

Actualización en el manejo del dolor: ¿Qué nuevas herramientas tenemos disponibles?

*Current updates in pain management
¿What new tools are available to us?*

Diana Catherine Moreno-Ortega¹ 

Nilda Alejandra Chacua-Acosta² 

Vanessa Mejía-Nates³ 

Juan Camilo Mosquera-Serrano⁴ 

Laura Camila Alean-Escobar⁵ 

José Daniel Estacio-Díaz⁶ 

Stefanya Geraldine Bermúdez-Moyano⁷ 

Juan Santiago Serna – Trejos⁸ 

Autor para correspondencia: Juan Santiago Serna – Trejos. Correo:
juansantiagosenatreyos@gmail.com.

1 Médico, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia

2 Médico, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia

3 Médico, Universidad Santiago de Cali, Colombia

4 Médico, Fundación Universitaria San Martín, Cali, Colombia.

5 Médico, Universidad del Sinú, Montería, Colombia

6 Médico, Universidad del Valle, Cali, Colombia

7 Médico, Universidad Santiago de Cali, Colombia.

8 Médico, Universidad Libre, Cali, Colombia

Resumen

El abordaje contemporáneo del dolor crónico ha evolucionado desde modelos sintomáticos hacia una visión integradora basada en la neurobiología, la medicina translacional y la personalización terapéutica. Esta revisión explora los avances más recientes en el tratamiento del dolor, incluyendo estrategias farmacológicas dirigidas, neuromodulación no invasiva, plataformas digitales, terapias cognitivas, y biomarcadores genéticos y neurofisiológicos. Se destacan intervenciones emergentes como los bloqueadores selectivos de canales de sodio (e.g., VX-548), terapias digitales como la realidad virtual inmersiva y programas autoguiados, así como el uso de neuromodulación cortical y medular combinada con análisis computacional. Además, se abordan enfoques que reconceptualizan el dolor como una experiencia cerebral moldeada por factores afectivos, cognitivos y contextuales, como la Pain Reprocessing Therapy y el placebo con activación neurofisiológica. La integración entre disciplinas como anestesiología, neurología, psiquiatría, genética y bioingeniería ha posibilitado la transición hacia una medicina del dolor de precisión, proactiva y centrada en el paciente. Esta revisión destaca el valor de la investigación translacional y el desarrollo de herramientas personalizadas para mejorar la eficacia analgésica, reducir la carga funcional y optimizar la calidad de vida de las personas con dolor crónico.

Palabras clave: dolor crónico, tratamiento del dolor, investigación médica translacional, neuroestimulación, medicina de precisión (MeSH/DeCS) (DeCS/MeSH).

Abstract

The contemporary approach to chronic pain has evolved from symptomatic models to an integrative view based on neurobiology, translational medicine, and therapeutic personalization. This review explores the most recent advances in pain management, including targeted pharmacological strategies, noninvasive neuromodulation, digital platforms, cognitive therapies, and genetic and neurophysiological biomarkers. Emerging interventions such as selective sodium channel blockers (e.g., VX-548), digital therapies such as immersive virtual reality and self-guided programs, as well as the use of cortical and spinal neuromodulation combined with computational analysis are highlighted. In addition, approaches that reconceptualize pain as a brain experience shaped by affective, cognitive and contextual factors, such as Pain Reprocessing Therapy and placebo with neurophysiological activation, are addressed. Integration between disciplines such as anesthesiology, neurology, psychiatry, genetics, and bioengineering has enabled the transition to precision, proactive, patient-centered pain medicine. This review highlights the value of translational research and the development of personalized tools to improve analgesic efficacy, reduce functional burden, and optimize quality of life for people with chronic pain.

Keywords: chronic pain, pain management, translational medical research, neurostimulation, precision medicine (MeSH/DeCS).

Introducción

El dolor es una experiencia compleja y multidimensional, que integra componentes sensoriales, emocionales, cognitivos y sociales. Desde un enfoque neurobiológico, se entiende como una manifestación resultante de la activación de sistemas nociceptivos periféricos y centrales, modulada por factores contextuales, genéticos y ambientales. No obstante, su conceptualización ha trascendido la mera correlación con el daño tisular. En 1979, la International Association for the Study of Pain (IASP) propuso una definición ampliamente aceptada: “una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con daño tisular real o potencial, o descrita en términos de dicho daño”. Esta definición, pionera en su tiempo, fue producto del consenso entre expertos de diversas disciplinas y promovió un marco operativo para la investigación clínica y básica, así como para la formulación de políticas públicas orientadas al manejo integral del dolor (1,3).

A más de cuatro décadas de su adopción, y ante los avances en neurociencia del dolor, clínica del dolor crónico y medicina basada en evidencia, la IASP reconoció la necesidad de revisar esta definición. En 2020, tras un proceso metodológico riguroso que incluyó consultas con clínicos, investigadores, pacientes y expertos en bioética, se introdujo una nueva formulación: “una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con, o que se asemeja a la asociada con, daño tisular real o potencial”. Esta revisión eliminó la necesidad de una descripción verbal del dolor, integró la experiencia subjetiva como válida independientemente de la objetivación del daño, y enfatizó su carácter personal, influido por factores biológicos, psicológicos y sociales. La redefinición incluyó además una diferenciación formal entre dolor y nocicepción, y reconoció la validez del dolor en ausencia de lesión estructural, lo cual tiene implicaciones diagnósticas y terapéuticas fundamentales en condiciones como el dolor nociplástico y el dolor neuropático(4-7).

Este cambio conceptual ha tenido un impacto significativo en la manera en que los clínicos deben aproximarse al dolor, tanto en escenarios agudos como crónicos. La validación del dolor como una entidad patológica autónoma en ciertos contextos, especialmente en el dolor crónico primario según la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-11), ha incentivado el desarrollo de herramientas terapéuticas más sofisticadas, dirigidas no solo a modular la transmisión nociceptiva, sino también a abordar la sensibilización central, la disfunción cortical y la afectación emocional asociada. Asimismo, ha promovido la exploración de biomarcadores, neurotecnologías y estrategias de neuromodulación, con la finalidad de personalizar el tratamiento del dolor y mejorar los desenlaces clínicos en poblaciones cada vez más heterogéneas y vulnerables(7,9).

En este contexto, la presente revisión tiene como objetivo describir y analizar críticamente las herramientas emergentes disponibles para el manejo del dolor, con énfasis en su mecanismo de acción, evidencia clínica, indicaciones actuales y potencial impacto en la práctica anestesiológica. Esta actualización busca integrar los avances recientes en farmacología del dolor, intervencionismo analgésico, neuromodulación y terapias regenerativas, alineándolos con la nueva definición de dolor y su comprensión contemporánea, con el propósito de guiar una toma de decisiones clínica más racional, efectiva y centrada en el paciente.

Metodología

Se llevó a cabo una revisión narrativa de enfoque integrador, orientada a sintetizar y contextualizar los avances terapéuticos emergentes en el manejo del dolor crónico desde una perspectiva multidisciplinaria, fisiopatológica y translacional. Esta revisión exploratoria tuvo como propósito integrar evidencia relevante sobre intervenciones farmacológicas dirigidas, técnicas de neuromodulación, herramientas digitales y estrategias personalizadas, alineadas con los principios de la medicina de precisión.

La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos MEDLINE (vía PubMed), EMBASE, Cochrane Library, OVID y ClinicalKey. No se aplicó restricción temporal, con el objetivo de capturar tanto estudios históricos como publicaciones recientes que hayan contribuido al entendimiento evolutivo del dolor crónico y sus abordajes terapéuticos. Se incluyeron artículos en inglés y español, abarcando estudios originales, ensayos clínicos controlados, revisiones sistemáticas, investigaciones de fase II y III, guías clínicas y documentos de consenso.

Los términos de búsqueda se basaron en descriptores DeCS/MeSH acordes a la temática del manuscrito, tales como: “Chronic Pain”, “Pain Management”, “Translational Medical Research”, “Neurostimulation” y “Precision Medicine”. Dichos términos fueron combinados mediante operadores booleanos (AND, OR, NOT) para generar estrategias específicas orientadas a identificar evidencia sobre herramientas emergentes para el tratamiento del dolor crónico desde un enfoque neurobiológico y personalizado.

Resultados

Manejo contemporáneo y clásico del dolor: enfoques de tratamiento actuales

La conceptualización moderna del dolor crónico ha evolucionado hacia una comprensión fisiopatológica que trasciende el binarismo histórico entre dolor nociceptivo y neuropático, integrando una tercera categoría reconocida como dolor nociplásico. Esta clasificación tripartita, respaldada por la IASP y adoptada en la onceava revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-11), permite una aproximación más precisa a las bases neurobiológicas del dolor, su localización, distribución y comorbilidades asociadas. La categorización según fisiopatología también explica la variabilidad en la respuesta terapéutica y permite un enfoque individualizado. A su vez, subraya la necesidad de estrategias multimodales que abarquen farmacoterapia, técnicas intervencionistas, rehabilitación funcional, abordaje psicoterapéutico y medicina complementaria(3,9).

Desde la perspectiva farmacológica, el tratamiento del dolor nociceptivo se fundamenta principalmente en el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), paracetamol y, en algunos casos, opioides. La evidencia disponible mediante ensayos clínicos controlados ha mostrado que los AINE, tanto orales como tópicos, son eficaces en el control del dolor musculoesquelético, incluyendo osteoartritis y lumbalgia. Sin embargo, el paracetamol ha mostrado beneficios más modestos, con eficacia limitada en el dolor espinal. Los opioides, aunque potentes, han sido reevaluados a la luz de su perfil de riesgo, especialmente en el contexto de la crisis de opioides, demostrando beneficios clínicos marginales frente a AINE o antidepresivos, y riesgos significativos de dependencia, sobredosis y deterioro funcional. Las guías actuales desaconsejan su uso sistemático y promueven una prescripción individualizada, basada en la evaluación integral del paciente(10,14).

En cuanto al dolor neuropático, los fármacos de primera línea recomendados incluyen gabapentinoides (gabapentina y pregabalina), antidepresivos tricíclicos (ATC) e inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN). Aunque la eficacia es generalmente modesta, estos agentes han demostrado superioridad sobre placebo con NNT entre 3 y 8, dependiendo de la clase farmacológica y la patología subyacente (15,19). La selección terapéutica debe considerar la comorbilidad psiquiátrica, la tolerabilidad y el perfil de efectos adversos. En el caso del dolor nociplásico, como en la fibromialgia, se priorizan tratamientos que modulen la sensibilización central, incluyendo IRSN, ATC, gabapentinoides y técnicas no farmacológicas. En este subgrupo, los fármacos

presentan una eficacia modesta, siendo frecuentes los fracasos terapéuticos; sin embargo, la duloxetina y la amitriptilina han demostrado beneficios relevantes en dolor, sueño y estado de ánimo(20,24).

El abordaje contemporáneo del dolor también incorpora terapias intervencionistas como la estimulación medular, las técnicas de radiofrecuencia y los bloqueos regionales. Estas estrategias son particularmente útiles en dolor crónico refractario, como el síndrome de cirugía fallida de espalda o la radiculopatía lumbosacra. La evidencia para estimulación de la médula espinal (SCS) indica que más del 50 % de los pacientes experimentan mejoría significativa del dolor en seguimientos prolongados(25,28). Por otro lado, el uso de ketamina a dosis subanestésicas representa una opción emergente para dolor crónico refractario, especialmente en condiciones como fibromialgia y síndrome de dolor regional complejo(29,31). Finalmente, las estrategias no farmacológicas como el ejercicio, la terapia cognitivo-conductual y la acupuntura han demostrado efectos complementarios sobre la funcionalidad y el afrontamiento del dolor (3). Lo anterior debe ser integrado de forma sistemática y escalonada para ofrecer un adecuado punto de partida desde el manejo convencional del dolor según corresponda su etiología (Figura 1).

Figura 1.

Enfoque clásico y escalonado del tratamiento del dolor crónico según su etiología.



Descripción: Abordaje del dolor nociceptivo, neuropático y nociplástico. Incluye el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y paracetamol, con opioides de forma ocasional; gabapentinaoides (gabapentina y pregabalina), antidepresivos tricíclicos (ATC) e inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN) para dolor neuropático y nociplástico, con eficacia generalmente modesta. Se contemplan terapias intervencionistas como estimulación medular, radiofrecuencia y bloqueos regionales, así como estrategias no farmacológicas (ejercicio, terapia cognitivo-conductual y acupuntura) con efecto complementario sobre la funcionalidad y el afrontamiento del dolor.. **Fuente:** elaboración propia de los autores. Elaborado en Napkin®

Novedades terapéuticas en el manejo del dolor

Modulación de canales de sodio voltaje-dependientes: una diana emergente en la analgesia selectiva

La generación y propagación del potencial de acción en las neuronas sensitivas depende fundamentalmente de la apertura de canales de sodio voltaje-dependientes (Nav), cuya activación permite una rápida despolarización de la membrana neuronal. Estos canales están compuestos por una subunidad α principal, responsable de la conductancia iónica, y subunidades β moduladoras. En humanos se han identificado nueve isoformas funcionales (Nav1.1–Nav1.9), de las cuales al menos siete se expresan en tejidos neurales, siendo Nav1.7, Nav1.8 y Nav1.9 especialmente relevantes en las neuronas nociceptivas del ganglio de la raíz dorsal y ganglios trigeminales (32,34).

Desde un enfoque fisiopatológico, las isoformas Nav1.7, Nav1.8 y Nav1.9 cumplen funciones diferenciadas pero complementarias en la transmisión nociceptiva. Nav1.7 actúa como un amplificador del generador de potencial, facilitando la excitabilidad en umbrales bajos de estimulación; Nav1.8 es responsable de la fase ascendente sostenida del potencial de acción en condiciones inflamatorias; y Nav1.9 contribuye a la excitabilidad basal de la neurona sensitiva, especialmente en estados de dolor persistente. Evidencias clínicas en humanos han revelado que mutaciones de ganancia de función en Nav1.7 se asocian con síndromes de dolor paroxístico extremo, mientras que mutaciones de pérdida de función causan insensibilidad congénita al dolor, lo que resalta su papel crítico en la nocicepción (35,36).

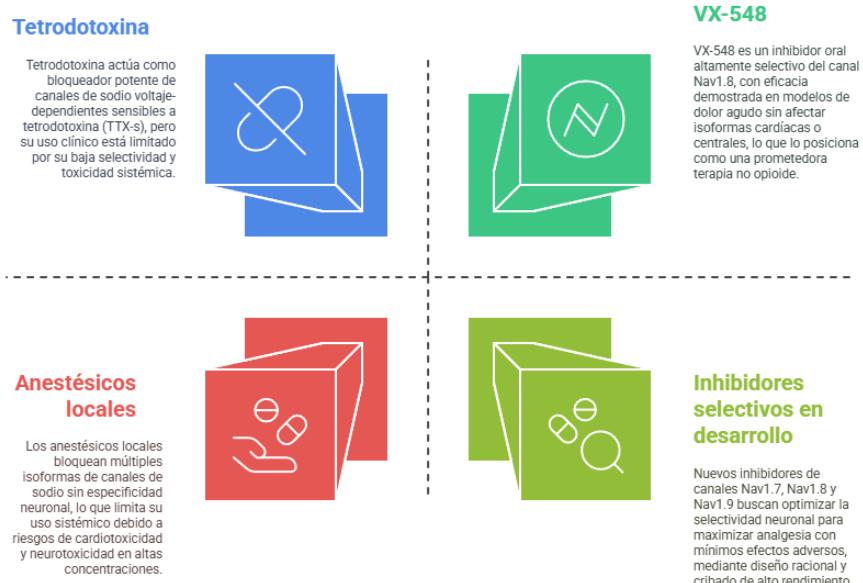
Tradicionalmente, los anestésicos locales y antiepilépticos han actuado como bloqueadores no selectivos de canales de sodio, pero su uso sistémico se ha visto limitado por efectos adversos centrales y cardiovasculares, debido a la inhibición simultánea de isoformas ubicuas como Nav1.1 o Nav1.5. Esto ha motivado el desarrollo de inhibidores isoforma-selectivos, como una estrategia de analgesia periférica dirigida. En este contexto, se ha investigado intensamente a Nav1.7 y Nav1.8 como blancos farmacológicos de próxima generación, con potencial para generar analgésicos con alta eficacia y menor toxicidad sistémica (37,38).

Jones et al evaluaron la eficacia analgésica del VX-548, un inhibidor oral altamente selectivo del canal de sodio dependiente de voltaje NaV1.8, expresado en neuronas nociceptivas periféricas, mediante dos ensayos clínicos fase 2 aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, en pacientes con dolor agudo postoperatorio tras abdominoplastia

(n=303) o bunionectomía (n=274). El desenlace primario fue la suma ponderada por el tiempo de la diferencia en la intensidad del dolor durante 48 horas (SPID48), medida a través de la escala numérica del dolor. En ambos estudios, el VX-548 en dosis altas (100 mg carga y 50 mg cada 12 horas) mostró una reducción significativa del dolor en comparación con placebo, con diferencias de medias ajustadas de 37.8 (IC95 %: 9.2–66.4) y 36.8 (IC95 %: 4.6–69.0), respectivamente. Las dosis intermedias y bajas no mostraron superioridad frente a placebo. Los eventos adversos más frecuentes fueron cefalea y constipación, de intensidad leve a moderada. A la luz de estos hallazgos, se podría sugerir que el bloqueo selectivo de NaV1.8 con VX-548 en dosis adecuadas podría constituir una alternativa analgésica no opioide eficaz en el dolor postquirúrgico agudo (39).

Por otra parte, Goldlust et al evaluaron la seguridad y eficacia preliminar de la tetrodotoxina (TTX), un bloqueador de los canales de sodio dependientes de voltaje, para el manejo del dolor neuropático inducido por quimioterapia (DNIC), en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, con diseño de búsqueda de dosis. Se incluyeron 125 pacientes con DNIC asociado a taxanos o platino, quienes recibieron TTX subcutáneo en distintas dosis (7.5 µg BID, 15 µg BID, 30 µg QD, o 30 µg BID) o placebo durante cuatro días. Aunque la diferencia en la reducción del dolor promedio reportado por los pacientes en la escala numérica (NPRS) entre los grupos no alcanzó significancia estadística en el análisis primario (días 21-28), el análisis acumulativo de respondedores mostró superioridad del grupo 30 µg BID frente a placebo en varios puntos temporales, destacando significancia en el promedio móvil a 10 días ($p = 0.027$). Además, esta dosis presentó mejoras significativas en dominios de calidad de vida (SF-36 y CIPN20). Los eventos adversos más frecuentes fueron parestesias e hipoestesias orales, generalmente leves a moderadas (40). Las estrategias anteriormente mencionadas prometen ser unas alternativas plausibles en el manejo del dolor desde los principales avances terapéuticos a tener en cuenta en el clínico especializado en dolor (Figura 2).

Figura 2.
Estrategias farmacológicas dirigidas al bloqueo de canales de sodio en el tratamiento del dolor.



Descripción: resumen de las principales aproximaciones terapéuticas basadas en el bloqueo de canales de sodio voltaje-dependientes en dolor crónico. Se comparan agentes no selectivos como anestésicos locales y tetrodotoxina, frente a inhibidores selectivos emergentes (e.g., VX-548), que ofrecen mayor especificidad neuronal y perfil de seguridad mejorado. **Fuente:** elaboración propia de los autores. Elaborado en Napkin®

Reprogramación central del dolor: neuroplasticidad, virtualidad terapéutica y reconceptualización cognitiva

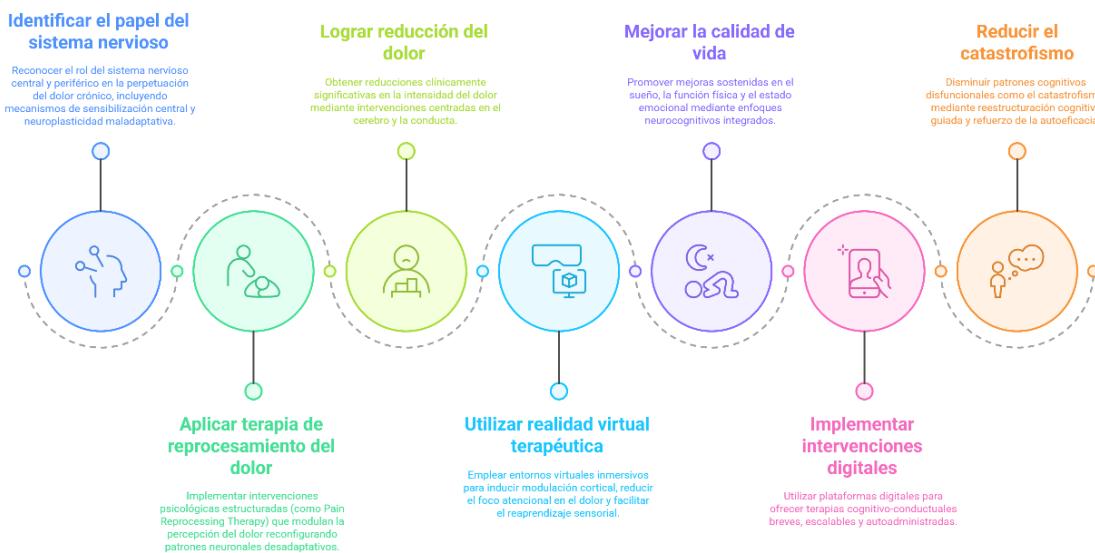
Durante años, el tratamiento del dolor crónico se ha centrado en la modulación periférica del estímulo nociceptivo; sin embargo, investigaciones recientes han puesto de manifiesto el papel central del sistema nervioso en la cronificación del dolor, especialmente en contextos donde no existe un daño tisular evidente. Este paradigma emergente ha impulsado intervenciones centradas en la reprogramación cerebral y la plasticidad neuronal como mecanismos terapéuticos clave. Un ejemplo notable es la *Pain Reprocessing Therapy* (PRT), una intervención psicológica diseñada para abordar el dolor crónico primario como una manifestación de procesos cerebrales no peligrosos, más que como reflejo de daño estructural. En un ensayo clínico aleatorizado publicado por Ashar et al., 66 % de los pacientes con dolor lumbar crónico tratados con PRT alcanzaron una puntuación de dolor $\leq 1/10$ tras 4 semanas de intervención, en comparación con 20 % del grupo placebo y 10 % del grupo con manejo habitual. Estos efectos se mantuvieron durante un año de seguimiento y se correlacionaron con una disminución de la actividad cortical en regiones

como la corteza prefrontal y la ínsula anterior, y un aumento de la conectividad funcional entre estructuras límbicas y somatosensoriales (41).

En paralelo, se ha consolidado el uso terapéutico de la realidad virtual inmersiva (VR) como plataforma para intervenciones basadas en habilidades conductuales. Maddox *et al.* evaluaron un programa autoadministrado de 56 sesiones denominado *Skills-Based VR* para el manejo del dolor lumbar crónico en más de 1000 pacientes. Este integró técnicas de respiración diafragmática, reestructuración cognitiva, mindfulness y educación en dolor. A los 12 meses, los participantes del grupo VR reportaron reducciones sostenidas tanto en la intensidad del dolor (-1.7 puntos en la escala BPI) como en la interferencia funcional (-1.9 puntos), significativamente superiores a las observadas en el grupo placebo. Además, se observaron mejoras en calidad del sueño, síntomas depresivos y funcionalidad física, respaldando su impacto multisistémico(42).

Complementariamente, Rini *et al.*, han explorado intervenciones psicológicas digitales breves, como la terapia cognitivo-conductual autoguiada de una sola sesión (*empowered relief*), con efectos clínicamente significativos en la reducción del dolor y el catastrofismo, demostrando que intervenciones breves y escalables pueden ser efectivas incluso en contextos de dolor complejos (43). La modulación de estas redes mediante técnicas psicológicas, educativas o de inmersión sensorial controlada se perfila como un enfoque terapéutico innovador, eficaz y de bajo riesgo.

Figura 3.
Reprogramación central del dolor: intervenciones digitales y



Descripción: resumen de estrategias terapéuticas dirigidas a modular redes cerebrales implicadas en la percepción del dolor. Se incluyen intervenciones psicológicas estructuradas, realidad virtual terapéutica e intervenciones digitales breves, enfocadas en reducir la intensidad del dolor, mejorar la funcionalidad y modificar procesos cognitivos desadaptativos. **Fuente:** elaboración propia de los autores. Elaborado en Napkin®

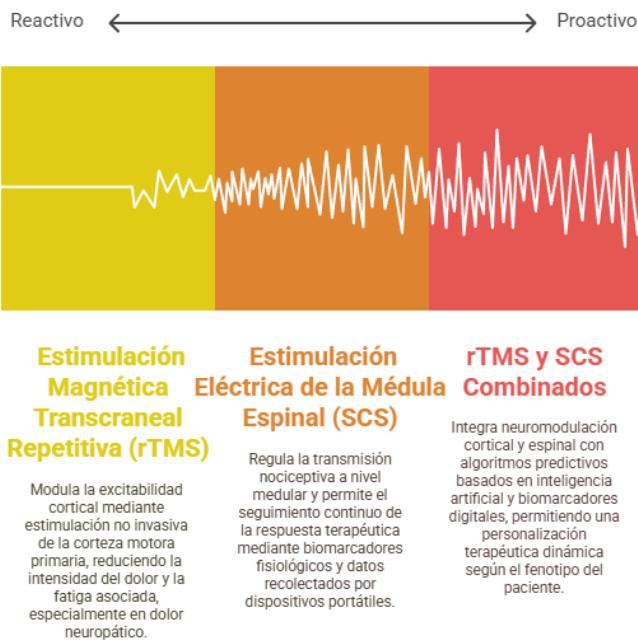
Neuromodulación no invasiva y tecnologías digitales aplicadas al manejo del dolor crónico: hacia una analgésica de precisión

La evolución conceptual del dolor crónico como una entidad multifactorial ha estimulado el desarrollo de intervenciones terapéuticas dirigidas no solo al sistema nervioso periférico, sino también a niveles más altos de procesamiento central. En este contexto, la neuromodulación no invasiva ha emergido como una estrategia prometedora para el tratamiento del dolor neuropático refractario. La estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS), particularmente sobre la corteza motora primaria (M1), ha mostrado beneficios clínicamente significativos en la reducción del dolor y la fatiga en pacientes con dolor neuropático periférico. Attal *et al.*, demostraron, en un ensayo multicéntrico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, que 15 sesiones de rTMS a 10 Hz aplicadas a M1 fueron superiores al placebo en medidas de intensidad del dolor, mejoría global percibida y variables sensoriales, con un perfil de seguridad excelente (44).

En paralelo, la estimulación eléctrica de la médula espinal (SCS) continúa consolidándose como una intervención eficaz para el dolor crónico refractario. Sin embargo, el monitoreo clínico objetivo de su efectividad sigue siendo un reto. En este sentido, Patterson *et al.* incorporaron biomarcadores digitales obtenidos de relojes inteligentes como herramienta de evaluación continua de la respuesta terapéutica a la SCS. Su estudio desarrolló un modelo de aprendizaje automático que predijo con alta precisión los niveles de dolor (leve, moderado, severo) a partir de datos fisiológicos y conductuales recolectados pasivamente, lo cual sugiere un potencial revolucionario para el seguimiento ambulatorio en tiempo real de pacientes con dolor crónico, superando las limitaciones inherentes a los reportes subjetivos de dolor (45).

Finalmente, la integración entre neuromodulación, análisis computacional y sensores portables apunta a una transformación de los paradigmas de tratamiento, facilitando un enfoque de medicina analgésica personalizada. En los modelos más recientes, la convergencia entre rTMS y SCS combinada con algoritmos de predicción de resultados, ofrece un marco para individualizar terapias según la fisiología cortical o espinal del paciente y su perfil digital, considerando dimensiones sensoriales, afectivas y funcionales del dolor. Esta aproximación integradora y adaptativa representa un cambio paradigmático: desde el tratamiento reactivo, hacia la modulación anticipatoria y proactiva del dolor (44,46). Así, la combinación de neuromodulación dirigida, biomarcadores digitales y analítica predictiva sugiere un futuro en el cual las decisiones clínicas en dolor crónico puedan ser guiadas no solo por escalas subjetivas o evidencia poblacional, sino también por perfiles fisiológicos individuales monitoreados de forma continua (Figura 4).

Figura 4.
Del enfoque reactivo a la neurointervención proactiva
en el tratamiento del dolor crónico



Descripción: representación de la transición terapéutica en el manejo del dolor crónico, desde intervenciones reactivas como la estimulación magnética transcraneal repetitiva, pasando por la modulación medular mediante estimulación eléctrica, hasta enfoques combinados que integran biomarcadores digitales y algoritmos predictivos para personalizar la terapia según el perfil neurofisiológico del paciente. **Fuente:** elaboración propia de los autores. Elaborado en Napkin®

Neurobiología predictiva del dolor crónico: genética, neurofisiología y placebo

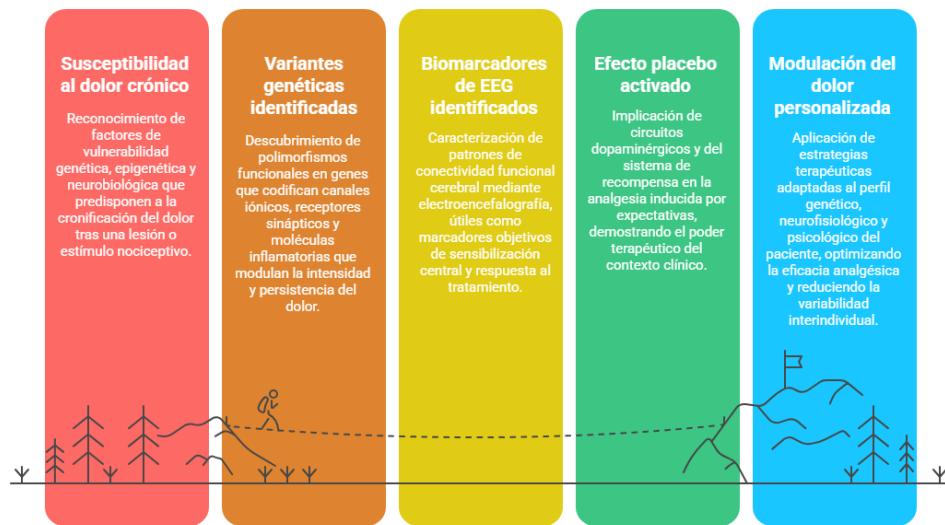
La comprensión contemporánea del dolor crónico ha evolucionado desde modelos periféricos hacia paradigmas integradores que incluyen la genética, la neurofisiología cerebral y los efectos contextuales del entorno terapéutico. Esta sección explora la convergencia de estas disciplinas como herramientas predictivas y moduladoras del dolor. Desde el ámbito genético, múltiples estudios han identificado variantes en genes relacionados con canales iónicos (como *SCN9A*, *SCN11A*), receptores purinérgicos (*P2RX7*), vías catecolaminérgicas (*COMT*) y moduladores inflamatorios (e.g., *IL1R2*, *IL10*) que alteran la susceptibilidad y la intensidad del dolor crónico en diferentes contextos clínicos, como fibromialgia, neuropatía diabética y dolor postoperatorio. Estas variantes pueden ejercer efectos de ganancia o pérdida de función que modifican la excitabilidad neuronal, la señalización nociceptiva y la regulación endógena del dolor, y han sido propuestas como posibles biomarcadores genómicos para personalizar intervenciones analgésicas (47).

En paralelo, se ha avanzado en la identificación de biomarcadores electroencefalográficos (EEG) y de neuroimagen funcional asociados a la experiencia de dolor crónico. Estudios han mostrado patrones específicos de conectividad cerebral alterada en redes como la predeterminada (DMN), la red de saliencia y la corteza somatosensorial primaria (S1) en pacientes con dolor persistente. La sincronización anómala en bandas de frecuencia alfa y gamma, así como las modificaciones topográficas del EEG durante estimulación eléctrica de la médula espinal (SCS), pueden actuar como firmas fisiológicas de la eficacia terapéutica y del estado basal de sensibilización central (48).

Por otro lado, el efecto placebo emerge no solo como un fenómeno contextual, sino como una manifestación fisiológica activa, mediada por sistemas de recompensa dopaminérgicos, vías opioides endógenas y redes cognitivas como el córtex prefrontal dorsolateral. Estudios recientes han demostrado que la mera posesión de un placebo, incluso en ausencia de engaño, puede inducir analgesia comparable a intervenciones activas, a través de expectativas condicionadas y conformidad motivacional con el ritual terapéutico. Esta evidencia redefine el rol del contexto terapéutico como una herramienta que puede ser optimizada científicamente para modular el dolor, especialmente en poblaciones con respuestas limitadas a tratamientos farmacológicos (Figura 5) (46,49,50).

Figura 5.

Transformación de la neurobiología del dolor crónico: del riesgo genético a la analgesia personalizada



Descripción: representación del avance conceptual en el entendimiento del dolor crónico, desde la identificación de susceptibilidades genéticas y biomarcadores neurofisiológicos hasta la activación de mecanismos placebo y la implementación de terapias personalizadas. Este modelo integrativo permite transitar desde enfoques empíricos hacia una medicina del dolor basada en perfiles genético-neuroconductuales individuales. **Fuente:** elaboración propia de los autores. Elaborado en Napkin®

Conclusiones

El abordaje contemporáneo del dolor crónico ha evolucionado desde un modelo sintomático y unidimensional hacia un enfoque integral, dinámico y altamente especializado, que reconoce al dolor como una entidad neurobiológica compleja con componentes genéticos, neurofisiológicos, psicológicos y contextuales. La medicina traslacional ha desempeñado un papel clave en esta transición, permitiendo que descubrimientos de laboratorio, como el bloqueo selectivo de canales de sodio, la identificación de biomarcadores cerebrales y la caracterización genética, se incorporen de forma efectiva en la práctica clínica mediante terapias personalizadas, tecnologías digitales y estrategias de neuromodulación central. Esta integración ha dado lugar a un modelo analgésico más proactivo, predictivo y centrado en el paciente.

La convergencia de múltiples disciplinas, incluyendo anestesiología, neurología, psiquiatría, bioingeniería, genética y neurociencia computacional, ha sido esencial para el desarrollo de estos avances, promoviendo una medicina del dolor verdaderamente interdisciplinaria. Esta sinergia debe ser incentivada a través de investigación clínica colaborativa y redes traslacionales que prioricen el desarrollo de biomarcadores validables, plataformas terapéuticas escalables y modelos predictivos robustos. A futuro, se requerirán estudios longitudinales que evalúen no solo eficacia analgésica, sino también impacto funcional, calidad de vida y sostenibilidad en distintos contextos de atención, consolidando así una medicina de precisión en el tratamiento del dolor crónico.

Conflictos de interés

Los autores no declaran conflictos de interés

Financiamiento

Autofinanciado

Contribución de autoría

Todos los autores han contribuido en la concepción, redacción de borrador y del manuscrito final, revisión y aprobación del manuscrito.

Referencias bibliográficas

1. Aydede M. Does the IASP definition of pain need updating? *Pain Reports*. 2019;4(5):2019. <https://doi.org/10.1097/PR9.00000000000007772>
2. Cunningham N, Derbyshire SWG. Comments on Derbyshire, *PAIN*, 67 (1996) 210-211. *Pain*. 1998;74(1):102-6 [https://doi.org/10.1016/s0304-3959\(97\)00091-2](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(97)00091-2)
3. Fields HL. Pain: An unpleasant topic. *Pain*. 1999;82(SUPPL.1):3959. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(99\)00139-64](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(99)00139-64)
4. Tesarz J, Eich W. A conceptual framework for “updating the definition of pain.” *Pain*. 2017;158(6):1177-8.
5. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain*. 2015;156(6):1003-7. <https://doi.org/10.1097/j.pain.00000000000001606>
6. Nugraha B, Gutenbrunner C, Barke A, Karst M, Schiller J, Schäfer P, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: Functioning properties of chronic pain. *Pain*. 2019;160(1):88-94. <https://doi.org/10.1097/j.pain.00000000000014337>
7. Scholz J, Finnerup NB, Attal N, Aziz Q, Baron R, Bennett MI, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: Chronic neuropathic pain. *Pain*. 2019;160(1):53-9. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001365>
8. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: The IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*. 2019;160(1):19-27. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001384>
9. Alcock MM. Defining pain: Past, present, and future. *Pain*. 2017;158(4):761-2. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000828>
10. van der Gaag WH, Roelofs PDDM, Enthoven WTM, van Tulder MW, Koes BW. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute low back pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020;2020(4):5-7. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013581>
11. Derry S, Wiffen PJ, Kalso EA, Bell RF, Aldington D, Phillips T, et al. Topical analgesics for acute and chronic pain in adults - an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;2017(5). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008609.pub2>

12. Östör A, Watson PA. Topical NSAIDS provide effective pain relief for patients with hand or knee osteoarthritis with similar efficacy, and fewer side effects, than oral NSAIDS. *Evidence-Based Medicine*. 2013;18(5):174-5. <https://doi.org/10.1136/eb-2012-101083>
13. Derry S, Moore RA, Gaskell H, McIntyre M, Wiffen PJ. Topical NSAIDs for acute musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;2017(3):9-11 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007402.pub3>
14. Derry S, Conaghan P, Da Silva JAP, Wiffen PJ, Moore RA. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;2016(4):9-11. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007400.pub3>
15. Soliman N, Moisset X, Ferraro MC, de Andrade DC, Baron R, Belton J, et al. Pharmacotherapy and non-invasive neuromodulation for neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology*. 2025;24(5):413-28. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(25\)00068-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(25)00068-7)
16. Elling C, Galic M, Steigerwald I. Tapentadol prolonged release in the treatment of neuropathic pain related to diabetic polyneuropathy. *The Lancet Neurology*. 2015;14(7):684-5. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00059-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00059-9)
17. Bennett DLH. Informed drug choices for neuropathic pain. *The Lancet Neurology*. 2015;14(2):129-30. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70329-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70329-1)
18. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology*. 2015;14(2):162-73. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70251-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70251-0)
19. Zhang D, Deveza LA, Tan BY, Dear B, Hunter DJ. Antidepressants to Manage Osteoarthritic Pain: The Value of Pain Phenotyping. *Drugs and Aging*. 2025;42(3).
20. Steen JP, Jaiswal KS, Kumbhare D. Myofascial Pain Syndrome: An Update on Clinical Characteristics, Etiopathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Muscle and Nerve*. 2025;71(5). <https://doi.org/10.1002/mus.28377>
21. Leaney AA, Lyttle JR, Segan J, Urquhart DM, Cicutti FM, Chou L, et al. Antidepressants for hip and knee osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2022;2022(10):50-2. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012157.pub2>
22. Rivera FA, Munipalli B, Allman ME, Hodge DO, Wieczorek MA, Wang B, et al. A retrospective analysis of the prevalence and impact of associated comorbidities on fibromyalgia outcomes in a tertiary care center. *Frontiers in Medicine*. 2023;10. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1301944>

23. Hooten WM, Townsend CO, Decker PA. Gender differences among patients with fibromyalgia undergoing multidisciplinary pain rehabilitation. *Pain Medicine*. 2007;8(8):624-32 <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2006.00202.x>
24. Munipalli B, Allman ME, Chauhan M, Niazi SK, Rivera F, Abril A, et al. Depression: A Modifiable Risk Factor for Poor Outcomes in Fibromyalgia. *Journal of Primary Care and Community Health*. 2022;13.
25. Conger A, Cushman DM, Speckman RA, Burnham T, Teramoto M, McCormick ZL. The effectiveness of fluoroscopically guided cervical transforaminal epidural steroid injection for the treatment of radicular pain; A systematic review and meta-analysis. *Pain Medicine (United States)*. 2020;21(1):41-54. <https://doi.org/10.1093/pmj/pnz127>
26. Kennedy DJ, Plastaras C, Casey E, Visco CJ, Rittenberg JD, Conrad B, et al. Comparative effectiveness of lumbar transforaminal epidural steroid injections with particulate versus nonparticulate corticosteroids for lumbar radicular pain due to intervertebral disc herniation: A prospective, randomized, double-blind trial. *Pain Medicine (United States)*. 2014;15(4):548-55. <https://doi.org/10.1111/pme.12325>
27. Sharma AK, Vorobeychik Y, Wasserman R, Jameson J, Moradian M, Duszynski B, et al. The effectiveness and risks of fluoroscopically guided lumbar interlaminar epidural steroid injections: A systematic review with comprehensive analysis of the published data. *Pain Medicine (United States)*. 2017;18(2):239-51. <https://doi.org/10.1093/pmj/pnw131>
28. Mehta P, Syrop I, Singh JR, Kirschner J. Systematic Review of the Efficacy of Particulate Versus Nonparticulate Corticosteroids in Epidural Injections. *PM and R*. 2017;9(5):502-12. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2016.11.008>
29. Nielsen RV, Fomsgaard JS, Nikolajsen L, Dahl JB, Mathiesen O. Intraoperative S-ketamine for the reduction of opioid consumption and pain one year after spine surgery: A randomized clinical trial of opioid-dependent patients. *European Journal of Pain (United Kingdom)*. 2019;23(3):455-60. <https://doi.org/10.1002/ejp.1317>
30. Brinck ECV, Tiippuna E, Heesen M, Bell RF, Straube S, Moore RA, et al. Perioperative intravenous ketamine for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;2018(12):48-50. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012033.pub4>
31. Gao M, Rejaei D, Liu H. Ketamine use in current clinical practice. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2016;37(7):865-72. <https://doi.org/10.1038/aps.2016.5>
32. Catterall WA, Yu FH. Painful Channels. *Neuron*. 2006;52(5):743-4. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.11.017>

33. Drenth JPH, Waxman SG. Mutations in sodium-channel gene SCN9A cause a spectrum of human genetic pain disorders. *Journal of Clinical Investigation*. 2007;117(12):3603-9. <https://doi.org/10.1172/JCI33297>
34. Dib-Hajj SD, Yang Y, Waxman SG. Genetics and Molecular Pathophysiology of Nav1.7-Related Pain Syndromes. *Advances in Genetics*. 2008;63(08):85-110. <https://doi.org/10.1172/JCI33297>
35. Huang J, Han C, Estacion M, Vasylyev D, Hoeijmakers JGJ, Gerrits MM, et al. Gain-of-function mutations in sodium channel NaV1.9 in painful neuropathy. *Brain*. 2014;137(6):1627-42. <https://doi.org/10.1093/brain/awu079>
36. Faber CG, Lauria G, Merkies ISJ, Cheng X, Han C, Ahn HS, et al. Gain-of-function Nav1.8 mutations in painful neuropathy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2012;109(47):19444-9. <https://doi.org/10.1073/pnas.1216080109>
37. Cox JJ, Sheynin J, Shorer Z, Reimann F, Nicholas AK, Zubovic L, et al. Congenital insensitivity to pain: Novel SCN9A missense and in-frame deletion mutations. *Human Mutation*. 2010;31(9). <https://doi.org/10.1002/humu.21325>
38. Fertleman CR, Baker MD, Parker KA, Moffatt S, Elmslie F V, Abrahamsen B, et al. SCN9A Mutations in Paroxysmal Extreme Pain Disorder: Allelic Variants Underlie Distinct Channel Defects and Phenotypes. *Neuron*. 2006;52(5):767-74. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.10.006>
39. Jones J, Correll DJ, Lechner SM, Jazic I, Miao X, Shaw D, et al. Selective Inhibition of Na V 1.8 with VX-548 for Acute Pain. *New England Journal of Medicine*. 2023;389(5):393-405. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2209870>
40. Goldlust SA, Kavoosi M, Nezzer J, Kavoosi M, Korz W, Deck K. Tetrodotoxin for Chemotherapy-Induced Neuropathic Pain: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Dose Finding Trial. *Toxins*. 2021;13(4). <https://doi.org/10.3390/toxins13040235>
41. Ashar YK, Gordon A, Schubiner H, Uipi C, Knight K, Anderson Z, et al. Effect of Pain Reprocessing Therapy vs Placebo and Usual Care for Patients with Chronic Back Pain: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2022;79(1):13-23. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.2669>.
42. Maddox T, Oldstone L, Sackman J, Maddox R, Adair T, Ffrench K, et al. Twelve-month results for a randomized sham-controlled effectiveness trial of an in-home skills-based virtual reality program for chronic low back pain. *Pain Reports*. 2024;9(5):e1182. <https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000001182>

43. Rini C, Porter LS, Somers TJ, McKee DC, DeVellis RF, Smith M, et al. Automated Internet-based pain coping skills training to manage osteoarthritis pain: A randomized controlled trial. Vol. 156, Pain. 2015. 837-48. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000121>
44. Attal N, Poindessous-Jazat F, De Chauvigny E, Quesada C, Mhalla A, Ayache SS, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for neuropathic pain: A randomized multicentre sham-controlled trial. Brain. 2021;144(11):3328-39. <https://doi.org/10.1093/brain/awab208>
45. Patterson DG, Wilson D, Fishman MA, Moore G, Skaribas I, Heros R, et al. Objective wearable measures correlate with self-reported chronic pain levels in people with spinal cord stimulation systems. NPJ Digital Medicine. 2023;6(1). <https://doi.org/10.1038/s41746-023-00892-x>
46. Shirvalkar P, Prosky J, Chin G, Ahmadipour P, Sani OG, Desai M, et al. First-in-human prediction of chronic pain state using intracranial neural biomarkers. Nature Neuroscience. 2023;26(6):1090-9. <https://doi.org/10.1038/s41593-023-01338-z>
47. Zorina-Lichtenwalter K, Meloto CB, Khouri S, Diatchenko L. Genetic predictors of human chronic pain conditions. Neuroscience. 2016;338:36-62. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.04.041>
48. Eldabe S, Obara I, Panwar C, Caraway D. Biomarkers for Chronic Pain: Significance and Summary of Recent Advances. Pain Research and Management. 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/1940906>
49. Yeung VW Ian. Temporal expectancy induced by the mere possession of a placebo analgesic affects placebo analgesia: preliminary findings from a randomized controlled trial. Scientific Reports. 2022;12(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-05537-9>
50. Tracey I, Woolf CJ, Andrews NA. Composite Pain Biomarker Signatures for Objective Assessment and Effective Treatment. Neuron. 2019;101(5):783-800. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.02.019>