

Dolor Neuropático

Neuropathic Pain

Dra. Denisse Champín Michelena

RESUMEN	
Objetivo:	Resumir la información actual sobre fisiopatología, evaluación clínica, y el tratamiento de dolor neuropático, especialmente en entidades que el clínico ve con frecuencia en su diaria consulta.
Método:	Revisión de literatura internacional acerca del tema.
Resultados:	El dolor neuropático es una queja que el clínico ve en la consulta ambulatoria, la mayor parte de los casos corresponden a pacientes diabéticos de larga data así como neuralgia posherpética. Con frecuencia menor los casos de disproteinemias y neuropatías asociadas a cáncer así como a uso de quimioterapia.
Conclusiones:	Es importante tener en mente este diagnóstico frente a quejas dolorosas poco definidas, el interrogatorio durante la anamnesis y el meticuloso examen físico son vitales para hacer el diagnóstico. La terapia, actualmente ha evolucionado y el armamentario terapéutico es amplio permitiendo resolver un número mayor de cuadros, mejorando la calidad de vida de los pacientes que la padecen.
Palabras clave:	Dolor neuropático, neuropatía

ABSTRACT	
Objetivo:	Review the actual information about pathophysiology, clinical evaluation and treatment in Neuropathic pain, especially in those pathologies seen by the clinicians in the outpatient setting.
Method:	Revision of the international literature about neuropathic pain.
Results:	Neuropathic pain is a frequent complaint in ambulatory setting, most of them are diabetic patients with long lasting diseases and postherpetic neuralgia. Less often, cases are related to dysproteinemias and neuropathies secondaries to cancer and use of chemotherapy
Conclusions:	Is very important keep this diagnosis when encountered with painful and diffuse complaints. questions during the anamnesis and a exhaustive physical exam are the clue for the diagnosis. The treatment in the actual moment has evolved and the therapeutic armamentarium is wide permitting to solve a major number of cases improving the quality of life to the patient.
Key words:	Neuropathic pain, neuropathy

INTRODUCCIÓN

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) (Merskey y Bogduk, 1994), define el dolor neuropático como «dolor iniciado o causado por una lesión primaria o disfunción o una perturbación transitoria en el sistema nervioso periférico o central».

El dolor neuropático es complejo en su presentación, con muchos signos y síntomas que cambian en número e intensidad durante el tiempo. Esta complejidad y heterogeneidad representa aún retos para la investigación básica y clínica.

La lesión en porciones periféricas del tejido nervioso produce una cascada de eventos neurobiológicos en la médula y las estructuras cerebrales que reciben información de las estructuras lesionadas. Ello es traducido en la clínica con manifestaciones que incluyen

dolores exagerados y prolongados, dolores evocados y dolor en estructuras distantes.

El dolor neuropático no solamente causa intenso dolor de larga evolución, reduciendo así la calidad de vida, sino que también por ésta condición se pierde la capacidad de trabajo y se incrementa la necesidad de cuidados de la salud. Así, ésta patología tiene un impacto no sólo en el individuo sino también en la sociedad y los sistemas de salud.

Vías somestésicas

La sensibilidad de nuestro cuerpo descansa en la activación de terminaciones nerviosas repartidas en los tegumentos y las estructuras profundas, músculos, vasos, vísceras. Estas terminaciones o receptores transforman la estimulación mecánica, térmica, química en un mensaje aferente.

Todas las aferencias sensitivas alcanzan la médula y el tronco cerebral por las raíces posteriores. Cada raíz

¹ Médico Cirujano. Doctor en Medicina. Especialista en Medicina Interna y Cardiología

posterior corresponde a una región determinada de los tegumentos (dermatomas) y a un sector de las estructuras profundas.

El ganglio raquídeo, abultamiento situado sobre la raíz posterior, contiene el cuerpo celular de la primera neurona para todas las aferencias del segmento correspondiente.¹

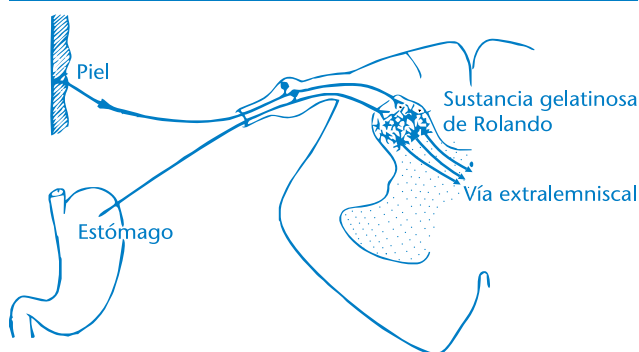


Figura 1. Vías sensitivas
(Tomado de Cambier J, Masson M. Manual de Neurología. Barcelona. 1982. Toray – Masson)

Características que nos permiten definir un dolor como neuropático

La calidad es útil para determinar la naturaleza del dolor. Usualmente, es descrito como una sensación lancinante, quemante, de presión, eléctrica, de punzada o de hormigueo. Así mismo, puede haber paroxismos de dolor que se suman al dolor de base.

La localización del dolor debe ser descrita de la manera más precisa, teniendo presente la distribución para tratar de establecer el compromiso de nervio periférico, raíz nerviosa (dermatomérica) o de múltiples raíces. Así mismo, debe establecerse si el dolor es simétrico o asimétrico o si puede corresponder a un área inervada por cierta región del sistema nervioso central.

Datos clave en la precisión del dolor neuropático:

1. Dolor en ausencia de lesión concurrente o daño tisular agudo.
2. Inicio tardío después de la lesión.
3. Disestésico quemante o urente.
4. Paroxístico (fulgurante o punzante).
5. Se puede acompañar de déficit sensorial.
6. Respuesta anormal a estímulos (alodínea, hiperpatía)*

Alodínea*. Dolor en respuesta a un estímulo que normalmente no despierta dolor

Hiperpatía*. Síndrome doloroso caracterizado por una anormal reacción al dolor frente a un estímulo.²

Desde el punto de vista pedagógico, las neuropatías han sido clasificadas de acuerdo con su evolución en

agudas, subagudas y crónicas y, de acuerdo con el sitio de compromiso del nervio, en axonales y desmielinizantes. Sin embargo, esta distinción puede ser arbitraria teniendo en cuenta que en la mayoría de los casos el compromiso es mixto (tanto axonal como mielínico) y el tiempo de evolución puede ser intermedio entre las diferentes clases.

Si se tiene en cuenta la afección funcional, las neuropatías pueden ser de predominio motor, sensitivo o mixtas. Existen neuropatías sensitivas puras, pero no son los casos más frecuentes. La mayor parte de las neuropatías comprometen tanto fibras sensitivas como motoras.³

Tabla 1. Clasificación de polineuropatías

Enfermedades infecciosas

Lepra, infección por VIH

Alteraciones metabólicas

Diabetes mellitus, hipotiroidismo, amiloidosis, uremia y falla hepática

Medicamentos

Doxorubicina, isoniacida, óxido nitroso y fenitoína

Intoxicaciones

Arsénico, ácido dicloroacético y etanol

Alteraciones inmunológicas

Disproteinemias, vasculitis no sistémicas y síndrome de Sjögren

Neuropatías hereditarias

Enfermedad de Fabry, neuropatías hereditarias autonómicas y sensitivas y amiloidosis heredada

Síndromes paraneoplásicos

Se han estudiado intensamente modelos animales para dolor neuropático, sobre todo aquellos en los cuales el trauma mecánico es producido sobre un nervio periférico. Esta lesión lleva a una interrupción inmediata e irreversible de la conducción eléctrica nerviosa seguida por degeneración Walleriana de la porción distal del axón y de la formación en el axón proximal de un neuroma en el intento de regenerar la fibra nerviosa.

Trazados electrofisiológicos muestran actividad, excitabilidad y descargas características, particularmente en las fibras C; es probable que estos impulsos fisiopatológicamente se originen de los vástagos del neuroma.

Recientes estudios se han focalizado en el papel que cumplen las citoquinas en la fisiopatología del dolor neuropático, la actual evidencia sugiere que la interleukina-1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral – alfa (FNT- alfa) pueden estar relacionados.

En la Figura 2, se resume los receptores de superficie y los canales de membrana que han sido relacionados

directa e indirectamente con los vástagos regenerativos de nervios periféricos posterior a una injuria. Ellos son en esencia los mismos que existen en la fibra C normal pero las sensaciones anormales que ellos median así como la disfunción que esparcen puede depender de su inmadurez. Se requiere de mayor investigación sobre estos procesos intracelulares con la finalidad de comprender donde se encuentra la falla y como evitar que se extienda el mecanismo neuropático.

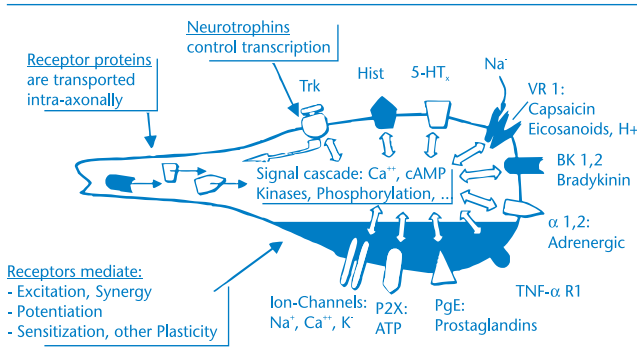


Figura 2. Receptores para mediadores farmacológicos de dolor y neurotrofinas a nivel de los vástagos regenerativos de fibras C. (Tomado de Zimmerman, M. Pathobiology of neuropathic pain. Euro J Pharmacol 2001; 429)

Se ha descubierto cascadas de eventos a nivel sistémico, celular y molecular después de la injuria de un nervio, las cuales lenta pero continuamente propagan la condición hacia todas las partes de la neurona injuriada y el sistema nervioso central. Ver Figura 3, iniciando desde el lado derecho.

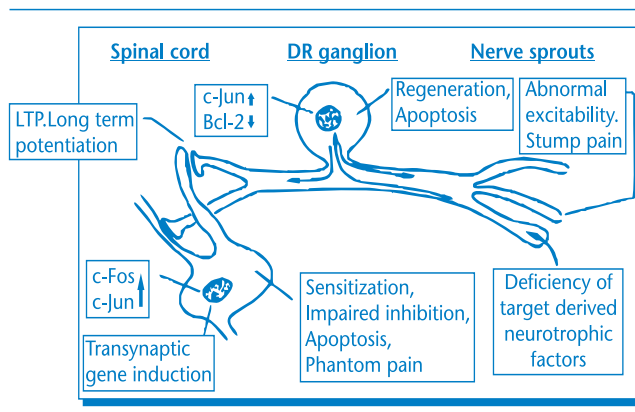


Figura 3. Fisiopatología de la difusión de la injuria de un nervio desde el tejido periférico hacia el central. La secuencia de los eventos se inicia con la formación del neuroma o vástago (lado derecho) y entonces se mueve hacia el cuerpo de la neurona que está ubicada en el ganglio dorsal (GD) (Tomado de Zimmerman, M. Pathobiology of neuropathic pain. Euro J Pharmacol 2001; 429)

Las terminaciones nerviosas contienen sustancias que actúan como señaladoras (el factor de crecimiento neuronal FCN, y otros factores de crecimiento) de sus células target, las cuales son transmitidas por transporte axonal hacia el cuerpo celular ubicado en el ganglio posterior dorsal, modificando la transcripción de los genes y la síntesis de proteínas. Después de una transección nerviosa, los vástagos no contienen estas moléculas señaladoras. La privación de estos factores probablemente sea parte de la profunda respuesta en el cuerpo celular de la célula nerviosa que ha sido descrita desde largo tiempo atrás como la respuesta distante a una axotomía.

Un patrón de señal neuropática, probablemente consistente de múltiples componentes eléctricos anormales y componentes bioquímicos, inducen la expresión de genes tempranos c- fos, c- jun, krox-24 en las neuronas del ganglio posterior con subsecuentes alteraciones transcripcionales de genes así como otros procesos de neuroplasticidad.⁴

En base a los estudios de investigación surge una clasificación del dolor, no basada en la enfermedad sino en los mecanismos que lo producen.

El objetivo de este enfoque es encontrar el mecanismo fisiopatológico del dolor en el paciente y a partir de ahí, identificar un tratamiento específico orientado a este mecanismo.

Clasificación fenomenológica:

- * Injuria mecánica: Síndrome túnel del carpo, hernia discal
- * Enfermedad metabólica: Neuropatía diabética
- * Enfermedad viral neurotrópica: Herpes, virus HIV
- * Neurotoxicidad: Quimioterapia para cáncer o TBC
- * Inflamatorio / Inmunológico: Esclerosis múltiple.
- * Isquemia focal del sistema nervioso: Síndrome talámico.
- * Disfunción múltiple del sistema de neurotransmisores: Síndrome de dolor regional complejo.

Rowbotham en 1998 publica un interesante artículo relacionado a dolor neuropático por neuralgia posherpética (NPH) y las distintas subpoblaciones de pacientes según los síntomas y signos que manifiestan que tienen diferentes mecanismos de producción de dolor.

El tratamiento para dos pacientes con la misma enfermedad puede ser diferente dependiendo del mecanismo fisiopatológico prominente en cada uno de ellos. Esta heterogeneidad puede ser

conceptualizada como subtipos de pacientes dentro de una misma enfermedad.

Pacientes con distintas enfermedades, pueden por consiguiente ser más similares a partir del mecanismo fisiopatológico responsable del dolor de lo que puede ser otro paciente que sufre la misma enfermedad.⁵

Etiología

Como es de esperarse existen múltiples causas atribuibles a la génesis del dolor neuropático dentro de una amplia gama de padecimientos; las polineuropatías de predominio sensitivo que se observan con mayor frecuencia en la práctica clínica están relacionadas con enfermedades metabólicas como la diabetes mellitus.

Sin embargo, es cada vez más probable encontrar pacientes con enfermedades infecciosas como VIH, o luego de la infección por Herpes Zoster, afectados por neuropatías sensitivas con un elevado componente doloroso. Asimismo, los pacientes afectados por enfermedades malignas pueden desarrollar dolor neuropático por diversos mecanismos, incluido la afección directa de los nervios o los síndromes paraneoplásicos.

Neuropatía diabética

Solo en los Estados Unidos de Norteamérica hay 18,4 millones de diabéticos diagnosticados (American Diabetes Association, 2004). Se espera a nivel mundial que la diabetes se incremente, estimándose para el año 2025 trescientos millones de personas con esta enfermedad (McKinlay Marceau, 2000).

Los factores relacionados son edad, tiempo de evolución y niveles de hemoglobina glicosilada (la prevalencia de neuropatía es cercana a 50% en aquellos pacientes con más de 25 años de enfermedad, Pirart 1977). En los diferentes estudios, alrededor del 30% de los pacientes diabéticos presentaron neuropatía periférica.

Existen distintas hipótesis que intentan explicar la forma cómo se produce esta complicación crónica de la diabetes mellitus; sin embargo, hay acuerdo general en la responsabilidad que tiene la hiperglicemia crónica. En la génesis de esta entidad destaca la glucotoxicidad directa con la formación de productos avanzados de la glicosilación no enzimática (conocidos como AGES, Advanced Glycation end Products) que conducen a alteraciones en las proteínas de las estructuras que envuelven el nervio, así como, los vasos que les proporcionan nutrición.⁶

La polineuroradiculopatía sensitivo-motora es la forma más común de presentación, su aparición clínica es de distal a proximal con hipoestésias, parestesias y disestesias de distribución en guante y en media.

Es posible que se expresen como mononeuropatías únicas y múltiples que tienden a dañar los pares

craneanos con mayor frecuencia y cuya etiología más probable es isquémica por el compromiso concomitante de la irrigación neurológica local. En estos casos, el compromiso del sistema nervioso autónomo tiene una elevada frecuencia en pacientes diabéticos que han sufrido la enfermedad por más de diez años.⁷

La prevalencia de neuropatía periférica dolorosa crónica (NPDC) en pacientes diabéticos es de 16,2%, significativamente más alta que la prevalencia entre personas sin diabetes 4,9%. Los síntomas neuropáticos frecuentemente son subreportados por los pacientes y casi nunca son apropiadamente tratados.

En el estudio realizado por Daousi en 2004; 40% diabéticos con NPDC nunca habían recibido tratamiento farmacológico para sus síntomas y en aquellos que habían recibido terapia farmacológica, 33% habían sido prescritos con drogas que no son eficaces en dolor neuropático.⁸

Neuropatía inducida por quimioterapia

Frecuentemente es una neuropatía sensitiva dolorosa, es causada por cisplatino, oxaliplatino y carboplatino. Vincristina, taxol pueden inducir neuropatía sensitivo motora con o sin compromiso autonómico.

Pacientes con neuropatía preexistente ya sea hereditaria o adquirida, son especialmente susceptibles a desarrollar neuropatía inducida por quimioterapia. No se conoce el mecanismo de este fenómeno, pero la consecuencia práctica dicta hacer una investigación de la función de los nervios periféricos antes de iniciar quimioterapia potencialmente neurotóxica.⁹

Dolor neuropático en pacientes con cáncer

Nervios craneanos

Las neuralgias de los pares craneanos pueden aparecer por compromiso de leptomeninges, metástasis craneanas o compromiso local en casos de tumores de cabeza y cuello, tumores de mama, pulmón y próstata. El síndrome de fosa media, caracterizado por adormecimiento facial, parestesias y dolor neuropático puede aparecer por compromiso de algunas ramas del nervio trigémino. En general, se considera adecuada la evaluación mediante TAC y resonancia magnética para confirmar la etiología de estas alteraciones en el paciente con cáncer.

Radiculopatías

Su distribución dermatomérica puede ser unilateral o bilateral y afectar raíces que provienen de la columna cervical, dorsal o torácica. La causa más frecuente en pacientes con cáncer es el compromiso epidural por el tumor o las metástasis leptomenígeas. El dolor, casi siempre de tipo neuropático, se exacerba con la tos, los estornudos y a veces al acostarse o levantarse.

Neuropatía paraneoplásica

Este síndrome manifestado como una neuropatía sensitiva o una gangliopatía con disestesias, parestesias y otras alteraciones sensitivas ocurre con frecuencia en asociación con carcinoma de células pequeñas del pulmón. Su origen puede ser inflamatorio (por producción de anticuerpos antineuronales), con compromiso de los ganglios o raíces dorsales que se manifiestan con dolor neuropático.¹⁰

Neuropatías asociadas con disproteinemias

Entre las alteraciones gamopáticas malignas la que más frecuentemente se asocia con polineuropatía es el mieloma múltiple (MM). El 10% de los afectados por la variedad lítica presenta neuropatía con síntomas de importancia clínica; sin embargo, mediante estudios electromiográficos se sabe que la incidencia puede ser mayor. La neuropatía suele ser sensitivo-motora y puede ser severa y no revierte con el tratamiento de la neoplasia de base.

En las gamopatías benignas, la de tipo monoclonal con aumento de la IgM se puede asociar con polineuropatía desmielinizante por unión anormal entre la proteína monoclonal y la glicoproteína asociada a la mielina.

En la macroglobulinemia de Waldenström las paraproteínas de tipo IgM conducen neuropatía mixta progresiva. En la amiloidosis hay un pico de IgG que se asocia con neuropatía en 15% de los casos y el compromiso autonómico es frecuente.¹¹

TRATAMIENTO

La búsqueda de terapia para el dolor neuropático ha sido una inquietud desde mucho tiempo atrás, movidos por el interés de aliviar el dolor que deteriora la calidad de vida de los pacientes.

En los inicios el dolor neuropático requería del uso de fenitoína y carbamacepina, en neuralgia del trigémino, neuropatías dolorosas, dolor central. También se usó asociado o independiente de antidepresivos tricíclicos; sin embargo, quedaban muchos pacientes en los que la respuesta era pobre. Por cerca de 20 años no contamos con nuevos fármacos. Posteriormente, surgieron anticonvulsivantes de segunda generación: lamotrigina, topiramato, tiagabina, felbamato, gabapentin. Tenían escaso efecto sobre enzimas hepáticas, baja unión a proteínas plasmáticas, escasa interacciones farmacológicas así como efectos colaterales y nuevos mecanismos de acción.

La fórmula para obtener alivio de dolor está orientada a buscar fármacos que reduzcan los niveles de glutamato e incrementen los de ácido gammaaminobutírico (GABA).

Grupo de fármacos que incrementan los niveles de GABA: Barbitúricos, benzodiazepinas, valproato,

tiagabina, vigabatrina, topiramato, gabapentin.

Grupo de fármacos que reducen los niveles de glutamato: Valproato, lamotrigina, topiramato, gabapentin.¹²

En los últimos años el referente para el manejo de dolor neuropático ha sido gabapentina, lanzada en 1993, como «análogo del GABA», se caracteriza por que reduce la síntesis de glutamato y aumenta los niveles de GABA. Se liga a canales de Ca⁺⁺ voltaje dependientes, inhibe canales de Na⁺⁺ voltaje dependientes.

Fue empleado inicialmente en crisis convulsivas, luego dolor y migraña. Ha sido ensayado en diversos tipos de dolor neuropático:

- Neuropatía diabética (Rosemberg, 1997; Edwards, 1998; Vinik, 1998).
- Neuralgia postherpética (Carrazana, 1998; Magnus-Miller, 1998). Neuralgia del trigémino (Schachter, 1997; Carrazana, 1998)
- Otros: Neuralgia del glossofaríngeo, dolor radicular, dolor central (lesiones talámicas, esclerosis múltiple)

Requiere de un progresivo incremento de dosis, la dosificación es flexible (900 mg a 3,600 mg), cuenta con pocos efectos secundarios, no tiene interacciones importantes y es tolerado por adultos mayores.¹³

Pregabalina

Se lanzó en USA en el 2005 y en Perú en Agosto 2006. Es un análogo estructural del neurotransmisor ac. gammaminobutírico (GABA) como la gabapentina.

Actúa disminuyendo la liberación de diferentes neurotransmisores incluyendo glutamato, noradrenalina y sustancia P. La reducción en la liberación de neurotransmisores se asocia con una reducción en la hiperexcitabilidad en varios modelos neuronales.

Sin embargo, existen diferencias entre la farmacocinética de gabapentina y pregabalina.¹⁴

Capsaisina

- Deriva del pimiento rojo picante y se ha utilizado para el tratamiento tópico de enfermedades dolorosas que producen prurito e inflamación.
- La terapia tópica con capsaicina ha sido aprobada por la FDA para el tratamiento de neuralgia posherpética.
- En una revisión Alper y Lewis (2002) concluyen que el uso de capsaicina tópica tiene alguna evidencia de eficacia en NPH pero no se ha determinado la concentración adecuada.

Tabla 2. Diferencias entre la farmacocinética de pregabalina y gabapentina

	Pregabalina	Gabapentina
Indicaciones aprobadas FDA	Neuralgia postherpética (NPH) Dolor neuropático DBM Terapia adjunta convulsiones parciales	Neuralgia postherpética adultos Terapia adjunta convulsiones parciales
Mecanismo de acción	Se une selectivamente a los lugares A2D en el SNC	
Perfil farmacocinético	Linear, concentración plasma - dosis	No linear
Biodisponibilidad oral	> 90 % para todas las dosis	60 % ---- 900 mg 47 % ---- 1200 mg 34 % ---- 2400 mg 33 % ---- 3600 mg
Potencia de dosis	NPH Efectivo a 150 mg / día Rango de dosis 150 - 600 mg / d	NPH Efectivo a 1800 mg/d
Horario de dosis	NPH: BID o TID	NPH: TID
Tiempo para alcanzar dosis efectiva	NPH 1 día Dosis efectiva de inicio 150 mg / d	NPH 9 o más días Titular a dosis efectiva de 1800 mg / d

- Galarza – Manyari en su tesis de Magíster en Medicina por la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, realiza un estudio experimental aleatorizado, doble ciego cuyo objetivo es comparar la eficacia y seguridad del tratamiento tópico de capsaicina 0,05% vs 0,075%, sus conclusiones son capsaicina 0,075% tiene similar eficacia, menor frecuencia de eventos adversos y menor tiempo de inicio del alivio del dolor vs capsaicina 0,05%.¹⁵

Direcciones futuras

La prevalencia de dolor neuropático se espera que incremente en los siguientes años por varias razones:

1. La población está envejeciendo cada vez más y un número importante de síndromes de dolor neuropático se presentan con mayor frecuencia en sujetos de mayor edad incluyendo NPH, neuropatía diabética (ND) y neuralgia poststroke.
2. Los pacientes están sobreviviendo más de enfermedades como cáncer, DBM, HIV que son conocidas por producir dolor neuropático.

3. Las intervenciones médicas y quirúrgicas que se usan para tratar cáncer y otras enfermedades pueden producir dolor neuropático. Estas intervenciones están siendo usadas más a menudo no solo por que los pacientes sobreviven más sino debido al desarrollo de nuevos tratamientos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cambier J, Masson M. Manual de Neurología. Barcelona. 1982. Toray – Masson.
2. Dworkin R. An overview of neuropathic pain: Syndromes, symptoms, signs, and several mechanisms. Clin J Pain 2002; 18: 343–349.
3. Jensen et al. The clinical picture of neuropathic pain. Euro J Pharmacol 2001; 429:1-11.
4. Zimmerman, M. Pathobiology of neuropathic pain. Euro J Pharmacol 2001; 429:23-37.
5. Rowbotham MC, Petersen KI, Fields HI. Is postherpetic neuralgia more than one disorder? Pain Forum 1998; 7:231-237
6. Simmons Z., Feldman E. Update on diabetic neuropathy. Current Opinion Neurology 15: 596 – 603. 2002 Lippincott Williams and Wilkins, Inc.
7. Schmader K., Epidemiology and impact on quality of life of postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy. Clin J Pain. 2002; 18:350–354.
8. Daousi C, McFarlane IA, Woodward A and col. Chronic painful peripheral neuropathy in a urban community: a controlled comparison of people with and without diabetes. Diabetes UK. Diabetes Medicine 2004;21:976 – 982
9. Sommer C. Painful neuropathies. Curr Opinions Neurol 2003, 16:623-628
10. www.dolorneuropático.com. Clasificación de Dolor neuropático.
11. Kasper D, Braunwald E, Fauci A. Harrison: Principios de Medicina Interna 16 edición. 2006. Mc Graw Hill. Mexico.
12. Wolfe G, Barohn R. Painful peripheral neuropathy. Curr Treatment Options Neurol. 2002; 4:177–188.
13. Backonja M. Use of anticonvulsant for treatment of neuropathic pain. Neurol. 2002; 59(Supp 2), September.
14. Datos internos Pfizer.
15. Galarza Manyari, C. Eficacia y seguridad del tratamiento tópico con capsaicina 0,075% vs capsaicina 0,050% en el tratamiento de la neuralgia postherpética: Estudio longitudinal comparativo. Hospital Nacional Dos de Mayo. Tesis de Magíster en Medicina. 2004 UNMSM.
16. Mellar P. Davis, Manish Srivastava. Demographics, assessment and management of pain in the elderly. Drugs Aging 2003; 20(1):23–57.

Dirección para correspondencia:

champin_1@yahoo.com