



Universidad Juan Agustín Maza
Facultad de Ciencias Veterinarias y Ambientales

Síndrome de hiperestesia felina

Revisión bibliográfica

Autor: Ana Paula de Oro
Director: Vet. Esp. Leticia Gerbeno

Mendoza, 12 de febrero de 2020

Índice

| | |
|--|------------|
| Nómina de abreviaturas | II |
| Resumen | III |
| Introducción | 1 |
| Sistema nervioso | 1 |
| Neuroanatomofisiología | 1 |
| Neuroquímica | 8 |
| Plasticidad neuronal | 11 |
| Dolor | 16 |
| Síndrome de hiperestesia felina | 24 |
| Discusión | 30 |
| Conclusión | 32 |
| Referencias bibliográficas | 33 |

Nómina de abreviaturas

SHF: síndrome de hiperestesia felina

SNC: sistema nervioso central

SNP: sistema nervioso periférico

SNA: sistema nervioso autónomo

SP: sustancia P

CGRP: péptido relacionado con el gen de la calcitonina

SGPA: sustancia gris periacueductal

5-HT: 5-hidroxitriptamina

SOE: sistema opioide endógeno

NO: óxido nítrico

AINE: antiinflamatorios no esteroideos

BC: bradicinina

PG: prostaglandinas

NGF: factor de crecimiento nervioso

ADME: asta dorsal de la médula espinal

AAE: aminoácidos excitatorios

NMDA: N-metil-D-aspartato

CCK: colecistocinina

GABA: ácido y aminobutírico

BRVM: bulbo rostral ventromedial

COX: ciclooxigenasa

IASP: asociación internacional para el estudio del dolor

SIAVET: sociedad iberoamericana de algología veterinaria

SAD: sociedad americana del dolor

ATC: antidepresivos tricíclicos

Resumen

La hiperestesia es un signo clínico de dolor neuropático, en el que aumenta la sensibilidad frente a estímulos dolorosos e indoloros a causa de una disminución del umbral álgido.

Se considera al síndrome de hiperestesia felina (SHF) como un conjunto de síntomas y signos que sugieren un trastorno doloroso irritativo en felinos domésticos, que suele presentarse en animales jóvenes, acompañado de signos neurológicos y comportamentales episódicos.

Los signos clínicos más comunes del SHF son; espasmos musculares del área lumbosacra, ondulaciones de la piel, lamidos incontrolables, automutilación de la cola, vocalizaciones excesivas, episodios de saltos y corridas exageradas.

Los felinos domésticos, al igual que los caninos y humanos, pueden padecer una gran variedad de enfermedades alérgicas sensibilizantes que provoquen signos y síntomas de dolor neuropático como hiperestesia y alodinia. En base a esta afirmación, el SHF no debería ser considerado una entidad aislada sino parte de los síntomas de sensibilización y dolor neuropático.

En cuanto al diagnóstico, no existe una prueba específica de certeza para este síndrome; se descartan otras patologías en las que haya presencia de hiperestesia frente a estímulos nocivos sobre los tejidos. Su tratamiento está basado en tratar la clínica de este síndrome (dolor neuropático y ansiedad).

Summary

Hyperesthesia is a clinical sign of neuropathic pain, which increases sensitivity to painful and painless stimuli due to a decrease in the high threshold.

Feline hyperesthesia syndrome (FHS) is considered as a set of symptoms and signs that detect a painful irritant disorder in domestic cats, which usually occurs in young animals, accompanied by neurological signs and episodic behaviors.

The most common clinical signs of FHS are; muscle spasms of the lumbosacral area, skin ripples, uncontrollable licking, tail self-mutilation, excessive vocalizations, episodes of jumps and exaggerated runs, etc.

Domestic cats, like canines and humans, can suffer from a wide variety of sensitizing diseases that cause signs and symptoms of neuropathic pain such as hyperesthesia and allodynia. Based on this statement, FHS should not be considered an isolated entity but part of the symptoms of sensitization and neuropathic pain. This is why the objective of this work is to gather the existing information on this subject, for its future application to the feline clinic.

As for the diagnosis, there is no specific test of certainty for this syndrome; what is sought is to rule out other pathologies in which there is the presence of hyperesthesia against harmful stimuli on the tissues. Its treatment is based on appease the clinical signs of this syndrome (neuropathic pain and anxiety).

Introducción

Se considera al síndrome de hiperestesia felina (SHF) como un conjunto de síntomas y signos que sugieren un trastorno doloroso irritativo en felinos domésticos, que suele presentarse en animales jóvenes, acompañado de signos neurológicos y comportamentales episódicos ¹.

Los signos clínicos más comunes del SHF son; espasmos musculares del área lumbosacra, ondulaciones de la piel, lamidos incontrolables, automutilación de la cola, episodios de saltos y corridas exageradas, y vocalizaciones excesivas ^{2,3}.

Si bien fue descrito hace casi cuarenta años, en la actualidad todavía se lo considera un desorden poco claro fisiológicamente, ya que se desconocen su etiología y patogenia ⁴.

A continuación, se desarrollará una revisión sobre la información publicada por diversos autores sobre el síndrome de hiperestesia felina.

Sistema Nervioso

Dentro de las clasificaciones clásicas, se lo divide en sistema nervioso central (SNC) y sistema nervioso periférico (SNP). El SNC está conformado por el encéfalo y la médula espinal, y tiene funciones sensitivas y motoras. El SNP está compuesto por nervios y ganglios, permitiendo conectar a los centros de control con los órganos receptores de estímulos y los órganos motores ^{5,6}.

Según su funcionalidad, se puede subclasificar al SNP en sistema nervioso somático (SNS) y sistema nervioso autónomo (SNA). El SNS está relacionado con todas aquellas funciones corporales voluntarias. El SNA es denominado así por ser completamente involuntario, encargado de mantener en funcionamiento los distintos órganos del cuerpo. Dependiendo del tipo de acción que genere, ya sea activación o relajación, se denomina respectivamente sistema nervioso autónomo simpático y sistema nervioso autónomo parasimpático ^{5,6}.

Neuroanatomofisiología

Sistemas Periféricos: Nociceptores

La información llega al sistema nervioso mediante estructuras llamadas receptores sensitivos, que detectan diferentes estímulos y los transforman en señales

nerviosas que luego serán transportadas y procesadas por el sistema nervioso central ^{7, 8, 9}.

En estado fisiológico, los receptores sensitivos tienen “sensibilidades diferenciales” lo que permite que cada receptor detecte una clase diferente de estímulo sensitivo, y sea casi insensible a otras clases. Por ejemplo, los receptores cutáneos para el dolor casi nunca se estimulan con los estímulos comunes de tacto o de presión, pero se activan cuando estos estímulos adquieren la intensidad suficiente para dañar a los tejidos ^{7, 8}.

Existen 5 tipos básicos de receptores sensitivos: ⁸

- Mecanorreceptores: detectan compresiones o estiramiento de los tejidos.
- Termorreceptores: detectan cambios en la temperatura.
- Receptores electromagnéticos: detectan luz en la retina ocular.
- Quimiorreceptores: detectan el gusto, olfato, concentración de oxígeno y dióxido de carbono en sangre arterial, osmolaridad de líquidos corporales, glucosa, aminoácidos y ácidos grasos sanguíneos.
- Nociceptores: tienen la capacidad de diferenciar entre estímulos inocuos y nocivos; generalmente no responden a estímulos leves o de baja intensidad; el umbral de estimulación de estos no es constante, sino que dependen del tejido donde se encuentran. debido a su capacidad de responder a estímulos dolorosos, estos han sido llamados también “receptores del dolor”; pero no todos los tipos de dolor se deben a la estimulación de este grupo de receptores.

Los nociceptores son las terminaciones periféricas de las fibras aferentes sensoriales primarias. En función de su localización y de sus distintas características, se distinguen tres grupos de nociceptores: cutáneos, musculares - articulares, y viscerales. ^{8, 7, 10}

- Nociceptores cutáneos ^{6, 10}

Presentan tres propiedades fundamentales; alto umbral a la estimulación cutánea (se activan sólo frente a estímulos nocivos intensos), capacidad para codificar de forma precisa la mayor o menor intensidad de los estímulos nocivos, y falta de actividad espontánea en ausencia de un estímulo nocivo previo.

Según la velocidad de conducción de los estímulos de las fibras aferentes, los nociceptores cutáneos se clasifican en A- δ y C.

Los tipo A- δ , responden casi exclusivamente a estímulos nocivos de tipo mecánico, con umbrales mucho más altos que los de los mecanorreceptores. Esta clase de nociceptores se localizan en capas superficiales de la dermis, con ramificaciones que se extienden hacia la epidermis, respondiendo especialmente al pinchazo y al pellizco aplicados a la piel, o a la penetración de objetos punzantes.

Los tipo C, son simples terminaciones libres en la dermis y responden a estímulos nocivos mecánicos, térmicos o químicos. También se activan por sustancias liberadas por el daño tisular, como la bradicinina, la histamina, la acetilcolina y los iones de potasio. Por su capacidad de respuesta a una gran variedad de estímulos nocivos también se los ha denominado nociceptores polimodales. Existe un grupo particular de nociceptores denominados “silenciosos”, que sólo se activan tras la lesión tisular, y en estas condiciones responden frente a una gran variedad de estímulos.

- Nociceptores musculares y articulares ^{6, 10}

A nivel muscular los nociceptores son terminaciones de fibras A- δ (que a este nivel reciben el nombre de fibras del grupo III), las cuales responden a iones potasio, bradicinina, serotonina y a contracciones sostenidas del músculo; y de fibras C (llamadas fibras del grupo IV), quienes responden a estímulos tales como la presión, el calor y la isquemia muscular.

Existen además fibras (Ia, Ib y II) situadas a nivel de los husos musculares que detectan la contracción muscular y están implicadas en la regulación cardiovascular durante el ejercicio.

Por otro lado, las articulaciones están inervadas por fibras aferentes amielínicas (tipo C - grupo IV) y mielínicas (tipo A- δ - grupo III). Los nociceptores están localizados a nivel de la cápsula articular, los ligamentos, el periostio y la grasa articular, pero no en el cartílago.

- Nociceptores viscerales ^{6, 10}

Existen dos tipos: de alto umbral y de bajo umbral.

De alto umbral, que responden únicamente a estímulos nociceptivos intensos y se encuentran en el corazón, esófago, sistema biliar, intestino delgado, colon, uréter, vejiga urinaria y útero.

De bajo umbral, no específicos, ya que pueden responder tanto a estímulos inocuos como nocivos, y se han descrito en el corazón, esófago, testículos, colon y vejiga urinaria.

El dolor agudo visceral, como por ejemplo el del cólico biliar, se inicia por la activación de los nociceptores de alto umbral. Sin embargo, una estimulación visceral más prolongada, como la originada por la hipoxia y la inflamación tisular, produce una sensibilización tanto de los nociceptores de alto umbral, como de los receptores de bajo umbral no específicos, que en estas circunstancias responden a estímulos nocivos ¹⁰.

La mayor parte de los nociceptores viscerales son terminaciones libres de fibras aferentes amielínicas (tipo C - grupo IV), y se piensa que participan en las sensaciones generadas por la isquemia cardíaca, la irritación del árbol traqueobronquial, la congestión y el embolismo pulmonares, las lesiones testiculares, los cólicos renales y biliares, y en el dolor del trabajo de parto.

Todas estas terminaciones nerviosas (nociceptores) no sólo tienen una función receptora, sino que también son capaces de liberar neurotransmisores, entre ellos encontramos: la sustancia P (SP), el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), y el glutamato. Estas sustancias se liberan en la cercanía de los vasos sanguíneos de pequeño calibre e inducen vasodilatación y extravasación plasmática, con la aparición de edema.

Los nociceptores transforman, por tanto, estímulos locales (químicos, mecánicos y térmicos) en potenciales de acción que se transmiten mediante las fibras sensoriales aferentes primarias hacia el SNC ¹⁰.

Aferencias nociceptivas al SNC

Las señales nerviosas son transportadas desde los receptores sensitivos por fibras nerviosas aferentes, hacia el sistema nervioso central. Algunas de estas señales necesitan transmitirse con mayor rapidez que otras, por este motivo existen fibras de conducción rápida y de conducción lenta; las cuales se caracterizan por tener

distintos tamaños, donde a mayor diámetro, mayor será su velocidad de conducción. Los diámetros van de 0,5 a 20 micrómetros, y las velocidades de conducción oscilan entre 0,5 a 120 metros / segundo ⁶.

- Las fibras de conducción rápida se denominan fibras de tipo “A”, se caracterizan por ser mielínicas de mayor tamaño. Estas fibras a su vez se subdividen en α , β , γ y δ .
- Las fibras de conducción lenta se denominan fibras de tipo “C”, son pequeñas y amielínicas.

Este tipo de fibras aferentes primarias que contienen los nociceptores periféricos tienen sus cuerpos celulares (neurona primaria sensorial o de primer orden) en los ganglios raquídeos o ganglios de la raíz dorsal, alcanzando sus ramas centrales la médula espinal a través de las raíces dorsales y terminando en la sustancia gris del asta posterior, la cual está dividida en láminas del I al VI.

Las terminales centrales de la primera neurona siguen un patrón característico en función del tipo de nociceptor que contienen. Las fibras aferentes mielínicas de grueso calibre ($A\beta$) que contienen a nivel periférico mecanorreceptores cutáneos de bajo umbral, terminan en las láminas III, IV, V (conjunto que forma el denominado “nucleus proprius”) y en la porción dorsal de la lámina VI. Las fibras $A\delta$ terminan fundamentalmente en las láminas I (zona marginal) y V, mientras que las fibras de tipo C terminan casi exclusivamente en la lámina II, aunque algunas terminan en la zona ventral de la lámina I y en la zona dorsal de la lámina III. Las fibras de los nociceptores musculares y articulares sinaptan en las láminas I, V y VI, mientras que las fibras de los nociceptores C viscerales lo hacen las láminas I, V y X, y algunas en la lámina V contralateral. Aparentemente la lámina II (también denominada sustancia gelatinosa de Rolando) recibe únicamente terminaciones de nociceptores cutáneos de fibras C ^{6, 10}.

En resumen se puede decir que las terminaciones centrales de la primera neurona sensorial, presentan una distribución anatómica definida en función de la localización del nociceptor (cutánea, visceral o músculo-articular) y del tipo de fibra ($A\delta$ o C) que transmite o vehiculiza el estímulo ^{6, 10}.

Existen dos mecanismos por los cuales las señales que viajan por las fibras nerviosas son transportadas según su intensidad: por ejemplo, según la intensidad del dolor. La señal puede ser transmitida por un número creciente de fibras paralelas (mecanismo de sumación espacial) o puede ser transmitida enviando más potenciales de acción a lo largo de una sola fibra (mecanismo de sumación temporal) ⁸.

Neuronas nociceptivas de la médula espinal (neuronas de segundo orden)

Se consideran dos grupos de neuronas nociceptivas teniendo en cuenta las características de sus aferencias cutáneas:

- De clase II: neuronas activadas tanto por estímulos aferentes de bajo umbral (no nociceptivos), así como por aferencias nociceptivas; por este motivo también se les denomina multirreceptoras o de amplio rango dinámico.
- De clase III: neuronas activadas exclusivamente por aferencias nociceptivas; también denominadas nocirreceptoras o nociceptivas específicas.

Las neuronas activadas exclusivamente por fibras aferentes de bajo umbral se denominan mecanorreceptoras o de clase I.

A nivel de la sustancia gelatinosa (lámina II) se encuentran las interneuronas intrínsecas espinales que por una parte sinaptan o conectan con aferencias primarias (tanto nociceptivas como no nociceptivas) y por otra con neuronas de segundo orden situadas sobre todo en la lámina I. Habitualmente estas interneuronas se inhiben por estímulos de elevada intensidad y en cambio se estimulan por el tacto. Aunque algunas participan en la transmisión excitatoria, en su mayoría parecen estar implicadas en la inhibición de otras neuronas nociceptivas ^{6, 10}.

Vías ascendentes

Una gran proporción de las neuronas nociceptivas de la médula espinal envía sus axones a centros supraespinales, bulbares y talámicos, siendo los más importantes el complejo medular reticular, el complejo reticular mesencefálico, la sustancia gris periacueductal y el núcleo ventroposterolateral del tálamo. La mayor parte de esta información nociceptiva se transmite por vías cruzadas ascendentes, situadas en la

región anterolateral de la médula espinal, aunque existen fibras que ascienden ipsilateralmente ^{8, 10}.

Mecanismos Tálamo - Corticales

La sensación de dolor incluye o comprende dos componentes: el discriminativo-sensorial y el afectivo. Los elementos discriminativo-sensoriales están integrados a nivel del complejo ventrobasal del tálamo y la corteza somatosensorial, zonas que poseen neuronas nociceptivas con características similares a las de la médula espinal. El componente afectivo de la sensación dolorosa podría estar localizado en los núcleos talámicos mediales y zonas de la corteza que incluyen las regiones prefrontales y especialmente la corteza supraorbital ^{8, 10}.

Modulación inhibitoria de la nocicepción

Los estímulos nociceptivos activan simultáneamente mecanismos de modulación inhibitoria situados a nivel periférico, espinal y supraespinal. Desde un punto de vista morfológico, los sistemas inhibitorios mejor caracterizados son aquellos que se encuentran a nivel del ADME donde se han caracterizado neuronas intrínsecas espinales inhibitorias, así como fibras descendentes de proyección supraespinal responsables de la modulación inhibitoria de la nocicepción. Diversos sistemas endógenos de proyección supraespinal modulan la información nociceptiva aferente. El sistema de control inhibitorio descendente mejor caracterizado es el que desde la sustancia gris periacueductal (SGPA), la formación reticular encefálica, el bulbo rostral ventromedial y el tegmento pontino dorsolateral, proyecta hacia las láminas superficiales del asta dorsal de la médula ^{8, 10}.

Neuroquímica

Los estímulos nociceptivos periféricos activan fibras sensoriales A δ y C, que conducen esta información nociceptiva hacia el asta dorsal de la médula espinal (ADME). Las terminaciones centrales de estas fibras liberan transmisores excitatorios (SP, CGRP, glutamato, entre otros), que actúan sobre receptores específicos e inducen la despolarización de neuronas de segundo orden, con lo que la información nociceptiva se transmite hacia centros superiores del sistema nervioso. A su paso por las distintas estructuras nerviosas, los impulsos nociceptivos (transmisión excitatoria) sufren una modulación inhibitoria a varios niveles: periférico, espinal y supraespinal. Los sistemas moduladores de la nocicepción están formados por transmisores y receptores capaces de disminuir la liberación de transmisores excitatorios y la excitabilidad neuronal. Los mejor caracterizados hasta el momento en el ADME son el opioide, el α 2-adrenérgico, el colinérgico, y el gabaérgico. Estos sistemas se activan por el estímulo nociceptivo, y podrían actuar de forma sinérgica.

La transmisión nociceptiva es el resultado de un balance entre numerosos sistemas de transmisores excitatorios e inhibitorios, que actúan tanto a nivel periférico como central, confluyendo especialmente en la médula espinal ^{6,8}.

Mecanismos de activación y modulación de los nociceptores

El daño tisular libera sustancias químicas con capacidad algogénica en el entorno inmediato de las terminaciones sensoriales periféricas o nociceptores. Entre otras encontramos: iones (hidrógeno y potasio), aminas como serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT), noradrenalina e histamina, citocinas, eicosanoides como prostaglandinas (PG) y leucotrienos, cininas como bradicinina (BC) y péptidos como sustancia P (SP), somatostatina y CGRP, radicales libres como óxido nítrico (NO), y factor de crecimiento nervioso (NGF), entre otros. Algunas de estas sustancias excitan directamente la membrana del nociceptor C (“polimodal”), mientras que otras modifican su sensibilidad frente a otros agentes.

La activación e inactivación de los nociceptores se produce como consecuencia de cambios en la membrana neuronal en la conductancia al sodio, potasio y calcio, que

pueden ser producidos por acción directa sobre el canal iónico, o mediante la apertura de canales iónicos asociados a receptores de membrana.

Respecto a la activación de un nociceptor hay que distinguir dos situaciones: la estimulación inicial de un nociceptor no sensibilizado previamente, y la estimulación de dicho nociceptor en presencia de una lesión inflamatoria que induce la liberación de mediadores químicos y que es característica de procesos lesivos más duraderos. En el primer caso la aplicación de un estímulo de corta duración (mecánico, térmico o químico) activa un subtipo determinado de nociceptor e induce la despolarización de la membrana, hecho que genera un potencial de acción que se transmite hacia el asta dorsal y posteriormente hacia centros superiores. Si el estímulo es de una intensidad suficiente, pero no claramente lesivo, aparecerá dolor, recuperando el nociceptor al poco tiempo su sensibilidad basal. En el segundo caso, de mayor trascendencia clínica, aparecen fenómenos de sensibilización e hiperalgesia periférica, que modifican el estado basal del nociceptor, alterando la respuesta habitual frente a un estímulo nociceptivo ¹⁰.

Uno de los sistemas más importantes que participan en la modulación inhibitoria del proceso inflamatorio es el sistema opioide endógeno (SOE), formado por transmisores/moduladores de naturaleza peptídica y receptores específicos (μ , δ y κ): se encuentra ampliamente distribuido en el organismo, los receptores opioides están localizados en las fibras sensoriales y simpáticas de distintas estructuras (piel, articulaciones, plexos intestinales, etc) y en células inmunes. Este sistema participa en la modulación inhibitoria de la nocicepción.

La lesión tisular activa simultáneamente mecanismos excitatorios e inhibitorios a nivel periférico que determinan las características de la señal o impulso nociceptivo que alcanza el ADME. Desde un punto de vista terapéutico el bloqueo o la reducción en la activación de los nociceptores en la periferia puede tener relevancia para prevenir alteraciones centrales y la aparición de cuadros de dolor crónico de difícil tratamiento.

Transmisión y modulación de la información nociceptiva en el SNC

La información nociceptiva que alcanza la médula espinal sufre una modulación inhibitoria por sistemas de control segmentarios (circuitos intrínsecos espinales) y

descendientes (bulbo-espinales). Una vez procesada a nivel espinal la información nociceptiva alcanza centros superiores, donde induce respuestas vegetativas, motoras y emocionales, y se hace “consciente” (se percibe el dolor como tal) ⁸.

Las neuronas sensoriales primarias transfieren la información nociceptiva desde la periferia hacia el SNC mediante la liberación de neurotransmisores a nivel medular. Estos transmisores excitatorios son de diversos tipos; aminoácidos excitatorios (AAE) como glutamato, aspartato, ácido cisteico, ácido homocisteico y N-acetilaspargilglutamato, adenosina trifosfato (ATP), péptidos, prostaglandinas y óxido nítrico ^{6, 10}.

En el ADME existen dos mecanismos principales de control inhibitorio que se encuentran también a nivel supraespinal. Están formados por mecanismos intrínsecos espinales (interneuronas inhibitorias) y sistemas descendentes supraespinales que proyectan a las láminas superficiales del asta dorsal de la médula. Los transmisores implicados en la regulación inhibitoria de la nocicepción a nivel del SNC se resumen a continuación:

Inhibición de estímulos de alta intensidad: ⁸

Las vías inhibitorias descendentes más importantes en relación con el control de la nocicepción son serotoninérgicas; se originan en el bulbo rostral ventromedial (BRVM) y terminan en las láminas I, II, V, VI y VII del asta dorsal. Aunque en general las influencias serotoninérgicas son inhibitorias, dependiendo del tipo de estímulo nociceptivo y del área considerada, pueden observarse respuestas excitadoras. A nivel supraespinal el efecto inhibitorio se produce por la activación de receptores 5-HT. Inducen una anti-nocicepción difusa, poco localizada y esta es la razón por la que los agonistas 5-HT tienen escasa eficacia analgésica.

La noradrenalina es el principal transmisor del sistema noradrenérgico inhibitorio descendente. Los cuerpos celulares de estas neuronas se encuentran en los núcleos pontobulbares, locus coeruleus y núcleo subcoeruleus y terminan en las láminas I, II, IV, VI y X. Sus acciones antinociceptivas en el ámbito espinal son

mediadas preferentemente por receptores α -2, mientras que a nivel supraespinal participan tanto receptores α -1 como α -2 adrenérgicos.

La SGPA contiene receptores opioides, sobre todo μ , y δ , así como péptidos opioides endógenos (encefalinas, dinorfinas y endorfina); la estimulación eléctrica o la inyección local de opioides en la SGPA libera opioides endógenos y probablemente activa (indirectamente) las vías descendentes inhibitorias y produce antinocicepción espinal y supraespinal.

En estudios realizados en animales la inhibición de la colinesterasa espinal produce un incremento dosis-dependiente en la latencia de la respuesta a estímulos nociceptivos; los efectos se antagonizan mediante la administración de atropina, lo que indicaría la participación de receptores muscarínicos.

Inhibición de estímulos de baja intensidad: 6, 8, 10

El ácido γ aminobutírico (GABA) actúa sobre receptores post-sinápticos GABAA y GABAB, y como consecuencia se produce una hiperpolarización de la membrana que disminuye la liberación de neurotransmisores excitatorios, jugando un papel crucial en la prevención de la actividad excitadora del glutamato.

Los conocimientos actuales referentes a la modulación inhibitoria de la nocicepción podrían explicar la analgesia inducida por métodos poco convencionales como son ciertas formas de acupuntura, maniobras de contrairritación, hipnosis, analgesia por placebo, etc. Estos procedimientos podrían activar los sistemas antinociceptivos endógenos (incluyendo el opioide) y producir analgesia.

Plasticidad neuronal

Según Woolf¹¹, la plasticidad neuronal consiste por tanto, en la capacidad de las neuronas para cambiar su estructura, su función, o su perfil génico ¹¹. Este fenómeno ocurre tanto a nivel de las neuronas aferentes primarias como a nivel de las neuronas del asta posterior (neuronas de segundo orden) y de centros superiores, pudiendo distinguirse tres fases distintas: activación, modulación y modificación.

Activación

Tal como se ha comentado anteriormente, en condiciones fisiológicas, la transmisión nociceptiva se inicia por activación de los nociceptores por estímulos químicos, térmicos o mecánicos. Si el estímulo es lo suficientemente intenso se origina un potencial de acción, que se propaga hacia el SNC, y origina la liberación de neurotransmisores a nivel del asta posterior de la médula espinal. Esta primera fase de plasticidad neuronal, se manifiesta por un aumento progresivo en la respuesta frente a estímulos repetidos ¹².

Este fenómeno ocurre o se manifiesta a dos niveles; a nivel de los nociceptores se produce una disminución en el umbral de activación, ya sea por cambios en los complejos receptor-canal iónico (fenómeno denominado autosensibilización) o por un aumento en la excitabilidad de la membrana terminal sin activación de los complejos receptor- canal (fenómeno denominado heterosensibilización).

Por otro lado a nivel del asta posterior de la médula espinal la activación de los nociceptores por estímulos de baja frecuencia, origina potenciales de acción post-sinápticos rápidos en las neuronas del asta posterior, que determinan el inicio, la duración, la intensidad y la localización del estímulo nociceptivo. Estímulos de alta frecuencia, producidos por agresiones intensas o sostenidas, dan lugar a la co-liberación de neurotransmisores (como SP y glutamato) que originan potenciales de acción lentos (de más de 10 segundos) que se suman en el tiempo, fenómeno que es amplificado por la activación de receptores NMDA.

Esta despolarización activa canales de calcio no selectivos, incrementando el calcio intracelular, la excitabilidad neuronal y la duración del potencial de acción ¹³. El resultado final es una amplificación del potencial de acción (fenómeno denominado “windup”).

Modulación

En esta fase se producen cambios reversibles en la excitabilidad neuronal (aférentes primarias y neuronas del asta posterior) debido a la activación de cascadas intracelulares. El principal responsable de este proceso es la fosforilación de los complejos receptor/canal iónico y/o proteínas reguladoras asociadas, que altera las propiedades de los canales tanto en las terminaciones periféricas como en las neuronas del asta posterior.

Modulación en los nociceptores (heterosensibilización): se produce una sensibilización por los mediadores de la inflamación (PGE₂, 5-HT, bradicinina, noradrenalina, adenosina) y factores neurotróficos (NGFs), liberados por la lesión tisular o por células inmunes. Esta sensibilización es el resultado de la activación de quinasas intracelulares, proteinkinasa A y proteinkinasa C ϵ después de la disociación de las proteínas G de membrana unida a los receptores. Estas quinasas fosforilan canales de sodio específicos (SNS y VR1), incrementando la corriente de sodio durante la despolarización. Se ha observado que distintos mediadores actúan sobre distintos receptores periféricos, pudiendo producir efectos similares, por lo que la inhibición de un solo tipo de mediador es insuficiente para eliminar la sensibilización periférica.

Modulación en el asta posterior (sensibilización central): se produce también por una activación de las cascadas intracelulares que facilitan la transmisión sináptica excitatoria y probablemente disminuyen la modulación inhibitoria. Este fenómeno se produce no sólo a nivel de las sinapsis activadas por el estímulo nociceptivo (homosinápticas) sino también en las sinapsis adyacentes (heterosinápticas). Todo ello hace que estímulos habitualmente inocuos sean transmitidos como dolorosos y aparezca el fenómeno de hiperalgesia secundaria (un aumento de la sensibilidad en zonas adyacentes a la lesionada) ¹⁴. En el ADME, la potenciación homosináptica a nivel de receptores AMPA se puede inducir experimentalmente mediante estímulos de alta frecuencia (100Hz) y breve duración, y aparentemente depende de la activación de receptores NMDA. En cambio la potenciación heterosináptica se inicia cuando estímulos de baja frecuencia (1Hz) excitan sinapsis no activadas, induciendo un aumento de tamaño de los campos receptores. Así, siempre que existe una activación continua de nociceptores tipo C, se produce una sensibilización central, principalmente mediada por receptores NMDA, siendo este un componente relevante tanto en el dolor inflamatorio como en el neuropático ¹⁵. La implicación de los receptores NMDA se produce por dos mecanismos; en primer lugar por una despolarización mantenida (por la sumación de potenciales lentos) que lleva a la supresión del bloqueo por magnesio de los canales asociados a estos receptores; y en segundo lugar por la apertura de estos canales que se favorece por la convergencia de la activación de receptores acoplados a la proteína G (NK1, EP, o mGlu). Un punto clave en esta fase es la activación de protequinasas que incrementan las corrientes de calcio intracelular, que a su vez incrementa la

actividad de las proteinkineras y facilita la activación de receptores NMDA, originando un fenómeno de feedback de gran trascendencia para el mantenimiento de la sensibilización de las neuronas centrales ¹⁶.

Otro aspecto importante en esta fase es la disminución de la actividad de los mecanismos inhibitorios espinales que aparentemente se produce a nivel de la sustancia gelatinosa.

Modificación

Este fenómeno aparece también a nivel de las terminaciones primarias y en el SNC, por lo que se revisaran estos dos aspectos individualmente:

Modificaciones en la primera neurona: existen factores de crecimiento neuronales, que en el adulto tienen un papel importante en el mantenimiento del fenotipo neuronal ¹¹. En general su síntesis aumenta tras la inflamación y disminuye después de una lesión axonal periférica, dando lugar a alteraciones en la expresión de transmisores, neuromoduladores, canales iónicos, receptores y proteínas G de membrana. Durante la inflamación aumenta el transporte de receptores (VR1 y SNS) a la terminación periférica incrementando su sensibilidad, y por otra parte aumenta la síntesis de neuromoduladores como la sustancia P y factores neurotróficos ¹². Además se inducen nuevos genes, de tal forma que fibras A β (no nociceptivas) son capaces de producir SP y factores neurotróficos.

Por otra parte, después de una lesión nerviosa periférica, algunos de los cambios que se producen son opuestos a los observados tras la inflamación, de tal forma que pueden disminuir la SP, el CGRP y los receptores VR1, SNS y opioides μ ¹⁷. Sin embargo, otras modificaciones son similares, como el aumento en la liberación de factores neurotróficos. Las lesiones nerviosas inducen además una disminución en la densidad de neuronas sensoriales aferentes primarias, que afecta principalmente a las fibras C y en menor proporción a las fibras A δ ; este hecho determina una reorganización central de estas fibras, dando lugar a nuevas sinapsis ¹⁸, que podrían ser una de las causas de que muchos dolores neuropáticos sean de difícil tratamiento.

Modificaciones en las neuronas del asta posterior: tanto la inflamación como la lesión nerviosa producen cambios significativos en las neuronas del asta posterior. Estos incluyen cambios en la transducción/transcripción de receptores (NK1, GABA-R), transmisores (GABA, dinorfinas, encefalinas) y enzimas (COX, NOS). A este nivel se han descrito dos patrones distintos, en uno de ellos la inflamación periférica induce un aumento en la expresión de aquellos receptores/transmisores que están incrementados en las neuronas aferentes primarias ¹¹. En el segundo, la lesión nerviosa produce una reducción en la modulación inhibitoria como consecuencia de la disminución en la expresión de transmisores, receptores o de la densidad (número) de neuronas inhibitorias.

En conclusión se podría decir que los fenómenos de hipersensibilidad nociceptiva son la expresión de la plasticidad neuronal, la cual está determinada por los patrones de activación, modulación y modificación, que no son más que distintas fases de un proceso continuo de transformaciones neuronales. Por tanto el dolor no es un fenómeno pasivo de transferencia de información nociceptiva desde la periferia hasta la corteza, sino un proceso activo generado parte en la periferia y parte en el SNC en relación a múltiples cambios neuronales. Desde un punto de vista clínico, el sistema somatosensorial alerta al individuo frente a un daño real o potencial. Sin embargo, después de una lesión periférica (en especial cuando hay lesión nerviosa), se inducen cambios en el procesamiento del estímulo nociceptivo que pueden ponerse en evidencia como una reducción en el umbral del dolor (alodinia), una respuesta aumentada al estímulo nocivo (hiperalgesia), un aumento en la duración de la respuesta frente a una estimulación breve (dolor persistente) y una extensión del dolor y de la hiperalgesia a tejidos no lesionados (dolor referido e hiperalgesia secundaria). Todos estos procesos patológicos pueden persistir después de que haya desaparecido la lesión periférica. Los mecanismos periféricos como la sensibilización de los nociceptores contribuyen en las primeras fases del dolor patológico después de la agresión cuando la lesión tisular y la inflamación son prevalentes. Sin embargo, la persistencia del dolor después de curar la lesión tisular es debida a cambios permanentes en la morfología y función del SNC, que están en relación con la neuroplasticidad.

Dolor

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) define al dolor como “una experiencia desagradable asociada con un daño tisular real o potencial con componentes sensoriales, emocionales, cognitivos y sociales” ^{19, 20}.

Clasificación del dolor:

Para facilitar su diagnóstico y tratamiento, se clasifica al dolor según su intensidad, localización, duración y mecanismo neurofisiológico ^{21, 22}.

-Según intensidad: leve, moderado, intenso.

-Según localización: localizado, difuso.

-Según duración en el tiempo: La diferenciación entre dolor agudo y crónico se basa tanto en el factor tiempo, como en los mecanismos fisiopatológicos que originan el dolor ²³.

Dolor agudo

Según Montes, el dolor agudo es la consecuencia inmediata de la activación (por una estimulación química, mecánica o térmica) de los sistemas nociceptivos, se presenta después de una lesión tisular somática o visceral, y es autolimitante. Lo define como una función fisiológica de protección al actuar como “señal de alarma” a nivel de los tejidos lesionados, y los síntomas comportamentales asociados se limitan a una ansiedad leve ¹⁰.

La IASP lo define como un “complejo y desagradable conjunto de experiencias sensoriales y emocionales relacionadas con respuestas autonómicas producidas por un daño a estructuras somáticas y viscerales, o por una lesión neurogénica presente” ^{19, 24}.

Según la Sociedad iberoamericana de algilogía veterinaria (SIAVET), el dolor agudo se define como “una experiencia evaluativa cerebral de daño orgánico consumado, con componentes físicos, emocionales y ambientales que determina rechazo y evasión, con características propias para cada especie e individuo” ²⁵.

Dolor crónico

El dolor crónico, según Montes no posee una función protectora, y puede considerarse en sí mismo una enfermedad, más que un síntoma de una lesión. Se define como un dolor que persiste al menos un mes después de la lesión causal, pudiendo perpetuarse por un periodo de tiempo prolongado después de dicha lesión e incluso en ausencia de lesión periférica. Suele ser refractario a múltiples tratamientos y está asociado a alteraciones del comportamiento como ansiedad grave y miedo ¹⁰.

La IASP lo define como "la consecuencia natural de un daño asociado con procesos o patologías intermitentes, repetitivas o duraderas por más de tres semanas, que puede presentarse por tiempo indefinido" ^{19, 24, 26, 27}.

Según la SIAVET, el dolor crónico es "un estado sensorial y emocional devastador asociado o no con una lesión, prolongado y/o persistente, que carece de función homeostática y de terapia que corrija su causa; es una enfermedad propiamente dicha" ²⁵.

La Sociedad Americana del Dolor (SAD) establece que "el dolor crónico se define como un dolor sin valor biológico aparente que simplemente ha persistido, o ha persistido más allá del tiempo de curación del tejido esperado" ^{3, 28}.

Según mecanismo neurofisiológico: el dolor se divide en nociceptivo y neuropático ²⁹.

Dolor nociceptivo

También llamado dolor inflamatorio o fisiológico, es causado por un estímulo nocivo que provoca un daño tisular, en el que se liberan sustancias químicas de vasos sanguíneos, fibroblastos y macrófagos locales, las cuales son captadas por nociceptores tipo A δ y C, activando así las vías del dolor ³⁰.

Siempre hay una correlación directa entre el dolor nociceptivo y el estímulo nocivo que lo causa. Es decir, a mayor intensidad del estímulo (y por lo tanto del daño tisular generado), mayor percepción del dolor.

Cuando ocurre una lesión tisular, el contenido de las células afectadas por la noxa es liberado en el intersticio, incrementando el nivel de sustancias inflamatorias y algogénicas en la proximidad de las terminaciones nerviosas. Los principales mediadores del dolor se encuentran representados por iones potasio, hidrógeno, histamina, bradicinina, 5-hidroxitriptamina (5-HT) y óxido nítrico que activan a los mastocitos, linfocitos y macrófagos promoviendo el proceso inflamatorio. La activación de la vía del ácido araquidónico determina la producción de prostanooides y leucotrienos. El reclutamiento de células inmunes libera más mediadores, incluidos citocinas y factores de crecimiento neural. Algunos de estos mediadores activan en forma directa los nociceptores periféricos y conducen al dolor espontáneo, mientras que otros actúan en forma indirecta, mediante las células inflamatorias, induciendo la liberación de más agentes algogénicos. Los mediadores inflamatorios pueden actuar, además, modificando las propiedades de la respuesta primaria de la neurona aferente a los estímulos subsecuentes. Esto puede ocurrir como resultado de cambios en la sensibilidad del receptor estimulado (disminución del umbral excitatorio) o por modulación de canales iónicos voltaje dependiente. Estos mediadores, llamados frecuentemente sopa sensibilizante, sensibilizan los nociceptores de umbral elevado, los cuales comienzan a responder ante estímulos de baja intensidad. Este fenómeno se conoce como hiperalgesia primaria. La sensibilización de los nociceptores periféricos se llama sensibilización periférica ²⁴.

Una vez activado este eje, se desencadena una serie de trastornos que retrasan tanto la recuperación del paciente como su evolución hacia una curación definitiva. Dentro de los más importantes pueden citarse alteraciones del sistema cardiovascular (hipertensión, taquicardia y arritmia), cambios en el patrón respiratorio que llevan a hipoxemia e hipercapnia, así como también pérdida de apetito, somnolencia, deficiencia inmunitaria, alteraciones en el sistema endócrino, hiperglucemia y trastornos electrolíticos ²⁴.

Según de dónde provenga anatómicamente el estímulo nocivo, el dolor nociceptivo puede ser subclasificado como visceral o somático; y a su vez este último puede ser subclasificado como superficial y profundo ²⁹.

Dolor somático: se origina por una lesión a nivel de piel, músculos, ligamentos, articulaciones o huesos. Se caracteriza por ser un dolor bien localizado, circunscrito

a la zona dañada, y que no suele acompañarse de reacciones vegetativas (náuseas, vómitos, diaforesis) ¹⁰.

Dolor visceral: se origina por lesión de órganos internos, aunque en condiciones fisiológicas, no todas las vísceras manifiestan dolor en respuesta a estímulos nocivos. Éste se caracteriza por ser difuso y extenderse a otros territorios alejados del órgano lesionado; con frecuencia se localiza en una superficie del organismo distante de la víscera que lo origina (por ejemplo el dolor en la extremidad superior izquierda en la angina de pecho), y en estos casos se denomina dolor referido. Además se acompaña con frecuencia de reacciones vegetativas ¹⁰.

En circunstancias normales (fisiológicas) el dolor nociceptivo actúa como una defensa natural del cuerpo evitando o interrumpiendo el contacto con el estímulo nocivo que lo produce. Si este dolor no es diagnosticado y tratado de forma correcta ^{31, 32}, deja de actuar como una defensa y se convierte en nocivo, transformándose en éste contexto el dolor fisiológico en dolor patológico, el cual es llamado dolor neuropático, provocando principalmente la activación del sistema neuroendócrino, que desencadena una serie de trastornos que retrasan la recuperación del paciente ²⁴.

Dolor neuropático

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) define al dolor neuropático como “dolor iniciado o causado por una lesión primaria o disfunción en el sistema nervioso” ^{27, 33, 34}.

Según Montes, el dolor neuropático llamado también “anormal” o “patológico”, es el resultado de una lesión y alteración de la transmisión de la información nociceptiva a nivel del SNP) o SNC) ^{10, 35}, provocando cambios que pueden persistir indefinidamente (sensibilización central), lo que produce como consecuencia que todo estímulo nociceptivo sea procesado inadecuadamente. En este caso no existe relación causal entre la lesión tisular y el dolor ^{7, 10, 36}.

Mathews explica que el dolor en desarrollo (neuropatía) generalmente se atribuye a una lesión o enfermedad que daña el axón o el soma de las neuronas sensoriales o altera la vaina de mielina que rodea a muchos axones (dismielinización y desmielinización) ^{27, 37}.

La calidad y el patrón de sensibilidad alterada en el dolor neuropático difieren del dolor transitorio o inflamatorio. Como por ejemplo, un estímulo frío, como la aplicación de una bolsa de hielo en una articulación con lesión aguda para reducir el dolor inflamatorio, se describiría como insoportable en un paciente con dolor neuropático. Se cree que esta diferencia en la "experiencia del dolor" se debe a una reorganización de la transmisión sensorial dentro del sistema nervioso que ocurre después de una lesión nerviosa. Tales cambios incluyen alteraciones en la expresión de neurotransmisores, neuromoduladores, receptores, canales iónicos, y proteínas estructurales. Algunos de estos cambios están involucrados en el proceso reparativo, pero otros contribuyen al dolor neuropático ^{27, 38, 39}.

El dolor nociceptivo y el dolor neuropático representan los dos extremos de una amplia sucesión de eventos que se integran a nivel del sistema nervioso. En condiciones fisiológicas existe un equilibrio entre lesión y dolor; sin embargo, estímulos nociceptivos muy intensos, prolongados o repetitivos, inducen alteraciones en este equilibrio dando lugar a variaciones en la intensidad y duración de las respuestas nociceptivas. Estos cambios son habitualmente temporales ya que el sistema tiende a restaurar el equilibrio, pero en algunos pacientes aparecen cambios persistentes en la integración de la información nociceptiva y como consecuencia, se pierde toda relación entre lesión tisular y dolor.

En base a las características del estímulo nociceptivo y la respuesta al mismo, se han descrito tres fases o tipos de dolor, que se producen por mecanismos neurofisiológicos diferentes. El dolor de "fase 1" es aquel que aparece tras un estímulo nocivo breve, señala o indica la presencia de una lesión tisular y es una sensación necesaria para la supervivencia del individuo. Las vías y mecanismos de transmisión implicados pueden sufrir una modulación inhibitoria a distintos niveles, hasta alcanzar la corteza cerebral. En esta fase existe una correlación estrecha entre los cursos temporales del estímulo nocivo y la sensación dolorosa.

El dolor de la "fase 2" aparece como respuesta a estímulos prolongados que producen lesión tisular e inician procesos inflamatorios y muestra la capacidad de respuesta o "adaptación" del sistema nervioso frente a una agresión que requiere un proceso de curación y cicatrización. El mecanismo de transmisión de este tipo de dolor es distinto al de "fase 1", ya que la transmisión nociceptiva experimenta dos

cambios importantes. Por una parte, la presencia de factores tisulares liberados por el proceso inflamatorio causa una sensibilización de los nociceptores periféricos, lo que produce una disminución del umbral de excitación y un aumento de las descargas de las vías aferentes. Estos cambios originan a nivel del SNC, un aumento de la excitabilidad neuronal y la puesta en marcha de mecanismos de amplificación de las respuestas. Como consecuencia, se pierde la estrecha correlación entre la intensidad del estímulo y magnitud de la respuesta (dolor), persistiendo el dolor aun en ausencia de nueva lesión tisular.

Los dolores de la “fase 3” corresponden a estados dolorosos anormales, debidos generalmente a lesiones de los nervios periféricos o del SNC y se caracterizan por la falta de relación entre lesión y dolor. Los dolores de las “fases 1 y 2” son debidos a estímulos nocivos de corta duración o a lesiones periféricas, mientras que los dolores de “fase 3” son síntoma de enfermedad neurológica y aparecen como dolores espontáneos provocados por estímulos inocuos o dolores intensos ante estímulos nocivos de baja intensidad. En esta fase el sistema nociceptivo se comporta de forma anómala ya sea por alteraciones intrínsecas a nivel del SNC o por descargas repetidas de origen periférico. Teniendo en cuenta que el dolor nociceptivo y el dolor neuropático tienen un procesamiento diferente, las actitudes terapéuticas que se utilizan son también distintas, aunque en ambos casos se intentan prevenir los cambios a nivel del SNC (característicos de las “fases 2 y 3”) que puedan aparecer como consecuencia de la lesión periférica.

El dolor neuropático puede ser percibido de manera continua o episódica; quemante, punzante, prurítica (superficial o profundo) y espasmódica ²⁹.

Éste tipo de dolor puede presentarse en casos de traumas, inflamaciones tisulares, enfermedades metabólicas como la diabetes, en enfermedades infecciosas como las herpéticas, enfermedades neurológicas primarias, intoxicaciones y tumores ²⁹.

Las condiciones frecuentemente asociadas a dolor neuropático en perros y gatos son:

- Dolor neuropático asociado a traumas accidentales y quirúrgicos: fractura pélvica, reparación de hernia inguinal, atrapamiento nervioso en miembros, amputaciones, lesiones lumbosacras, lesiones espinales, hernias de disco

intervertebrales, mielopatías embólicas fibrocartilaginosas, osteomielitis y discoespondilitis vertebrales.

- Lesiones primarias de SNP: como la neuropatía diabética, polirradiculoneuritis.
- Lesiones primarias del SNC “Síndrome de dolor central”: tumores del SNC, lesiones congénitas, vasculitis.
- Dolor neuropático de origen visceral: cistitis intersticial felina, algunas alteraciones del sistema gastrointestinal, dolor visceral asociado a lesiones espinales, enfermedad inflamatoria intestinal, pancreatitis. ²⁷.

Como se explicó anteriormente, en presencia de dolor neuropático la respuesta a estímulos nocivos es procesada de forma patológica, generando distintos fenómenos que son consecuencia de la plasticidad del sistema nervioso, como por ejemplo, la hiperalgesia, la alodinia y la hiperestesia.

- Hiperalgesia: dolor provocado por estímulos álgidos leves ^{40, 41}, donde la respuesta es exagerada o desproporcional al estímulo nocivo ²⁴. Hay un aumento de la sensación de dolor con estímulos fisiológicamente dolorosos. Este fenómeno se presenta cuando un nociceptor responde a un segundo estímulo con mayor intensidad y a menor umbral, es decir, antes.

-La hiperalgesia primaria se produce como resultado directo de los efectos de los mediadores de la inflamación sobre el nociceptor de la región afectada ⁴².

-Hiperalgesia secundaria: es un aumento en el área de hipersensibilidad ²⁴. Se presenta en una región no lesionada ⁴².

A su vez, la hiperalgesia también es llamada hiperpatía; donde puede surgir de mecanismos periféricos y/o centrales:

Periféricos:

- La sensibilización de los nociceptores aferentes primarios (fibras Ad y C) se produce por mediadores inflamatorios, como la bradiquinina, la histamina, las prostaglandinas y la sustancia P liberada del tejido lesionado. El estímulo en esta área duele más que un área no lesionada o inflamada.

- Neuroma: una masa enredada de tejido nervioso en regeneración incrustado en cicatriz y tejido conectivo en el sitio de la lesión nerviosa. Los neuromas acumulan o "descubren" canales iónicos patológicos y no patológicos (p. Ej., Varios canales de sodio) y receptores (p. Ej., Noradrenalina) que producen focos de hiperexcitabilidad y actividad ectópica.

Centrales:

- Sensibilización: la lesión tisular provoca un aumento en la excitabilidad de las neuronas en la médula espinal generada por la actividad de la fibra C. Cualquier entrada prolongada o masiva de los nociceptores C mejora la respuesta de las neuronas del asta dorsal a todas las entradas aferentes posteriores. Como resultado, se observa una mayor actividad sináptica en el asta dorsal de la médula espinal, lo que lleva a cambios en su excitabilidad. El campo receptivo del asta dorsal también crece. Esta mayor actividad dura más que la lesión original en las aferentes primarias que conduce a la sensibilización central. El concepto de sensibilización central implica el desarrollo de hiperalgesia secundaria o alodinia. La hiperalgesia secundaria produce una mayor sensibilidad a un estímulo que ocurre más allá del área de la lesión o inflamación (es decir, tejido normal adyacente).
- Dolor central: dolor experimentado en el área del cuerpo sustentado por la lesión que se origina en una lesión primaria del SNC.

Alodinia: Se caracteriza por una reducción en la intensidad de los estímulos necesarios para causar sensibilidad dolorosa 24. percepción de sensación dolorosa frente a un estímulo no nocivo (por ejemplo, tacto) por disminución del umbral álgido, pudiendo ser el resultado de cualquier mecanismo central para el dolor desatado por estímulos como: ^{24 42 27}

- Sensibilización central (definida anteriormente).

- Reorganización o pérdida de controles inhibitorios. El dolor independiente del estímulo o espontáneo ocurre sin provocación, por lo que los síntomas pueden ocurrir constantemente o en cualquier momento.

Dolor independiente del estímulo o espontáneo:

- Parestesias: sensación anormal que no es desagradable, como hormigueo, picazón.
- Disestesias: sensación desagradable, generalmente ardiente, que puede originar periféricos por impulsos ectópicos a lo largo de las fibras Ab, Ad y C, que surgen como actividad espontánea causada por canales de sodio dañados ("con fugas"), que se acumulan a lo largo de nervios afectados. Es probable que el dolor paroxístico o el dolor eléctrico y el ardor continuo ocurran por descargas ectópicas o efápticas que surgen en cualquier tipo de fibra o pueden ocurrir como resultado de una reducción de la entrada inhibitoria del cerebro o la médula espinal ²⁷.
- Hiperestesia: aumento de la sensación de estímulos dolorosos e indoloros a causa de una disminución del valor umbral ⁴².

Se sabe que los tejidos inflamados son hipersensibles al dolor, ésta hipersensibilidad puede resultar del aumento de sensibilidad de los receptores en los tejidos dañados ⁴³. Smolin afirma que los impulsos sensoriales que surjan del tejido dañado crean un "foco de irritabilidad" en el segmento de la médula espinal por el que ingresan. Así, un estímulo que no provocaría un sensación de dolor en tejido no dañado, empieza a hacerlo si el impulso aferente provocado por el estímulo llega al "foco de irritabilidad" ⁴³.

Síndrome de hiperestesia felina

El síndrome de hiperestesia felina (SHF) es un conjunto de síntomas y signos que sugieren un trastorno doloroso irritativo en felinos domésticos, que suele presentarse en animales jóvenes, acompañado de signos neurológicos y comportamentales episódicos ¹.

Éste síndrome fue reportado por primera vez por Tuttle en 1980 ⁴⁴, desde ese momento ha sido referenciado por distintos autores también como: síndrome de contracción de la piel, neuritis aparente, neurodermatitis atípica y enfermedad del gato nervioso ^{44, 4}.

Si bien fue descrito hace casi cuarenta años, en la actualidad todavía se lo considera un desorden poco claro fisiológicamente, ya que se desconoce su etiología y patogenia. Es por esto que el origen del síndrome de hiperestesia felina es oscuro; en el que existen diversas teorías sobre su fisiopatogenia aunque ninguna sea concluyente. Diversos autores la consideran una patología idiopática o de origen multifactorial ^{4, 1, 45, 46}.

En una de las posibles teorías, Tilley y Platt sugieren que los distintos signos que presentan los pacientes con este síndrome son manifestación de un fenómeno convulsivo atípico o crisis convulsivas focales ^{45, 46}. A su vez, Platt, considera que el SHF es un comportamiento obsesivo-compulsivo asociado al Síndrome de Tourette en humanos, el cual es provocado por un exceso de inervación dopaminérgica; aunque también conjuntamente con otros autores sostiene que puede tratarse de una alteración primaria del comportamiento ^{45, 46, 47}. Otra teoría relaciona este síndrome con miopatías de cambios vacuolares, semejantes a las que se observan en las miositis por cuerpos de inclusión en humanos ¹. Por último, ciertos autores consideran que el origen puede radicar en estímulos inflamatorios constantes como dermatopatías irritativas generando alteraciones en la conductancia de los impulsos nociceptivos ^{1, 46, 47}.

La hiperestesia se sabe que es una expresión de dolor neuropático; a su vez, a ésta se la considera un estímulo disparador de la sintomatología que caracteriza a este síndrome, por lo que es de suma importancia poder reconocer y diagnosticar signos de dolor en felinos, ya que a diferencia de los caninos, manifiestan el dolor de maneras erráticas.

Signos de dolor en felinos: ^{48, 2, 49, 33, 50, 3}

- Lamido excesivo
- Vocalizaciones
- Masticación excesiva del pelaje o cambios en la apariencia del manto piloso

- Automutilación
- Eliminación de orina y heces en lugares inadecuados
- Aumento de horas de sueño y reposo
- Disminución de ingesta de alimentos
- Aislamiento
- Cambios en el temperamento: reacción de escape y/o agresión frente al tacto
- Cambios en la expresión facial

Al SHF se le acredita un conjunto de signos y síntomas clínicos que son comunes en pacientes felinos domésticos con esta patología; se sabe que con la simple conducta de acariciar el manto piloso de estos felinos o con palpar su musculatura lumbar pueden desencadenarse una serie de eventos sintomatológicos propios de la enfermedad ^{7, 51}.

Signos de hiperestesia felina: ^{45, 44, 4, 1, 51}

- Midriasis
- Movimientos exagerados de la cola
- Espasmos musculares toracolumbares (espontáneos o provocados por una ligera palpación)
- Ondulaciones de la piel
- Lamidos violentos y mordiscos dirigidos hacia la zona lumbosacra, flanco, cola, zona perianal y miembros posteriores
- Vocalizaciones excesivas
- Episodios de saltos y corridas frenéticas
- Comportamientos que imitan los signos del celo

La presentación de este síndrome está asociada con felinos adultos jóvenes, pelo corto, y con algunas razas como Siamés, Burmés, Persa y Abisino.^{51, 45}

A su vez, aquellos felinos domésticos con tendencia a ser hiperexcitables tendrían mayor riesgo de manifestar clínica, donde distintos estresores ambientales (cambios en su territorio habitual) podrían actuar como disparadores excitatorios.⁴⁵

Este síndrome está relacionado con episodios de dolor neuropático, los cuales pueden durar desde segundos a varios minutos; a su vez los gatos no muestran

ninguna alteración al examen físico clínico, más que eventuales signos dermatológicos secundarios a lamidos o mordeduras.^{51, 45}

Existen distintos eventos patológicos que pueden cursar con signos de hiperestesia:

- Dermatopatías: dermatitis alérgica por pulgas, hipersensibilidad dietaria, atopía.
- Afecciones conductuales: trastornos compulsivos y de desplazamiento.
- Ortopédicas: traumatismos región lumbosacra, en cola y/o miembros posteriores.
- Afecciones neurológicas: epilepsia primaria o secundaria a encefalitis o a tumores cerebrales, hernias de discos intervertebrales, neoplasias medulares o mielitis infecciosas.²

Con respecto al diagnóstico de este complejo síndrome de hiperestesia, no existe alguna prueba específica que determine su presentación en el felino^{4, 46}, por lo que el camino diagnóstico se basa en descartar de forma clínica y conjuntamente con métodos complementarios toda posible causa generadora de dolor en el paciente, que pueda disparar episodios clínicos semejantes a los del SHF.⁴⁷

Dentro de los diagnósticos diferenciales se incluyen:

- Piel: deben descartarse lesiones primarias dermatológicas que puedan inducir a la automutilación.⁵².
- Aparato musculoesquelético y sistema nervioso: se deben descartar alteraciones musculares y esqueléticas que provoquen crisis de dolor agudo como discopatías intervertebrales^{51, 45}, y también alteraciones neurológicas, intracraneanas y medulares, que puedan provocar desórdenes convulsivantes.
- Conducta: deben descartarse conductas compulsivas comportamentales primarias inductoras a la automutilación al animal.^{4, 51, 45}.

En base al tratamiento de felinos con SHF, no existe ninguno establecido como específico. Hace tiempo que se experimenta con la implementación de distintos tipos de fármacos, los cuales tienen sitios de acción diferentes de acuerdo a los signos clínicos que se estima que están presentes en esta patología, tales como, dolor neuropático, ansiedad, prurito, inflamación^{1, 51}, pero ninguno es específico;

además el uso de la acupuntura y la quiropraxia han sido consideradas beneficiosas para este tipo de pacientes. ¹

El tratamiento está dirigido a tratar la sintomatología presente, como se desconoce cuál es su fisiopatología, se toma al dolor neuropático como el principal punto crítico a modelar mediante fármacos, por esto es que los gabapentinoides y la amitriptilina son los más utilizados en felinos con SHF ^{4, 51, 51, 1}.

Si bien no existen todavía suficientes estudios que respalden el uso de estas drogas en animales domésticos, comenzaron a utilizarse satisfactoriamente basándose en resultados obtenidos para el tratamiento del dolor neuropático en medicina humana ^{53, 54, 55}.

Fármacos para el tratamiento del dolor neuropático en felinos:

-Gabapentinoides: Pregabalina y gabapentina

- Pregabalina ⁵⁵

Fármaco antiepiléptico, análogo al ácido gamma-aminobutírico el cual presenta una estructura similar a la gabapentina. Tiene propiedades analgésicas, anticonvulsivas, ansiolíticas y moduladoras del sueño en personas.

El mecanismo por el cual la pregabalina produce efectos anticonvulsivos y analgésicos no se ha identificado definitivamente. Sin embargo, se sabe que la pregabalina se une a la subunidad alfa-2-δ del canal de calcio dependiente de voltaje, disminuyendo la liberación de varios neurotransmisores, incluido el glutamato y la sustancia P.

Se cree que la sedación y la ataxia son posibles efectos adversos ya que están reportados en humanos ⁵⁶.

En medicina humana, se demostró gran efectividad en su uso contra el dolor neuropático, y es muy utilizado para el tratamiento de fibromialgia, neuritis postherpética, ansiedad, como modulador del sueño y anticonvulsivante ⁵⁷.

- Gabapentina

Análogo estructural del GABA, pero no se une directamente a los receptores GABA. La gabapentina se une a la subunidad alfa-2- δ del canal de calcio dependiente de voltaje (similar a la pregabalina), disminuyendo la liberación de neurotransmisores excitadores; también aumenta las concentraciones cerebrales de GABA ya sea a través del aumento de la síntesis del mismo, el aumento de la liberación vesicular o la disminución del metabolismo de GABA ^{4, 58, 59}.

Si bien fue formulada como anticonvulsivante, demostró ser más eficaz en el tratamiento de alodinia, hiperestesia, hiperlgesia, y otros signos asociados a dolor neuropático tanto en humanos ⁶⁰ como en animales domésticos ^{61, 62}. Los efectos adversos de este fármaco incluyen sedación y ataxia, y más a dosis altas o al combinarse con otros medicamentos. La interrupción brusca después de la administración crónica de gabapentina puede provocar convulsiones ⁵⁶.

-Antidepresivos tricíclicos ^{63, 21, 64}

- Amitriptilina:

La amitriptilina es un antidepresivo tricíclico (ATC), el cual funciona como modulador de conducta, antipruriginoso, anticonvulsivante y analgésico para dolor crónico neuropático.

En estudios experimentales en humanos se comprobó que este fármaco tiene un poder analgésico frente al dolor neuropático sustancialmente más potente que el de los gabapentinoides, y además sus efectos adversos fueron también menores en comparación al otro grupo farmacológico.

Acupuntura para el tratamiento de dolor neuropático:

Esta práctica puede ser efectiva para muchos problemas clínicos diferentes en medicina veterinaria ⁵¹. La estimulación de los puntos de energéticos de acupuntura asociados con el sistema nervioso periférico produce analgesia, anestesia y otros efectos fisiológicos a través del sistema nervioso central, mecanismos neurohumorales, neuromusculares y musculoesqueléticos ⁶⁵. La acupuntura ofrece un método convincente y seguro para el manejo del dolor en pacientes veterinarios y debe considerarse como parte de los planes multimodales para el manejo del dolor ²¹.

Como con cualquier dolor crónico, el tratamiento del dolor neuropático requiere un enfoque multimodal y multidisciplinario basado en los principios de alivio satisfactorio del dolor y una mejor función ⁶⁰.

El objetivo de este trabajo es recopilar la información existente hasta la actualidad sobre el síndrome de hiperestesia felina, para su futura aplicación a la medicina felina.

Discusión

La hiperestesia, es considerada un signo clínico de dolor neuropático, en el que aumenta la sensibilidad frente a estímulos dolorosos e indoloros a causa de una disminución del umbral álgido ⁴².

En medicina humana no se identifica a la hiperestesia como una enfermedad en sí misma, sino que se la considera un signo de dolor que se relaciona con una variedad de síndromes diferentes que también causan hipersensibilidad. Estos incluyen dolor neuropático ^{66, 67}, fibromialgia ^{66, 68}, dolor de espalda idiopático ⁶⁶, síndrome del intestino irritable ⁶⁶, síndrome de dolor regional complejo ^{69, 70}, síndrome de dolor central ^{71, 72, 73}, síndrome de dolor central posterior a accidente cerebrovascular ^{74, 75, 76}, hiperestesia post herpética ⁷⁷, prurito neuropático ⁷⁸, trastorno sensorial cutáneo ⁷⁹, síndrome de vestibulitis vulvar ⁶⁶, síndrome de atrapamiento del nervio cutáneo anterior en la infancia ⁸⁰ y déficit de vitamina D ⁸¹.

En medicina veterinaria, también ha sido considerada a la hiperestesia como parte de diferentes patologías y no como una entidad aislada; por ejemplo en ratas se ha mencionado la presencia de hiperestesia y alodinia en experimentaciones anestésicas ^{82, 83, 84}, en caninos se menciona a la hiperestesia como signo clínico en diferentes enfermedades como poliartritis, polimiopatía, meningitis, enfermedad esquelética difusa ⁸⁵, polirradiculomiopatía ⁸⁶, distrofia simpática refleja ⁸⁷, hiperestesia espinal cervical ⁸⁸, y dolor neuro-oncológico ⁸⁹. También ha sido reportado en ellos un síndrome de dolor posterior a neoplasias intracraneanas, similar al síndrome de dolor central en humanos, en el que la hiperestesia se presenta como signo principal ^{90, 91}.

Teniendo en cuenta estos reportes y las similitudes de las vías neurológicas centrales de la percepción del dolor en humanos y animales ^{91, 92, 93}, es sorprendente que síndromes como el de dolor central rara vez se describan en casos veterinarios con lesiones semejantes, probablemente éste sea mucho más frecuente en la clínica diaria pero no se lo diagnostica correctamente ⁹⁰.

En medicina felina se hace referencia a un síndrome de hiperestesia, al que se lo relaciona con un trastorno doloroso irritativo, que suele acompañarse de signos neurológicos y comportamentales episódicos ⁷, es decir, no se lo considera como un signo clínico, sino como una enfermedad en sí misma.

En reportes previos al SHF, Kennard⁹⁴ describe en 1953 la presencia de hiperestesia e hiperalgesia (signos de dolor neuropático) de manera experimental en gatos, y los menciona como un síndrome similar al síndrome de dolor regional complejo en humanos, antes denominado causalgia ⁹⁴.

Si bien algunos autores reportan al SHF como una enfermedad específica de origen idiopático o multifactorial ^{7, 44, 4}, otros consideran que el SHF es en realidad un término general, que abarca una variedad de signos y síntomas propios del dolor neuropático que pueden asociarse con una variedad de patologías ^{45, 95}. La última línea de pensamiento sería la más acertada, ya que la hiperestesia está presente como signo clínico en varias afecciones en felinos, como por ejemplo en eventos traumáticos, dermatopatías, y enfermedades viscerales como la cistitis intersticial felina.

Conclusión

En base a la información recolectada en este trabajo se podría concluir que el síndrome de hiperestesia felina es en realidad parte de cualquier evento de sensibilización y dolor neuropático de distintas patologías, y por esto no debería ser considerado una entidad aislada. Si bien en la actualidad el estudio del dolor en felinos está en constante crecimiento, una de las limitaciones es que todavía hay poca información sobre este tema, por lo que su correcta interpretación lamentablemente es todavía una carencia en la medicina felina. Por lo que esta revisión bibliográfica podría abrir camino a futuros estudios sobre dolor neuropático en medicina de felinos domésticos.

Referencias bibliográficas

1. Pellegrino FC. Desórdenes neuromusculares en gatos. *Rev. Arg. Neurolog. Vet.* 2018; 6(2): 1-56.
2. Ciribassi J. Feline hyperesthesia syndrome. *Compend Contin Educ Vet* 2009; 31: 116-121.
3. Goldberg ME. A look at chronic pain in cats. *Veterinary Nursing Journal.* 2017; 32(3): 67-77.
4. Amengual Baile P, Rusbridge C, Nuttall T, Heath S, Marioni-Henry K. Feline hyperaesthesia syndrome with self-trauma to the tail: retrospective study of seven cases and proposal for integrated multidisciplinary diagnostic approach. *J. Feline Med. Surg.* 2018; 21(2): 178-185.
5. König HE, Liebich HG. *Anatomía de los animales domésticos.* Madrid: Editorial médica panamericana. 2008. 203-76.
6. Barha CK, Nagamatsu LS, Liu-Ambrose T. Basics of neuroanatomy and neurophysiology. *Handb Clin Neurol.* 2016; 138: 53-68.
7. Pellegrino F. *Las claves del diagnóstico neurológico para el veterinario clínico.* Buenos Aires: Editorial Inter-Médica. 2014.
8. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of medical physiology.* Pennsylvania: Elsevier Inc. 2006.
9. Ropper AH, Brown RH. *Principios de neurología de Adams y Victor (8a ed).* México: McGraw-Hill. 2007; p. 112-113.
10. Montes Pérez, A. *Fisiopatología del dolor crónico: de la periferia al cortex cerebral. Vías de transmisión. Sistemas moleculares. Neurotransmisores. Neuromoduladores.* Sociedad Catalana d'Anestesiologia, Reanimació i Terapèutica del Dolor. 2004.
11. Woolf CJ, Costigan M. Transcriptional and posttranslational plasticity and the generation of inflammatory pain. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 1999; 96(14): 7723-30.
12. Reichling DB, Levine JD. The primary afferent nociceptor as pattern generator. *Pain.* 1999; 82.
13. Morisset V, Nagy F. Ionic Basis for Plateau Potentials in Deep Dorsal Horn Neurons of the Rat Spinal Cord. *The Journal of Neuroscience.* 1999; 19(17): 7309-16.
14. Ali Z, Meyer AR, Campbell NJ. Secondary hyperalgesia to mechanical but not heat stimuli following a capsaicin injection in hairy skin. *Pain.* 1996; 68(2): 401-11.

15. Stubhaug A, Breivik H, Eide PK, Kreunen M, Foss A. Mapping of punctuate hyperalgesia around a surgical incision demonstrates that ketamine is a powerful suppressor of central sensitization to pain following surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 1997; 41(9): 1124-32.
16. Lu WY, Xiong ZG, Lei S, Orser BA, Dudek E, Browning MD, et al. G-protein-coupled receptors act via protein kinase C and Src to regulate NMDA receptors. *Nature Neuroscience*. 1999; 2(4): 331-8.
17. Degroot J, Coggeshall R, Carlton S. The reorganization of μ opioid receptors in the rat dorsal horn following peripheral axotomy. *Neuroscience Letters*. 1997; 233(2-3): 113-6.
18. Kohama I, Ishikawa K, Kocsis JD. Synaptic Reorganization in the Substantia Gelatinosa After Peripheral Nerve Neuroma Formation: Aberrant Innervation of Lamina II Neurons by A β Afferents. *The Journal of Neuroscience*. 2000; 20(4): 1538-49.
19. Williams AC, Craig KD. Updating the definition of pain. *Pain*. 2016; 157(11): 2420-2423.
20. Robertson S. Assessment and Recognition of Acute Pain. *Feline Anesthesia and Pain Management*. 2017; 199-220.
21. Epstein ME, Rodan I, Griffenhagen G, Kadriik J, Petty MC, Robertson SA, Simpson W. 2015 AAHA/AAFP pain management guidelines for dogs and cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2015; 17(3): 251-272.
22. Koltzenburg, Martin; McMahon, Stephen B. Wall y Melzack: Tratado del dolor (5a ed. edición). Madrid: Elsevier. 2007; p. 3.
23. Cerveró F, Laird JMA. Fisiología del dolor. *Tratamiento del dolor: teoría y práctica*. Barcelona: MCR. 1995; (2): 9-25.
24. Otero P. Fisiopatología y terapéutica del dolor aplicadas a la analgesia en los animales. *Rev. Arg. Anest*. 2005; 63 (6): 339-348.
25. Zysman M. Síndrome de dolor buco-facial felino. En: 3º Jornada de AVEACA: 9 de agosto de 2017, Buenos Aires, Argentina; 2017.
26. Grubb T. Introduction: chronic pain. *Topics in companion animal medicine*. 2010; 25(1): 1.
27. Mathews KA. Neuropathic Pain in Dogs and Cats: If Only They Could Tell Us If They Hurt. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 2008; 38(6):1365-414.
28. Sparkes AH, Heiene R, Lascelles BDX, Malik R, Sampietro LR, Robertson S, Taylor P. ISFM and AAFP consensus guidelines: long-term use of NSAIDs in cats. *Journal of Feline Medicine & Surgery*. 2010; 12(7): 521-538.

29. Ma C, Zhang JM. Animal Models of Pain. *Neuromethods*. 2011. doi:10.1007/978-1-60761-880-5.
30. Merskey H, Bogduk N: Classification of Chronic Pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms. Seattle, IASP Press, 1994.
31. Simon BT, Scallan EM, Carroll G, Steagall PV. The lack of analgesic use (oligoanalgesia) in small animal practice. *J Small Anim Pract*. 2017; 58(10): 543-554.
32. Steagall PV, Monteiro BP. Acute pain in cats: Recent advances in clinical assessment. *J Feline Med Surg*. 2019; 21(1): 25-34.
33. Grubb T. Chronic neuropathic pain in veterinary patients. *Topics in Companion Animal Medicine*. 2010; 25(1): 45-52.
34. Merskey H. Clarifying definition of neuropathic pain. *Pain*. 2002; 96(3): 408-409.
35. Backonja M, Glanzman RL. Gabapentin dosing for neuropathic pain: evidence from randomized, placebo-controlled clinical trials. *Pain Pract*. 2005; 5(3): 282-283.
36. Rohilla A, Pinki, Rohilla S, Dahiya A, Kushnoor A. Neuropathic pain: an overview. *IJAPBC*. 2012; 1(3): 255-259.
37. Sanchis-Mora S, Pelligand L, Volk HA, Abeyesinghe SM. Diagnosis and treatment of canine neuropathic pain. *Veterinary Record*. 2015; 177(18): 470-470.
38. Baron R. Neuropathic Pain: A Clinical Perspective. *Sensory Nerves Handbook of Experimental Pharmacology*. 2009; 3-30.
39. Austin PJ, Wu A, Moalem-Taylor G. Chronic Constriction of the Sciatic Nerve and Pain Hypersensitivity Testing in Rats. *Journal of Visualized Experiments*. 2012; (61).
40. Chen L, Yang G, Grosser T. Prostanoids and inflammatory pain. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*. 2013; 104: 58-66.
41. Tomić M, Pecikoza U, Micov A, Vučković S, Stepanović-Petrović R. Antiepileptic drugs as analgesics/adjuvants in inflammatory pain: current preclinical evidence. *Pharmacology & therapeutics*. 2018; 192: 42-64.
42. Henke E. Control del dolor en pequeños animales y mascotas. Barcelona: Editorial Masson. 2004.
43. Smolin LN, Samko NN. Central mechanism of hyperaesthesia. *Nature*. 1966; 211(5056): 1412-1413.
44. Tuttle J. Feline hyperesthesia syndrome. *J Am Vet Med Assoc*. 1980; 176: 47.
45. Tilley LP, Smith FWKH. La consulta veterinaria en 5 minutos canina y felina. Volumen 2. 4a edición. Buenos Aires: Inter-Médica; 2008.

46. Platt SR, Olby NJ. Manual de neurología en pequeños animales. Buenos Aires: Lexus; 2012.
47. Virga V. Behavioral dermatology. *Vet. Clin. Small Anim.* 2004; 19(4): 231-251.
48. Heyller P, Rodan I, Brunt J, et al. AAHA/AAFP pain management guidelines for dogs and cats. *J Feline Med Surg.* 2007; 9: 466-480.
49. Martell-Moran NK, Solano M, Townsend HGG. Pain and adverse behavior in declawed cats. *J Feline Med Surg.* 2018; 20(4): 280-288.
50. Simons MC, Ben-Amotz R, Popovitch C. Post-operative complications and owner satisfaction following partial caudectomies: 22 cases (2008 to 2013). *Journal of Small Animal Practice.* 2014; 55(10): 509-514.
51. O'Leary DJ. A swallowed needle in a cat treated for feline hyperaesthesia syndrome. *Acupuncture in Medicine.* 2015; 33(4): 336–337.
52. Little SE. El gato medicina clínica y tratamiento. Volumen 2. 1a edición. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Inter-Médica; 2014.
53. Esteban MA, Dewey CW, Schwark WS, Rishniw M and Boothe DM. Pharmacokinetics of Single-Dose Oral Pregabalin Administration in Normal Cats. *Front. Vet. Sci.* 2018.
54. Seto Y, Takase M, Tsuji Y, To H. Pregabalin reduces cisplatin-induced mechanical allodynia in rats. *Journal of pharmacological sciences.* 2017; 134(3): 175-180.
55. Clark L, Doyle RS, Shroeder S. Skin lesions following pregabalin administration in a cat. *Vet. Anaest. Analg.* 2017.
56. KuKanich B. Outpatient oral analgesics in dogs and cats beyond nonsteroidal antiinflammatory drugs: an evidence-based approach. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice.* 2013; 43(5): 1109-1125.
57. Doyle RS, Shroeder S. Skin lesions following pregabalin administration in a cat. *Veterinary anaesthesia and analgesia.* 2017; 44(2): 383-385.
58. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2009; (3).
59. Plumb DC. Gabapentin. In: Plumb DC (ed). *Plumb's veterinary drug handbook.* 8th ed. Ames, IA: PharmaVet, 2015, pp 415–417.
60. Backonja M, Glanzman RL. Gabapentin dosing for neuropathic pain: evidence from randomized, placebo-controlled clinical trials. *Clinical therapeutics.* 2003; 25(1): 81-104.

61. Siao KT, Pypendop BH and Ilkiw JE. Pharmacokinetics of gabapentin in cats. *Am J Vet Res* 2010; 71: 817- 821.
62. Houghton KT, Forrest A, Awad A, et al. Biological rationale and potential clinical use of gabapentin and pregabalin in bipolar disorder, insomnia and anxiety: protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2017; 7: e013433.
63. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, et al. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain* 2005; 118: 289–305.
64. Verdu B, Decosterd I, Buclin T, Stiefel F, Berney A. (2008). Antidepressants for the treatment of chronic pain. *Drugs*, 68(18), 2611-2632.
65. Gülanber EG. The clinical effectiveness and application of veterinary acupuncture. *American Journal of Traditional Chinese Veterinary Medicine*. 2008; 3(1): 9-22.
66. Pukall CF, Strigo IA, Binik YM, Amsel R, Khalifé S, Bushnell MC. Neural correlates of painful genital touch in women with vulvar vestibulitis syndrome. *Pain*. 2005; 115(1-2): 118-127.
67. Woolf CJ. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature*. 1983; 306 (5944): 686.
68. Berglund B, Harju EL, Kosek E, Lindblom U. Quantitative and qualitative perceptual analysis of cold dysesthesia and hyperalgesia in fibromyalgia. *Pain*. 2002; 96(1-2): 177-187.
69. Atalay NS, Ercidogan O, Akkaya N, Sahin F. Prednisolone in complex regional pain syndrome. *Pain Physician*. 2014; 17(2): 179-185.
70. Saltık S, Sözen HG, Basgul S, Karatoprak EY, Içağasıoğlu A. Pregabalin treatment in a case with complex regional pain syndrome. *Pediatric Neurology*. 2016; 54: 88-90.
71. Jang SH, Kwon YH, Lee SJ. Central Pain Due to Injury of the Spinothalamic Tract Misdiagnosed as Complex Regional Pain Syndrome: A Case Report. *Diagnostics*. 2019; 9(4): 145.
72. Boivie J. Central pain. In: Wall PD, Melzack R, editors. *Textbook of Pain*. 3rd edn. Churchill Livingstone, New York. 1994; 871-902.
73. Tasker RR. Pain resulting from central nervous system pathology (central pain). In: Bonica JJ, editor. *The management of pain*. 3rd edn. Lea & Febiger, Philadelphia. 1990; 264-283.
74. Kumar B, Kalita J, Kumar G, Misra, UK. Central poststroke pain: a review of pathophysiology and treatment. *Anesthesia & Analgesia*. 2009; 108(5): 1645-1657.
75. Karmacharya P, Shah K, Pathak R, Ghimire S, Alweis R. Touch me not. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2014; 4(1): 23148.

76. Jensen TS, Lenz FA. Central post-stroke pain: a challenge for the scientist and the clinician. *Pain*. 1995; 61: 161-164.
77. Ooi C, Zawar V. Hyperaesthesia following genital herpes: a case report. *Dermatology research and practice*. 2011.
78. Schmelz, M. Itch and pain. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2010; 34(2): 171-176.
79. Gupta MA, Gupta AK. Cutaneous sensory disorder. 2013; 32(2): 110-118.
80. Siawash M, Roumen R, Ten WTA, van Heurn E, Scheltinga M. Diagnostic characteristics of anterior cutaneous nerve entrapment syndrome in childhood. *European journal of pediatrics*. 2018; 177(6): 835-839.
81. Gloth FM, Lindsay JM, Zelesnick LB, Greenough WB. Can vitamin D deficiency produce an unusual pain syndrome?. *Archives of internal medicine*. 1991; 151(8): 1662-1664.
82. Yaksh TL, Harty GJ, Onofrio BM. High dose of spinal morphine produce a nonopioid receptor-mediated hyperesthesia: clinical and theoretic implications. *Anesthesiology*. 1986; 64(5): 590-597.
83. Sweitzer SM, Allen CP, Zissen MH, Kendig JJ. Mechanical allodynia and thermal hyperalgesia upon acute opioid withdrawal in the neonatal rat. *Pain*. 2004; 110 (1-2): 269-280.
84. Smits H, Ultenius C, Deumens R, Koopmans GC, Honig WMM, Van Kleef M, Joosten EA. Effect of spinal cord stimulation in an animal model of neuropathic pain relates to degree of tactile "allodynia". *Neuroscience*. 2006; 143(2): 541-546.
85. Oliver JE, Lorenz MD, Kornegay JN. Pain. In: *Handbook of veterinary neurology*. 3rd edn. Saunders, Philadelphia. 1997; 333-340.
86. de Lahunta A. Lower motor neuron - general somatic efferent system. In: *Veterinary neuroanatomy and clinical neurology*. 2nd edn. Saunders, Philadelphia. 1983; 53-94.
87. LaBarre A, Coyne BE. Reflex sympathetic dystrophy in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc*. 1999; 35: 229-231.
88. Coates JR, Dewey CW. Cervical hyperesthesia as a clinical sign of intracranial disease. *Compend Contin Educ Pract Vet*. 1998; 20: 1025-1037.
89. McGrath JT. The cerebrum. In: *Neurological examination of the dog*. 2nd edn. Lea & Febiger. 1960; 41-52.
90. Holland CT, Charles JA, Smith SH, Cortaville PE. Hemihyperaesthesia and hyper-responsiveness resembling central pain syndrome in a dog with a forebrain oligodendroglioma. *Australian veterinary journal*. 2000; 78(10): 676-680.

91. Kitchell RL. Problems in defining pain and peripheral mechanisms of pain. *J Am Vet Med Assoc.* 1987; 191: 1195-1199.
92. Willis WD. The pain system. The neural basis of nociceptive transmission in the mammalian nervous system. In: *Giltenberg PL, editor. Pain and headache.* Krager, Basel. 1985; 8: 145-212.
93. Willis DW, Chung JM. Central mechanisms of pain. *J Am Vet Med Assoc.* 1987; 191: 1200-1202.
94. Kennard MA. Sensitization of the spinal cord of the cat to pain-inducing stimuli. *Journal of neurosurgery.* 1953; 10(2): 169-177.
95. de Lorimier LP. Feline hyperesthesia syndrome. *Compendium: Continuing Education for Veterinarians.* 2009; 31(6).