

Mecanismos básicos del dolor neuropático periférico

Basic mechanisms of peripheral neuropathic pain

Carlos Moreno B.

RESUMEN

El dolor neuropático es un dolor crónico, patológico, que se produce como consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta al sistema somatosensorial. Se presenta en cerca del 1.5% de la población mundial y su manejo terapéutico es muy limitado. Hay importantes diferencias entre las fibras nerviosas periféricas y las del sistema nervioso central por lo que sus manifestaciones clínicas y la respuesta a la terapia pueden ser diferentes. Las lesiones de los axones de los nervios periféricos ocasionan degeneración walleriana o, en otros casos, degeneración retrógrada, tipo “dying-back”. Los principales mecanismos fisiopatológicos implicados en la génesis del dolor neuropático son cambios plásticos funcionales en el sistema nociceptivo, modificaciones en la expresión de los canales voltaje dependientes y respuestas neuroinflamatorias mediadas por el sistema inmune. Todavía se requiere mayor investigación que permita brindar una mejor calidad de vida a los pacientes que padecen este agobiante dolor.

PALABRAS CLAVES. Dolor, neurología (DeCS).

(Carlos Moreno B. Mecanismos básicos del dolor neuropático periférico. Acta Neurol Colomb 2011;27:S3-S9).

SUMMARY

Neuropathic pain is a chronic and pathological pain, occurring as a direct result of injury or disease affecting the somatosensory system. It is estimated to affect about 1.5% of world population and its therapeutic management is limited. There are important differences between peripheral nerve and central nervous system fibers, so its clinical manifestations and response to therapy may differ. The injury of peripheral nerve axons cause wallerian degeneration, but in other cases, retrograde degeneration, type “dying-back”. The main pathophysiological mechanisms that have been implicated in the genesis of neuropathic pain are functional plastic changes in nociceptive system, changes in the expression of voltage-dependent channels and neuroinflammatory responses mediated by the immune system. Still more research is needed to provide a better quality of life for patients suffering from this crippling pain.

KEY WORDS. Pain, neurology (MeHS).

(Carlos Moreno B. Basic mechanisms of peripheral neuropathic pain. Acta Neurol Colomb 2011;27:S3-S9).

INTRODUCCIÓN

El dolor crónico se puede dividir en tres categorías generales: dolor nociceptivo, desencadenado por una lesión que activa directamente a los nociceptores, y es una respuesta fisiológica, adaptativa y protectora para el organismo; dolor neuropático

aquel dolor patológico, de muy difícil tratamiento, que no se origina directamente en los nociceptores, y carece de una función protectora; por ello, es considerado como una respuesta no adaptativa del sistema nervioso (SN), central o periférico, ante un daño (1), y dolor mixto cuando hay coexistencia de los dos anteriores (2).

Recibido: 31/03/11. **Revisado:** 17/05/11. **Aceptado:** 20/05/11.

Carlos Moreno B., MD, EdM. Unidad de Neurociencia, Grupo de Investigación Neuros, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario. Bogotá D.C., Colombia.

Correspondencia: carlos.moreno@urosario.edu.co

El dolor neuropático fue definido en 1994 por La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) como “el dolor iniciado o causado por una lesión primaria o una disfunción del sistema nervioso” (3). Sin embargo, esta definición ha sido criticada, principalmente, por la utilización del término “disfunción”, pues algunas disfunciones del SN, como la hiperalgesia, no corresponden necesariamente a un tipo de dolor neuropático. Por ello, el Grupo de Interés Especial en Dolor Neuropático de la IASP (NeuPSIG) propuso, en 2008, redefinir el dolor neuropático como el dolor crónico “que se produce como consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta al sistema somatosensorial”, lo que incluye al sistema nociceptivo con sus vías ascendentes y descendentes (4).

Se calcula que un 1.5% de la población mundial padece de dolor neuropático y que tan solo, un 60% tiene mejoría del dolor con los tratamientos disponibles (5). Por ello, es muy importante que los médicos y, especialmente, los neurólogos estén familiarizados con su diagnóstico y su fisiopatología, para brindar un oportuno y adecuado tratamiento a los pacientes.

Diferencias entre fibras nerviosas centrales y periféricas

Para una mejor comprensión de la fisiopatología del dolor neuropático es necesario mencionar antes, brevemente, algunas importantes diferencias que existen entre las diferentes fibras nerviosas del SN, que permiten explicar, en parte, las diferentes respuestas axonales frente a una lesión.

Mielina. En el caso de los axones mielinizados, la cubierta de mielina está constituida por lípidos de la membrana, sintetizados por las células de Schwann (CS) en el SNP y por los oligodendrocitos en el SNC. El SNC posee, relativamente, más fibras mielínicas lo que le permite mayores velocidades de conducción con menor consumo energético. En el SNP, en algunas fibras o regiones de las fibras, como los nociceptores C, las fibras simpáticas postganglionares y las CS asociadas con las terminales de las fibras motoras en las uniones neuromusculares, no se forma mielina (6). El distinto origen de la mielina en el SNP y en el SNC lleva, por consiguiente, a diferencias en su conformación bioquímica. Así, la principal proteína

de la mielina del SNP es la glicoproteína P0, mientras que en el SNC es la proteína proteolípídica (PLP) (7).

Canales iónicos. Los canales iónicos voltaje-dependientes, tanto de sodio como de potasio, son fundamentales para la génesis y conducción de los potenciales de acción en las fibras nerviosas. Se han identificado 9 isoformas de canales de sodio voltaje-dependientes que poseen localización, y características eléctricas y funcionales diferentes. Las isoformas Nav1.1 y Nav1.6 se hallan tanto en el SNC como en el SNP. Nav1.7, Nav1.8 y Nav1.9 son propias del SNP, mientras que Nav1.2 y Nav1.3 se hallan únicamente en el SNC (8). Los canales de sodio se distribuyen de manera diferente en los axones mielinizados y en los axones amielínicos. En las fibras amielínicas del SNC se ha observado que los canales Nav1.2 se distribuyen de manera uniforme a lo largo de los axones, mientras que en las fibras mielinizadas, los canales de sodio, fundamentalmente los Nav1.6, se localizan en los nodos de Ranvier (9).

Regeneración posterior a una lesión. Otra diferencia importante entre las fibras nerviosas del SNP y las SNC es su comportamiento luego de una lesión, especialmente, cuando se ha producido degeneración axonal. En general, los axones del SNC no regeneran después de una lesión, mientras que los del SNP tienen la capacidad para hacerlo espontáneamente. Se considera que ello es posible gracias a que ocurre una activación de mecanismos intrínsecos que facilitan el crecimiento axonal, en un ambiente inmediato que es favorable para su desarrollo (10).

Fisiopatología del dolor neuropático

Principales tipos de lesiones axonales

Mientras que las lesiones más utilizadas en los modelos animales experimentales de dolor neuropático son las secciones, totales o parciales, de nervios periféricos y las compresiones crónicas, las lesiones más frecuentes en la práctica clínica son las ocasionadas por tracción o estiramiento de nervios periféricos. Cuando la fuerza de tracción es excesiva, puede producirse rotura de fibras nerviosas, como es el caso de la avulsión del plexo braquial (11). Otras lesiones frecuentes en clínica son las debidas a sección parcial o total de las fibras de un nervio, producidas por un instrumento cortante, y las causadas

por compresión que, además del efecto deformante mecánico directo, puede llevar secundariamente a isquemia axonal (12).

Las lesiones de nervio periférico desencadenan procesos degenerativos axonales cuyas características varían según su etiología. La forma de degeneración más conocida es la degeneración Walleriana, que recibe su nombre en recuerdo del médico inglés Augustus Waller quien en 1850 describió los cambios secundarios a la sección de los nervios glossofaríngeo e hipogloso en sapos (13). Este fenómeno consiste en una destrucción progresiva, no apoptótica, de los axones distales y de la mielina, a partir del sitio de la lesión. Otra forma de degeneración es la llamada “dying-back”, que como lo indica su nombre en inglés es una degeneración retrógrada progresiva que se origina en la periferia de los axones, y se ha observado especialmente en el caso de neuropatías tóxicas o metabólicas. Además de las dos anteriores, recientemente se ha descrito el caso de neuropatías que se acompañan de degeneración axónica originada por alteraciones en el funcionamiento de las mitocondrias de los axones. Las respuestas axónicas en los procesos de degeneración dan lugar a varias respuestas implicadas en la génesis del dolor neuropático, por ejemplo, cambios en la expresión de canales voltaje dependientes, incremento en los niveles axoplasmáticos del ión calcio, alteración del transporte axónico, y activación de las células de Schwann, entre otras. Por ello, es importante, tener en cuenta que la fisiopatología del dolor neuropático no es única y depende de aspectos como el tipo de lesión, el tipo de fibras afectadas y el proceso degenerativo ocasionado.

Neuroplasticidad

Una de las características del sistema nervioso es su capacidad para adaptarse a los cambios ambientales mediante la modificación de su actividad y de sus conexiones anatómicas, con base en la experiencia. Este mecanismo adaptativo se conoce como plasticidad neural o neuroplasticidad. En el dolor neuropático hay evidencia del papel que juegan algunos procesos de este tipo en su fisiopatología, como los fenómenos de sensibilización periférica o central y la reorganización de los terminales centrales del aferente primario.

Sensibilización periférica

Con este nombre se denomina la disminución del umbral de los nociceptores y el incremento en la frecuencia de su respuesta cuando estos receptores se exponen a sustancias inflamatorias y a tejidos lesionados; por consiguiente, este proceso se limita al sitio de la lesión tisular. La sensibilización periférica da lugar a un incremento en la percepción del dolor provocado por un estímulo nocivo en el campo receptor del nociceptor (hiperalgesia primaria) (14). Un ejemplo de su papel en el dolor neuropático es el caso de la hiperalgesia producida por estimulación de las fibras indemnes luego de la sección parcial de un nervio. Además, hay evidencia mediante estudios microneurográficos de actividad espontánea de los nociceptores sensibilizados, en pacientes con neuropatía diabética dolorosa o con eritromelalgia (15), y mediante registros con microelectrodos en pacientes con dolor de miembro fantasma (16).

Sensibilización central

Se define como el aumento de la respuesta en las neuronas nociceptivas del SNC, ante estímulos normales o subliminales, como resultado de estimulación periférica repetida o por cambios de la sensibilidad de las neuronas en estados de dolor crónico, como el dolor neuropático (17). Se considera que la sensibilización central es el resultado de una facilitación de las neuronas y sus circuitos en el neuroeje, debida al incremento en la excitabilidad de la membrana, a un aumento en la eficacia sináptica, o a una disminución de la inhibición en el nivel sináptico.

La sensibilización central se ha estudiado más en las neuronas nociceptivas del asta dorsal de la médula espinal, en las que se ha observado incremento de su actividad espontánea, disminución en el umbral de activación frente a estímulos periféricos, aumento en la frecuencia de sus respuestas a estímulos supraliminales, y aumento en el tamaño de sus campos receptores (18).

El mecanismo fundamental para iniciar y mantener la sensibilización central es la activación de los receptores de glutamato tipo NMDA. El bloqueo de estos receptores, con antagonistas como MK801 o D-CPP, evita o revierte la hiperexcitabilidad de las neuronas nociceptivas producida por condicionamiento de los nociceptores (19,20).

Reorganización de los terminales centrales del aferente primario

Hace dos décadas se describió en animales de experimentación que, después de una lesión de nervio periférico, las terminales centrales de los aferentes mielinizados emitían “brotes” de crecimiento hacia la lámina II de Rexed, del asta dorsal de la médula espinal. Ello permitió postular que esa reorganización estructural podía contribuir al desarrollo del dolor mediado por fibras A (Alodinia) que se observan en humanos después de lesiones de nervio periférico (21). Sin embargo, se ha generado una gran controversia sobre la contribución que esa reorganización pueda tener en el dolor neuropático y en la alodinia mecánica, pues otros mecanismos como la sensibilización central podrían explicarlos (22). Por ello, la reorganización de los terminales centrales del aferente primario, luego de una lesión de nervio, ha perdido importancia en la explicación de la génesis del dolor neuropático.

Participación de los canales iónicos

Se ha demostrado, tanto en estudios en modelos animales como en humanos, que luego de la lesión de las fibras nerviosas nociceptivas periféricas se generan cambios fenotípicos en sus canales iónicos, especialmente en los de sodio voltaje dependientes. El resultado de estos cambios es la disminución en el umbral de activación o la génesis de focos ectópicos que pueden llegar a producir actividad espontánea.

Canales de Sodio voltaje-dependientes (CSVD)

La activación de los CSVD es necesaria para que se generen y se conduzcan potenciales de acción en las fibras nerviosas. Estos canales son importantes para la generación de actividad ectópica, como lo indican los importantes efectos inhibitorios de bloqueadores no específicos de tales canales, como la lidocaína y la carbamazepina (23).

Como se mencionó atrás, hasta el momento, se han descrito 9 isoformas de CSVD, que tiene diferentes propiedades cinéticas y farmacológicas. De ellas, las isoformas Nav1.3, Nav1.7, Nav1.8 y Nav1.9 se han implicado en dolor neuropático (24, 25). Sin embargo, no está claramente definido cuál de ellas es

la responsable de la generación ectópica de potenciales de acción que dan lugar a dolor espontáneo (1).

Nav1.3 es la isoforma más importante en neuronas embrionarias de roedores, pero luego del nacimiento sus niveles disminuyen y no se detecta en las neuronas del ganglio de la raíz dorsal en ratas adultas, pero sí se expresan en estas neuronas luego de axotomía (26).

Nav1.7 se expresa principalmente en las neuronas de los ganglios simpáticos y en los de la raíz dorsal. Después de lesiones de nervios periféricos en humanos se han encontrado reducidos sus niveles, en los ganglios de la raíz dorsal. Sin embargo, su número se ha encontrado elevado en axones de neuromas dolorosos en amputados (27).

Nav1.8 es específico de las neuronas sensoriales, tanto de los ganglios de la raíz dorsal como en el ganglio de Gasser su densidad disminuye luego de la sección del nervio ciático, pero se ha encontrado que aumenta en los cuerpos neuronales y en los axones indemnes en modelos de dolor neuropático (28-30).

Nav1.9 se ha encontrado preferentemente en neuronas nociceptoras peptidérgicas y en neuronas del ganglio de Gasser y en neuronas del plexo miéntérico. Se ha propuesto que juegan papel en el dolor de la neuropatía diabética y hay evidencia de que su expresión aumenta en las neuronas del ganglio de la raíz dorsal que inervan las extremidades inflamadas de ratas usadas como modelos experimentales (31,32).

Canales de Calcio voltaje-dependientes (CCVD)

El papel de algunas isoformas de los CCVD en la génesis del dolor neuropático, especialmente las N, P/Q y T, es importante en los procesos de transmisión sináptica, ya que permiten el ingreso de iones de calcio al axoplasma para desencadenar la exocitosis del neurotransmisor. En casos de dolor neuropático el bloqueo de los CCVD puede dar lugar a respuestas analgésicas al disminuir la liberación de aminoácidos excitatorios como el glutamato, tal como se ha comprobado por el efecto analgésico de fármacos, como la gabapentina y la pregabalina, bloqueadores de la subunidad $\alpha 2\text{-}\delta$ que es moduladora de la subunidad $\alpha 1$ que forma el canal voltaje-dependiente.

Canales modulados por nucleótidos cíclicos, activados por hiperpolarización (HCN)

Los canales HCN son canales de cationes modulados por nucleótidos cíclicos, débilmente selectivos para potasio y activados por hiperpolarización de la membrana celular, que regulan la frecuencia de respuesta del corazón y de las neuronas del ganglio de la raíz dorsal (DRG), e inician la actividad rítmica de marcapaso. En modelos experimentales de constricción crónica del nervio ciático en ratas, se ha observado abundante acúmulo axonal de canales HCN. La utilización de ZD7288, un bloqueador específico de estos canales, disminuyó el número de potenciales de acción repetitivos junto con una pequeña hiperpolarización del potencial de reposo de la membrana, e inhibición de la alodinia mecánica. Estos resultados demostraron que los canales HCN tiene las propiedades fisiológicas necesarias para facilitar la excitabilidad neuronal y las descargas ectópicas (33).

Neuroinflamación

Los estudios iniciales sobre la fisiopatología del dolor patológico se centraron principalmente en los procesos que explicaran la génesis de focos irritativos ectópicos, como los cambios en la expresión de los canales iónicos voltaje dependientes y fenómenos de sensibilización periférica y central. Sin embargo, la última década ha visto el crecimiento de investigaciones sobre la participación del sistema inmune en la producción de respuestas inflamatorias neurales y la consiguiente activación de mecanismo algogénicos.

En la actualidad se sabe que, inmediatamente después de una lesión de fibras nerviosas, se activan células del sistema inmune que liberan mediadores pro-inflamatorios que dan lugar a neuroinflamación (34). Este término, inicialmente, se utilizó para denominar a la gliosis reactiva que se observa, habitualmente, en lesiones del sistema nervioso central pero, recientemente, también se usa para la respuesta inflamatoria en el sistema nervioso periférico como la que se encuentra luego de una lesión de nervio (35).

La neuroinflamación se inicia por citocinas pro-inflamatorias que lleva a una activación de mediadores del sistema inmune, células gliales y neuronas

que participan en el génesis del dolor neuropático. Durante la degeneración axónica, las células de Schwann que envuelven esos axones también sufren cambios importantes y empiezan a sintetizar sustancias como factor de crecimiento neuronal (NGF) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). El incremento en la producción de NGF al parecer es desencadenado por la interleucina 1 (IL-1) liberada por los macrófagos en el nervio lesionado (36).

Investigaciones recientes han mostrado que las lesiones de nervios activan a las células de la microglia en la médula espinal y, al parecer, su papel en la iniciación del dolor neuropático es muy importante (37). Esta respuesta se ha correlacionado con el desarrollo de conductas de dolor neuropático en diferentes modelos de lesión de nervio periférico estudiados en roedores: ligadura de nervio espinal, constricción crónica y rizotomía dorsal (38).

La microglia del asta dorsal de la médula espinal, activada luego de una lesión de nervio periférico, aumenta la expresión de receptores de ATP, del tipo P2X4 (39). La estimulación de estos receptores induce en la microglia la liberación de factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) que al actuar sobre sus receptores TrkB, reduce la expresión del transportador de cloro NKCC1 encargado de llevar el ión cloro al exterior de las neuronas de proyección de la lámina I de Rexed (40). Como consecuencia, se incrementa la concentración intracelular de los iones de cloro. Lo anterior induce el cambio en el potencial de equilibrio para el cloro que se hace menos negativo que el potencial de reposo, lo que lleva a que la actividad del GABA mediada por los receptores GABA-A, sea excitatoria en vez de inhibitoria, con la consiguiente sensibilización central (41) y una mayor activación de las vías nociceptivas ascendentes (42).

Conclusiones

El dolor neuropático es un tipo de dolor crónico, patológico, relativamente frecuente y difícil de tratar. La fisiopatología de esta entidad es compleja y, en la actualidad, se desconocen muchos de sus mecanismos. La mayoría de los estudios experimentales se han realizado en roedores y no está clara la aplicación de esos hallazgos a la comprensión del dolor neuropático en humanos. Los estudios iniciales enfatizaron la búsqueda de los mecanismos que explican la géne-

sis de focos irritativos ectópicos que dan lugar a la actividad neural que desencadena la percepción del dolor y su mantenimiento. En los últimos años se ha incrementado la investigación de procesos inmunes que ocasionan respuestas neuroinflamatorias y la consiguiente activación de mecanismos generadores de dolor. A pesar del esfuerzo investigativo, el dolor neuropático sigue siendo un desafío terapéutico que requiere en el inmediato futuro un gran esfuerzo de los científicos y de los clínicos interesados en aclarar este problema para beneficio de los miles de pacientes que lo padecen.

REFERENCIAS

1. **COSTIGAN M, SCHOLZ J, WOOLF CJ.** Neuropathic Pain: A maladaptive response of the Nervous System to damage. *Annu. Rev. Neurosci.* 2009; 32:1–32.
2. **BARON R, BINDER A, WASNER G.** Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol* 2010; 9: 807–819.
3. **MERSKEY H, BOGDUK N.** Classification of chronic pain, 2nd ed. Seattle, Wash: IASP Press; 1994: 394.
4. **TREDE RD, JENSEN TS, CAMPBELL JN, ET AL.** Redefinition of neuropathic pain and a grading system for clinical use: consensus statement on clinical and research diagnostic criteria. *Neurology* 2008; 70:1630–1635.
5. **GÓMEZ-BARRIOS JV, TORTORICI V.** Mecanismos del dolor neuropático: del laboratorio a la clínica. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica* 2009; 28:2-11.
6. **GRIFFIN JW, THOMPSON WJ.** Biology and Pathology of Nonmyelinating Schwann Cells. *Glia* 2008; 56:1518-1531.
7. **QUARLES RH, MACKLIN WB, MORELL P.** Myelin Formation, Structure and Biochemistry. In: Siegel GJ, Albers RW, Brady ST, Price DL., eds. *Basic Neurochemistry*. 7th ed. Elsevier Academic Press; 2006:51-71.
8. **KRISHNAN AV, LIN CSY, PARK SB, KIERNAN MC.** Axonal ion channels from bench to bedside: A translational neuroscience perspective. *Prog Neurobiol* 2009; 89:288–313.
9. **WAXMAN SG, CRANER MJ, BLACK JA.** Na⁺ channel expression along axons in multiple sclerosis and its models. *TIPS* 2004; 25:584-591.
10. **CHEN ZL, YUNG WM, STRICKLAND S.** Peripheral Regeneration. *Annu. Rev. Neurosci.* 2007; 30:209–233.
11. **SUNDERLAND S.** The anatomy and physiology of nerve injury. *Muscle Nerve* 1990; 13:771–784.
12. **BURNETT MG, ZAGER EL.** Pathophysiology of peripheral nerve injury: a brief review. *Neurosurg Focus* 2004; 16:1-7.
13. **WALLER A.** Experiments on the Section of the Glossopharyngeal and Hypoglossal Nerves of the Frog, and Observations of the Alterations Produced Thereby in the Structure of Their Primitive Fibres. *Phil. Trans. R. Soc. Lond.* 1850; 140, 423-429.
14. **HUCHO T, LEVINE JD.** Signaling pathways in sensitization: Toward a nociceptor cell biology. *Neuron* 2007; 55:365-376.
15. **ORSTAVIC K, JØRUM E.** Microneurographic findings of relevance to pain in patients with erythromelalgia and patients with diabetic neuropathy. *Neurosci Lett* 2010; 470:180-184.
16. **NYSTROM B, HAGBARTH KE.** Microelectrode recordings from transected nerves in amputees with phantom limb pain. *Neurosci Lett* 1981; 27:211–216.
17. **JENSEN TS, FINNERUP NB.** Neuropathic pain: Peripheral and central mechanisms. *European Journal of Pain* 2009;(Sup) 3: 33–36.
18. **LATREMOLIERE A, WOOLF CJ.** Central Sensitization: A Generator of Pain Hypersensitivity by Central Neural Plasticity. *J Pain* 2009; 10:895-926.
19. **WOOLF CJ, THOMPSON SW.** The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation: Implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain* 1991; 44: 293-299.
20. **MA QP, WOOLF CJ.** Noxious stimuli induce an N-methyl-D-aspartate receptor-dependent hypersensitivity of the flexion withdrawal reflex to touch: Implications for the treatment of mechanical allodynia. *Pain* 1995; 61:383-390.
21. **WOOLF CJ, SHORTLAND P, COGGESHALL RE.** Peripheral nerve injury triggers central sprouting of myelinated afferent. *Nature* 1992; 355:75-78.
22. **NAVARRO X, VIVÓ M, VALERO-CABRÉ A.** Neural plasticity after peripheral nerve injury and regeneration. *Progress in Neurobiology* 2007; 82: 163–201.
23. **SHEETS PL, HEERS C, STOEHR T, CUMMINS TR.** Differential block of sensory neuronal voltage-gated sodium channels by lacosamide [(2R)-2-(acetyl amino)-N-benzyl-3-methoxypropylamide], lidocaine, and carbamazepine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2008; 326:89–99.
24. **CATTERALL, W.A., GOLDIN, A.L., WAXMAN, S.G.** International Union of Pharmacology. XLVII. nomenclature and structure–function relationships of voltage-gated sodium channels. *Pharmacol. Rev.* 2005; 57: 397–409..

-
25. **KRAFTE DS, BANNON AW.** Sodium channels and nociception: recent concepts and therapeutic opportunities. *Curr Opin Pharmacol* 2008; 8:50-56.
26. **WAXMAN SG, KOCSIS JD, BLACK JA.** Type III sodium channel mRNA is expressed in embryonic but not adult spinal sensory neurons, and is reexpressed following axotomy. *J. Neurophysiol.* 1994; 72:466-470.
27. **DJOUHRI L, NEWTON R, LEVINSON SR, BERRY CM, CARRUTHERS B, LAWSON SN.** Sensory and electrophysiological properties of guinea-pig sensory neurones expressing Nav1.7 (PN1) Na⁺ channel alpha-subunit protein. *J. Physiol.* 2003; 546:565-576.
28. **CUMMINS TR, WAXMAN SG.** Downregulation of tetrodotoxin-resistant sodium currents and upregulation of a rapidly repriming tetrodotoxin-sensitive sodium current in small spinal sensory neurons after nerve injury. *J. Neurosci.* 1997; 17:3503-3514.
29. **GOLD MS, WEINREICH D, KIM CS, WANG R, TREANOR J, ET AL.** Redistribution of Nav1.8 in uninjured axons enables neuropathic pain. *J. Neurosci.* 2003; 23:158-6623:158-166.
30. **ZHANG XF, ZHU CZ, THIMMAPAYA R, CHOI WS, HONORE P, ET AL.** Differential action potentials and firing patterns in injured and uninjured small dorsal root ganglion neurons after nerve injury. *Brain Res.* 2004; 1009:147-158.
31. **FANG X, DJOUHRI L, MCMULLAN S, BERRY C, WAXMAN SG, ET AL.** Intense isolectin-B4 binding in rat dorsal root ganglion neurons distinguishes C-fiber nociceptors with broad action potentials and high Nav1.9 expression. *J. Neurosci.* 2006; 26:7281-7292.
32. **TATE S, BENN S, HICK C, TREZISE D, JOHN V, ET AL.** Two sodium channels contribute to the TTX-R sodium current in primary sensory neurons. *Nat Neurosci* 1998; 1:653-655.
33. **WAN Y.** Involvement of hyperpolarization-activated, cyclic nucleotide-gated cation channels in dorsal root ganglion in neuropathic pain. *Acta Physiologica Sinica* 2008; 60: 579-580.
34. **SAAB CY, WAXMAN SG, HAINS BC.** Alarm or curse? The pain of neuroinflammation. *Brain Res Rev* 2008; 58:226-235.
35. **MYERS RR, CAMPANA WM, SHUVAYEV VI.** The role of neuroinflammation in neuropathic pain: mechanisms and therapeutic targets. *DDT* 2006; 11(1/2):8-20.
36. **MARCHAND F, PERRETI M, MCMAHON SB.** Role of the immune system in chronic pain. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6:521-532.
37. **GRAEBER MB.** Changing Face of Microglia. *Science* 2010;330:783-788.
38. **SALTER MW.** Dorsal Horn Plasticity and Neuron-Microglia Interactions. In: Mogil JS, ed. Pain 2010-An Updated Review: Refresher Course Syllabus. Seattle: IASP Press; 2010:13-23.
39. **TSUDA M, SHIGEMOTO-MOGAMI Y, KOIZUMI S, MIZOUSHI A, KOHSAKA S, SALTER MW, INOUE K.** P2X4 receptors induced in spinal microglia gate tactile allodynia after nerve injury *Nature* 2003; 424:778-783.
40. **PRICE TJ, CERVERO F, GOLD MS, HAMMOND DL, PRESCOTT SA.** Chloride regulation in the pain pathway. *Brain Res Rev* 2009; 60:149-170.
41. **PITCHER MH, CERVERO F.** Role of the NKCC1 co-transporter in sensitization of spinal nociceptive neurons. *Pain* 2010; 151:756-762.
42. **COULL JA, BEGGS S, BOUDREAU D, ET AL.** BDNF from microglia causes the shift in neuronal anion gradient underlying neuropathic pain. *Nature* 2005; 438:1017-1021.