

Dolor neuropático posterior a lesión de la médula espinal: el impacto de la actividad sensoriomotora

Neuropathic pain after spinal cord injury: the impact of sensorimotor activity

Timo A. Nees¹, Nanna B. Finnerup², Armin Blesch³, Norbert Weidner¹

Traductor: Dra. Tania Acosta

1. Centro de Lesión de Médula Espinal, Hospital Universitario de Heidelberg, Heidelberg, Alemania. / 2. Departamento de Medicina Clínica, Centro Danés de Investigación del Dolor, Universidad de Aarhus, Aarhus, Dinamarca. / 3. Grupo de Investigación de Trauma Cerebral y de Médula Espinal de Indiana, Instituto de Investigación de Neurociencias de Stark, Departamento de Cirugía Neurológica y Goodman Campbell Cerebro y Columna Vertebral, Escuela de Medicina de la Universidad de Indiana, Indianapolis, IN, EE.UU.

Los patrocinios o intereses en competencia que pueden ser relevantes para el contenido se revelan al final de este artículo.

A.S.C. Rice y N. Attal contribuyeron igualmente a este trabajo.

(a) Departamento de Medicina Clínica, Centro Danés de Investigación del Dolor, Universidad de Aarhus, Aarhus, Dinamarca; (b) Departamento de Neurología, Hospital Universitario de Aarhus, Aarhus, Dinamarca; (c) División de Investigación Clínica y Traslacional, Departamento de Anestesiología, Centro del Dolor, Facultad de Medicina de la Universidad de Washington en St. Louis, St. Louis, Misuri, Estados Unidos; (d) División de Investigación y Terapia del Dolor Neurológico, Departamento de Neurología, Hospital Universitario Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel, Alemania; Departamentos de (e) Anestesiología y Medicina Perioperatoria, (f) Neurología y (g) Psiquiatría, Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Rochester, Rochester, New York, Estados Unidos; (h) Departamento de Anestesiología y Medicina Perioperatoria, Universidad de Queen y Hospital General de Kingston, Kingston, Ontario, Canadá, (i) Ilmarinen Mutual Insurance Company, Helsinki, Finlandia, (j) Grupo de Investigación de Función Cerebral, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Witwatersrand, Johannesburgo, Sudáfrica, (k) Escuela de Farmacia y Ciencias Biomédicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Curtin, Perth, Australia, Departamentos de (l) Farmacia y, (m) Anestesiología y Medicina Perioperatoria, Centro Médico Tufts, Facultad de Medicina de la Universidad de Tufts, Boston Massachusetts, Estados Unidos, (n) División de Anestesiología de Nuffield, Departamento de Neurociencias Clínicas de Nuffield, Investigación del Dolor, Universidad de Oxford, The Churchill, Oxford, Reino Unido; (o) División de Medicina del Dolor, Departamento de Anestesiología y Medicina de Terapia Intensiva, Universidad de Johns Hopkin, Baltimore, Maryland, Estados Unidos; (p) Sección de Bioestadística del NT, Departamento de Salud Pública, Universidad de Aarhus, Aarhus, Denmark; (q) Centro de Ciencias Clínicas del Cerebro, Universidad de Edimburgo, Edimburgo, Reino Unido; (r) División de Ciencias de la Salud de la Población, Facultad de Medicina, Universidad de Dundee; Hospital y Facultad de Medicina de Ninewells, Dundee, Escocia; (s) Investigación del Dolor, Departamento de Cirugía y Cáncer, Facultad Imperial de Londres, London, Reino Unido; (t) INSERM U-987, Centro de Evaluación y Tratamiento del Dolor, Hospital Ambroise Paré, Asistencia Pública del Hospital de París, Boulogne-Billancourt, Francia.

*Dirección de correspondencia del autor: Danish Pain Research Center, Department of Clinical Medicine, Aarhus University, Denmark Building 1A, Norrebrogade 44, DK-8000 Aarhus C, Denmark.

Tel.: 145 78464230; fax: 145 78463287. Correo electrónico: finnerup@clin.au.dk (N.B. Finnerup). El contenido digital complementario está disponible para este artículo. Las URL de las citas aparecen en el texto impreso y se proporcionan en las versiones HTML y PDF de este artículo en el sitio web de la revista. (www.painjournalonline.com). PAIN 2018;158:371-376.

1. DOLOR POR LESIÓN MEDULAR

La lesión medular (LM) resulta en una severa disfunción motora, sensorial y autonómica seguida frecuentemente por espasticidad y dolor neuropático (DN).

El DN puede surgir como resultado directo del daño sobre el sistema nervioso sensoriomotor periférico o central. Un estudio prospectivo que aplicó la nueva clasificación del dolor por lesión medular¹¹ reportó dolor en el 80% de los pacientes con LM traumática³⁸. Aproximadamente, del 40 al 60% de los pacientes desarrollan DN por debajo o a nivel de la LM^{2-12,38-81,91} y la mitad de ellos refieren niveles de dolor de moderado a severo^{38,81}. El DN que aparece dentro del primer año posterior a la LM^{2-37,38} tiende a cronificarse³⁷⁻⁸¹ y está caracterizado por déficits sensoriales espontáneos o dolor provocado por estímulos, incluyendo alodinia e hiperalgesia, y podría estar asociado con disestesia y parestesia¹¹⁻³⁵. El DN influye en la vida más allá de la sensación de dolor, impidiendo la rehabilitación y una buena calidad de vida^{1-71,79,92}.

Los abordajes terapéuticos actuales tratan de abarcar la mayor parte de los componentes biopsicosociales del DN. Los antiépilépticos y los antidepressivos tricíclicos son los pilares del tratamiento del DN^{3-68,74,80}, lo cual reduce el DN cerca del 50% en el mejor de los casos⁷⁹. Los efectos adversos que limitan el cumplimiento del paciente no son infrecuentes^{35,68,80}.

La evidencia emergente apoya la actividad sensoriomotora como un enfoque beneficioso para la modulación del DN tanto en animales como en humanos.

Conceptualmente, la LM que conduce a una eferencia motora reducida/ ausente, a saber, función caminar/ ponerse de pie/ sentarse deteriorada/ ausente, produce una estimulación sensorial drásticamente reducida y/ o

inadecuada de las aferencias sensoriales propioceptivas y cutáneas a pesar de la integridad de las vías respectivas caudales al nivel de la lesión espinal. La privación sensorial puede, a su vez, inducir una remodelación desadaptativa de los circuitos espinales para producir hiperexcitabilidad y DN (Figura 1).

De hecho, la inmovilización y el reposo en cama son suficientes para inducir respuestas sensoriomotoras alteradas en roedores⁸⁴, y termo y mecanosensibilidad alteradas en sujetos humanos⁸³, incluso sin daño evidente al sistema nervioso⁸³⁻⁸⁴. La inmovilización del antebrazo en humanos sanos causa hiperalgesia fría y mecánica⁸³, y las ratas con extremidades posteriores inmovilizadas desarrollaron umbrales de retirada de la pata disminuidos a la estimulación mecánica⁸⁴.

Curiosamente, la inmovilización de la articulación del tobillo en humanos sanos resultó en la disminución de la inhibición presináptica del músculo sóleo, indicando que el desuso produce alteraciones desadaptativas en los circuitos espinales que controlan la aferencia sensorial a la médula espinal⁶².

En consecuencia, los paradigmas terapéuticos de activación sensoriomotora que pueden sustituir a la estimulación fisiológica faltante, por ejemplo, a través de medios para caminar y pararse, podrían potencialmente revertir los cambios estructurales desadaptativos caudales al nivel de lesión espinal y mejorar/prevenir el DN posLM²⁶⁻³⁹⁻⁵³⁻⁵⁴⁻⁶⁴⁻⁶⁶. En principio, cualquier tipo de ejercicio que proporcione una aferencia sensorial caudal al nivel de la lesión (estímulos táctiles, propioceptivos, térmicos o dolorosos leves), idealmente asociados con una eferencia motora definida (caminar, pararse, nadar, andar en bicicleta, estimulación eléctrica funcional), podría ser suficiente para promover los efectos respectivos.

En general, tanto los pacientes con LM completa como aquellos con LM incompleta sufren de DN. ¿Pueden ambos pacientes, con LM completa e incompleta, responder a la activación sensoriomotora? Es conocido que en la mayoría de los individuos sensoriomotores completos (Escala de deterioro A-AISA de la Asociación Americana de Lesión de la Médula Espinal) se liberan numerosos axones (llamados LM incompleta) y, por lo tanto, son capaces de transmitir señales sensoriales inferiores a nivel supraespinal³⁶⁻⁵⁶. Por lo tanto, incluso los pacientes con LM completa, podrían tener el potencial de responder a los paradigmas de activación que modulan el reordenamiento desadaptativo caudal a la lesión. Sin embargo, en los pacientes motores completos, sólo son factibles los paradigmas de actividad sensoriomotora que no requieren de una eferencia motora voluntaria por parte del paciente (por ejemplo, ciclismo pasivo, ciclismo con estimulación eléctrica funcional, entrenamiento en cinta de correr con soporte corporal asistido por robot o terapia de vibración). En pacientes con LM incompleta, también pueden considerarse los ejercicios activos como el entrenamiento en cinta sin soporte, el caminar en superficie o el ciclismo activo.

Esta revisión se centrará principalmente en los cambios estructurales/ funcionales en el nivel espinal y en consecuencia, en las intervenciones dirigidas al circuito neuronal caudal al nivel de la lesión.

2. MECANISMOS SUBYACENTES DEL DOLOR NEUROPÁTICO POSTERIOR A LESIÓN DE LA MÉDULA ESPINAL

La neuroplasticidad desadaptativa a lo largo de todo el neuroeje, y la sensibilización periférica y central asociada que conduce a una hiperexcitabilidad neuronal, se consideran como factores principales en el

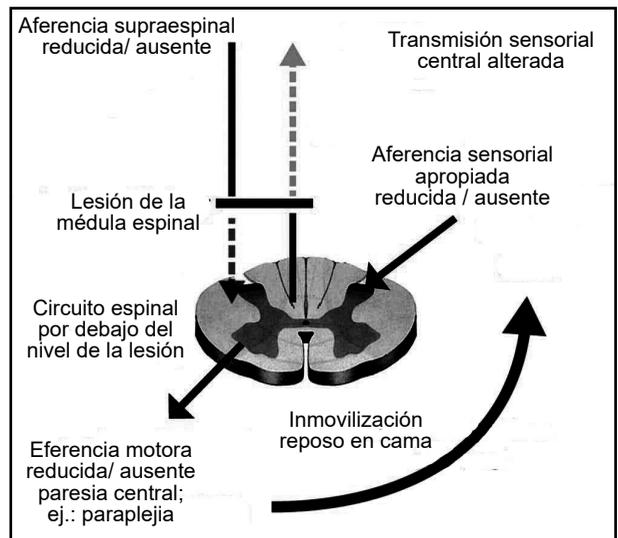


Figura 1. Privación sensorial como desencadenante del DN. La paresia central que conduce a la inmovilización da como resultado una aferencia sensorial alterada. La inadecuada estimulación sensorial podría dar como resultado una plasticidad maladaptativa, la cual puede inducir dolor neuropático. La actividad sensoriomotora que provee una aferencia sensorial apropiada podría prevenir y revertir este proceso.

desarrollo de DN³⁵⁻⁹³. Los correlatos de la hiperexcitabilidad espinal, como la alodinia mecánica y la disestesia provocada por el frío, han sido identificados como predictores potenciales de la aparición de DN por debajo del nivel³⁸⁻⁹⁶.

2.1. Cambios relacionados con las neuronas sensoriales primarias

Dentro del circuito espinal, las alteraciones dinámicas en el ganglio de la raíz dorsal y el asta dorsal pueden contribuir al DN. La LM experimental puede resultar en una sensibilización periférica indicada por una actividad espontánea incrementada de los nociceptores primarios y una disminución de los umbrales de activación a la estimulación mecánica y térmica¹³. La actividad espontánea prolongada de los nociceptores y el dolor persistente parecen mantenerse por una regulación positiva de los canales Nav1.8 en las aferencias primarias⁹⁵, señalización continua de cAMP-PKA6 y una expresión aumentada de TRPV1 en el ganglio de la raíz dorsal⁹⁴. Los procesos neuroinflamatorios centrales posteriores a la LM podrían gatillar los nociceptores para volverlos hiperactivos⁸⁷.

Viceversa, el estado hiperactivo de las neuronas sensoriales primarias promueve la sensibilización central y la hiperexcitabilidad de las neuronas del asta dorsal¹³.

2.2. Cambios relacionados con el asta dorsal

Estudios electrofisiológicos en los diferentes modelos de LM revelaron que el DN está asociado con hiperexcitabilidad de las neuronas del asta dorsal³⁰⁻⁴⁹, mediada por una liberación excesiva de glutamato⁶⁰ y una regulación positiva de diversos receptores de glutamato⁴¹⁻⁴³, cambios en la expresión de los canales de sodio y calcio voltajedependientes en las neuronas del asta dorsal⁸⁻⁴⁶⁻⁴⁷, así como la liberación de mediadores inflamatorios y las interacciones neurona-glia⁴⁻¹⁹⁻⁴²⁻⁴⁸⁻⁷⁷⁻⁹⁷.

En particular, el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, en inglés) liberado por la microglía activada causa una regulación negativa del cotransportador de cloruro de potasio 2 (KCC2) en neuronas del asta dorsal superficial²¹⁻²². Esto a su vez da como resultado la desinhibición de las neuronas espinales eferentes y la alodinia mecánica por reducción del tono gabaérgico de las interneuronas inhibitoria⁶¹.

En general, la desinhibición resultante de la pérdida de las interneuronas inhibitorias segmentarias gabaérgicas y glicinérgicas, o de una disrupción de las fibras descendentes inhibitorias, pueden llevar a una hipersensibilidad térmica y mecánica posterior a la LM⁵⁻³¹⁻³³⁻⁴⁴⁻⁵¹⁻⁶³. Además, numerosos estudios proporcionan evidencia profunda de que la reordenación estructural, tanto de las aferencias peptidérgicas (péptido relacionado con calcitonina 5 CGRP) como no peptidérgicas (isolectina B4 5 IB4), juega un papel fundamental en el DN²⁵⁻²⁶⁻⁴⁵⁻⁵⁷⁻⁵⁸⁻⁶⁶⁻⁷⁰⁻⁸⁹⁻⁹⁸.

3. ACTIVIDAD SENSORIOMOTORA EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR NEUROPÁTICO

3.1. Evidencia preclínica

A la fecha, sólo unos pocos estudios con roedores han evaluado el efecto de la actividad física sobre el comportamiento similar DN en la LM experimental (Tabla 1)²⁵⁻²⁶⁻³²⁻⁵⁴⁻⁶⁶⁻⁸⁸; se debe tener en cuenta que la evaluación en modelos animales está basada en correlatos conductuales. La sensibilidad mecánica, térmica y fría se determina para identificar la sensación alterada en estados de dolor neuropático. Sin embargo, en el contexto de una LM, el comportamiento provocado por el estímulo podría arrojar sólo una actividad refleja mono o polisináptica patológicamente potenciada que indique espasticidad. La mayoría de los estudios que analizaron DN y actividad sensoriomotora usaron ratas y diferentes modelos de LM incompleta (**Tabla 1**). Las ratas que recibieron una LM cervical incompleta²⁶ y los ratones después de una LM torácica incompleta⁶⁶ desarrollaron en²⁶ -y por debajo de ese nivel⁶⁶- hipersensibilidad mecánica y térmica. La disminución de los umbrales de retirada de la pata a los estímulos mecánicos también fueron evidentes tres semanas posteriores a una LM mediotorácica incompleta en ratas⁵⁴.

Independientemente del modelo de lesión y la especie, la actividad sensoriomotora en forma de entrenamiento locomotor moderado en la cinta de correr redujo significativamente la retirada de la pata a estímulos mecánicos como indicador de DN²⁶⁻⁵⁴⁻⁶⁶. Curiosamente, los tres estudios compartieron paradigmas de entrenamiento comparables: **1)** comienzo temprano de ejercicio dentro de la primera semana posterior a la LM;

Tabla 1. Estudios preclínicos que evalúan el efecto de la actividad sensoriomotora en la lesión de la médula espinal relacionado

Estudio	Especies	Nivel de lesión Tipo de lesión/ severidad	Modalidades de entrenamiento	Subtipo de DN-LM	Efecto del entrenamiento
Detloff et al. 26	Ratas Sprague Dawley hembras	C5, contusión unilateral, moderada	Comienzo: 5 dpi; sesión: 20 min; por semana: 5X; por día: 1X; duración: 5 semanas; intensidad: 5-14m/min.	A nivel: alodinia mecánica; hiperalgesia térmica	Disminución alodinia mecánica Hiperalgesia térmica sin cambios
Detloff et al. 25	Ratas Sprague Dawley hembras	C5, contusión unilateral, moderada	Comienzo DN agudo: 14 dpi; comienzo DN establecido: 28 dpi; sesión: 20 min; por semana: 5X; por día: 1X; duración: 5 semanas; intensidad: 6-14 m/min.	A nivel de la lesión y por debajo del mismo: alodinia mecánica	DN agudo: alodinia mecánica sin cambios
Dugan y Sagen 32	Ratas Sprague Dawley machos	T6/7, compresión con clip, moderada	Comienzo prevención: 5 dpi; comienzo de la reversión: 21 dpi; sesión: 5-20 min; por semana: 5X; por día: 1-2 X; duración: 12 semanas; intensidad: 11-15 m/min.	Por debajo del nivel: alodinia mecánica; hiperalgesia térmica; alodinia al frío	Grupo prevención: disminución de la hiperalgesia térmica y de la alodinia al frío Grupo reversión: disminución de la alodinia mecánica, de la hiperalgesia térmica y de la alodinia al frío
Hutchinson et al. 54	Ratas Sprague Dawley hembras	T8, contusión, moderada	Comienzo: 4 dpi; sesión: 20-25 min; por semana: 5X; por día: 1X; duración 7 semanas; intensidad: 11-13 m/min.	Por debajo del nivel: alodinia mecánica	Disminución alodinia mecánica
Nees et al. 66	Ratones C57BL/6 hembras	T11, contusión, moderada	Comienzo: 7 dpi; sesión: 15 min; por semana: 5X; por día: 2X; duración: 5 semanas; intensidad: 7-12 m/min.	Por debajo del nivel: alodinia mecánica; hiperalgesia térmica	Disminución alodinia mecánica; hiperalgesia térmica: sin cambios
Ward et al. 88	Ratas Wistar machos	T10, contusión, moderada	Comienzo: 14 dpi; sesión 58 min; por semana: 7X; por día: 1X; duración: 12 semanas; intensidad: 6-13 m/min.	Alodinia mecánica	Disminución alodinia mecánica

2) intensidad de entrenamiento moderada (20-30 min/d) y 3) períodos de ejercicio de al menos cinco semanas. Otros paradigmas de ejercicio, que incluyen natación y entrenamiento de postura, sólo tuvieron efectos transitorios o nulos sobre la alodinia inducida por la LM sugiriendo que la estimulación rítmica de las aferencias propioceptivas y mecanosensoriales, junto con la carga de peso, podría ser necesaria para reducir la hipersensibilidad mecánica⁵⁴. En conclusión, los resultados apoyan el entrenamiento moderado de inicio temprano en la cinta de correr como un medio para mejorar los correlatos conductuales de DN. Recientemente se evaluó el efecto de un entrenamiento en cinta de correr de locomoción de doce semanas en ratas con una LM torácica incompleta³². Los animales desarrollaron hiperalgesia al calor por debajo del nivel, así como también alodinia mecánica y fría. Para evaluar tanto la prevención como la reversión del DN, el entrenamiento se inició cinco días o tres semanas posteriores a la LM. En este estudio, la actividad sensoriomotora no sólo evitó sino que también revirtió los signos establecidos de DN, incluyendo las sensaciones anormales de temperatura³². La atenuación de la hipersensibilidad al frío se mantuvo durante al menos un mes posterior al cese del entrenamiento, mientras que los signos de hiperalgesia térmica y la alodinia mecánica reaparecieron dentro de las dos/ tres semanas posteriores a la finalización del entrenamiento³².

En contraste, algunas evidencias sugieren que las sesiones sean semanales en pacientes con DN²³⁻⁵⁹. Estudios de casos pequeños con un dispositivo biónico exoesquelético para caminar o un exoesqueleto híbrido de extremidad asistida controlado neurológicamente en sujetos con LM completa, sensoriomotores crónicos, informaron una reducción significativa de los puntajes de severidad del dolor (6-12 semanas, 3-5 sesiones/semana) en pacientes con DN²³⁻⁵⁹.

Tomados en conjunto, los respectivos estudios sugieren que la actividad física bien dosificada debería ser considerada como un abordaje posible para tratar el DN crónico. En este punto, la evidencia preclínica de la eficacia de la actividad sensoriomotora sólo existe en modelos de LM incompleta, mientras que la mayor parte de los sujetos humanos expuestos a ejercicios comparables padecen LM completa. Los estudios controlados aleatorizados deben confirmar los efectos de los paradigmas de activación sensoriomotora para tratar el DN en poblaciones de LM (completa e incompleta) definidas. Los estudios en animales deberían dilucidar si los modelos de LM completa (ejemplo, contusión VS. transección completa) responden de igual manera a la actividad sensoriomotora. Por supuesto, implementar paradigmas de activación sensoriomotora apropiados en animales con parálisis completa de las extremidades traseras es un desafío. Además, el cumplimiento limitado, la adherencia, así como también la viabilidad y la carga económica, podrían ser otros problemas para implementar la actividad sensoriomotora como terapéutica no farmacológica²⁷⁻⁵². Los paradigmas de ejercicios adecuados para el uso en el hogar con control regular del cumplimiento y la intensidad pueden ser un paso hacia una inclusión más amplia de los pacientes con LM y el mantenimiento de los efectos a largo plazo²⁹⁻⁷⁵.

4. MECANISMOS DE LA ACTIVIDAD SENSORIOMOTORA PARA ALIVIAR EL DOLOR NEUROPÁTICO POSTERIOR A LESIÓN MEDULAR ESPINAL

La actividad sensoriomotora tiene efectos sistémicos sobre el sistema cardiovascular, inmune, endocrino, musculoesquelético y nervioso. En consecuencia, los mecanismos que median el efecto específico del entrenamiento pueden ser complejos.

4.1. Modulación de la plasticidad desadaptativa

En la LM, el entrenamiento locomotor parece reducir la apoptosis inducida por la LM a ese nivel⁵⁵ e incrementar la expresión de los genes asociados a la neuroplasticidad por debajo del sitio de lesión⁷⁸. Se ha informado que la actividad sensoriomotora modula las alteraciones estructurales en el circuito espinal caudal al nivel de la lesión. Más específicamente, la mejoría inducida por el entrenamiento de las conductas símil dolor en LM fue paralela a la densidad reducida de CGRP en las láminas III-IV de la médula espinal lumbar, demostrando que la plasticidad aberrante de las fibras peptidérgicas C-/A-d posterior a la LM puede ser modulada por la activación sensoriomotora del circuito espinal por debajo de la lesión⁶⁶. De forma similar, se informó que la prevención inducida por el ejercicio del brote de las fibras nociceptivas IB4 positivas posterior a LM previene el desarrollo de DN²⁶. El brote de las aferencias que obtienen acceso a circuitos que normalmente procesan estímulos mecánicos no nocivos o conexiones erróneas entre fibras sensoriales

entrantes e interneuronas espinales podrían llevar a una sensibilización central y DN. De hecho, se ha informado sobre la hiperexcitabilidad del circuito espinal inferior al nivel de la lesión y su modulación a través de la aferencia sensoriomotora. El ciclismo pasivo redujo la hiperexcitabilidad del reflejo extensor monosináptico en ratas espinalizadas¹⁶ y restableció la depresión dependiente de la frecuencia baja del reflejo H, un importante signo electrofisiológico para la integridad del circuito espinal⁷³.

4.2. Mediadores que modulan la plasticidad desadaptativa

La mejoría del dolor inducida por el ejercicio se ha relacionado con incrementos de opioides endógenos en regiones del tronco encefálico⁸², activación disminuida de astrocitos y microglía espinal¹⁸ que resulta en liberación disminuida de citoquinas proinflamatorias^{15,28,69} y expresión espinal aumentada de la proteína de shock térmico neuroprotectora⁷²⁻¹⁴. Es concebible que los efectos inducidos por el entrenamiento en las aferencias primarias estén mediados por la expresión alterada del factor neurotrófico posterior a la lesión y/ o entrenamiento^{7,20,39,55,86}. Sin embargo, el papel de los factores neurotróficos en el DN permanece controversial. Los factores neurotróficos están involucrados en la supervivencia neuronal, en el crecimiento axonal, la plasticidad sináptica y puede alterar los circuitos espinales⁹⁻⁹⁰. Se conoce que sus niveles cambian luego de una lesión y/ o ejercicio³⁴⁻⁷². La actividad sensoriomotora incrementa los niveles de BDNF ARNm y proteína espinal, y las moléculas efectoras de BDNF relacionadas con la plasticidad³⁹. La LM, en contraste, redujo el BDNF ARNm en la médula espinal⁵⁴. Por lo tanto, la recuperación de los niveles de BDNF espinal disminuidos inducidos por la lesión, a través de la actividad sensoriomotora, podría modular la plasticidad desadaptativa y aliviar el DN. De hecho, la normalización de la expresión del ARNm del BDNF, mediada por el entrenamiento, en los segmentos de la médula espinal que corresponden a los dermatomas del dolor ha sido relacionada con una alodinia mecánica disminuida⁵⁴.

De manera similar, la restauración de los niveles de proteínas del factor neurotrófico derivado de la línea celular glial espinal está asociada con la mejoría de la hipersensibilidad mecánica y con el brote desadaptativo reducido de las fibras nociceptivas²⁶.

Por el contrario, se ha sugerido que el ejercicio de inicio temprano resulta en el brote de la fibra C dependiente de BDNF y la hipersensibilidad mecánica³⁴. Debido a los resultados contradictorios, el papel del BDNF en el DN y la actividad sensoriomotora necesita investigaciones adicionales. Para el factor de crecimiento nervioso, el cual se regula positivamente después de una LM, y quizás el factor neurotrófico más potente que influye en la germinación de la fibra CGRP positiva, no se ha observado hasta la fecha una regulación clara mediante el entrenamiento^{10,17,55}. Se requieren estudios adicionales para dilucidar las interacciones entre los factores neurotróficos, cambios en las fibras inducidos por LM, el DN y la activación sensoriomotora.

La disminución de la neuroinflamación central podría ser otro efecto de la actividad sensoriomotora para modular la plasticidad desadaptativa y el DN por debajo de la lesión. Se conoce que los procesos inflamatorios posteriores a una LM, incluida activación de células microgliales y astrogiales, aumentos en el factor de necrosis tumoral α , interleuquina-1b y la metaloproteínasa 9 de la matriz se producen lejos del sitio de lesión y contribuyen al DN por debajo del nivel de lesión^{24,48,50}.

La inhibición farmacológica de la activación de la micro y astrogía, así como también el deterioro de las interacciones neuron-glía, reducen el DN por debajo del nivel^{42,48,97}. La actividad sensoriomotora también podría atenuar las respuestas inflamatorias^{18,40,65,76,85}.

Por lo tanto, estimular el circuito espinal por debajo del nivel podría llevar a una disminución de la neuroinflamación, lo cual podría dar como resultado una hiperexcitabilidad reducida de las neuronas del asta dorsal y los nociceptores primarios.

5. CONCLUSIÓN

La mayor parte de los estudios experimentales y clínicos apoyan la actividad sensoriomotora como un medio efectivo para aliviar el DN.

A pesar de los resultados promisorios en estudios preclínicos, los estudios en sujetos humanos con LM no son concluyentes en este momento. A la vista de los tratamientos convencionales para el DN casi ineficaces y el tremendo impacto del DN sobre la vida de los pacientes, se necesitan esfuerzos más amplios para evaluar el potencial de los diferentes paradigmas de actividad sensoriomotora en el tratamiento del DN. Los modelos de

LM en ratones tienen el potencial de fortalecer aún más la evidencia emergente y para desentrañar los mecanismos de los efectos del entrenamiento. A diferencia de las ratas, los modelos en ratones brindan una única oportunidad de diseccionar en forma concluyente los mecanismos celulares y moleculares que conducen al DN, a través del uso de líneas de ratones transgénicos y la manipulación genética. Además, se necesita que los componentes esenciales de los paradigmas de entrenamientos sean identificados variando el tiempo, cantidad, y calidad tanto en LM completa como incompleta. ❖

Declaración de conflictos de interés

Los autores no tienen conflictos de interés para declarar.

Apoyado por las becas financiadas por la Deutsche Forschungsgemeinschaft (SFB1158), un premio de beca de mérito de la Escuela Internacional de Graduados en Biología Celular y Molecular Hartmut Hoffmann-Berling aT. A. Nees y por la Universidad de Salud de Indiana— Universidad de Indiana, Escuela de Medicina, Iniciativa de Investigación Estratégica a A. Blesch.



REFERENCIAS

1. Andresen SR, Biering-Sorensen F, Hagen EM, Nielsen JF, Bach FW, Finnerup NB. Pain, spasticity and quality of life in individuals with traumatic spinal cord injury in Denmark. *Spinal Cord* 2016;54:973–79.
2. Ataoglu E, Tiftik T, Kara M, Tunc H, Ersoz M, Akkus S. Effects of chronic pain on quality of life and depression in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord* 2013;51:23–6.
3. Baastrup C, Finnerup NB. Pharmacological management of neuropathic pain following spinal cord injury. *CNS Drugs* 2008;22:455–75.
4. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell* 2009;139:267–84.
5. Basbaum AI, Fields HL. Endogenous pain control systems: brainstem spinal pathways and endorphin circuitry. *Annu Rev Neurosci* 1984;7:309–38.
6. Bavencoffe A, Li Y, Wu Z, Yang Q, Herrera J, Kennedy EJ, Walters ET. Persistent electrical activity in primary nociceptors after spinal cord injury is maintained by Scaffolded Adenylyl Cyclase and Protein Kinase A and is associated with altered Adenylyl Cyclase regulation. *J Neurosci* 2016;36:1660–8.
7. Beaumont E, Kaloustian S, Rousseau G, Cormery B. Training improves the electrophysiological properties of lumbar neurons and locomotion after thoracic spinal cord injury in rats. *Neurosci Res* 2008;62:147–54.
8. Boroujerdi A, Zeng J, Sharp K, Kim D, Steward O, Luo ZD. Calcium channel alpha-2-delta-1 protein upregulation in dorsal spinal cord mediates spinal cord injury-induced neuropathic pain states. *PAIN* 2011;152:649–55.
9. Boyce VS, Mendell LM. Neurotrophins and spinal circuit function. *Front Neural Circuits* 2014;8:59.
10. Brown A, Ricci MJ, Weaver LC. NGF message and protein distribution in the injured rat spinal cord. *Exp Neurol* 2004;188:115–27.
11. Bryce TN, Biering-Sorensen F, Finnerup NB, Cardenas DD, Defrin R, Lundberg T, Norrbrink C, Richards JS, Siddall P, Stripling T, Treede RD, Waxman SG, Widerstrom-Noga E, Yezierski RP, Dijkers M. International spinal cord injury pain classification: part I. Background and description. March 6–7, 2009. *Spinal Cord* 2012;50:413–17.
12. Burke D, Fullen BM, Stokes D, Lennon O. Neuropathic pain prevalence following spinal cord injury: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pain* 2017;21:29–44.
13. Carlton SM, Du J, Tan HY, Nesic O, Hargett GL, Bopp AC, Yamani A, Lin Q, Willis WD, Hulsebosch CE. Peripheral and central sensitization in remote spinal cord regions contribute to central neuropathic pain after spinal cord injury. *PAIN* 2009;147:265–76.
14. Chen YW, Hsieh PL, Chen YC, Hung CH, Cheng JT. Physical exercise induces excess hsp72 expression and delays the development of hyperalgesia and allodynia in painful diabetic neuropathy rats. *Anesth Analg* 2013;116:482–90.

15. Chen YW, Lin MF, Chen YC, Hung CH, Tzeng JI, Wang JJ. Exercise training attenuates postoperative pain and expression of cytokines and N-methyl-D-aspartate receptor subunit 1 in rats. *Reg Anesth Pain Med* 2013;38:282–8.
16. Chopek JW, MacDonell CW, Gardiner K, Gardiner PF. Daily passive cycling attenuates the hyperexcitability and restores the responsiveness of the extensor monosynaptic reflex to quipazine in the chronic spinally transected rat. *J Neurotrauma* 2014;31:1083–7.
17. Cobianchi S, Casals-Diaz L, Jaramillo J, Navarro X. Differential effects of activity dependent treatments on axonal regeneration and neuropathic pain after peripheral nerve injury. *Exp Neurol* 2013;240:157–67.
18. Cobianchi S, Marinelli S, Florenzano F, Pavone F, Luvisetto S. Short- but not long-lasting treadmill running reduces allodynia and improves functional recovery after peripheral nerve injury. *Neuroscience* 2010;168:273–87.
19. Costigan M, Moss A, Latremoliere A, Johnston C, Verma-Gandhu M, Herbert TA, Barrett L, Brenner GJ, Vardeh D, Woolf CJ, Fitzgerald M. T-cell infiltration and signaling in the adult dorsal spinal cord is a major contributor to neuropathic pain-like hypersensitivity. *J Neurosci* 2009; 29:14415–22.
20. Cote MP, Azzam GA, Lemay MA, Zhukareva V, Houle JD. Activity dependent increase in neurotrophic factors is associated with an enhanced modulation of spinal reflexes after spinal cord injury. *J Neurotrauma* 2011;28:299–309.
21. Coull JA, Beggs S, Boudreau D, Boivin D, Tsuda M, Inoue K, Gravel C, Salter MW, De Koninck Y. BDNF from microglia causes the shift in neuronal anion gradient underlying neuropathic pain. *Nature* 2005;438: 1017–21.
22. Coull JA, Boudreau D, Bachand K, Prescott SA, Nault F, Sik A, De Koninck P, De Koninck Y. Trans-synaptic shift in anion gradient in spinal lamina I neurons as a mechanism of neuropathic pain. *Nature* 2003;424:938–42.
23. Cruciger O, Schildhauer TA, Meindl RC, Tegenthoff M, Schwenkreis P, Citak M, Aach M. Impact of locomotion training with a neurologic controlled hybrid assistive limb (HAL) exoskeleton on neuropathic pain and health related quality of life (HRQoL) in chronic SCI: a case study. *Disabil Rehabil Assist Technol* 2014:1–6.
23. Detloff MR, Fisher LC, McGaughy V, Longbrake EE, Popovich PG, Basso DM. Remote activation of microglia and pro-inflammatory cytokines predict the onset and severity of below-level neuropathic pain after spinal cord injury in rats. *Exp Neurol* 2008;212:337–47.
25. Detloff MR, Quiros-Molina D, Javia AS, Daggubati L, Nehlsen AD, Naqvi A, Ninan V, Vannix KN, McMullen MK, Amin S, Ganzer PD, Houle JD. Delayed exercise is ineffective at reversing aberrant nociceptive afferent plasticity or neuropathic pain after spinal cord injury in rats. *Neurorehabil Neural Repair* 2016;30:685–700.
26. Detloff MR, Smith EJ, Quiros Molina D, Ganzer PD, Houle JD. Acute exercise prevents the development of neuropathic pain and the sprouting of non-peptidergic (GDNF- and artemin-responsive) c-fibers after spinal cord injury. *Exp Neurol* 2014;255:38–48.
27. Ditor DS, Latimer AE, Ginis KA, Arbour KP, McCartney N, Hicks AL. Maintenance of exercise participation in individuals with spinal cord injury: effects on quality of life, stress and pain. *Spinal Cord* 2003;41:446–50.
28. Dobson JL, McMillan J, Li L. Benefits of exercise intervention in reducing neuropathic pain. *Front Cell Neurosci* 2014;8:102.
29. Dolbow DR, Gorgey AS, Ketchum JM, Gater DR. Homebased functional electrical stimulation cycling enhances quality of life in individuals with spinal cord injury. *Top Spinal Cord Inj Rehabil* 2013;19: 324–9.
30. Drew GM, Siddall PJ, Duggan AW. Responses of spinal neurones to cutaneous and dorsal root stimuli in rats with mechanical allodynia after contusive spinal cord injury. *Brain Res* 2001;893:59–69.
31. Drew GM, Siddall PJ, Duggan AW. Mechanical allodynia following contusion injury of the rat spinal cord is associated with loss of GABAergic inhibition in the dorsal horn. *PAIN* 2004;109:379–88.
32. Dugan EA, Sagen J. An intensive locomotor training paradigm improves neuropathic pain following spinal cord compression injury in rats. *J Neurotrauma* 2015;32:622–32.
33. Eaton MJ, Wolfe SQ, Martinez M, Hernandez M, Furst C, Huang J, Frydel BR, Gomez-Marin O. Subarachnoid transplant of a human neuronal cell line attenuates chronic allodynia and hyperalgesia after

- excitotoxic spinal cord injury in the rat. *J Pain* 2007;8:33–50.
34. Endo T, Ajiki T, Inoue H, Kikuchi M, Yashiro T, Nakama S, Hoshino Y, Murakami T, Kobayashi E. Early exercise in spinal cord injured rats induces allodynia through TrkB signaling. *Biochem Biophys Res Commun* 2009;381:339–44.
 35. Finnerup NB. Pain in patients with spinal cord injury. *PAIN* 2013;154 (suppl 1):S71–76.
 36. Finnerup NB, Gyldensted C, Fuglsang-Frederiksen A, Bach FW, Jensen TS. Sensory perception in complete spinal cord injury. *Acta Neurol Scand* 2004;109:194–9.
 37. Finnerup NB, Jensen MP, Norrbrink C, Trok K, Johannesen IL, Jensen TS, Werhagen L. A prospective study of pain and psychological functioning following traumatic spinal cord injury. *Spinal Cord* 2016;54:816–21.
 38. Finnerup NB, Norrbrink C, Trok K, Piehl F, Johannesen IL, Sorensen JC, Jensen TS, Werhagen L. Phenotypes and predictors of pain following traumatic spinal cord injury: a prospective study. *J Pain* 2014;15:40–8.
 39. Gomez-Pinilla F, Ying Z, Roy RR, Molteni R, Edgerton VR. Voluntary exercise induces a BDNF-mediated mechanism that promotes neuroplasticity. *J Neurophysiol* 2002;88:2187–95.
 40. Griffin L, Decker MJ, Hwang JY, Wang B, Kitchen K, Ding Z, Ivy JL. Functional electrical stimulation cycling improves body composition, metabolic and neural factors in persons with spinal cord injury. *J Electromyogr Kinesiol* 2009;19:614–22.
 41. Gwak YS, Hulsebosch CE. Upregulation of Group I metabotropic glutamate receptors in neurons and astrocytes in the dorsal horn following spinal cord injury. *Exp Neurol* 2005;195:236–43.
 42. Gwak YS, Hulsebosch CE. Remote astrocytic and microglial activation modulates neuronal hyperexcitability and below-level neuropathic pain after spinal injury in rat. *Neuroscience* 2009;161:895–903.
 43. Gwak YS, Kang J, Leem JW, Hulsebosch CE. Spinal AMPA receptor inhibition attenuates mechanical allodynia and neuronal hyperexcitability following spinal cord injury in rats. *J Neurosci Res* 2007;85:2352–9.
 44. Gwak YS, Tan HY, Nam TS, Paik KS, Hulsebosch CE, Leem JW. Activation of spinal GABA receptors attenuates chronic central neuropathic pain after spinal cord injury. *J Neurotrauma* 2006;23: 1111–24.
 45. Hagg T. Collateral sprouting as a target for improved function after spinal cord injury. *J Neurotrauma* 2006;23:281–94.
 46. Hains BC, Klein JP, Saab CY, Craner MJ, Black JA, Waxman SG. Upregulation of sodium channel Nav1.3 and functional involvement in neuronal hyperexcitability associated with central neuropathic pain after spinal cord injury. *J Neurosci* 2003;23:8881–92.
 47. Hains BC, Saab CY, Waxman SG. Changes in electrophysiological properties and sodium channel Nav1.3 expression in thalamic neurons after spinal cord injury. *Brain* 2005;128(Pt 10):2359–71.
 48. Hains BC, Waxman SG. Activated microglia contribute to the maintenance of chronic pain after spinal cord injury. *J Neurosci* 2006; 26:4308–17.
 49. Hains BC, Willis WD, Hulsebosch CE. Serotonin receptors 5-HT1A and 5-HT3 reduce hyperexcitability of dorsal horn neurons after chronic spinal cord hemisection injury in rat. *Exp Brain Res* 2003;149:174–86.
 50. Hansen CN, Fisher LC, Deibert RJ, Jakeman LB, Zhang H, Noble-Haesslein L, White S, Basso DM. Elevated MMP-9 in the lumbar cord early after thoracic spinal cord injury motor relearning in mice. *J Neurosci* 2013;33:13101–11.
 51. Heinricher MM, Tavares I, Leith JL, Lumb BM. Descending control of nociception: specificity, recruitment and plasticity. *Brain Res Rev* 2009; 60:214–25.
 52. Hicks AL, Martin KA, Ditor DS, Latimer AE, Craven C, Bugaresti J, McCartney N. Long-term exercise training in persons with spinal cord injury: effects on strength, arm ergometry performance and psychological well-being. *Spinal Cord* 2003;41:34–43.
 53. Houle JD, Cote MP. Axon regeneration and exercise-dependent plasticity after spinal cord injury. *Ann N Y Acad Sci* 2013;1279:154–63.
 54. Hutchinson KJ, Gomez-Pinilla F, Crowe MJ, Ying Z, Basso DM. Three exercise paradigms differentially improve sensory recovery after spinal cord contusion in rats. *Brain* 2004;127(Pt 6):1403–14.
 55. Jung SY, Kim DY, Yune TY, Shin DH, Baek SB, Kim CJ. Treadmill exercise reduces spinal cord injury-induced apoptosis by activating the PI3K/Akt pathway in rats. *Exp Ther Med* 2014;7:587–93.
 56. Kakulas BA. A review of the neuropathology of human spinal cord injury with emphasis on special

features. *J Spinal Cord Med* 1999;22:119–24.

57. Kerr BJ, David S. Pain behaviors after spinal cord contusion injury in two commonly used mouse strains. *Exp Neurol* 2007;206:240–7.

58. Krenz NR, Weaver LC. Sprouting of primary afferent fibers after spinal cord transection in the rat. *Neuroscience* 1998;85:443–58.

59. Kressler J, Thomas CK, Field-Fote EC, Sanchez J, WiderstromNoga E, Cilien DC, Gant K, Ginnety K, Gonzalez H, Martinez A, Anderson KD, Nash MS. Understanding therapeutic benefits of overground bionic ambulation: exploratory case series in persons with chronic, complete spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2014;95:1878–87.e1874.

60. Liu D, Thangnipon W, McAdoo DJ. Excitatory amino acids rise to toxic levels upon impact injury to the rat spinal cord. *Brain Res* 1991;547:344–8.

61. Lu Y, Zheng J, Xiong L, Zimmermann M, Yang J. Spinal cord injury-induced attenuation of GABAergic inhibition in spinal dorsal horn circuits is associated with down-regulation of the chloride transporter KCC2 in rat. *J Physiol* 2008;586(Pt 23):5701–15.

62. Lundbye-Jensen J, Nielsen JB. Immobilization induces changes in presynaptic control of group Ia afferents in healthy humans. *J Physiol* 2008;586(Pt 17):4121–35.

63. Meisner JG, Marsh AD, Marsh DR. Loss of GABAergic interneurons in laminae I-III of the spinal cord dorsal horn contributes to reduced GABAergic tone and neuropathic pain after spinal cord injury. *J Neurotrauma* 2010;27:729–37.

64. Molteni R, Zheng JQ, Ying Z, Gomez-Pinilla F, Twiss JL. Voluntary exercise increases axonal regeneration from sensory neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:8473–8.

65. Neefkes-Zonneveld CR, Bakkum AJ, Bishop NC, van Tulder MW, Janssen TW. Effect of long-term physical activity and acute exercise on markers of systemic inflammation in persons with chronic spinal cord injury: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil* 2015;96:30–42.

66. Nees TA, Tappe-Theodor A, Sliwinski C, Motsch M, Rupp R, Kuner R, Weidner N, Blesch A. Early-onset treadmill training reduces mechanical allodynia and modulates calcitonin gene-related peptide fiber density in lamina III/IV in a mouse model of spinal cord contusion injury. *PAIN* 2016;157:687–97.

67. Norrbrink C, Lindberg T, Wahman K, Bjerkefors A. Effects of an exercise programme on musculoskeletal and neuropathic pain after spinal cord injury—results from a seated double-poling ergometer study. *Spinal Cord* 2012;50:457–61.

68. Norrbrink C, Lundeberg T. Tramadol in neuropathic pain after spinal cord injury: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin J Pain* 2009;25:177–84.

69. O'Donnell J, Zeppenfeld D, McConnell E, Pena S, Nedergaard M. Norepinephrine: a neuromodulator that boosts the function of multiple cell types to optimize CNS performance. *Neurochem Res* 2012;37:2496–512.

70. Ondarza AB, Ye Z, Hulsebosch CE. Direct evidence of primary afferent sprouting in distant segments following spinal cord injury in the rat: colocalization of GAP-43 and CGRP. *Exp Neurol* 2003;184:373–80.

71. Putzke JD, Richards JS, Hicken BL, DeVivo MJ. Interference due to pain following spinal cord injury: important predictors and impact on quality of life. *PAIN* 2002;100:231–42.

72. Ramer MS, Priestley JV, McMahon SB. Functional regeneration of sensory axons into the adult spinal cord. *Nature* 2000;403:312–16.

73. Reese NB, Skinner RD, Mitchell D, Yates C, Barnes CN, Kiser TS, Garcia-Rill E. Restoration of frequency-dependent depression of the Hreflex by passive exercise in spinal rats. *Spinal Cord* 2006;44:28–34.

74. Rintala DH, Holmes SA, Courtade D, Fiess RN, Tastard LV, Loubser PG. Comparison of the effectiveness of amitriptyline and gabapentin on chronic neuropathic pain in persons with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2007;88:1547–60.

75. Rupp R, Schließmann D, Plewa H, Schuld C, Gerner HJ, Weidner N, Hofer EP, Knestel M. Safety and efficacy of at-home robotic locomotion therapy in individuals with chronic incomplete spinal cord injury: a prospective, pre-post intervention study. *PLoS One* 2015;10:e0119167.

76. Sandrow-Feinberg HR, Izzi J, Shumsky JS, Zhukareva V, Houle JD. Forced exercise as a rehabilitation strategy after unilateral cervical spinal cord contusion injury. *J Neurotrauma* 2009;26:721–31.

77. Schmitt AB, Buss A, Breuer S, Brook GA, Pech K, Martin D, Schoenen J, Noth J, Love S, Schroder JM, Kreutzberg GW, Nacimiento W. Major histocompatibility complex class II expression by activated microglia

- caudal to lesions of descending tracts in the human spinal cord is not associated with a T cell response. *Acta Neuropathol* 2000;100:528–36.
78. Shin HY, Kim H, Kwon MJ, Hwang DH, Lee K, Kim BG. Molecular and cellular changes in the lumbar spinal cord following thoracic injury: regulation by treadmill locomotor training. *PLoS One* 2014;9:e88215.
79. Siddall PJ. Management of neuropathic pain following spinal cord injury: now and in the future. *Spinal Cord* 2009;47:352–9.
80. Siddall PJ, Cousins MJ, Otte A, Griesing T, Chambers R, Murphy TK. Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury: a placebo-controlled trial. *Neurology* 2006;67:1792–800.
81. Siddall PJ, McClelland JM, Rutkowski SB, Cousins MJ. A longitudinal study of the prevalence and characteristics of pain in the first 5 years following spinal cord injury. *PAIN* 2003;103:249–57.
82. Stagg NJ, Mata HP, Ibrahim MM, Henriksen EJ, Porreca F, Vanderah TW, Philip Malan T Jr. Regular exercise reverses sensory hypersensitivity in a rat neuropathic pain model: role of endogenous opioids. *Anesthesiology* 2011; 114:940–8.
83. Terkelsen AJ, Bach FW, Jensen TS. Experimental forearm immobilization in humans induces cold and mechanical hyperalgesia. *Anesthesiology* 2008;109:297–307.
84. Trierweiler J, Gottert DN, Gehlen G. Evaluation of mechanical allodynia in an animal immobilization model using the von frey method. *J Manipulative Physiol Ther* 2012;35:18–25.
85. Turiel M, Sitia S, Cicala S, Magagnin V, Bo I, Porta A, Caiani E, Ricci C, Licari V, De Gennaro Colonna V, Tomasoni L. Robotic treadmill training improves cardiovascular function in spinal cord injury patients. *Int J Cardiol* 2011;149:323–9.
86. Vaynman S, Gomez-Pinilla F. License to run: exercise impacts functional plasticity in the intact and injured central nervous system by using neurotrophins. *Neurorehabil Neural Repair* 2005;19:283–95.
87. Walters ET. Neuroinflammatory contributions to pain after SCI: roles for central glial mechanisms and nociceptor-mediated host defense. *Exp Neurol* 2014;258:48–61.
88. Ward PJ, Herrity AN, Smith RR, Willhite A, Harrison BJ, Petruska JC, Harkema SJ, Hubscher CH. Novel multi-system functional gains via task specific training in spinal cord injured male rats. *J Neurotrauma* 2014;31: 819–33.
89. Weaver LC, Verghese P, Bruce JC, Fehlings MG, Krenz NR, Marsh DR. Autonomic dysreflexia and primary afferent sprouting after clipcompression injury of the rat spinal cord. *J Neurotrauma* 2001;18:1107–19.
90. Weishaupt N, Blesch A, Fouad K. BDNF: the career of a multifaceted neurotrophin in spinal cord injury. *Exp Neurol* 2012;238:254–64.
91. Werhagen L, Budh CN, Hultling C, Molander C. Neuropathic pain after traumatic spinal cord injury—relations to gender, spinal level, completeness, and age at the time of injury. *Spinal Cord* 2004;42:665–73.
92. Widerstrom-Noga EG, Felipe-Cuervo E, Yeziarski RP. Chronic pain after spinal injury: interference with sleep and daily activities. *Arch Phys Med Rehabil* 2001;82:1571–7.
93. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *PAIN* 2011;152(suppl 3):S2–15.
94. Wu Z, Yang Q, Crook RJ, O’Neil RG, Walters ET. TRPV1 channels make major contributions to behavioral hypersensitivity and spontaneous activity in nociceptors after spinal cord injury. *PAIN* 2013;154:2130–41.
95. Yang Q, Wu Z, Hadden JK, Odem MA, Zuo Y, Crook RJ, Frost JA, Walters ET. Persistent pain after spinal cord injury is maintained by primary afferent activity. *J Neurosci* 2014;34:10765–9.
96. Zeilig G, Enosh S, Rubin-Asher D, Lehr B, Defrin R. The nature and course of sensory changes following spinal cord injury: predictive properties and implications on the mechanism of central pain. *Brain* 2012;135(Pt 2):418–30.
97. Zhao P, Waxman SG, Hains BC. Extracellular signal-regulated kinaseregulated microglia-neuron signaling by prostaglandin E2 contributes to pain after spinal cord injury. *J Neurosci* 2007;27:2357–68.
98. Zinck ND, Rafuse VF, Downie JW. Sprouting of CGRP primary afferents in lumbosacral spinal cord precedes emergence of bladder activity after spinal injury. *Exp Neurol* 2007;204:777–90.