

## REVISIÓN DE LA LITERATURA

# DOLOR NEUROPÁTICO: ASPECTOS FUNDAMENTALES DE PATOGÉNESIS, TERAPIA CON ANTIDEPRESIVOS, RELACIONES ESTRUCTURALES Y NUEVAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS EN DESARROLLO

## NEUROPATHIC PAIN: FUNDAMENTAL ASPECTS IN PATHOGENESIS, ANTIDEPRESSANT THERAPY, STRUCTURE ACTIVITY RELATIONSHIPS AND NEW STRATEGIES CURRENTLY IN RESEARCH

Balmaceda-Meza, Andrea<sup>1</sup>, Salinas-Meza, Adriana<sup>2</sup>, Echeverri-McCandless, Ann<sup>3</sup>, Rojas-Chaves, Sebastián<sup>4</sup> y Sanabria-Castro, Alfredo<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Investigación, Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense de Seguro Social, Merced, San José, Costa Rica. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1712-5673>. Correo: [andrea\\_bm07@hotmail.com](mailto:andrea_bm07@hotmail.com)

<sup>2</sup> Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica, San Pedro de Montes de Oca, San José, Costa Rica. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6341-8557>. Correo: [adrisalinas96@gmail.com](mailto:adrisalinas96@gmail.com)

<sup>3</sup> Unidad de Investigación, Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense de Seguro Social, Merced, San José, Costa Rica. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6846-0183>. Correo: [aecheverri@clinicaviasanjuan.com](mailto:aecheverri@clinicaviasanjuan.com)

<sup>4</sup> Unidad de Investigación, Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense de Seguro Social, Merced, San José, Costa Rica. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1810-3388>. Correo: [drtansebas@gmail.com](mailto:drtansebas@gmail.com)

<sup>5</sup> Unidad de Investigación, Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense de Seguro Social, Merced, San José, Costa Rica y Departamento de Farmacología, Toxicología y Farmacodependencia, Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica, San Pedro de Montes de Oca, San José, Costa Rica. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3977-2046>. Correo: [asccheo@yahoo.com](mailto:asccheo@yahoo.com)

**Resumen:** El dolor neuropático surge de una lesión nerviosa que altera principalmente el sistema somato sensorial. Al producirse un daño en un nervio, se generan descargas continuas de las neuronas nociceptivas que conducen a un estado de hiperexcitabilidad el cual se constata por un incremento de la actividad espontánea, una reducción del umbral de excitación y una ampliación de receptividad para otros estímulos de naturaleza no dolorosa. Este dolor se caracteriza por ser una sensación intensa, quemante y de carácter

Revista electrónica publicada por el Departamento de Farmacología de la Escuela de Medicina de la Universidad de Costa Rica, 2060 San José, Costa Rica. Licensed under a Creative Commons Unported License.



Contáctenos al email: [rev.med.ucr@gmail.com](mailto:rev.med.ucr@gmail.com). Tel: (506) 25-11 4492.

crónico. Actualmente, los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores duales de la recaptura de serotonina y norepinefrina se encuentran en la primera línea de tratamiento. Sin embargo, estos tienen una eficacia modesta y, a menudo, causan efectos adversos molestos como mareos, náuseas, somnolencia y dolor de cabeza. Ante la alta prevalencia de este tipo de dolor y su impacto, se realiza la presente revisión bibliográfica la cual mediante una búsqueda sistematizada identificó los principales artículos de revisión relacionados en el periodo comprendido del 2015 al 2021 y proporciona los aspectos fundamentales de la patogénesis para una mejor comprensión del mecanismo de acción de los medicamentos utilizados en el tratamiento de este tipo de dolor. Así como otras posibles dianas terapéuticas, principales relaciones de la estructura química con la actividad biológica de los antidepresivos y terapias en investigación para el abordaje del dolor neuropático.

**Palabras clave:** Dolor Neuropático, Patogénesis, Tratamiento, Antidepresivos, Relaciones Estructura Actividad. **Fuente:** DeCS/MeSH.

**DOI:** <https://doi.org/10.15517/rmucr.v16i2.52868>

Recibido: 19 Abril 2022. Aceptado: 10 Agosto 2022. Publicado: 20 Octubre 2022.

**Abstract:** Neuropathic pain arises from nerve injury that disrupts primarily the somatosensory system. When peripheral nerve damage occurs, continuous discharges from nociceptive neurons lead to a state of hyperexcitability, which is confirmed by an increase in their spontaneous activity, a reduction in the arousal threshold and an increase in receptivity to other non-painful stimuli. This kind of pain is characterized by an intense, burning, and chronic sensation. Currently, tricyclic antidepressants and serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors are part of the first line treatment; however, these have modest efficacy and often cause stressful adverse effects such as dizziness, nausea, drowsiness, and headache. Given the high prevalence of neuropathic pain and its burden, the present bibliographic review through a systematic search identified the main review articles related in the period from 2015 to 2021 and provides the fundamental aspects of the pathogenesis for a better understanding the mechanisms of action of most common used drugs as well as other possible therapeutic targets, main structure-activity relationships of antidepressants and investigational therapies for neuropathic pain management.

**Key words:** Neuropathic Pain, Pathogenesis, Treatment, Antidepressants, Structure-Activity Relationships. **Source:** DeCS/MeSH.

## INTRODUCCIÓN

El dolor neuropático surge como consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta el sistema somato sensorial (1-8). En este sentido, se estima que cerca del 90 % de este tipo de dolor es resultado de lesiones o enfermedades en los nervios periféricos, ya sean sensoriales, motores o autonómicas. Además, involucran, predominantemente, las pequeñas fibras C amielínicas y las fibras Aβ y Aδ mielinizadas (9-11). Cuando su origen es periférico, este tipo de

dolor se ha descrito en neuropatías asociadas como en los siguientes casos:

- enfermedades metabólicas como, por ejemplo, diabetes mellitus y prediabetes.
- enfermedades infecciosas como herpes y VIH.
- pacientes durante el proceso de quimioterapia.
- personas con enfermedades inmunológicas como, por ejemplo, síndrome de Guillain-



Barré.

- trastornos inflamatorios como radiculopatías, neuropatías y canalopatías hereditarias (12-18).

Ahora bien, en el 10 % restante de los casos, el dolor neuropático es de naturaleza central. Este es producto de una lesión o enfermedad de la médula espinal y/o el cerebro (3,4,9,19-21), y ha sido expuesto en la enfermedad cerebrovascular, enfermedades neurodegenerativas, como el Parkinson, formación de quistes en la médula espinal y enfermedades desmielinizantes, como esclerosis múltiple, mielitis transversa y neuromielitis óptica (10,12,14,22).

## MÉTODOS Y MATERIALES

Se realizó una búsqueda de artículos de carácter científico a nivel de las principales bases de datos de carácter médico (Pubmed, Medline, Cochrane Library, ScienceDirect, Clinicalkey, SciELO, Google Scholar), en idioma inglés y español que incluyera artículos de revisión entre el 2015 y el 2021, mediante el uso de las siguientes palabras clave: dolor neuropático, patogénesis, tratamiento, antidepresivos, relaciones estructura actividad, tolerabilidad, neuropathic pain, pathogenesis, treatment, antidepressants, structure-activity relationships y tolerability. Los resultados obtenidos oscilaron entre los 200 y los 700 registros después de la combinación de las distintas palabras claves. Se excluyeron aquellos artículos cuyo enfoque principal era manifestaciones clínicas y/o diagnóstico.

## PATOGÉNESIS DEL DOLOR NEUROPÁTICO

Indistintamente del origen del dolor neuropático, este suele ser crónico (23-25), es decir, persiste de forma continua o se manifiesta con episodios dolorosos recurrentes y de magnitud creciente (26). Se ha caracterizado por constituirse en una sensación intensa, quemante, generalizada, no explicable por lesiones extraneuronales, con evidencia de déficit sensorial y alodinia (dolor producido por estímulos que normalmente no causan dolor) (14,27-32).

Los mecanismos que dan lugar a la persistencia característica del dolor neuropático, después de una lesión nerviosa, implican alteraciones tanto funcionales como estructurales en el sistema nervioso. Esto lleva a cambios fisiológicos y transcripcionales en las neuronas sensoriales aferentes primarias periféricas (12,19).

Tras el daño de un nervio periférico, se produce un estado de hipersensibilidad de las neuronas nociceptivas. Esto genera impulsos dolorosos, con estímulos por debajo del umbral de excitación; además de eso, la producción de potenciales ectópicos (33). Existen tres procesos trascendentales en el desarrollo del dolor neuropático que acontecen a nivel periférico y que afectan esencialmente canales iónicos y receptores de membrana: la reacción inflamatoria e inmunológica, la neurogénesis anormal y las alteraciones en las estructuras moleculares de las neuronas primarias nociceptivas (33).

Inicialmente, tras el daño nervioso, se produce una reacción inflamatoria con la activación de distintos componentes del complemento; se promueve la degranulación de los mastocitos, la infiltración por neutrófilos y la activación de células de Schwann (34) Todo ello conlleva a la liberación de distintos mediadores de la inflamación como péptidos, neurotransmisores, quimiocinas y citocinas. Estos poseen la capacidad de incrementar la excitabilidad de las membranas neuronales, mediante descargas de potenciales ectópicos, en fibras A $\beta$ , A $\delta$  y C, así como de aumentar la sensibilidad al dolor, lo cual altera, a su vez, la función neuronal (4,33,35-38).

Posterior a una lesión de una fibra nerviosa, algunos axones se degeneran, mientras que otros favorecen la formación de neuromas, al superponerse zonas de inervación por fibras intactas con otras que contienen axones regenerados (39,40). Esto ocasiona la generación de un mayor número de mensajes nociceptivos. A este proceso se le conoce como *neurogénesis anormal* (33,35). Esta remodelación nerviosa, a su



vez, origina cambios en la disposición de las neuronas adrenérgicas, los cuales están acompañados de un aumento en el número y la sensibilidad de los receptores  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$  adrenérgicos (31). Consecuentemente, se favorece la hiperactividad adrenérgica, traducida en un incremento en la generación de impulsos dolorosos, tanto espontáneos como provocados (33,35).

Numerosos estudios relacionados con dolor neuropático (41-43) han identificado que las lesiones nerviosas afectan la síntesis proteica, al generar cambios transcripcionales. Dichas modificaciones poseen efectos en la conformación de canales iónicos y receptores de membrana, específicamente, con los canales de sodio, los cuales poseen un rol importante en la génesis del dolor neuropático (30). En estos canales se han observado cambios en sus propiedades intrínsecas, así como un incremento en la expresión del material genético que codifica para los mismos. Este aumento ha sido descrito principalmente para los canales de sodio dependientes de voltaje, como los tipos Nav8 y Nav9 (23,37,41,43). Estos se ubican en las neuronas nociceptoras periféricas, particularmente, en fibras de tipo C (33), así como en los de tipo Nav3, relacionados con el incremento de la excitabilidad nerviosa y, más concretamente, con la aparición de potenciales ectópicos (16,41). La presentación de descargas ectópicas en aferentes primarios dañados también se relaciona con la sobreexpresión de canales de calcio. Lo anterior determina un aumento de los niveles intracelulares de este elemento con el consiguiente incremento de la liberación de neurotransmisores en la sinapsis de las neuronas aferentes del asta posterior. Todo ello facilitaría la transmisión de los impulsos dolorosos a este nivel (33,35).

#### TRATAMIENTO DE DOLOR NEUROPÁTICO PERIFÉRICO CON ANTIDEPRESIVOS

Actualmente, los antidepresivos se encuentran dentro de la primera línea de medicamentos (44,45). Los antidepresivos utilizados con mayor

frecuencia son los tricíclicos y los inhibidores de la recaptura de serotonina y noradrenalina (46-52). A pesar de que los mecanismos precisos que subyacen sus efectos siguen sin estar totalmente claros, se considera que la principal acción de los antidepresivos tricíclicos en el tratamiento del dolor neuropático se relaciona con la inhibición de la recaptura de noradrenalina y serotonina en las terminales presinápticas (ver Figura No. 1) (53,54) y el consecuente aumento de concentración a nivel de la hendidura sináptica (15,22,27).

Otros efectos que también han sido descritos para estos fármacos se relacionan con:

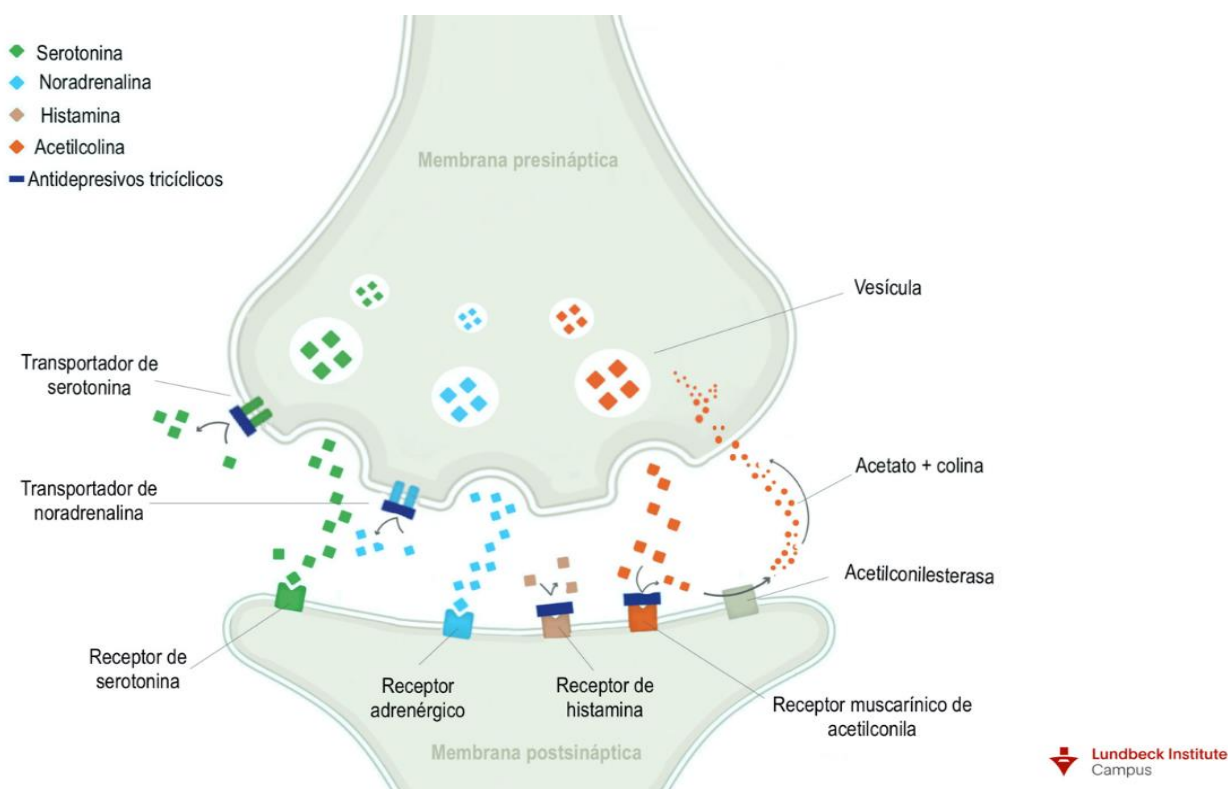
- una inhibición de la corriente rápida de entrada de sodio a nivel celular, lo cual disminuye la despolarización y, por ende, la generación de potenciales de acción (53,56).
- un efecto como agonista sobre los receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos, cuya estimulación crónica se ha relacionado con una disminución de la alodinia neuropática (57-59).
- un efecto agonista sobre los receptores opioides principalmente  $\delta$  y  $\kappa$  que contribuye con la analgesia (60).
- una acción antagonista sobre el receptor NMDA de glutamato, que al bloquearlo inhibe la activación y la sensibilización central del dolor (53,61).

El efecto sobre la recaptura de las monoaminas difiere con relación a la naturaleza del grupo amino, presente en la estructura del antidepresivo tricíclico (62). Así, en las moléculas donde se encuentra presente una amina secundaria, como se observa en nortriptilina y desipramina, se evidencia una mayor inhibición sobre la recaptura de la noradrenalina. Por su parte, en las que poseen aminas terciarias como, por ejemplo, amitriptilina, imipramina y clomipramina, se observa una inhibición equilibrada de la recaptación de serotonina y de noradrenalina (15,19,47,56).



A pesar de que la amitriptilina constituye el fármaco más estudiado (54,63), todos los antidepresivos tricíclicos presentan una efectividad similar en la disminución del dolor neuropático. En ese sentido, se ha demostrado que son más eficaces para neuropatía diabética

dolorosa, neuralgia posherpética, fibromialgia y dolor por lesión de la médula espinal, debido a su acción tanto sobre la recaptura de noradrenalina como de serotonina (22,64).



**Figura No. 1.** Mecanismo de acción de los antidepresivos tricíclicos

Nota: Modificado de Lundbeck Institute Campus (55).

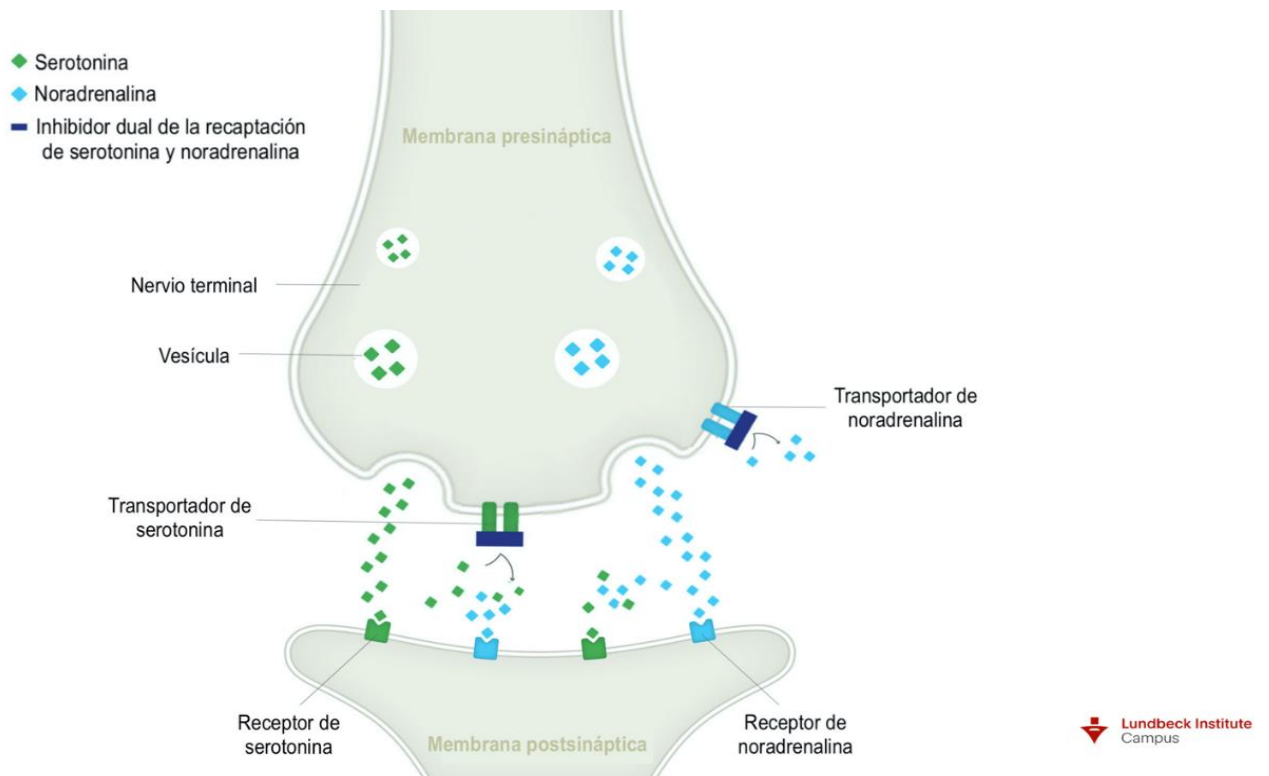
Aunque los antidepresivos tricíclicos suelen ser económicos y poseen esquemas de dosificación adecuados (44,65), la generación de múltiples eventos adversos, debido a la baja selectividad y acción sobre los receptores muscarínicos de acetilcolina e histamina (ver Figura No. 1), así como su efecto limitado ha llevado a la búsqueda y generación de nuevas moléculas que posean mayor efectividad y menos efectos adversos. Así, se ha identificado entre ellas a los inhibidores de la recaptura de serotonina y norepinefrina (22,28,66).

Los recaptadores de norepinefrina y serotonina (SNRIs) bloquean los transportadores presinápticos de estas sustancias, lo cual inhibe así su internalización (ver Figura No. 2) y han demostrado ser efectivos en el manejo del dolor neuropático, mediante un mecanismo de acción similar al de los antidepresivos tricíclicos, aunque con un mejor perfil de tolerabilidad, debido a una acción farmacológica más selectiva (26,67).

Entre ellos destacan la venlafaxina y duloxetina (68,69). La duloxetina, se ha asociado con mayor potencia analgésica y mejores resultados en el

manejo del dolor neuropático (66,70-73). La eficacia analgésica de los inhibidores de recaptura de serotonina y norepinefrina es independiente de su efecto antidepressivo y estos reducen el dolor neuropático en dosis menores a las requeridas en el manejo de la depresión (69). Lo anterior, podría

relacionarse con una estimulación de la actividad de interneuronas inhibitorias, o bien al inhibir las fibras descendentes de transmisión del estímulo doloroso (53,73,74).



**Figura No. 2.** Mecanismo de acción de los inhibidores de recaptura de serotonina y noradrenalina. Nota: Modificado de Lundbeck Institute Campus (68).

**PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS ESTRUCTURALES DE LOS ANTIDEPRESIVOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR NEUROPÁTICO**

Los antidepressivos tricíclicos tienen una disposición de tres anillos fusionados tipo 6-7-6. Su anillo central de siete miembros (ver Figura No. 3, estructura de color azul) es un carbociclo o un heterociclo. Puede estar saturado o no y cada uno de sus extremos se fusiona con un anillo fenílico (ver Figura No. 3, estructuras de color verde)(76). Por su parte, la cadena lateral puede estar unida a cualquiera de los átomos del anillo central. Sin embargo, para mantener su efecto terapéutico esta

debe estar constituida por tres átomos de carbono, ya sea saturados (propilo) o insaturados y un grupo amino terminal (secundario o terciario) (ver Figura No. 3)(19).

Al igual que muchos otros fármacos que presentan tres ciclos fusionados en su estructura, los antidepressivos tricíclicos poseen una movilidad conformacional limitada de los anillos ubicados en los extremos.

No obstante, a diferencia de la fenotiazina, la presencia de un puente de etileno, que une estos dos anillos de fenilo, permite que estos obtengan



configuraciones fuera del plano, lo que lleva a una estructura molecular menos rígida y con mayor movilidad.



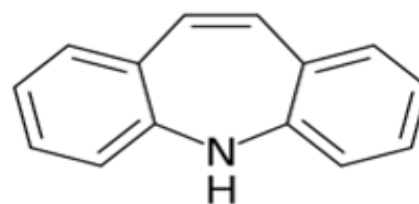
**Figura No. 3.** Estructura base de los antidepresivos tricíclicos.

El átomo en la posición 5 identificado como X en los antidepresivos tricíclicos suele ser un carbono, nitrógeno u oxígeno y el sustituyente R está constituido por una cadena alquílica que finaliza con una amina sustituida. Sección resaltada en color azul: cicloheptano, secciones resaltadas en color verde: grupos fenilo. Nota: Modificado de Molview (77).

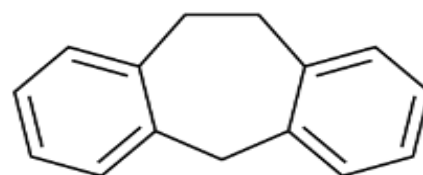
Así mismo, tanto las ligeras modificaciones como la introducción de diversos grupos funcionales generan cambios en las propiedades fisicoquímicas del fármaco, que pueden provocar cambios en la flexibilidad de la molécula: potencia clínica del fármaco, su farmacodinamia y afinidad por diferentes receptores (78). En este mismo sentido, los antidepresivos tricíclicos de aminas secundarias y terciarias difieren con respecto a sus relaciones de selectividad y su farmacodinamia y/o propiedades farmacocinéticas (79). Aparte de la estructura base los antidepresivos tricíclicos, estos se pueden subdividir según la presencia de determinadas conformaciones atómicas; entre ellas, la existencia de un anillo dihidrodibenzazepina o iminodibenzil; un anillo de dibenzociclohepteno, donde el nitrógeno de la dibenzazepina es reemplazado por un nuevo carbono endocíclico y un anillo de dibenzoxepina como parte del diseño racional de fármacos (ver Figura No. 4) (78).

La presencia del anillo de dibenzazepina propicia un mayor grado de flexión de la estructura del

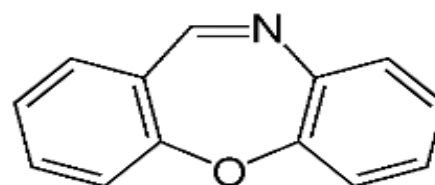
antidepresivo, mientras que el sistema de anillos de dibenzociclohepteno y la inserción de heteroátomos, por lo general, reducen la tasa de flexión y su potencia (19). A pesar de lo expuesto anteriormente, el sistema de anillo tricíclico tiene poca relevancia con respecto a selectividad para inhibir los transportadores de norepinefrina o serotonina. Empero, parece ser de relevancia para la inhibición del simportador dopaminérgico (76).



**4A Dibenzazepina**



**4B Dibenzociclohepteno**



**4C Dibenzoxepina**

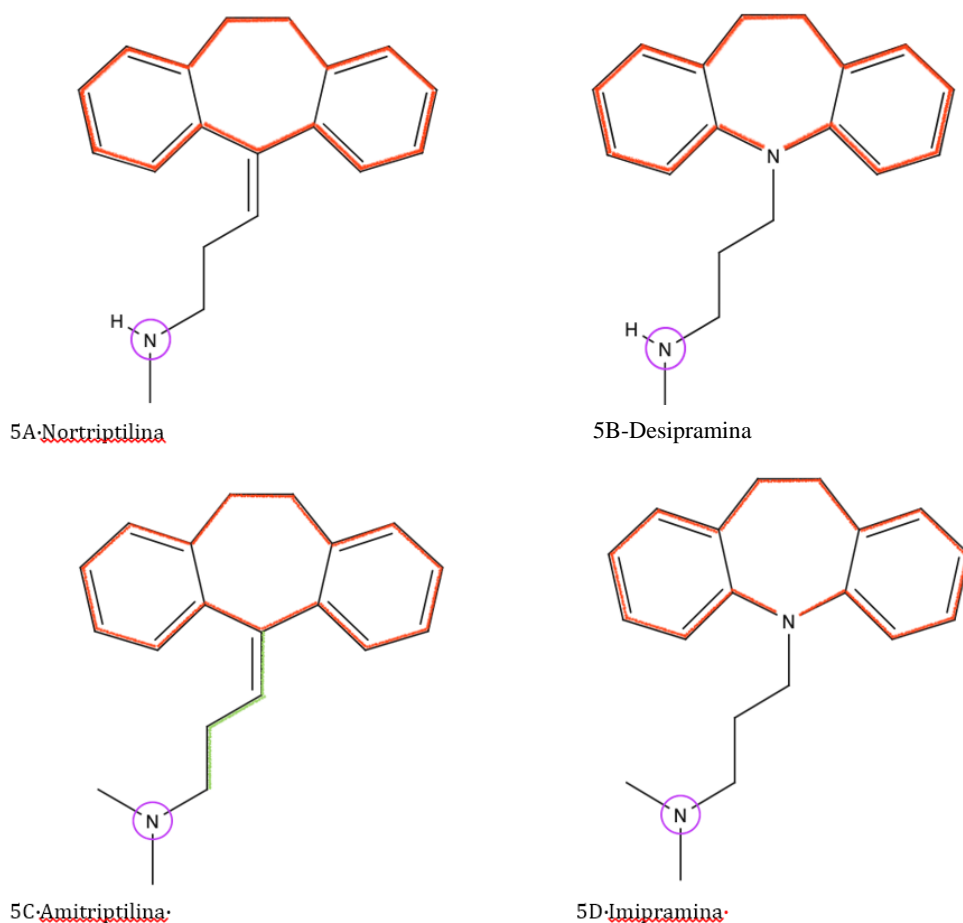
**Figura No. 4.** Principales conformaciones atómicas presentes en los antidepresivos tricíclicos. Nota: Modificado de Molview (77).

La amitriptilina es un antidepresivo tricíclico terciario, específicamente su estructura está compuesta por un núcleo de dibenzociclohepteno (Ver Figura No. 5C, sección color rojo), donde, a partir del anillo carbocíclico central, se extiende una cadena lateral de propilidieno (ver Figura No. 5C, sección color verde) que finaliza con un grupo

amino que tiene 3 sustituyentes (ver Figura No. 5C, sección en círculo). Es importante destacar que la amitriptilina presenta la misma afinidad hacia los transportadores de serotonina y noradrenalina, lo que genera una inhibición dual de su recaptura (80).

A su vez, la imipramina también es antidepresivo tricíclico de amina terciaria (ver Figura No. 5D, sección en círculo), cuyo anillo base está constituido por una 10, 11-dihidrodibenzazepina (ver Figura No. 5D, sección color rojo). La cual

tiene más afinidad por los transportadores de serotonina. Sin embargo, la formación de su metabolito primario activo desipramina elimina esta mayor afinidad sobre los transportadores de serotonina y desplaza su actividad hacia la inhibición de la recaptura de norepinefrina en la membrana presináptica neuronal (19). Por su parte, los inhibidores de la recaptura de serotonina y noradrenalina, generalmente, presentan estructuras químicas únicas (81).



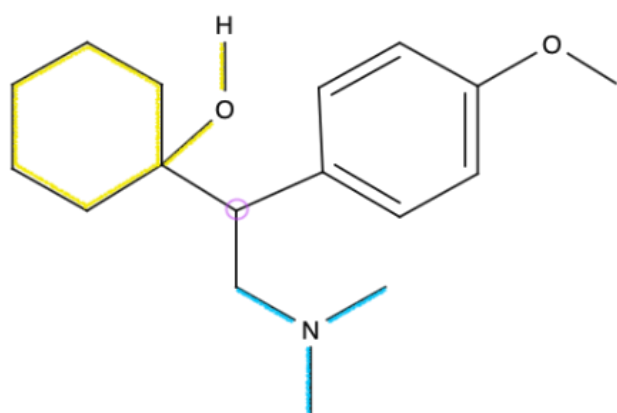
**Figura No. 5.** Estructuras moleculares de la Nortriptilina, Desipramina, Amitriptilina e Imipramina (70).

En el caso de la venlafaxina esta es una metoxifeniletamina, específicamente: un derivado sintético de la feniletamina (estimulante del sistema nervioso central en humanos que regula la neurotransmisión de monoaminas) (72,81). Su estructura conformacional se asemeja a un

antidepresivo tricíclico abierto con uno de los anillos aromáticos reemplazados por un anillo de ciclohexanol (ver Figura No. 6, sección color amarillo) y un grupo dimetilaminometilo (ver Figura No. 6, sección color celeste) en lugar de una cadena de dimetilaminopropilo, característica de



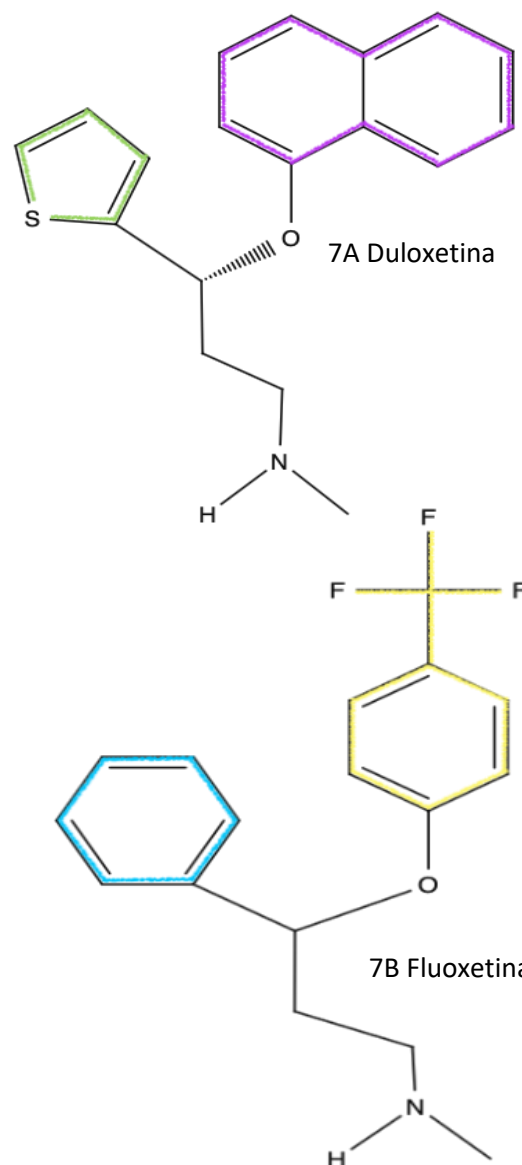
los antidepresivos tricíclicos. Tiene un solo centro quiral (ver Figura No. 6, sección círculo color morado) y existe como una mezcla racémica de enantiómeros R(-) y S(+). El enantiómero R presenta inhibición de la recaptación presináptica de serotonina y norepinefrina, mientras que el enantiómero S presenta mayor afinidad hacia la inhibición de la recaptura de serotonina. Este fármaco tiene 30 veces mayor afinidad por la inhibición de la recaptación de serotonina que por la de noradrenalina. Su principal metabolito activo, la O-desmetilvenlafaxina, es un potente inhibidor dual de la recaptación (72,81,82).



**Figura No. 6.** Estructura molecular de venlafaxina, Sección resaltada en color amarillo: anillo de ciclohexanol, color celeste: grupo dimetilaminometilo y el círculo color morado: centro quiral. Nota: Modificado de Molview (77).

Otro inhibidor dual de recaptura es la duloxetina, derivado de la N-metil tiofenopropilamina, donde en la posición 3 se localiza un grupo naftiloxi. La duloxetina es el isómero dextrarrotatorio de la mezcla racémica cuya sección estructural 3-ariloxipropilamina tiene una alta afinidad a transportadores de aminas biogénicas. Es a su vez un análogo en la línea de productos a base de fluoxetina (ver Figura No. 7B) en los que el grupo fenílico (ver Figura No. 7B, sección color celeste) y el grupo *fenoxi* (ver Figura No. 7B, sección color amarillo) han sido respectivamente reemplazados con el tiofeno (ver Figura No. 7A, sección color verde) y un grupo naftiloxi. (ver Figura No. 7A,

color morado). Este fármaco inhibe la recaptura de serotonina y norepinefrina (83). No obstante, presenta 9 veces más afinidad por los transportadores de serotonina.



**Figura No. 7.** Estructura molecular de duloxetina y fluoxetina. A. Duloxetina Sección resaltada en color verde: tiofeno, color morado: grupo naftiloxi. B. Duloxetina Sección resaltada en color amarillo: grupos fenoxi, color celeste: fenilo. Nota: Modificado de Molview (77).

Según varios estudios, la duloxetina en comparación con la velafaxina, presenta una mayor afinidad y ejerce un bloqueo más potente tanto *in*

*vitro* como *in vivo* de los transportadores de serotonina y noradrenalina (81,84-86).

### EFFECTOS ADVERSOS DE LOS ANTIDEPRESIVOS EN EL DOLOR NEUROPÁTICO

Los antidepresivos tricíclicos presentan gran cantidad de reacciones adversas a dosis terapéuticas entre las que destacan hipotensión ortostática, somnolencia, alteraciones visuales, xerostomía, retención urinaria y cardiotoxicidad (47,87-89). Los antidepresivos tricíclicos más utilizados para el manejo del dolor neuropático son los tricíclicos terciarios como, por ejemplo, la amitriptilina e imipramina. La amitriptilina afecta las transmisiones colinérgicas e histaminérgicas (ver Figura No. 1), lo que ocasiona efectos adversos como sedación, fatiga, vértigo, insomnio, ansiedad, alteraciones de la memoria, manifestaciones extrapiramidales, convulsiones, hipotensión ortostática, taquicardia, urticaria, fotosensibilidad, aumento de peso, sequedad de las mucosas, constipación, retención urinaria, visión borrosa, midriasis y diaforesis (15,19,47,90). Por su parte, la imipramina presenta, entre sus principales efectos, adversos náuseas, mal sabor de boca, resequeza de boca, cefalea, mareo, somnolencia, cansancio o debilidad, aumento de peso e hipotensión ortostática (19,47).

Como se mencionó anteriormente, y, posiblemente, relacionado a un efecto más selectivo sobre receptores de los neurotransmisores serotonina y noradrenalina (ver Figura No. 2), la venlafaxina y la duloxetina presentan menos efectos adversos que los antidepresivos tricíclicos. La venlafaxina puede causar boca seca, fatiga, náuseas, cefalea, sudoración nocturna y disfunción sexual (31,91,92). Además, puede causar hipertensión e inducir cambios electrocardiográficos, por lo que es recomendable que los pacientes con factores de riesgo cardiovascular se monitoricen al inicio del tratamiento (39,81). Por su parte, la duloxetina es el fármaco que presenta menor número de efectos adversos entre ellos: fatiga, náuseas, cefalea y diarrea (72,89).

### TERAPIAS EN INVESTIGACIÓN PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR NEUROPÁTICO

Debido a la elevada incidencia y compleja fisiopatología del dolor neuropático, durante los últimos años este ha sido objeto de numerosas investigaciones, con la finalidad de identificar nuevas alternativas terapéuticas (93). Actualmente, se contabilizan en desarrollo más de 100 moléculas que actúan en dianas específicas de potencial interés para el control del dolor neuropático (15,49). Entre ellas están incluidas los antagonistas de isoformas específicas del canal de sodio, bloqueadores de canales de calcio, antagonistas de los receptores de la angiotensina tipo II, antagonistas del factor de crecimiento nervioso (NGF), anticuerpos anti-NGF y los antagonistas de receptores de vaniloides (49,94).

Las mutaciones en los canales selectivos de sodio específicamente los de tipo Nav1.7 están asociados a una mayor sensibilidad al dolor, por lo que se han realizado ensayos clínicos con antagonistas selectivos para dichos canales con resultados prometedores que respaldarían dicha diana como una posible estrategia para el desarrollo de un fármaco analgésico (94). Entre estos estudios, destacan los que ha utilizado las moléculas TV-45070 y BIIB074 o vixotrigina, donde determinaciones electrofisiológicas demostraron una inhibición preferente de frecuencias altas de activación neuronal, como se esperaría encontrar en los paroxismos de dolor en la neuralgia del trigémino. Sin embargo, aún se están llevando a cabo ensayos clínicos tanto en neuralgia del trigémino como en otras indicaciones y modelos de dolor neuropático para determinar su nivel de eficacia (49,94-96).

Los receptores de angiotensina tipo II (ATR2) se expresan en neuronas nociceptivas. Estos se activan mediante la acción de macrófagos que se infiltran tras ocurrir una lesión, lo que induce una hipersensibilidad mecánica persistente y dolor al frío (94). Por esta razón, los antagonistas de los receptores de angiotensina tipo II constituyen, en la actualidad, una diana terapéutica potencial en el manejo del dolor neuropático (97,98). Múltiples



estudios en modelos murinos de dolor neuropático han demostrado que antagonistas altamente selectivos de AT2R, como EMA401 y PD123319, presentan propiedades analgésicas. Hallazgos de estudios funcionales en cultivos de neuronas sensoriales humanas y murinas evidenciaron que EMA401 inhibe el flujo de iones calcio, provocado por la exposición a capsaicina, lo que se reflejaría en un efecto antinociceptivo (97).

Los antagonistas selectivos del AT2R podrían representar, en un futuro cercano, una nueva clase de analgésicos para el tratamiento del dolor neuropático, ya que varios de ellos se encuentran actualmente en fases finales de desarrollo clínico (94,97,99).

El factor de crecimiento nervioso es un mediador periférico involucrado en la generación y mantenimiento de una amplia gama de estados de dolor, por lo que la inhibición de su efecto ha mostrado potencial para producir alivio del dolor (49,100). Por esto se considera una posible diana farmacológica en el dolor neuropático. Se han desarrollado varios anticuerpos monoclonales humanos o humanizados dirigidos contra la actividad biológica del factor de crecimiento nervioso como son tanezumab, fulranumab y fasinumab los cuales han evidenciado resultados prometedores en manejo del dolor (36,96). A pesar de ello, en algunas ocasiones, su desarrollo clínico se ha visto interrumpido por la generación de eventos adversos, tal es el caso del fulranumab, cuya administración subcutánea, en un ensayo clínico fase II de dolor neuropático, se asoció a un incremento progresivo de osteoartritis en pacientes que ya la padecían (94,96).

## CONCLUSIONES

El dolor neuropático puede ser producto de una gran cantidad de afecciones, cuya incidencia y prevalencia se han visto grandemente aumentadas en los últimos años, lo que impacta negativamente la calidad de vida de quien lo padece.

Los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de recaptura de serotonina y noradrenalina han sido

una piedra angular en el tratamiento del dolor neuropático desde hace más de 60 años. Y, a pesar de que sus relaciones estructura-actividad son bien conocidas, estos fármacos presentan moderada eficacia analgésica y ocasionan múltiples efectos adversos. A lo largo del tiempo, se han realizado distintos estudios que han permitido comprender mejor la patogénesis del dolor y que constituyen la base para del desarrollo actual de fármacos basados en la identificación de nuevas dianas terapéuticas enfocándose en un tratamiento personalizado.

## CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores de este artículo no reportaron conflicto de interés.

## FUENTE DE FINANCIAMIENTO

Esta revisión se financió por medio de fondos propios de los autores.

## 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 Apr 29;70(18):1630-1635.
2. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D et al. Neuropathic pain. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017 Feb 16;3:17002.
3. Khangura RK, Sharma J, Bali A, Singh N, Singh Jaggi A. An integrated review on new targets in the treatment of neuropathic pain. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2019 Ene 1;23(1):1-20.
4. Yan Y, Li C, Zhou L, Ao L, Fang W, Li Y. Research progress of mechanisms and drug therapy for neuropathic pain. *Life Sciences*. 2017 Dic 1;190:68-77.
5. Correa G. Dolor neuropático, clasificación y estrategias de manejo para médicos generales. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2014;25(2):189-199.
6. Jensen TS, Baron R, Haanpää M, Kalso E, Loeser JD, Rice ASC et al. A new definition of neuropathic pain. *Pain*. 2011 Oct;152(10):2204-2205.
7. Bouhassira D. Neuropathic pain: Definition, assessment, and epidemiology. *Rev Neurol (Paris)*. 2019;175(1-2):16-25.



8. 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):2339–2346.
9. Bannister K, Sachau J, Baron R, Dickenson AH. Neuropathic pain: Mechanism-based therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2020 Ene 6;60:257–274.
10. Nurmikko T. Pathophysiology and treatment of neuropathic pain. *Therapeutic Research*. 1994;15(12):463–466.
11. Carvajal AMR, Osorio CAO, Rojas SM, Bernal I. Recomendaciones basadas en la evidencia para el manejo del dolor neuropático (revisión de la literatura). *Revista de la Sociedad Española del Dolor*. 2018;25(6):349–358.
12. Balzani E, Fanelli A, Malafoglia V, Tenti M, Ilari S, Corrado A et al. A Review of the Clinical and Therapeutic Implications of Neuropathic Pain. *Biomedicines*. 2021 Set 16;9(9):1239.
13. Bendaña JE. Dolor neuropático: actualización en definiciones y su tratamiento farmacológico. *Revista Médica Hondureña*. 2020 Jun 30;88(1):48–51.
14. 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 Jan 1;160(1):53–59.
15. Alcántara Montero A, Ibor Vidal PJ, Alonso Verdugo A, Trillo Calvo E. Actualización en el tratamiento farmacológico del dolor neuropático. *Medicina de Familia Semergen*. 2019 Nov 1;45(8):535–545.
16. Costigan M, Scholz J, Woolf CJ. Neuropathic pain: A maladaptive response of the nervous system to damage. *Annu Rev Neurosci*. 2009 Jun;32:1–32.
17. Bohlega S, Alsaadi T, Amir A, Hosny H, Karawagh AM, Moulin D et al. Guidelines for the pharmacological treatment of peripheral neuropathic pain: expert panel recommendations for the middle east region. *J Int Med Res*. 2010;38(2):295–317.
18. Finnerup NB, Attal N. Pharmacotherapy of neuropathic pain: time to rewrite the rulebook? Vol. 6, *Pain management*. 2016. p. 1–3.
19. Foye W, Lemke T, Williams D, Roche V, Zito W. Foye's Principles of Medical Chemistry. 7th ed. Lemke T, Williams D, Roche V, Zito W, editors. Foye's Principles of Medical Chemistry. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2013.
20. Velasco M. Dolor neuropático. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2014 Jul;25(4):625–634.
21. Gruener H, Zeilig G, Laufer Y, Blumen N, Defrin R. Differential pain modulation properties in central neuropathic pain after spinal cord injury. *Pain*. 2016 Jul 1;157(7):1415–1424.
22. Cavalli E, Mammana S, Nicoletti F, Bramanti P, Mazzon E. The neuropathic pain: An overview of the current treatment and future therapeutic approaches. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2019;33.
23. John Smith E. Advances in understanding nociception and neuropathic pain. *J Neurol*. 2018;265(2):231–238.
24. Van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N. Neuropathic pain in the general population: A systematic review of epidemiological studies. *Pain*. 2014 Abr;155(4):654–662.
25. Hwang S, van Nooten F, Wells T, Ryan A, Crawford B, Evans C, et al. Neuropathic pain: A patient-centred approach to measuring outcomes. *Health Expectations*. 2018;21(4):774–786.
26. Fornasari D. Pharmacotherapy for Neuropathic Pain: A Review. *Pain and Therapy*. 2017;6(Suppl 1):25-33.
27. Binder A, Baron R. The pharmacological therapy of chronic neuropathic pain. *Dtsch Arztebl Int*. 2016 Set 16;113(37):616–625.
28. Brooks KG, Kessler TL. Treatments for neuropathic pain. *Pharmaceutical Journal*. 2017;9(12).
29. Finnerup NB, Kuner R, Jensen TS. Neuropathic pain: From mechanisms to Treatment. *Physiological Reviews*. 2021 Ene 1;101(1):259–301.
30. Alles SRA, Smith PA. Etiology and pharmacology of neuropathic pain. *Pharmacological Reviews*. 2018 Abr;70(2):315–347.
31. Aiyer R, Barkin RL, Bhatia A. Treatment of Neuropathic Pain with Venlafaxine: A Systematic Review. *Pain Med (United States)*. 2017 Oct 1;18(10):1999–2012.
32. Ogawa N, Terashima T, Oka K, Chan L, Kojima H. Gene therapy for neuropathic pain using dorsal root ganglion-targeted helper-dependent adenoviral vectors with GAD67 expression. *Pain Reports*. 2018;3(6):1–12.
33. García C. Fisiopatología del dolor neuropático. *Actual Med*. 2011;96(2011):45–59.
34. Sommer C, Leinders M, Üçeyler N. Inflammation in the pathophysiology of neuropathic pain. *Pain*. 2018 Mar 1;159(3):595–602.



35. Alcántara A, Ibor PJ, Trillo E, Verdugo A, Blanco E. Guías Clínicas. Dolor neuropático. Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria; 2019.
36. Dai WL, Yan B, Bao YN, Fan JF, Liu JH. Suppression of peripheral NGF attenuates neuropathic pain induced by chronic constriction injury through the TAK1-MAPK/NF- $\kappa$ B signaling pathways. *Cell Communication and Signaling*. 2020;18(1):1-13.
37. Meacham K, Shepherd A, Mohapatra DP, Haroutounian S. Neuropathic Pain: Central vs. Peripheral Mechanisms. *Curr Pain Headache Rep*. 2017 Jun;21(6):28.
38. Viswanath O, Urits I, Burns J, Charipova K, Gress K, McNally A et al. Central Neuropathic Mechanisms in Pain Signaling Pathways: Current Evidence and Recommendations. *Adv Ther*. 2020;37(5):1946-1959.
39. Zilliox LA. Neuropathic Pain. *Continuum (Minneapolis)*. 2017 Abr;23(2):512-532.
40. Zimmermann M. Pathobiology of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol*. 2001 Oct 19;429(1-3):23-37.
41. Black JA, Liu S, Tanaka M, Cummins TR, Waxman SG. Changes in the expression of tetrodotoxin-sensitive sodium channels within dorsal root ganglia neurons in inflammatory pain. *Pain*. 2004 Abr;108(3):237-247.
42. Cummins TR, Dib-Hajj SD, Waxman SG. Electrophysiological properties of mutant Nav1.7 sodium channels in a painful inherited neuropathy. *Journal of Neuroscience*. 2004;24(38):8232-8236.
43. Devor M. Sodium channels and mechanisms of neuropathic pain. *Journal of Pain*. 2006 Ene;7(1 Suppl.):S3-S12.
44. O'Connor AB, Dworkin RH. Treatment of Neuropathic Pain: An Overview of Recent Guidelines. *American Journal of Medicine*. 2009;122(10):S22-S32.
45. Bennett DLH. Informed drug choices for neuropathic pain. *The Lancet Neurology*. 2015;14(2):129-30.
46. Alba C, Llorca M, Mico JA, Berrocoso E. The onset of treatment with the antidepressant desipramine is critical for the emotional consequences of neuropathic pain. *Pain*. 2018 Dic;159(12):2606-2619.
47. Alcántara Montero A, Pacheco de Vasconcelos SR. Actualización en el abordaje diagnóstico y terapéutico del dolor neuropático desde atención primaria (II). *Med Gen Fam*. 2021 Mar 20;10(1):139-145.
48. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol*. 2010 Set;17(9):1113-1123.
49. Alcántara A, Sánchez C, Goicoechea C. Terapias emergentes en desarrollo clínico y nuevas aportaciones en dolor neuropático. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*. 2019;66(6):324-334.
50. Rey R. Treatment of neuropathic pain. Review of latest guidelines and recommendations. *Neurología Argentina*. 2013;5 (1):1-7.
51. Doughty CT, Seyedsadjadi R. Approach to Peripheral Neuropathy for the Primary Care Clinician. *Am J Med*. 2018 Set;131(9):1010-1016.
52. Jones RCW, Lawson E, Backonja M. Managing Neuropathic Pain. *Med Clin North Am*. 2016 Ene;100(1): 151-167.
53. Obata H. Analgesic Mechanisms of Antidepressants for Neuropathic Pain. *Int J Mol Sci*. 2017 Nov 21;18(11):2483.
54. Murphy D, Lester D, Clay Smither F, Balakhanlou E. Peripheral neuropathic pain. *NeuroRehabilitation*. 2020;47(3):265-283.
55. Lundbeck Institute. (2016). El mecanismo de acción de los antidepressivos tricíclicos (ADT). 2016. Lundbeck Institute Campus.
56. Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB, Jensen TS. Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2005 Jun;96(6):399-409.
57. Yalcin I, Choucair-Jaafar N, Benbouzid M, Tessier LH, Muller A, Hein L et al. Beta(2) adrenoceptors are critical for antidepressant treatment of neuropathic pain. *Ann Neurol*. 2009 Feb;65(2):218-225.
58. Yalcin I, Tessier LH, Petit-Demoulière N, Waltisperger E, Hein L, Freund-Mercier MJ et al. Chronic treatment with agonists of beta(2)-adrenergic receptors in neuropathic pain. *Exp Neurol*. 2010;221(1):115-121.
59. Yalcin I, Tessier LH, Petit-Demoulière N, Doridot S, Hein L, Freund-Mercier MJ et al. Beta2-adrenoceptors are essential for desipramine, venlafaxine or reboxetine action in neuropathic pain. *Neurobiol Dis*. 2009;33(3):386-394.
60. Onali P, Dedoni S, Olianias MC. Direct agonist activity of tricyclic antidepressants at distinct opioid receptor subtypes. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2009;332(1):255-265.



61. Mu A, Weinberg E, Moulin D, Clarke H. Pharmacologic of Chronic Neuropathic Pain. *Canadian Family Physician*. 2017 Nov;63(11):844–852.
62. Jackson K. Pharmacotherapy for neuropathic pain. *Pain Pract*. 2006 Mar;6(1):27–33.
63. Murnion BP. Neuropathic pain: current definition and review of drug treatment. *Aust Prescr*. 2018 Jun;41(3):60–63.
64. Hiroki T, Suto T, Saito S, Obata H. Repeated Administration of Amitriptyline in Neuropathic Pain: Modulation of the Noradrenergic Descending Inhibitory System. *Anesth Analg*. 2017 Oct;125(4):1281–1288.
65. Valverde JA. Recomendaciones de tratamiento farmacológico del dolor neuropático. *Neuroeje*. 2012;25(2):51–61.
66. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations. *Pain*. 2007 Dic;132(3):237–251.
67. Pliego LA. Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina en el manejo del dolor de la neuropatía diabética. *Neurología Argentina*. 2010;2(3):180–188.
68. Bates D, Carsten Schultheis B, Hanes MC, Jolly SM, Chakravarthy K v., Deer TR et al. A Comprehensive Algorithm for Management of Neuropathic Pain. *Pain Med (United States)*. 2019;20(Suppl 1):S2–S12.
69. Macone A, Otis J. Neuropathic Pain. *Semin Neurol*. 2018 Dic;38(6):544–653.
70. Caruso R, Ostuzzi G, Turrini G, Ballette F, Recla E, Dall'Olio R et al. Beyond pain: can antidepressants improve depressive symptoms and quality of life in patients with neuropathic pain? A systematic review and meta-analysis. *Pain*. 2019 Oct;160(10):2186–2198.
71. Vollert J, Magerl W, Baron R, Binder A, Enax-Krumova EK, Geislingere G et al. Pathophysiological mechanisms of neuropathic pain: Comparison of sensory phenotypes in patients and human surrogate pain models. *Pain*. 2018 Jun. 159(6): 1090–1102.
72. Gallagher HC, Gallagher RM, Butler M, Buggy DJ, Henman MC. Venlafaxine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Ago 23; 2015(8): CD011091.
73. Patel K, Padhye S, Nagarsenker M. Duloxetine HCl lipid nanoparticles: preparation, characterization, and dosage form design. *AAPS PharmSciTech*. 2012 Mar;13(1):125–133.
74. Attal N, Bouhassira D. Pharmacotherapy of neuropathic pain: which drugs, which treatment algorithms? *Pain*. 2015 Abr;156(Suppl 1):S104–S114.
75. Lundbeck Institute. Los mecanismos de acción del inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRN). Dinamarca: Lundbeck Institute; 2016.
76. Casarotto MG, Craik DJ. Ring flexibility within tricyclic antidepressant drugs. *J Pharm Sci*. 2001;90(6):713–721.
77. Bergwerf H. Molview. MolView. Consultado el 16 marzo 2022. Disponible en: <https://molview.org/>
78. Moraczewski J, Aedma KK. Tricyclic Antidepressants. Estados Unidos: StatPearls; 2021.
79. Gillman PK. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. 2007 Jul;151(6):737–748.
80. Marks DM, Shah MJ, Patkar AA, Masand PS, Park GY PCU. Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors for pain control: premise and promise. *Curr Neuropharmacol*. 2009 Dic;7(4):331–336.
81. Sansone RA, Sansone LA. Serotonin norepinephrine reuptake inhibitors: a pharmacological comparison. *Innov Clin Neurosci*. 2014 Mar;11(3-4):37–42.
82. Chen Z, Yang J, Skolnick P. The design, synthesis and structure-activity relationship of mixed serotonin, norepinephrine and dopamine uptake inhibitors. *Topics in Medicinal Chemistry*. 2009;4:131–154.
83. Suwała J, Machowska M, Wiela-Hojeńska A. Venlafaxine pharmacogenetics: A comprehensive review. *Pharmacogenomics*. 2019 Jul;20(11):829–845.
84. Mahaney PE, Vu AT, McComas CC, Zhang P, Nogle LM, Watts WL et al. Synthesis and activity of a new class of dual acting norepinephrine and serotonin reuptake inhibitors: 3-(1H-indol-1-yl)-3-arylpropan-1-amines. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. 2006 Dec 15;14(24):8455–8466.
85. Wright CL, Mist SD, Ross RL, Jones KD. Duloxetine for the treatment of fibromyalgia. *Expert Rev Clin Immunol*. 2010 Set;6(5):745–756.
86. Gálvez R, Ribera MV, Pérez C, Mico JA, Belenguer R, González M, et al. Guía de Práctica Clínica sobre el Tratamiento Farmacológico del Dolor Neuropático Periférico en Atención Primaria. Madrid: Master Line y Prodigio S.L.; 2016.



87. Gómez E. Dolor neuropático. *Farmacia Abierta*. 2015;29(2):31-35.

88. Attal N. Pharmacological treatments of neuropathic pain: the latest recommendations. *Rev Neurol (Paris)*. 2019;175(1-2):46-50.

89. Nishikawa N, Nomoto M. Management of neuropathic pain. *J Gen Fam Med*. 2017 Abr 12;18(2):56-60.

90. Szok D, Tajti J, Nyári A, Vécsei L. Therapeutic Approaches for Peripheral and Central Neuropathic Pain. *Behav Neurol*. 2019 Nov 21;2019:8685954.

91. Markowitz JS, Patrick KS. Venlafaxine-tramadol similarities. *Med Hypotheses*. 1998 Ago;51(2):167-168.

92. Elmoheen A, Nazal AF, Zubaidi O, Siddiqui UA, Alhatou M. Expert review and recommendations for the management of acute, chronic, and neuropathic pain in Qatar. *Qatar Med J*. 2021 Jul;2021(2):1-16.

93. Van Velzen M, Dahan A, Niesters M. Neuropathic Pain: Challenges and Opportunities. *Frontiers in Pain Research*. 2020;1(August):1-4.

94. Bouhassira D, Attal N. Emerging therapies for neuropathic pain: new molecules or new indications for old treatments? *Pain*. 2018 Mar 1;159(3):576-582.

95. Alcántara A, Sánchez CI. Bloqueadores de los canales de sodio dependientes de voltaje: nuevas perspectivas en el

tratamiento del dolor neuropático. *Neurología*. 2021;36(2):169-171.

96. Di Stefano G, di Lionardo A, di Pietro G, Cruccu G, Truini A. Pharmacotherapeutic Options for Managing Neuropathic Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Research and Management*. 2021 Abr 25;2021.

97. Keppel Hesselink JM, Schatman ME. EMA401: an old antagonist of the AT2R for a new indication in neuropathic pain. *J Pain Res*. 2017 Feb 20;10:439-443.

98. Rice ASC, Dworkin RH, McCarthy TD, Anand P, Bountra C, McCloud PI et al. EMA401, an orally administered highly selective angiotensin II type 2 receptor antagonist, as a novel treatment for postherpetic neuralgia: A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 clinical trial. *Lancet*. 2014 May 10;383(9929):1637-1647.

99. Balogh M, Aguilar C, Nguyen NT, Shepherd AJ. Angiotensin receptors and neuropathic pain. *Pain Rep*. 2021 Mar 9;6(1):e869.

100. Bannwarth B, Kostine M. Nerve Growth Factor Antagonists: Is the Future of Monoclonal Antibodies Becoming Clearer? *Drugs*. 2017 Set;77(13):1377-1387.

**CORRESPONDENCIA:**

Balmaceda Meza, Andrea  
andrea\_bm07@hotmail.com

**DECLARACIÓN DE CONTRIBUCIÓN DE AUTORES Y COLABORADORES**

Autor	Labor
Balmaceda Meza, Andrea	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Autora principal, participó activamente en la discusión de los resultados, revisión y aprobación final del trabajo,</li> <li>• Revisó y evaluó la literatura pertinente,</li> <li>• Participó en la redacción y revisión del documento,</li> <li>• Actuó como coordinadora.</li> </ul>
Salinas Meza, Adriana	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Participó activamente en la discusión de resultados</li> <li>• Participó en la redacción y revisión del manuscrito</li> <li>• Realizó la revisión crítica del manuscrito final</li> </ul>
Echeverri McCandless, Ann	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Participó activamente en la discusión de resultados</li> <li>• Participó en la redacción y revisión del manuscrito</li> <li>• Realizó la revisión crítica del manuscrito final</li> </ul>
Rojas Chaves, Sebastián	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Participó activamente en la discusión de resultados</li> <li>• Participó en la redacción y revisión del manuscrito</li> <li>• Realizó la revisión crítica del manuscrito final</li> </ul>
Sanabria Castro, Alfredo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Participó activamente en la discusión de resultados</li> <li>• Participó en la redacción y revisión del manuscrito</li> <li>• Realizó la revisión crítica del manuscrito final</li> <li>• Actuó como coordinador</li> </ul>

