ha demostrado disminuir la distonía y problemas posturales en pacientes con EP, con el subsecuente alivio del dolor<sup>110-112</sup>; inclusive estudios recientes indican que la toxina botulínica parece tener un efecto analgésico per se, aliviando el dolor no solamente a través de la corrección de problemas posturales<sup>113</sup>.

### Tratamiento no farmacológico

La estimulación cerebral profunda es una técnica utilizada tradicionalmente para tratar los síntomas motores, hubo estudios en los cuales se realizaba estimulación del globo pálido interno<sup>115</sup> o núcleo subtalámico<sup>116</sup> demostrando la eficacia de esta medida para controlar el dolor, siendo la opción más estudiada y controlando hasta en un 87% los síntomas de los pacientes<sup>116</sup>.

La estimulación de médula espinal aún no está bien estudiada en el control de dolor en EP, sin embargo; se ha demostrado que es segura<sup>117</sup> y eficaz en estudios de caso<sup>118</sup>. Así mismo, la estimulación de corteza motora ha sido reportada en casos anecdóticos como medida para controlar el dolor<sup>119,120</sup>, sin evidencia de mejor nivel que compruebe su efectividad.

La palidotomía es un procedimiento utilizado para el control de la distonía y dolor, con reducción de alguno, o ambos síntomas de 32 a 63%<sup>121</sup> y que además prueba ser efectiva a largo plazo, con reducción del dolor a las 6 semanas y 1 año en un estudio con 21 pacientes<sup>122</sup>.

La rehabilitación con ejercicio físico como medida se ha evaluado en dos estudios, sin embargo; en ninguno de los dos el dolor fue la variable primaria a medir. El primero, un estudio no controlado grupo-único, evaluó los efectos de esta medida a 12 semanas en 20 pacientes, y si bien hubo una mejora mínima en el dolor, esta no resultó ser estadísticamente significativa<sup>123</sup>. El segundo fue aleatorizado, controlado con 90 pacientes, a los 6 meses demostró una reducción del dolor de tipo musculoesquelético<sup>124</sup>.

### Conclusión

El dolor central las patologías mencionadas es causado por una alteración en los mecanismos de regulación de la vía del dolor en diferentes niveles, desde la vía clásica en la médula espinal hasta centros superiores como núcleos basales y tálamo. La localización del dolor puede ser muy variable, dependiendo de la zona específica que se haya lesionado, sin embargo; los miembros torácicos y pélvicos suelen ser más comúnmente afectados. No existen guías ni consenso internacional para el manejo del dolor causado por estas patologías, y hay pocos estudios contundentes que indican cuál es la mejor línea de acción, no obstante; hay ciertas recomendaciones de fármacos de primera línea que se pueden utilizar en cada caso. Cada vez existen más tratamientos no farmacológicos como opciones alternas para su tratamiento. Es relevante tratarlo por la gran discapacidad que puede causar, y en cada caso se debe individualizar y ofrecer opciones terapéuticas diferentes a los

pacientes. La relevancia de este trabajo radica en que realiza una comparación de las opciones terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas en causas frecuentes de dolor central, para poder

tomar una decisión individualizada, en caso de presentarse un paciente con estas características; así como entender la fisiopatología de cada una de las entidades descritas en esta revisión.

## Bibliografía

1. Watson JC, Sandroni P. Central Neuropathic Pain Syndromes. *Mayo Clin Proc* 2016;91(3):372-85.
2. International Association for the Study of Pain. IASP taxonomy. Recovered December 11th, 2017 from <https://www.iasp-pain.org/Taxonomy#Centralneropathicpain>, last updated November 8th, 2017.
3. Widerström-Noga E, Loeser JD, Jensen TS; et. al. AAPT Diagnostic criteria for central neuropathic pain. *J Pain* 2017; 18(12):1417-26.
4. Almeida TF, Roizenblatt S, Tufik S. Afferent pain pathways: a neuroanatomical review. *Brain Res* 2004;1000:40e56.
5. Millan MJ. The induction of pain: an integrative review. *Prog Neurobiol* 1999;57:1e164.
6. Scherder E, Wolters E, Polman C, Sergeant J, Swaab D. Pain in Parkinson's disease and multiple sclerosis: its relation to the medial and lateral pain systems. *Neurosci Biobehav Rev* 2005;29:1047e56.
7. Wall PD, Melzack R. *Textbook of pain*. Sixth edition. Churchill London: Livingstone; 1994
8. Willis WD, Westlund KN. Neuroanatomy of the pain system and of the pathways that modulate pain. *J Clin Neurophysiol* 1997;14:2e31.
9. Head H, Holmes G. Researches into sensory disturbances from cerebral lesions. *Brain* 1911;34:102-254.
10. Kim DS, Jung SJ, Nam TS, Jeon YH, Lee DR, Lee JS, et. al. Transplantation of GABAergic neurons from ESCs attenuates tactile hypersensitivity following spinal cord injury. *Stem Cells* 2010;28:2099-108.
11. Klit H, Finnerup NB, Jensen TS. Central post-stroke pain: clinical characteristics, pathophysiology and management. *Lancet Neurol* 2009;8(9):857-68.
12. Krause T, Brunecker P, Pittl S, Taskin B, Laubisch D, Winter B, et. al. Thalamic sensory strokes with and without pain: differences in lesion patterns in the ventral posterior thalamus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83(8):776-84.
13. Kumar G, Soni CR. Central post-stroke pain: current evidence. *J Neurol Sci* 2009; 15;284(1-2):10-7.
14. Vestergaard K, Nielsen J, Andersen G, Ingeman-Nielsen M, Arendt-Nielsen L, Jensen TS. Sensory abnormalities in consecutive, unselected patients with central post-stroke pain. *Pain* 1995;61(2):177-86.
15. Boivie J. Central pain. En: McMahon SB, Koltzenburg M, editors. *Wall and Melzack's Textbook of Pain*. London: Elsevier 2006;1057-74.
16. Siniscalchi A, Gallelli L, De Sarro G, Malferrari G, Santangelo E. Antiepileptic drugs for central post-stroke pain management. *Pharmacol Res* 2012;65(2):171-5.
17. Dejerine J, Roussy G. Le syndrome thalamique. *Rev Neurol* 1906;12:521-32.
18. Kumar B, Kalita J, Kumar G, Misra UK. Central poststroke pain: review of pathophysiology and treatment. *Anesth Analg* 2009; 108(5):1645-57.
19. Kawahara N, Sato K, Muraki M, Tanaka K, Kaneko M, Uemura K. CT classification of small thalamic hemorrhages and their clinical implications. *Neurology* 1986; 36(2):165-72.
20. Kumral E, Kocaer T, Ertübey NO, Kumral K. Thalamic hemorrhage. A prospective study of 100 patients. *Stroke* 1995;26(6):964-70.
21. Mori S, Sadoshima S, Ibayashi S, Fujishima M, Lino K. Impact of thalamic hematoma on six-month mortality and motor and cognitive functional outcome. *Stroke* 1995;26(4):620-6
22. Chung CS, Caplan LR, Han W, Pessin MS, Lee KH, Kim JM. Thalamic haemorrhage. *Brain* 1996; 119(6):1873-86.

23. Leijon G, Boivie J. Central post-stroke pain-a controlled trial of amitriptyline and carbamazepine. *Pain* 1989;36:27-36.
24. Andersen G, Vestergaard K, Ingeman-Nielsen M, Jensen TS. Incidence of central post-stroke pain. *Pain* 1995;61(2):187-93.
25. Bowsher D, Leijon G, Thuomas KA. Central poststroke pain: correlation of MRI with clinical pain characteristics and sensory abnormalities. *Neurol* 1998;51(5):1352-8.
26. Widar M, Samuelsson L, Karlsson-Tivenius S, Ahlström G. Long-term pain conditions after a stroke. *J Rehabil Med* 2002;34(4):165-70.
27. Kim JS. Central post-stroke pain or paresthesia in lenticulocapsular hemorrhages. *Neurol* 2003;61(5):679-82.
28. Oh H, Seo W. A Comprehensive review of central post-stroke pain. *Pain Manag Nurs* 2015;16(5):804-18.
29. Hansen AP, Marcussen NS, Klit H, Andersen G, Finnerup NB, Jensen TS. Pain following stroke: a prospective study. *Eur J Pain* 2012;16(8):1128-36.
30. Lampl C1, Yazdi K, Röper C. Amitriptyline in the prophylaxis of central poststroke pain. Preliminary results of 39 patients in a placebo-controlled, long-term study. *Stroke* 2002;33(12):3030-2.
31. Frese A, Husstedt IW, Ringelstein EB, Evers S. Pharmacologic treatment of central post-stroke pain. *Clin J Pain*. 2006;22(3):252-60.
32. Bowsher D. Central post-stroke (thalamic syndrome) and other central pains; *American Journal of Hospice and Palliative Care* 1999; 59:16e4
33. Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB, Jensen TS. Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2005;96(6):399-409.
34. Shimodozono M, Kawahira K, Kamishita T, Ogata A, Tohgo S, Tanaka N. Reduction of central poststroke pain with the selective serotonin reuptake inhibitor fluvoxamine. *Int J Neurosci* 2002; 112(10):1173-81.
35. Vranken JH, Hollmann MW, Van der Vegt MH, Kruis MR, Heesen M, Vos K, et al. Duloxetine in patients with central neuropathic pain caused by spinal cord injury or stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2011; 152(2):267-73.
36. Vestergaard K, Andersen G, Gottrup H, Kristensen BT, Jensen TS. Lamotrigine for central poststroke pain: a randomized controlled trial. *Neurology* 2001; 56(2):184-90.
37. Nicholson BD. Evaluation and treatment of central pain syndromes. *Neurol* 2004;62(5 Suppl 2):S30-6.
38. Kim J. Pharmacological management of central post-stroke pain: a practical guide. *CNS Drugs* 2014;28(9):787-97.
39. Kim J, Bashford G, Murphy TK, Martin A, Dror V, Cheung R. Safety and efficacy of pregabalin in patients with central post-stroke pain. *Pain* 2011;152(5):1018-23.
40. Rowbotham MC, Twilling L, Davies PS, Reisner L, Taylor K, Mohr D. Oral opioid therapy for chronic peripheral and central neuropathic pain. *N Engl J Med* 2003;348(13):1223-32.
41. Attal N, Guirimand F, Brasseur L, Gaude V, Chauvin M, Bouhassira D. Effects of IV morphine in central pain: a randomized placebo-controlled study. *Neurol* 2002;58(4):554-63.
42. Bainton T, Fox M, Bowsher D, Wells C. A double-blind trial of naloxone in central post-stroke pain. *Pain* 1992;48(2):159-62.
43. Vo T, Rice A, Dworkin H. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for neuropathic pain: How do we explain continued widespread use?. *Pain* 2009; 143(3): 169-71.
44. Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain* 2010;150(3):573-81.
45. Matsuura W, Harada S, Tokuyama S. Effects of adjuvant analgesics on cerebral ischemia-induced mechanical allodynia. *Biol Pharm Bull* 2016;39(5):856-62.
46. Attal N, Gaudé V, Brasseur L, Dupuy M, Guirimand F, Parker F, et. al. Intravenous lidocaine in central pain: a double-blind, placebo-controlled, psychophysical study. *Neurol* 2000;54(3):564-74.
47. Fisher K, Hagen NA. Analgesic effect of oral ketamine in chronic neuropathic pain of spinal origin: a case report. *J Pain Symptom Manage* 1999;18(1):61-6.

48. Vick PG, Lamer TJ. Treatment of central post-stroke pain with oral ketamine. *Pain* 2001; 92(1-2):311-3.
49. Nauta HJ, Hewitt E, Westlund KN, Willis Jr WD. Surgical interruption of a midline dorsal column visceral pain pathway. Case report and review of the literature. *J Neurosurg* 1997; 86(3):538-42.
50. Hirshberg RM, Al-Chaer ED, Lawand NB, Westlund KN, Willis WD. Is there a pathway in the posterior funiculus that signals visceral pain?. *Pain* 1996; 67(2-3):291-305.
51. Triggs WJ, Beric A. Dysaesthesiae induced by physiological and electrical activation of posterior column afferents after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57(9):1077-80.
52. Peyron R, Garcia-Larrea L, Gregoire MC, Costes N, Convers P, Lavenne F, et. al. Haemodynamic brain responses to acute pain in humans: sensory and attentional networks. *Brain* 1999; 122(9):1765-80.
53. Lenz FA, Kwan HC, Martin R, Tasker R, Richardson RT, Dostrovsky JO. Characteristics of somatotopic organization and spontaneous neuronal activity in the region of the thalamic principal sensory nucleus in patients with spinal cord transection. *J Neurophysiol* 1994; 72(4):1570-87.
54. Peyron R, Garcia-Larrea L, Deiber MP, Cinotti L, Convers P, Sindou M, et. al. Electrical stimulation of precentral cortical area in the treatment of central pain: electrophysiological and PET study. *Pain* 1995;62(3):275-86.
55. Wiesenfeld-Hallin Z, Aldskogius H, Grant G, Hao JX, Hokfelt T, Xu XJ. Central inhibitory dysfunctions: mechanisms and clinical implications. *Behav Brain Sci* 1997; 20(3):420-5 discussion 35-513.
56. Seo W, Oh H. Comparisons of acute physiological parameters influencing outcome in patients with traumatic brain injury and hemorrhagic stroke. *Worldviews Evid Based Nurs* 2009; 6(1):36-43.
57. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et. al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurol* 2008; 70:1630-35.
58. Solaro C, Trabucco E, Messmer, Uccelli M. Pain and multiple sclerosis: pathophysiology and treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013; 13(1):320.
59. Svendsen KB, Jensen TS, Hansen HJ, Bach FW. Sensory function and quality of life in patients with multiple sclerosis and pain. *Pain* 2005; 114(3):473-81.
60. Rog DJ, Nurmikko TJ, Friede T, Young CA. Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. *Neurol* 2005; 65(6):812-9.
61. Osterberg A, Boivie J, Thuomas KA. Central pain in multiple sclerosis--prevalence and clinical characteristics. *Eur J Pain* 2005; 9(5):531-42.
62. O'Connor AB, Schwid SR, Herrmann DN, Markman JD, Dworkin RH. Pain associated with multiple sclerosis: systematic review and proposed classification. *Pain* 2008; 137(1):96-111.
63. Thorburn KC, Paylor JW, Webber CA, Winship IR, Kerr BJ. Facial hypersensitivity and trigeminal pathology in mice with experimental autoimmune encephalomyelitis. *Pain* 2016; 157(3):627-42.
64. Frezel N, Sohet F, Daneman R, Basbaum AI, Braz JM. Peripheral and central neuronal ATF3 precedes CD4+ T-cell infiltration in EAE. *Exp Neurol* 2016; 283(A): 224-234.
65. Olechowski CJ, Truong JJ, Kerr BJ. Neuropathic pain behaviours in a chronic-relapsing model of experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE). *Pain* 2009; 141(1-2):156-64.
66. Max M, Hagen NA. Do changes in brain sodium channels cause central pain?. *Neurol* 2000; 54(3).
67. Collin SM, Nijs J, Meeus M, et. al. Endogenous pain facilitation rather than inhibition differs between people with chronic fatigue Syndrome, Multiple Sclerosis, and controls: an observational study. *Pain Physician* 2017; 20(4):E489-E497.
68. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;( 4):CD005454.
69. Brown TR, Slee A. A randomized placebo-controlled trial of duloxetine for central pain in multiple sclerosis. *Int J MS Care* 2015;17(2):83-9.
70. Houtchens MK, Richert JR, Sami A. Open label gabapentin treatment for pain in multiple sclerosis. *Mult Scler* 1997;3(4): 250-3.
71. Solaro C, Boemker M, Tanganelli P. Pregabalin for treating paroxysmal symptoms in multiple sclerosis: a pilot study. *J Neurol* 2009;256(10):1773-4.

72. Kaiman S, Österberg A, Sörensen J, Boivie J, Bertler A. Morphine responsiveness in a group of well-defined multiple sclerosis patients: a study with IV morphine. *Euro J Pain* 2002; 6(1).
73. Herman RM, D'Luzansky SC, Ippolito R. Intrathecal baclofen suppresses central pain in patients with spinal lesions. A pilot study. *Clin J Pain* 1992; 8(4):338-45.
74. Sadiq SA, Poopatana CA. Intrathecal baclofen and morphine in multiple sclerosis patients with severe pain and spasticity. *J Neurol* 2007; 254(10):1464-5.
75. Chiurchiù V, van der Stelt M, Centonze D, et. al. The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation in multiple sclerosis: clues for other neuroinflammatory diseases. *Prog Neurobiol* 2018; 160:82-100.
76. Isagulyan ED, Tomskey AA, Dekopov AV, Salova EM, Troshina EM, Dorokhov EV, et. al. Results of motor cortex stimulation in the treatment of chronic pain syndromes. *Zh Vopr Neirokhir Im N N Burdenko* 2015; 79(6):46-60
77. Cordella R, Franzini A, La Mantia L, Marras C, Erbetta A, Broggi G. Hypothalamic stimulation for trigeminal neuralgia in multiple sclerosis patients: efficacy on the paroxysmal ophthalmic pain. *Mult Scler* 2009; 15(11):1322-8
78. Mori F, Codecà C, Kusayanagi H, Monteleone F, Buttari F, Fiore S, et. al. Effects of anodal transcranial direct current stimulation on chronic neuropathic pain in patients with multiple sclerosis. *J Pain* 2010; 11(5):436-42.
79. Koch G, Mori F, Marconi B, Codecà C, Pecchioli C, Salerno S, et. al. Changes in intracortical circuits of the human motor cortex following theta burst stimulation of the lateral cerebellum. *Clin Neurophysiol* 2008; 119(11):2559-69.
80. Lefaucheur JP, André-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, et. al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol* 2014; 125(11):2150-206.
81. Fil R, Cano-de-la-Cuerda E, Munoz-Hellin L, Vela M, Ramiro-Gonzalez C, Fernandez-de-Las- Peñas. Pain in Parkinson disease: a review of the literature, Parkinsonism and related disorders 2013; 1(19):285-94; discussion 285.
82. Nègre-Pagès L, Regragui W, Bouhassira D, Grandjean H, Rascol O, DoPaMiP Study Group. Chronic pain in Parkinson's disease: the cross-sectional French DoPaMiP survey. *Mov Disord* 2008; 23:1361e9.
83. Ford B. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 1:598e10.
84. Wasner G, Deuschl G. Pains in Parkinson disease-many syndromes under one umbrella. *Nature Rev Neurol* 2012; 8(5): 284-94.
85. Snider SR, Fahn S, Isgreen WP, Cote LJ. Primary sensory symptoms in parkinsonism. *Neurol* 1976; 26:423e9.
86. Clifford TJ, Warsi MJ, Burnett CA. Burning mouth in Parkinson' disease sufferers. *Gerodontology* 1998; 15:73e8.
87. Ford B, Louis ED, Greene P, Fahn S. Oral and genital pain syndromes in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1996; 11:421e6.
88. Kulakowska A, Pogorzelski R, Borowik H, Drozdowski W. Wearing off phenomenon presenting with features of paroxysmal abdominal pain. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2002; 37(5):197-202, 2003.
89. Zambito S, Tinazzi M, Vitaliani R, Recchia S, Fabris F, Marchini C, et. al. Spontaneous pain, pain threshold, and pain tolerance in Parkinson's disease *J Neurol* 2011; 258(4):627-33
90. Brefel-Courbon C, Payoux P, Thalamas C, Ory F, Quelven I, Chollet F, et. al. Effect of levodopa on pain threshold in Parkinson's disease: a clinical and positron emission tomography study. *Mov Disord* 2005; 20:1557-63.
91. Djaldetti R, Shifrin A, Rogowski Z, et. al. Quantitative measurement of pain sensation in patients with Parkinson's disease. *Neurol* 2004; 62(12):2171-75.
92. Urakami K, Takahashi K, Matsushima E, Sano K, Nishikawa S, Takao T. The threshold of pain and neurotransmitter's change on pain in Parkinson's disease. *Jpn J Psychiat Neurol* 1990; 44:589-93.
93. Felice VD, Quigley EM, Sullivan AM, O'Keeffe GW, O'Mahony. Microbiota-gut-brain signalling in Parkinson's disease: Implications for non-motor symptoms. *Parkinsonism Relat Disord* 2016; 27:1-8.
94. Chudler EH, Dong WK. The role of the basal ganglia in nociception and pain. *Pain* 1995; 60:3e38.
95. Kuraishi Y, Fukui K, Shiomi H, Akaike A, Takagi H. Microinjection of opioids into the nucleus reticularis gigantocellularis of the rat: analgesia and increase in the normetanephrine level in the spinal cord. *Biochem Pharmacol* 1978; 27:2756e8.

96. Gebhart GF. Descending modulation of pain. *Neurosci Biobehav Rev* 2004; 27:729e37.
97. Voisin DL, Guy N, Chalus M, Dallel R. Nociceptive stimulation activates locus coeruleus neurons projecting to the somatosensory thalamus in the rat. *J Physiol* 2005; 566:929e37.
98. Pertovaara A. Noradrenergic pain modulation. *Prog Neurobiol* 2006; 80:53e83
99. Benarroch EE. Descending monoaminergic pain modulation: bidirectional control and clinical relevance. *Neurol* 2008;71:217e21.
100. Clark FM, Proudfit HK. Projections of neurons in the ventromedial medulla to pontine catecholamine cell groups involved in the modulation of nociception. *Brain Res* 1991;540:105e15.
101. Cury RG, Galhardoni R, Fonoff ET, et. al. Sensory abnormalities and pain in Parkinson disease and its modulation by treatment of motor symptoms. *Eur J Pain* 2016;20(2):151-65.
102. Ha AD, Jankovic J. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012; 27(4):485-91.
103. Holloway RG1, Shoulson I, Fahn S, Kieburtz K, Lang A, et. al. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a 4-year randomized controlled trial. *Arch Neurol* 2004; 61(7):1044-53.
104. Barone P, Poewe W, Albrecht S, et. al. Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010;9:573-80.
105. Kassubek J, Chaudhuri KR, Zesiewicz T, et. al. Rotigotine transdermal system and evaluation of pain inpatients with Parkinson's disease: a post hoc analysis of the RECOVER study. *BMC Neurol* 2014;14-42.
106. Geroin C, Gandolfi M, Bruno V, Smania N, Tinazzi M. Integrated approach for pain management in Parkinson disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2016;16:28.
107. Perez-Lloret S, Rey MV, Dellapina E, Pellaprat J, Brefel-Courbon C, Rascol O. Emerging analgesic drugs for Parkinson's disease. *Expert Opin Emerg Drugs* 2012;17:157-71.
108. Ghoche R. The conceptual framework of palliative care applied to advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18:S2-5.
109. Djaldetti R, Yust-Katz S, Kolianov V, Melamed E, Dabby R. The effect of duloxetine on primary pain symptoms in Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol* 2007; 30:201-5.
110. Bonanni L, Thomas A, Varanese S, Scorrano V, Onofrj M. Botulinum toxin treatment of lateral axial dystonia in Parkinsonism. *Mov Disord* 2007; 22:2097-103.
111. Cordivari C, Misra VP, Catania S, Lees AJ. Treatment of dystonic clenched fist with botulinum toxin. *Mov Disord* 2001;16:907-13.
112. Tassorelli C, De Icco R, Alfonsi E, et. al. Botulinum toxin type A potentiates the effect of neuromotor rehabilitation of Pisa syndrome in Parkinson disease: a placebo controlled study. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20:1140-4
113. Sim WS. Application of botulinum toxin in pain management. *Korean J Pain* 2011;24:1-6.
114. Loher TJ, Burgunder JM, Weber S, Sommerhalder R, Krauss JK. Effect of chronic pallidal deep brain stimulation on off period dystonia and sensory symptoms in advanced Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:395-9.
115. Deep-Brain Stimulation for Parkinson's disease study group. Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2001;345:956-63.
116. Kim HJ, Paek SH, Kim JY. Chronic subthalamic deep brain stimulation improves pain in Parkinson disease. *J Neurol* 2008; 255:1889-94
117. Oakley JC, Prager JP. Spinal cord stimulation: mechanisms of action. *Spine* 2002;27:2574-83.
118. Fénelon G, Goujon C, Gurruchaga JM. Spinal cord stimulation for chronic pain improved motor function in a patient with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18:213-4.
119. Cioni B. Motor cortex stimulation for Parkinson's disease. *Acta Neurochir Suppl* 2007;97(2):233-8.
120. Arle JE, Shils JL. Motor cortex stimulation for pain and movement disorders. *Neurotherapeutics* 2008; 5(1)37-49.
121. Laitinen LV, Bergenheim AT, Hariz MI. Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurosurg* 1992; 76:53-61.
122. Honey CR, Stoessl AJ, Tsui JK, Schulzer M, Calne DB. Unilateral Pallidotomy for reduction of parkinsonian pain. *J Neurosurg* 1999; 91:198-201

123. De Rodrigues PF, Teixeira-Salmela LF, de Coelho MF, de Rocha BP, Cardoso F. Impact of an exercise program on physical, emotional, and social aspects of quality of life of individuals with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; 21:1073-7.
124. Reuter I, Mehnert S, Leone P, Kaps M, Oechsner M, Engelhardt M. Effects of a flexibility and relaxation programme, walking, and nordic walking on Parkinson's disease. *J Aging Res* 2011; ID 232473
125. Connolly BS, Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. *JAMA* 2014; 311:1670.
126. Indaco A, Carrieri PB. Amitriptyline in the treatment of headache in patients with Parkinson's disease: a double-blind placebo-controlled study. *Neurol* 1988; 38(11):1720-2.
127. Jensen ST. Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence *European Journal of Pain* 2002; Suppl. A(6):61-68.
128. Miyasaki JM, Martin W, Suchowersky O, et. al. Practice parameter: initiation of treatment for Parkinson's disease: an evidence-based review: report of the quality standards subcommittee of the american academy of Neurology. *Neurol* 2002; 58:11.
129. Trenkwalder C, Martinez-Martin P, Rascol O, et. al. Prolonged release oxycodone/naloxone (OXN PR) is associated with treatment benefits in patients with severe Parkinson's disease (PD)- related pain: Results from a randomised, controlled trial. *Mov Disord* 2015;30:335.
130. Breuer B, Pappagallo M, Knotkova H. A randomized double-blind, placebo-controlled two period crossover pilot trial of lamotrigine in patients with central pain due to multiple sclerosis. *Clin Ther* 2007; 29: 2022-30.
131. McCleane G. Lamotrigine can reduce neurogenic pain associated with multiple sclerosis. *Clin J Pain* 1998; 14 (3): 269-70.
132. Rossi S, Mataluni G, Codeca C. Effects of levetiracetam on chronic pain in multiple sclerosis: results of a randomized placebo-controlled study. *Eur J Neurol* 2009;16:360-6.
133. Solaro C, Bricchetto G, Battaglia MA, et. al. Antiepileptic medications in multiple sclerosis: adverse effects in a three year follow-up study. *Neurol Sci* 2005; 25(6):307-10.
134. Solaro C, Messmer UM. Pharmacological management of pain in patients with Multiple Sclerosis. *Drugs* 2010;70(10):1245-54.
135. Jungehulsing GJ, Israel H, Safar N, Taskin B, Nolte CH, Brunecker P, Wernecke KD, Villringer A. Levetiracetam in patients with central neuropathic post-stroke pain-a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Neurol* 2013; 20(2):331-7.
136. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Lunn MP. Levetiracetam for neuropathic pain in adults. *Cochrane database Syst Rev* 2014; (7):CD010943.
137. Zajicek J, Fox P, Sanders H Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003 Nov 8;362(9395):1517-26.
138. Owen SL, Green AL, Nandi DD; Deep brain stimulation for neuropathic pain. *Acta Neurochir Suppl* 2007;97(2):111-6.
139. Alves RV, Asfora WT. Deep brain stimulation for ejerine-Roussy syndrome: case report. *Minim Invasive Neurosurg* 2011; 54(4):183-6.
140. Mallory GW, Abulseoud O, Hwang SC; The nucleus accumbens as a potential target for central poststroke pain. *Mayo Clin Proc*. 2012; 87(10):1025-31.
141. Nguyen JP, Nizard J, Keravel Y. Invasive brain stimulation for the treatment of neuropathic pain. *Nat Rev Neurol*. 2011 20; 7(12):699-709
142. Nizard J, Raoul S, Nguyen JP. Invasive stimulation therapies for the treatment of refractory pain. *Discov Med* 2012; 14(77):237-46.
143. Herregodts P, Stadnik T, De Ridder F, et. al. Cortical stimulation for central neuropathic pain: 3-D surface MRI for easy determination of the motor cortex. *Acta Neurochir Suppl* 1995; 64:132-5.
144. Fagundes-Pereyra WJ, Teixeira MJ, Reyns N, et. al. Motor cortex electric stimulation for the treatment of neuropathic pain. *Arq Neuropsiquiatr* 2010; 68(6):923-9.
145. Lazorthes Y, Sol JC, Fowo S, et. al. Motor cortex stimulation for neuropathic pain. *Acta Neurochir Suppl* 2007; 97(2):37-44.

146. Cruccu G1, Aziz TZ, Garcia-Larrea L, et. al. EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *Eur J Neurol*. 2007;14(9):952-70.
147. Fukui S, Shigemori S, Nosaka S. Central pain associated with low thalamic blood flow treated by electroconvulsive therapy. *J Anesth* 2002;16(3):255-7.
148. Fukui S, Shigemori S, Yoshimura A, et. al. Chronic pain with beneficial response to electroconvulsive therapy and regional cerebral blood flow changes assessed by single photon emission computed tomography. *Reg Anesth Pain Med* 2002; 27(2):211-3.
149. Hayashi M, Chernov MF, Taira T, et. al. Outcome after pituitary radiosurgery for thalamic pain syndrome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69(3):852-7.
150. Conti A, Pontoriero A, Iatì G, et. al. Frameless stereotactic radiosurgery for treatment of Multiple Sclerosis-Related Trigeminal Neuralgia. *World Neurosurg* 2017;103:702-12.
151. Alvarez-Pinzon AM, Wolf AL, Swedberg HN, et. al. Comparison of percutaneous Retrogasserian Balloon Compression and Gamma Knife Radiosurgery for the treatment of trigeminal neuralgia in Multiple Sclerosis. *World Neurosurg* 2017; 97:590-4.
152. Ramachandran VS, McGeoch PD, Williams L, et al. Rapid relief of thalamic pain syndrome induced by vestibular caloric stimulation. *Neurocase*. 2007; 13(3):185-8.
153. McGeoch PD, Williams LE, Lee RR, et. al. Behavioural evidence for vestibular stimulation as a treatment for central post-stroke pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79(11):1298-301.
154. Fénelon G, Goujon C, Gurruchaga JM, et. al. Spinal cord stimulation for chronic pain improved motor function in a patient with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2012 ;18(2):213-4.

---

Artículo sin conflicto de interés

---

© Archivos de Neurociencias