



**Artículo Aceptado para su pre-publicación / Article Accepted for pre-publication**

**Título / Title:**

Fenotipos y diagnóstico en dolor neuropático / Phenotypes and diagnosis in neuropathic pain

**Autores / Authors:**

Eduardo Marchevsky, Santiago Guaycochea, Mariana Bendersky, Susana González

DOI: [10.20986/mpj.2021.1008/2021](https://doi.org/10.20986/mpj.2021.1008/2021)

**Instrucciones de citación para el artículo / Citation instructions for the article:**

Marchevsky Eduardo, Guaycochea Santiago, Bendersky Mariana, González Susana. Fenotipos y diagnóstico en dolor neuropático / Phenotypes and diagnosis in neuropathic pain. MPJ 2021. doi: 10.20986/mpj.2021.1008/2021.



Este es un archivo PDF de un manuscrito inédito que ha sido aceptado para su publicación en la *Revista de la Sociedad Española Multidisciplinar del Dolor*. Como un servicio a nuestros clientes estamos proporcionando esta primera versión del manuscrito en estado de prepublicación. El manuscrito será sometido a la corrección de estilo final, composición y revisión de la prueba resultante antes de que se publique en su forma final. Tenga en cuenta que durante el proceso de producción se pueden dar errores, lo que podría afectar el contenido final. El copyright y todos los derechos legales que se aplican al artículo pertenecen a la *Revista de la Sociedad Española Multidisciplinar del Dolor*.

## FENOTIPOS Y DIAGNÓSTICO EN DOLOR NEUROPÁTICO

### Phenotypes and diagnosis in neuropathic pain

**Eduardo Marchevsky<sup>1</sup>, Santiago Guaycochea<sup>2</sup>, Mariana Bendersky<sup>3</sup>, Susana González<sup>4</sup>**

*<sup>1</sup>Facultad de Medicina, Universidad Nacional de La Plata. Coordinador del Grupo de Interés Especial en Dolor Neuropático de la AAED. Buenos Aires, Argentina.*

*<sup>2</sup>Coordinador de Medicina del Dolor Sanatorio Otamendi, Sanatorio Finochietto y Maternidad Suizo Argentina. Director del Centro de Medicina del Dolor Pain Care Center. Buenos Aires, Argentina. <sup>3</sup>Profesora Adjunta de Anatomía y Neurología,*

*Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires. Neurofisióloga del Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina. <sup>4</sup>Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires. Laboratorio de Nocicepción y Dolor Neuropático IBYME-CONICET. Buenos Aires, Argentina*

### **CORRESPONDENCIA:**

marchevsky.eduardo@gmail.com

Recibido 10 / Febrero / 2021

Aceptado: 27 / Febrero / 2021

### **RESUMEN**

**Introducción:** Aunque todos los cuadros clínicos de dolor neuropático periférico tienen un común denominador como característica, es decir, el daño o enfermedad del sistema nervioso somatosensorial, debemos estimar que las etiologías subyacentes y la patogénesis de estos daños pueden ser distintas y, además, los patrones de los signos sensoriales y los síntomas que se desarrollan después de la neuropatía varían entre diferentes etiologías e incluso entre pacientes individuales con neuropatías de la misma etiología.

**Objetivos:** Sintetizar y divulgar los estudios realizados por el Dr. Jan Vollert y sus equipos en pacientes con dolor neuropático periférico, empleando pruebas cuantitativas sensoriales o *Quantitative Sensory Testing* (QST), con la finalidad de clasificar pacientes en subgrupos (fenotipado), mejorando el diseño de ensayos clínicos y las futuras estrategias terapéuticas.

**Material y métodos:** Las fuentes utilizadas para la revisión de artículos fueron la revista *Pain*, entre los años 2015 y 2018 (ambos inclusive), y la base de datos PubMed.

**Resultados:** Se pudieron sintetizar los resultados que relacionan los síntomas con posibles subgrupos de pacientes y la evolución de dicha investigación.

**Conclusión:** Se ha presentado un algoritmo factible de usarse para estratificación de pacientes que padecen dolor secundario en neuropatía periférica, o para ensayos clínicos que puedan indicar en el futuro estrategias de tratamiento más efectivos. No obstante, el desafío será desarrollar con mayor cantidad de estudios un algoritmo que asigne en forma más precisa los pacientes a los grupos descritos en esta revisión.

**Palabras clave:** Pruebas sensoriales cuantitativas, fenotipo sensorial, red alemana de investigación sobre dolor neuropático, polineuropatía, lesión de nervio periférico.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Although all the clinical pictures of peripheral neuropathic pain have a common denominator as a characteristic, that is; damage or disease of the somatosensory nervous system, we must estimate that the underlying etiologies and pathogenesis of these damages may be different and also the patterns of sensory signs and symptoms that develop after neuropathy vary between different etiologies and even between individual patients with neuropathies of the same etiology.

**Objectives:** To synthesize and disseminate the studies carried out by Dr. Jan Vollert and his teams in patients with peripheral neuropathic pain using quantitative sensory tests or Quantitative Sensory Testing (QST), in order to classify patients into subgroups (phenotyping), improving the design of clinical trials and future therapeutic strategies.

**Material and methods:** The source used to review articles included the Pain Journal between 2015 and 2018 inclusive and the PubMed database.

**Results:** It was possible to synthesize the results that relate the symptoms with possible subgroups of patients and the evolution of that said research.

**Conclusion:** A feasible algorithm to be used for stratification of patients suffering from secondary pain in peripheral neuropathic disease or in clinical trials has been presented that may indicate more effective treatment strategies in the future. However, the challenge will be to develop with more studies an algorithm that more precisely allocates patients to the groups described in this review.

**Keywords:** Quantitative sensory tests, sensory phenotype, German neuropathic pain research network, polyneuropathy, peripheral nerve injury.

## INTRODUCCIÓN

En la Asociación Argentina para el Estudio del Dolor (AAED), capítulo de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP), estamos comprometidos en la divulgación de todos los avances científicos para el diagnóstico y el tratamiento del dolor. Con esta orientación, el Grupo de Interés Especial en Dolor Neuropático de la AAED ha realizado una revisión basado en las investigaciones y publicaciones del Dr. Jan Vollert, investigador del Departamento de Cirugía y Cáncer de la Facultad de Medicina del Imperial College London, Inglaterra, quien recibió por dichas publicaciones el premio Ronald Dubner Research (RDR), otorgado por la IASP, respecto a la utilización del Quantitative Sensory Testing (QST) en el diagnóstico del dolor neuropático periférico.

Según la definición de la IASP, el dolor neuropático se desarrolla como resultado de una lesión o enfermedad que afecta el sistema nervioso somatosensorial (1).

Se entiende por dicho sistema el conjunto de redes neuronales del SNC que recibe, procesa y asocia todos los estímulos aferentes que provienen de las terminaciones sensoriales del individuo, incluyendo el equilibrio, la postura y el movimiento en el espacio tiempo.

A pesar de los avances en la comprensión de la compleja neurobiología del dolor, el manejo farmacológico de estos síndromes sigue siendo insuficiente, y varios medicamentos prometedores han fallado incluso en el último estadio de desarrollo, atribuido en varias ocasiones a una inadecuada clasificación de los criterios de inclusión al no contemplarse los fenotipos de dolor (2,3).

En la práctica actual se suele administrar un determinado tratamiento a una amplia gama de pacientes con una misma causa etiológica. Se presume así que serían similares a un paciente “medio” con el objetivo de lograr una convergencia única de efecto del tratamiento. Sin embargo, desde el abordaje terapéutico por etiología, los tratamientos de primera línea son beneficiosos en menos del 50 % de los pacientes, como así también la baja tasa de respuesta en ensayos clínicos (4-6).

Consecuentemente, en la actualidad se considera inapropiado e insuficiente el enfoque de agrupar las expresiones del componente neuropático del dolor según las etiologías de las patologías causantes, existiendo trabajos de investigación que señalan la necesidad de predecir cuáles van a ser pacientes respondedores al tratamiento, tanto para la práctica clínica como para el diseño de ensayos clínicos (3,7).

Aunque todos los cuadros clínicos de dolor neuropático tienen un común denominador como característica, es decir, daño o enfermedad del sistema nervioso somatosensorial, debemos estimar que las etiologías subyacentes y la patogénesis de estos daños pueden ser distintas y, además, los patrones de los signos sensoriales y los síntomas que se desarrollan después de la neuropatía varían entre diferentes etiologías e incluso entre pacientes individuales con neuropatías de la misma etiología (8).

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Para esta revisión se tomaron las publicaciones que fueron motivo de la premiación RDR realizadas por Jan Vollert y sus equipos publicadas en la revista *Pain* entre 2015 y 2018, ambas inclusive (9-13), y la bibliografía asociada con estos trabajos que respaldan los conceptos de dichas publicaciones, consultando la base de datos PubMed.

Dichas investigaciones se centran en la aplicación de modelos estadísticos y computacionales en la investigación del dolor, principalmente con las pruebas cuantitativas sensoriales (QST) en pacientes que sufren dolor neuropático periférico.

## **BREVE HISTORIA**

Desde hace tiempo se busca alguna estrategia de diagnóstico para el dolor neuropático que permita agrupar las expresiones sintomáticas y los signos sensoriales, de tal modo que conduzca a una vertiente de tratamiento basado en mecanismos con la finalidad de que este sea más efectivo en sus resultados (14). Por ello, hace más de 20 años se propuso la estrategia de una clasificación basada en el mecanismo fisiopatológico, es decir, agrupar el componente neuropático del paciente según el mecanismo de generación de dolor y no exclusivamente por su etiología.

Esta hipótesis ha sido propuesta en principio por Max (15), quien sostenía que el desarrollo de los tratamientos basados en mecanismos requeriría 3 esfuerzos de investigación coordinados:

1. Estudios preclínicos sobre mecanismos de dolor y objetivos de drogas.
2. El desarrollo de clasificaciones de pacientes que se correspondan a mecanismos subyacentes del dolor.
3. Ensayos clínicos diseñados para examinar qué subgrupos de pacientes responden mejor a tratamientos específicos.

Posteriormente, Fields (16), von Hehn (17) y Baumgartner (18) identificaron dos subtipos principales de pacientes según el daño de las fibras nerviosas: pacientes con “nociceptores irritables” y pacientes con “desaferentación”. Este último grupo, caracterizado por la interrupción de impulsos aferentes secundarios a daño de la vía nerviosa, fue dividido a su vez en pacientes con y sin alodinia mecánica o dinámica.

Ya en el año 2003, el Dr. Jensen fue categórico en su artículo publicado en la revista *Pain*: “se ha propuesto una estrategia completamente diferente en la que se diferencia el dolor sobre la base de los mecanismos subyacentes, enfatizando la justificación de un enfoque de tratamiento dirigido a mecanismos más que a enfermedades”, y agrega

en las conclusiones: “esto se podrá efectuar una vez que se concrete el contenido de un examen consensuado” (19).

Este concepto mencionado puede articularse a través de la estratificación de cuadros clínicos que tienen como objetivo conseguir subgrupos de pacientes cuya utilidad redundaría en términos de una mayor certeza en los diagnósticos, pronósticos y/o tratamientos. Últimamente contamos con las herramientas necesarias para la identificación de subgrupos de pacientes a partir de los protocolos usados para el fenotipado de la población afectada por un determinado síndrome (20).

Es necesario advertir que, ante la complejidad de los cuadros clínicos, puede existir dificultad para poder clasificar inequívocamente a algunos pacientes en un subgrupo determinado, y que por consiguiente será el juicio clínico del médico el que prime para clasificar al paciente en el fenotipo más relevante para su pronóstico y tratamiento.

## **DEFINICIÓN**

Definimos fenotipo como “el conjunto de características observables mostradas por un organismo”. Si bien algunas consideraciones de fenotipo son objetivas e incluyen la evaluación de los datos genéticos (por ejemplo la variante genética funcional SCN9A relacionada a alteración de canales de sodio), los trabajos que mencionaremos se abocan preponderantemente a fenotipos conformados por el estudio de síntomas informados por el paciente (por ejemplo factores psicosociales, características de síntomas, patrones de sueño) o respuestas a la provocación estandarizada de estímulos somatosensoriales calibrados con precisión (por ejemplo prueba sensorial cuantitativa QST) (21,22).

En la actualidad los fenotipos son utilizados ya en diferentes especialidades. Por ejemplo en el área cardiovascular (23), en neumonología (24), en medicina del sueño (25), etc.

En medicina del dolor, el concepto de fenotipo aplicado al dolor neuropático ha resultado en la agrupación de diferentes tipos de pacientes con importancia pronóstica y terapéutica (26).

“Fenotipo sensorial” o “perfil sensorial” o “perfil somatosensorial individual” son denominaciones que encontraremos en diferentes publicaciones, y es una terminología que alude a los mecanismos de generación de dolor neuropático que se reflejan en los signos y síntomas sensoriales que expresa el paciente en forma individual.

Por ende, los nuevos conceptos sugieren la estratificación del paciente de acuerdo con sus mecanismos de dolor expresados en su perfil sensorial. Ello potenciaría la mejora en el diseño de ensayos clínicos, con el objetivo de conducir a un enfoque de tratamiento estratificado y, en última instancia, a un tratamiento personalizado” (26,27).

Baron (9), basado en el trabajo de Campbell (28), describe como “perfil somatosensorial individual” el mosaico de hiperalgesia, alodinia y pérdida sensorial, que refleja los mecanismos fisiopatológicos que afectan a fibras nerviosas dañadas y sobrevivientes, cuya consecuencia más frecuente es la presencia de fibras nerviosas aferentes con bloqueo de conducción, generación de impulsos ectópicos, sensibilización periférica y sensibilización central.

## INVESTIGACIONES

Para continuar en esta dirección de la investigación y desarrollar fenotipados confiables, los autores en que basamos esta revisión articularon diferentes etapas con resultados concretos respecto a una clasificación diferente del dolor neuropático para su tratamiento. El enfoque de la investigación implica determinar si hay grupos de pacientes que tienen una mayor probabilidad de respuesta (o mejor tolerabilidad) cuando se administra un tratamiento específico (29,30).

Este desarrollo se fue dando en diferentes pasos:

- En 2015 fueron publicados los resultados de la evaluación del uso de QST y su grado de confiabilidad, utilizando el protocolo dollee DFNS (red de investigación alemana sobre dolor neuropático) (10).
- Luego, en el 2016, se evaluaron pruebas de QST de acuerdo con el protocolo de la DFNS en comparación con otros trabajos de países europeos (11). Se llegó a la

conclusión de que el QST, tanto en sujetos sanos como en pacientes con dolor neuropático periférico, era en gran medida homogéneo dentro de los centros europeos, siendo este un requisito previo esencial para realizar estudios multicéntricos basados en QST (11).

- En 2017, la Agencia Europea de Medicamentos (European Medicines Agency-EMA), a través de su comité de medicamentos para uso humano recomendó: a) la estratificación de fenotipos sensoriales en pacientes para ensayos sobre dolor neuropático; b) la determinación de fenotipos sensoriales elegibles de pacientes para ensayos sobre dolor neuropático; y c) la incorporación del nuevo calificador en la actualización de la guía para el desarrollo clínico de nuevos tratamientos para el dolor (31).

En base a ello en el año 2017 se comienza un estudio estadístico cuyo objetivo principal fue identificar subgrupos en una gran muestra de pacientes con dolor neuropático periférico. Como resultado, fueron identificados 3 subgrupos o perfiles de paciente con dolor que podrían estar relacionados con los mecanismos fisiopatológicos y, por ende, con potencial utilidad para el diseño de ensayos clínicos que permitieran enriquecer la población de estudio en búsqueda de respondedores al tratamiento (9).

Desde entonces diversos estudios publicados en la revista Pain (9,12,13) sugirieron razones para considerar estos tres fenotipos fundamentales, a saber: 1) pérdida de la sensibilidad, 2) hiperalgesia térmica, 3) hiperalgesia mecánica (Figura 1).

Como se aclaró previamente, no todos los pacientes reunieron criterios para poder clasificarlos de manera inequívoca en uno de los subgrupos, y siempre será el criterio clínico del médico el que clasificará al paciente en el fenotipo más relevante para su pronóstico. En esta dirección, el examen clínico clasificará al paciente independientemente de la patología de base. Por ende, deberíamos poder identificar por los signos y síntomas del paciente a qué subgrupo pertenece y orientarnos al mejor tratamiento posible.

El interés en la *fenotipificación predictiva* implica avanzar en el objetivo de adaptar tratamientos personalizados, donde en un futuro los pacientes estén fenotipados de

manera integral (además de ser diagnosticados en su patología de base), y el profesional se maneje de acuerdo con algoritmos que coincidan con los perfiles de pacientes para la combinación óptima de tratamientos, como paso intermedio a un fenotipo más “profundo” (22).

Los nuevos conceptos sugieren entonces la estratificación del paciente de acuerdo con sus mecanismos de dolor.

El desafío es identificar cuáles son las características fenotípicas medibles en los pacientes, y que estas sean lo mejor predictivas posibles en los resultados del tratamiento analgésico, como así también tener las herramientas de medición que sean más adecuadas para evaluar estas características.

Un denominador común en este tipo de análisis ha sido la utilización del test QST como un recurso confiable de medición, pues es una herramienta psicofísica que evalúa la percepción sensorial evocada en respuesta a un definido estímulo sensorial (32).

El objetivo de los trabajos publicados por IASP entre 2017 y 2018 respecto de este tema, fue la intención de proveer a la comunidad científica y médica de un algoritmo basado en trabajos previos, en la clasificación de fenotipos sensoriales y en una estratificación que permita realizar: a) ensayos clínicos y b) eficientes para pacientes en la clínica.

## **MATERIAL Y MÉTODO PRESENTADO EN LOS TRABAJOS PUBLICADOS POR JAN VOLLERT Y SUS EQUIPOS**

Se realizaron análisis de conglomerados para identificar y validar de forma cruzada 3 subgrupos de pacientes con dolor neuropático periférico. Se asignaron los pacientes a cada uno de los 3 fenotipos nombrados.

El trabajo fue basado en los pacientes reclutados por los consorcios de DFNS (10 centros de la Red Alemana de Investigación en Dolor Neuropático), IMI (Innovative Medicines Initiative, consorcio farmacéutico europeo), Europain (grupo académico que trabaja en la investigación del dolor de Alemania, Dinamarca, Reino Unido y España), Neuropain (Grupo de expertos en dolor neuropático patrocinado por Pfizer Ltd) y Pain in Neuropathy Study PiNS (estudio observacional transversal multicéntrico).

El protocolo estandarizado QST desarrollado y validado por la DFNS contiene 13 parámetros de la función sensorial (32,33).

Estos son:

- Umbral de detección de frío.
- Umbral de detección de calor.
- Sensación de calor paradójico (estímulo alternante frío-calor).
- Umbral de dolor por frío.
- Umbral de dolor por calor.
- Umbrales de detección mecánica para tacto y vibración.
- Sensibilidad mecánica al dolor.
- Umbral de dolor mecánico incluyendo pinchazo.
- Umbral de dolor por presión intensa.
- Estímulo-respuesta para la sensibilidad del pinchazo.
- Alodinia mecánica dinámica.
- Suma de dolor a estímulos repetitivos de pinchazos.
- Negativo para todos los parámetros (pérdida de función).

Se eligieron 4 patologías que habitualmente desarrollan componente neuropático, a saber: *polineuropatía diabética, lesión nerviosa periférica, radiculopatías y neuralgia post-herpética*, proporcionando las frecuencias de fenotipos y sugiriendo los tamaños de muestra mínimos para ensayos de fenotipo estratificado.

Si bien la neuralgia del trigémino idiopática figura junto a las patologías antes mencionadas en el ICD 11 de la nueva clasificación de la International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD) (34), no fue incorporada en estas investigaciones dentro del grupo de lesión de nervio periférico por tener un origen poco claro y distante de lo que es una neuropatía periférica clásica.

Esta selección permitió aplicar métodos de segmentación estadística. De esta manera se exploró el patrón intrínseco de los perfiles sensoriales en un amplio espectro representante de pacientes con dolor neuropático periférico.

Se utilizó un protocolo estandarizado, utilizando como herramienta el QST en pacientes con dolor neuropático periférico de las diferentes etiologías antes descritas

con los siguientes objetivos:

1. Describir y analizar patrones típicos de signos sensoriales en más de 900 pacientes, con una cohorte de validación de más de 200 pacientes.
2. Subagrupar a los pacientes sobre la base de perfiles sensoriales característicos.
3. Establecer un principio de organización del dolor neuropático basado en el perfil sensorial.
4. Replicar los resultados en una segunda cohorte independiente de más de 200 pacientes.

Las pruebas QST evalúan la función sensorial de las fibras A-beta mielinizadas y fibras C y A delta no mielinizadas, tanto para la pérdida de función (por ejemplo la hipoestesia) como para el aumento de la función (por ejemplo la hiperalgesia o la alodinia) y sumación temporal alterada (33).

El dolor neuropático periférico es inducido por lesión parcial de la vía nerviosa. Esto puede exacerbar, como dijimos anteriormente, 2 tipos de nociceptores candidatos a producir dolor: nociceptores dañados y nociceptores sobrevivientes sin daño en su estructura básica. Estos últimos pueden ser periféricamente sensibilizados por procesos inflamatorios relacionados con la denervación y la reinervación, siendo fuente de hiperalgesia. Los nociceptores dañados son los responsables de la pérdida de sensibilidad por denervación, pero posiblemente también por el dolor continuo debido a actividad ectópica que surge en su periferia o en neuronas de segundo orden con denervación.

Ambos tipos de nociceptores, a su vez, pueden llevar a la sensibilización de las vías nerviosas causando hiperalgesia y/o alodinia. Así tenemos 4 mecanismos posibles de dolor neuropático periférico: denervación, actividad ectópica, sensibilización periférica y sensibilización central. Si bien la actividad ectópica se relaciona con el dolor espontáneo, los otros 3 mecanismos se relacionan con la percepción alterada del dolor evocado, y por ende registrados por el QST<sup>(13)</sup>.

Estos perfiles coinciden con los perfiles generados a partir de modelos sustitutos humanos con mecanismos bien descritos, por lo que existe evidencia de que estos fenotipos están vinculados a mecanismos de neuropatía o dolor neuropático<sup>(13)</sup>.

## RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS PUBLICADOS

Los estudios mencionados confirmaron 3 diferentes fenotipos predominantes, que principalmente se caracterizan por:

- 1) Pérdida sensorial mecánica y alteración térmica, denominado posteriormente *“pérdida sensorial” e identificado en estos trabajos con color azul.*

Alrededor del 52 % de los pacientes con polineuropatías quedaron comprendidos en esta categoría, que indica una degeneración y muerte de casi todas las clases de fibra.

El perfil sensorial es similar al de una compresión o bloqueo de nervio.

La sensación de calor paradójico fue más frecuente (43 %), lo que sugiere que este es un signo sensorial positivo, posiblemente relacionado con un proceso de desinhibición central. Es posible que represente la denominada hipoestesia dolorosa. El dolor espontáneo podría deberse a potenciales de acción ectópicos generados en sitios proximales de nociceptores lesionados, por ejemplo, en el ganglio anexo a la raíz dorsal. Puede haber denervación y pérdida de función de fibras nerviosas. Son mejores respondedores a opiáceos. Algunos pacientes diabéticos respondieron mejor a la duloxetina.

- 2) Función sensorial de pequeñas fibras conservadas, asociada con hiperalgesia por calor o frío y alodinia mecánica dinámica leve, denominada posteriormente *“hiperalgesia térmica”, identificado en estos trabajos con color rojo.* El 33 % del total de los pacientes de todas las patologías elegidas mantenían las funciones conservadas a pesar de constatarse daño de fibras nerviosas, lo cual indica que el dolor neuropático periférico puede estar asociado con una efectiva regeneración axonal y con nociceptores sensibilizados. Este subgrupo podría estar relacionado a casos de *“nociceptor irritable”* descrito por otros autores.

Los nociceptores sensibilizados están generalmente asociados con la sobreexpresión de canales y con receptores que conducen a descarga espontánea y a un umbral de activación reducido para calor, frío y estímulos mecánicos. Los nociceptores sobrevivientes pueden ser responsables del dolor

continuo por hiperactividad continua.

Puede provocar sensibilización central en el asta dorsal de la médula espinal, de modo que los estímulos táctiles transportados en fibras A se vuelven capaces de activar neuronas nociceptivas C, dando lugar a hiperalgesia y /o alodinia (12).

No obstante, la hiperalgesia se dio solo en el 20 % de los casosm lo cual demuestra que la unidad de nociceptor periférico no siempre induce la sensibilización central. Este grupo responde mejor a la carbamazepina.

- 3) Pérdida de sensación térmica. Este grupo se caracterizó por una pérdida de la función de la fibra pequeña al frío-calor en combinación con la hiperalgesia por presión y alodinia mecánica dinámica. Referida posteriormente como *“hiperalgesia mecánica”*, es representada en estos trabajos con color amarillo. Este subgrupo se asocia en el 47 % de los casos a neuralgia postherpética y predomina el tipo de dolor quemante. Probablemente este subgrupo es equivalente y descrito por otros autores como *“hiperalgesia neurogénica”* o *“sensibilización central”*, es más respondedor a la pregabalina, lidocaína tópica o intravenosa y lamotrigina.

El fenotipo más común en la polineuropatía diabética fue la pérdida sensorial (83 %) en color azul, seguida de hiperalgesia mecánica (75 %) en color amarillo e hiperalgesia térmica (34 %) en color rojo (Figura 2).

Como se advertirá, *un mismo paciente puede asignarse a más de un fenotipo*. Será la decisión del médico tomar todos los elementos recopilados en la anamnesis, cuestionarios de cribado, examen clínico, etc., quien decidirá en qué subgrupo será óptimo clasificar al paciente para su tratamiento más efectivo.

## **LIMITACIONES Y CONCLUSIÓN**

Los autores expresan que la validez de los perfiles mecanicistas fue demostrada por la precisión de la asignación aproximadamente del 80 %.

Los modelos en estos análisis no cubren explícitamente a los sistemas endógenos moduladores del dolor, ni a la actividad ectópica. Además, pueden existir pequeñas

diferencias en criterios de inclusión entre los consorcios. El corto plazo de seguimiento es otra limitación, pues algunos pacientes podrían cambiar de grupo con tiempos más prolongados. Por ende, no está claro qué tan estables son estos fenotipos y deberán tomarse como una orientación para sugerir posibles medicamentos que deberían priorizarse para determinados pacientes.

El desafío será desarrollar un algoritmo que asigne en forma más precisa los pacientes a los grupos descritos en este estudio.

En resumen, se ha presentado un algoritmo que puede usarse para estratificación de pacientes que padecen dolor secundario en neuropatía periférica o en ensayos clínicos que puedan indicar en el futuro estrategias de tratamiento más efectivos. Aunque los 3 fenotipos están presentes en la polineuropatía diabética, lesión del nervio periférico y neuralgia posherpética, las frecuencias difieren, lo que debería afectar el número de pacientes seleccionados para ensayos clínicos (27).

Indudablemente, en los últimos años los problemas relacionados con el diseño, los resultados y los informes sobre dicho tema han contribuido a esta necesidad de cambio, pero la implementación de este enfoque debe ser accesible para la mayoría de los médicos, y por lo tanto depende de la comunidad de investigación avanzar el concepto de una terapia del dolor basada en los mecanismos, necesitándose de tiempo y costo-eficiente, así como herramientas de estratificación efectivas y fáciles de estandarizar (7).

Si bien en la actualidad la mayoría de las unidades de dolor carecen de estos instrumentos de precisión, nos parece importante estar informados sobre los avances a nivel mundial en lo que respecta al diagnóstico del dolor neuropático, y confiar que en un futuro no muy lejano podamos replicar estas investigaciones en un trabajo multicéntrico en nuestro país.

## **CONFLICTO DE INTERESES**

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008;70(18):1630-5. DOI: 10.1212/01.wnl.0000282763.29778.59.  
Attal N, Bouhassira D, Baron R, Dostrovsky J, Dworkin RH, Finnerup N, et al. Assessing symptom profiles in neuropathic pain clinical trials: can it improve outcome? *Eur J Pain*. 2011;15(5):441-3. DOI: 10.1016/j.ejpain.2011.03.005  
Freeman R, Baron R, Bouhassira D, Cabrera J, Emir B. Sensory profiles of patients with neuropathic pain based on the neuropathic pain symptoms and signs. *Pain*. 2014;155(2):367-76. DOI: 10.1016/j.pain.2013.10.023.  
Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;14(2):162-73. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70251-0.  
Dworkin RH, Turk DC, Peirce-Sandner S, Baron R, Bellamy N, Burke LB, et al. Research design considerations for confirmatory chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain*. 2010;149(2):177-93. DOI: 10.1016/j.pain.2010.02.018.  
Kalliomäki J, Miller F, Kågedal M, Karlsten R. Early phase drug development for treatment of chronic pain—Options for clinical trial and program design. *Contemp Clin Trials*. 2012;33(4):689-99. DOI: 10.1016/j.cct.2012.02.013.  
Finnerup NB, Haroutounian S, Baron R, Dworkin RH, Gilron I, Haanpaa M, et al. Neuropathic pain clinical trials: factors associated with decreases in estimated drug efficacy. *Pain*. 2018;159(11):2339. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001340.  
Maier C, Baron R, Tölle TR, Binder A, Birbaumer N, Birklein F, et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): somatosensory abnormalities in 1236 patients with different neuropathic pain syndromes. *Pain*. 2010;150(3):439-50. DOI: 10.1016/j.pain.2010.05.002.  
Baron R, Maier C, Attal N, Binder A, Bouhassira D, Cruccu G, et al. Peripheral

neuropathic pain: a mechanism-related organizing principle based on sensory profiles. *Pain*. 2017;158(2):261-72. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000753.

Vollert J, Mainka T, Baron R, Enax-Krumova EK, Hüllemann P, Maier C, et al. Quality assurance for Quantitative Sensory Testing laboratories: development and validation of an automated evaluation tool for the analysis of declared healthy samples. *Pain*. 2015;156(12):2423-30. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000300.

Vollert J, Attal N, Baron R, Freynhagen R, Haanpää M, Hansson P, et al. Quantitative sensory testing using DFNS protocol in Europe: an evaluation of heterogeneity across multiple centers in patients with peripheral neuropathic pain and healthy subjects. *Pain*. 2016;157(3):750-8. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000433.

Vollert J, Maier C, Attal N, Bennett DLH, Bouhassira D, Enax-Krumova EK, et al. Stratifying patients with peripheral neuropathic pain based on sensory profiles: algorithm and sample size recommendations. *Pain*. 2017;158(8):1446-55. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000935.

Vollert J, Magerl W, Baron R, Binder A, Enax-Krumova EK, Geisslinger G, et al. Pathophysiological mechanisms of neuropathic pain: comparison of sensory phenotypes in patients and human surrogate pain models. *Pain*. 2018;159(6):1090-102. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001190.

Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol*. 2010;9(8):807-19. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70143-5.

Max MB. Towards physiologically based treatment of patients with neuropathic pain. *Pain*. 1990;42(2):131-3. DOI: 10.1016/0304-3959(90)91156-D.

Fields HL, Rowbotham M, Baron R. Postherpetic neuralgia: irritable nociceptors and deafferentation. *Neurobiol Dis*. 1998;5(4):209-27. DOI: 10.1006/nbdi.1998.0204.

von Hehn CA, Baron R, Woolf CJ. Deconstructing the neuropathic pain phenotype to reveal neural mechanisms. *Neuron*. 2012;73(4):638-52. DOI: 10.1016/j.neuron.2012.02.008.

Baumgärtner U, Magerl W, Klein T, Hopf HC, Treede R-D. Neurogenic hyperalgesia versus painful hypoalgesia: two distinct mechanisms of neuropathic pain. *Pain*. 2002;96(1-2):141-51. DOI: 10.1016/S0304-3959(01)00438-9.

Jensen TS, Baron R. Translation of symptoms and signs into mechanisms in neuropathic pain. *Pain*. 2003;102(1):1-8. DOI: 10.1016/s0304-3959(03)00006-x.

Themistocleous AC, Crombez G, Baskozos G, Bennett DL. Using stratified medicine to understand, diagnose and treat neuropathic pain. *Pain*. 2018;159(Suppl 1):S31. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001301.

Van Hecke O, Kamerman PR, Attal N, Baron R, Bjornsdottir G, Bennett DLH, et al. Neuropathic pain phenotyping by international consensus (NeuroPPIC) for genetic studies: a NeuPSIG systematic review, Delphi survey, and expert panel recommendations. *Pain*. 2015;156(11):2337. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000335.

Edwards RR, Dworkin RH, Turk DC, Angst MS, Dionne R, Freeman R, et al. Patient phenotyping in clinical trials of chronic pain treatments: IMMPACT recommendations. *Pain*. 2016;157(9):1851. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000602.

van der Leeuw J, Ridker PM, van der Graaf Y, Visseren FLJ. Personalized cardiovascular disease prevention by applying individualized prediction of treatment effects. *Eur Heart J*. 2014;35(13):837-43. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu004.

Miravittles M, Calle M, Soler-Cataluña JJ. Clinical phenotypes of COPD: identification, definition and implications for guidelines. *Arch Bronconeumol*. 2012;48(3):86-98. DOI: 10.1016/j.arbres.2011.10.007.

Vinik A, Emir B, Parsons B, Cheung R. Prediction of pregabalin-mediated pain response by severity of sleep disturbance in patients with painful diabetic neuropathy and post-herpetic neuralgia. *Pain Med*. 2014;15(4):661-70. DOI: 10.1111/pme.12310.

Baron R, Förster M, Binder A. Subgrouping of patients with neuropathic pain according to pain-related sensory abnormalities: a first step to a stratified

treatment approach. *Lancet Neurol.* 2012;11(11):999-1005. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70189-8.

Forstenpointner J, Otto J, Baron R. Individualized neuropathic pain therapy based on phenotyping: are we there yet? *Pain.* 2018;159(3):569-75. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001088.

Campbell JN, Meyer RA. Mechanisms of neuropathic pain. *Neuron.* 2006;52(1):77-92. DOI: 10.1016/j.neuron.2006.09.021.

Woolf CJ, Max MB. Mechanism-based pain diagnosis: issues for analgesic drug development. *J Am Soc Anesthesiol.* 2001;95(1):241-9.

Helfert SM, Reimer M, Höper J, Baron R. Individualized pharmacological treatment of neuropathic pain. *Clin Pharmacol Ther.* 2015;97(2):135-42. DOI: 10.1002/cpt.19.

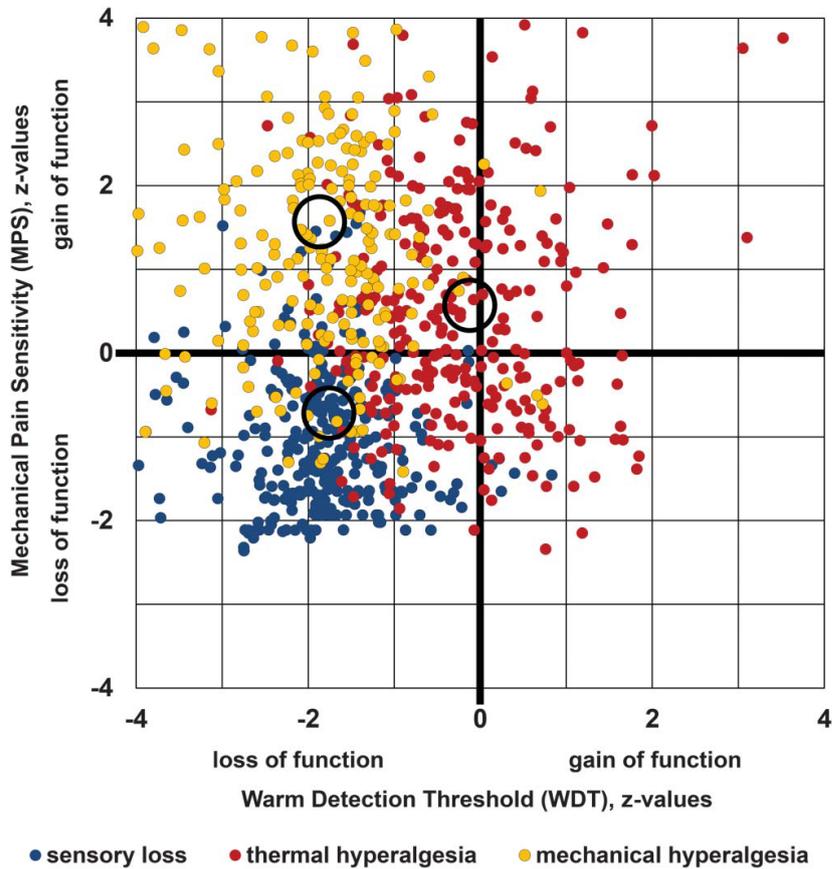
31. European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products intended for the treatment of pain Guideline on the clinical development of medicinal products intended for the treatment of pain Table of contents [Internet]. Vol. 44. 2017. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-intended-treatment-pain-first-version\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-intended-treatment-pain-first-version_en.pdf).

Rolke R, Magerl W, Campbell KA, Schalber C, Caspari S, Birklein F, et al. Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. *Eur J Pain.* 2006;10(1):77-88. DOI: 10.1016/j.ejpain.2005.02.003.

Backonja MM, Attal N, Baron R, Bouhassira D, Drangholt M, Dyck PJ, et al. Value of quantitative sensory testing in neurological and pain disorders: NeuPSIG consensus. *Pain.* 2013;154(9):1807-19. DOI: 10.1016/j.pain.2013.05.047.

Scholz J, Finnerup NB, Attal N, Aziz Q, Baron R, Bennett MI, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. *Pain.* 2019;160(1):53-9. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001365.

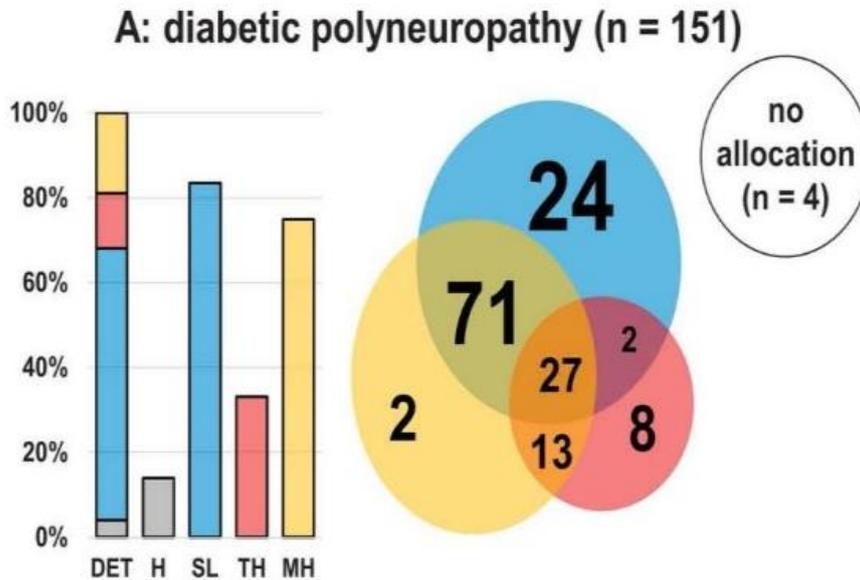
Figura 1. Ilustra la distinción de los 3 subgrupos, diferenciados por color, en un diagrama de dispersión 2-D. Un eje de umbral de detección de calor para evaluar el grado de pérdida de función (eje horizontal) y otro eje que expresa la intensidad de sensibilidad mecánica al dolor (eje vertical).



**Azul:** pérdida sensorial. **Rojo:** hiperalgesia térmica. **Amarillo:** hiperalgesia mecánica.

Esta figura fue extraída de Baron y cols. (9), y se publica con el permiso del Dr. Jan Vollert.

Figura 2. Es un diagrama de Venn, donde los porcentajes no son aditivos. Sus superposiciones pueden asignarse a más de un fenotipo en círculos que no están a escala o puede separar a los pacientes con dolor neuropático de sujetos sanos (sensibilidad: 78 %, especificidad: 94 %). Las barras están a escala.



H: sin síntomas. SL: pérdida sensorial (azul). TH: hiperalgesia térmica (rojo). MH: hiperalgesia mecánica (amarillo). DET: porcentaje total.

Figura parcial extraído de Vollert y cols. (12); se publica con el permiso del Dr. Jan Vollert.