

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA. UNIDAD DE MEDICINA MOLECULAR



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

TESIS DOCTORAL:

**ESTUDIO DE VARIANTES ALÉLICAS EN GENES
ASOCIADOS AL DOLOR EN PACIENTES CON SDRC**

MÓNICA LÓPEZ BARTOLOMÉ

2012



**VNIVERSIDAD
D SALAMANCA**

EL Prof. ROGELIO GONZÁLEZ SARMIENTO Y EL Prof. CLEMENTE MURIEL VILLORIA, CATEDRÁTICOS DE LOS DEPARTAMENTOS DE MEDICINA Y CIRUGÍA DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

CERTIFICAN:

Que el trabajo titulado “ **Estudio de variantes alélicas en genes asociados al dolor en pacientes con SDRC**”, que presenta la Licenciada en Farmacia **Mónica López Bartolomé**, ha sido realizado bajo nuestra dirección en la unidad de Medicina Molecular del Departamento de Medicina, en la Unidad del Dolor del Servicio de Anestesia del Hospital Universitario de Salamanca y en el Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), y reúne, a nuestro juicio, originalidad y contenidos suficientes para que sea presentado ante el tribunal correspondiente y pueda optar al título de “Doctor” por la Universidad de Salamanca.

Y para que así conste, y a los efectos oportunos, expiden el presente certificado en Salamanca, a 12 de Noviembre del 2012.

Prof. Dr. Rogelio González Sarmiento

Prof. Dr. Clemente Muriel Villoria

• INDICE	Pág. 9
- <i>Índice General</i>	Pág. 9
- <i>Índice de Tablas</i>	Pág. 12
- <i>Índice de Figuras</i>	Pág. 16
- <i>Índice de Esquemas</i>	Pág. 18
• TABLA DE ABREVIATURAS	Pág. 24
• INTRODUCCIÓN	Pág. 30
1. Dolor y nocicepción	Pág. 31
1.1. Introducción	Pág. 31
1.2. Clasificación del dolor	Pág. 32
1.2.1. Clasificación del dolor según su evolución	Pág. 32
1.2.2. Clasificación del dolor según el mecanismo implicado ..	Pág. 33
2. Definición y taxonomía del dolor neuropático	Pág. 34
2.1. Definición	Pág. 34
2.2. Clasificación del dolor neuropático	Pág. 35
2.2.1. Clasificación del dolor neuropático en función de la localización	Pág. 35
2.2.2. Clasificación del dolor neuropático en función de las formas clínicas	Pág. 37
3. Mecanismos y vías de transmisión del estímulo doloroso	Pág. 38
3.1. Transducción y transmisión del estímulo doloroso	Pág. 38
3.1.1. Transducción del dolor	Pág. 38
3.1.2. Vías de transmisión del estímulo doloroso	Pág. 39
3.2. Mecanismos generadores de dolor neuropático	Pág. 41
4. Síndrome de Dolor Regional Complejo	Pág. 44
4.1. Introducción	Pág. 44
4.2. Clasificación del SDRC	Pág. 44
4.2.1. SDRC Tipo I	Pág. 44

4.2.2. <i>SDRC Tipo II</i>	Pág. 45
4.3. <i>Evolución clínica</i>	Pág. 45
4.4. <i>Mecanismos fisiopatológicos del SDRC</i>	Pág. 46
4.5. <i>Tratamiento</i>	Pág. 47
4.5.1. <i>Tratamiento farmacológico</i>	Pág. 47
4.5.2. <i>Bloqueo nervioso</i>	Pág. 48
4.5.3. <i>Estimulación eléctrica</i>	Pág. 48
5. <i>Diagnóstico y evaluación del SDRC</i>	Pág. 49
5.1. <i>Criterios diagnósticos del SDRC</i>	Pág. 49
A) <i>Criterios diagnósticos de la IASP para el SDRC</i>	Pág. 49
B) <i>Criterios clínicos de diagnóstico (“Criterios Budapest”) para el SDRC</i>	Pág. 49
5.2. <i>Métodos diagnósticos del SDRC</i>	Pág. 50
5.2.1. <i>Escalas visuales de dolor</i>	Pág. 50
5.2.2. <i>Cuestionarios</i>	Pág. 50
5.2.3. <i>Quantitative Sensory Testing</i>	Pág. 51
5.2.4. <i>Pruebas complementarias</i>	Pág. 52
6. <i>Genética del Dolor</i>	Pág. 53
6.1. <i>Introducción</i>	Pág. 53
6.2. <i>Genes asociados al dolor</i>	Pág. 54
1. <i>Sistema Opiode</i>	Pág. 54
2. <i>Sistema Dopaminérgico</i>	Pág. 57
3. <i>Sistema Serotoninérgico</i>	Pág. 58
4. <i>Sistema Gabaérgico</i>	Pág. 58
5. <i>Nociceptores</i>	Pág. 59
6. <i>Sistema Endocannabinoide</i>	Pág. 59
7. <i>Factores neurotróficos</i>	Pág. 60

8. Neurotransmisores.....	Pág. 60
9. Sistema de regulación endotelial.....	Pág. 61
• HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	Pág. 65
A) Objetivo Principal.....	Pág. 65
B) Objetivos Secundarios.....	Pág. 65
• PACIENTES Y MÉTODOS.....	Pág. 67
1. Pacientes y controles.....	Pág. 69
1.1. Selección de los pacientes.....	Pág. 69
1.2. Selección de los controles.....	Pág. 69
1.3. Determinación de los niveles de dolor en función de la EVA.....	Pág. 70
1.4. Determinación de los niveles de dolor en función del QST.....	Pág. 70
1. Realización de la prueba del QST.....	Pág. 70
2. Estandarización de los parámetros del QST.....	Pág. 71
3. Normalización de los parámetros del QST.....	Pág. 72
4. Codificación de los parámetros obtenidos.....	Pág. 73
5. Análisis estadístico de los parámetros del QST.....	Pág. 73
2. Estudios genéticos.....	Pág. 74
2.1. Obtención de DNA a partir de sangre periférica.....	Pág. 74
2.2. Discriminación alélica mediante sondas TaqMan....	Pág. 74
1. Estudio del gen del receptor opioide μ	Pág. 79
2. Estudio del gen del receptor opioide δ	Pág. 80
3. Estudio del gen del receptor opioide κ	Pág. 82
4. Estudio del gen CNR1.....	Pág. 84
5. Estudio del gen DRD2.....	Pág. 86
6. Estudio del gen GABRA1.....	Pág. 87

7. Estudio del gen <i>GABRA6</i>	Pág. 88
8. Estudio del gen <i>BDNF</i>	Pág. 89
9. Estudio del gen <i>EDN1</i>	Pág. 90
10. Estudio del gen <i>TRPV1</i>	Pág. 91
11. Estudio del gen <i>NOS3</i>	Pág. 93
2.3. Discriminación alélica mediante PCR y digestión con enzimas de restricción.....	Pág. 94
12. Estudio del gen del receptor de la serotonina (<i>HTR2A</i>)	Pág. 96
13. Estudio del polimorfismo T-786C del gen <i>NOS3</i>	Pág. 97
2.4. Análisis estadístico de los estudios de variantes alélicas.....	Pág. 98
• RESULTADOS	Pág. 100
1. Estudio de la percepción del dolor.....	Pág. 100
1.1. Evaluación de la percepción del dolor mediante la EVA.....	Pág. 100
1.2. Evaluación de la percepción de dolor mediante el QST.....	Pág. 101
A) Codificación de los parámetros obtenidos.....	Pág. 101
B) Comparación de resultados obtenidos entre pacientes y controles y segregando en función de sexo y edad.....	Pág. 108
2. Estudios genéticos.....	Pág. 109
2.1. Distribución alélica de los polimorfismos de los genes candidatos.....	Pág. 109
2.2. Estudio de distribución alélica en función de la percepción del dolor medido con EVA.....	Pág. 120
2.3. Estudio de distribución alélica en función de los valores del QST.....	Pág. 131
• DISCUSIÓN	Pág. 146

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1	Diferencias entre dolor neuropático y dolor nociceptivo
Tabla 2	Clasificación del dolor neuropático en función de la localización. Ejemplos clínicos asociados.
Tabla 3	Descripción de los pacientes seleccionados
Tabla 4	Descripción de los controles seleccionados
Tabla 5	Principales moléculas fluorescentes empleadas como marcadores en la PCR con sondas Taqman.
Tabla 6	Condiciones empleadas en el estudio del polimorfismo A118G del gen OPRM1.
Tabla 7	Condiciones empleadas en el estudio del polimorfismo T921C del gen de OPRD1.
Tabla 8	Condiciones empleadas en el estudio del polimorfismo T80G del gen de OPRD1.
Tabla 9	Condiciones empleadas en el estudio del polimorfismo T843C del gen de OPRκ.
Tabla 10	Condiciones empleadas en el estudio del polimorfismo C36T del gen de OPRκ
Tabla 11	Condiciones empleadas en el estudio del polimorfismo C1359T del gen de CNR1
Tabla 12	Condiciones empleadas en el estudio del polimorfismo A3475G del gen de CNR1
Tabla 13	Condiciones empleadas en el estudio del polimorfismo C957T del gen de DRD2
Tabla 14	Condiciones empleadas en el estudio del polimorfismo 1059+15G>A del gen de GABRA1
Tabla 15	Condiciones empleadas en el estudio del polimorfismo g. 5920157G>C del gen de GABRA6.
Tabla 16	Condiciones empleadas en el estudio del polimorfismo C196T del gen BDNF
Tabla 17	Condiciones empleadas en el estudio del polimorfismo G594T del gen EDN1.
Tabla 18	Condiciones empleadas en el estudio del polimorfismo Met315Ile del gen TRPV.
Tabla 19	Condiciones empleadas en el estudio del polimorfismo Ile586Val del gen TRPV1.
Tabla 20	Condiciones empleadas en el estudio del polimorfismo G894T del gen NOS3.
Tabla 21	Condiciones empleadas en el estudio del polimorfismo T102C del gen HTR2A.

Tabla 22	Condiciones empleadas en el estudio del polimorfismo - 786T>C del gen NOS3.
Tabla 23	Distribución de pacientes en función de la intensidad de dolor remitida en la EVA.
Tabla 24	Distribución de controles en función de la intensidad de dolor remitida en la EVA.
Tabla 25	Test de ANOVA comparando pacientes con controles, grupos de edad, y sexo para cada uno de los parámetros del QST:
Tabla 26	Tabla de contingencia que muestra la estadística descriptiva para el parámetro CDT.
Tabla 27	Tabla de contingencia que muestra la estadística descriptiva para el parámetro WDT.
Tabla 28	Tabla de contingencia que muestra la estadística descriptiva para el parámetro TSL.
Tabla 29	Tabla de contingencia que muestra la estadística descriptiva para el parámetro CPT.
Tabla 30	Tabla de contingencia que muestra la estadística descriptiva para el parámetro HPT.
Tabla 31	Tabla de contingencia que muestra la estadística descriptiva para el parámetro PHS.
Tabla 32	Tabla de contingencia que muestra la estadística descriptiva para el parámetro MDT.
Tabla 33	Tabla de contingencia que muestra la estadística descriptiva para el parámetro MPT.
Tabla 34	Tabla de contingencia que muestra la estadística descriptiva para el parámetro MPS.
Tabla 35	Tabla de contingencia que muestra la estadística descriptiva para el parámetro ALL.
Tabla 36	Tabla de contingencia que muestra la estadística descriptiva para el parámetro WUR.
Tabla 37	Tabla de contingencia que muestra la estadística descriptiva para el parámetro VDT.
Tabla 38	Tabla de contingencia que muestra la estadística descriptiva para el parámetro PPT.
Tabla 39	Distribución de variantes alélicas para cada uno de los polimorfismos estudiados comparando el grupo de controles con los pacientes diagnosticados de SDRC.
Tabla 40	Análisis del riesgo del polimorfismo OPRD c.T912C en función del modelo de herencia.
Tabla 41	Distribución alélica en los pacientes y controles, indicando la significación y el OR obtenido en el polimorfismo OPRD c.T912C.
Tabla 42	Análisis del riesgo del polimorfismo CNR1 c.A3475G en función del modelo de herencia.

Tabla 43	Análisis del riesgo del polimorfismo g.5920157G>C del gen GABRA6 en función del modelo de herencia.
Tabla 44	Distribución alélica en los pacientes y controles indicando la significación y el OR obtenido para el polimorfismo g.5920157G>C del gen GABRA6.
Tabla 45	Distribución de genotipos y tantos por ciento, obtenidos en el estudio de los distintos polimorfismos, en varones diagnosticados con SDRC frente a varones controles, utilizando una correlación lineal y test de Pearson.
Tabla 46	Análisis del riesgo del polimorfismo c.T912C del gen OPRD en función del modelo de herencia en varones.
Tabla 47	Distribución alélica en los pacientes y controles varones, indicando la significación y el OR obtenido para el polimorfismo c.T912C del gen OPRD.
Tabla 48	Análisis del riesgo del polimorfismo c.G196A del gen BDNF en función del modelo de herencia en varones.
Tabla 49	Distribución alélica en los pacientes y controles varones, indicando la significación y el OR obtenido para el polimorfismo c.G196A del gen BDNF.
Tabla 50	Distribución de genotipos y tantos por ciento, obtenidos en el estudio de los distintos polimorfismos, en mujeres diagnosticados con SDRC frente a mujeres controles, utilizando una correlación lineal y test de Pearson.
Tabla 51	Análisis del riesgo del polimorfismo c.T912C del gen OPRD en función del modelo de herencia en mujeres:
Tabla 52	Distribución alélica en los pacientes y controles mujeres, indicando la significación y el OR obtenido para el polimorfismo c.T912C del gen OPRD.
Tabla 53	Análisis del riesgo del polimorfismo c.T80G del gen OPRD en función del modelo de herencia en mujeres.
Tabla 54	Distribución alélica en los pacientes y controles mujeres, indicando la significación y el OR obtenido para el polimorfismo c.T80G del gen OPRD.
Tabla 55	Análisis del riesgo del polimorfismo c.A3475G del gen CNR1 en función del modelo de herencia en mujeres.
Tabla 56	Análisis del riesgo del polimorfismo g.5920157G>C del gen GABRA6 en función del modelo de herencia en mujeres.
Tabla 57	Distribución alélica en los pacientes y controles mujeres, indicando la significación y el OR obtenido para el polimorfismo g.5920157G>C del gen GABRA6.
Tabla 58	Distribución de genotipos y tantos por ciento, obtenidos en el estudio de los distintos polimorfismos, en pacientes con un EVA<50 frente a pacientes con EVA>50, utilizando una correlación lineal y test de Pearson.

Tabla 59	Distribución de genotipos y tantos por ciento, obtenidos en el estudio de los distintos polimorfismos, en varones con un EVA<50 frente a pacientes con EVA>50, utilizando una correlación lineal y test de Pearson.
Tabla 60	Análisis del riesgo del polimorfismo c.C594 T del gen EDN1 en función del modelo de herencia en varones.
Tabla 61	Distribución alélica en los pacientes varones, indicando la significación y el OR obtenido para el polimorfismo c.C594 T del gen EDN1, al comparar grupos de pacientes con EVA mayor y menor de 50.
Tabla 62	Distribución de genotipos y tantos por ciento, obtenidos en el estudio de los distintos polimorfismos, en mujeres con un EVA<50 frente a pacientes con EVA>50, utilizando una correlación lineal y test de Pearson.
Tabla 63	Distribución de genotipos y tantos por ciento, obtenidos en el estudio de los distintos polimorfismos, en pacientes con un EVA<70 frente a pacientes con EVA>70, utilizando una correlación lineal y test de Pearson.
Tabla 64	Análisis del riesgo del polimorfismo 1059+15G>A del gen GABRA1 en función del modelo de herencia en varones.
Tabla 65	Distribución alélica en los pacientes con SDRC, indicando la significación y el OR obtenido para el polimorfismo 1059+15G>A del gen GABRA1, al comparar grupos de pacientes con EVA mayor y menor de 70.
Tabla 66	Distribución de genotipos y tantos por ciento, obtenidos en el estudio de los distintos polimorfismos, en varones con un EVA<70 frente a pacientes con EVA>70, utilizando una correlación lineal y test de Pearson.
Tabla 67	Análisis del riesgo del polimorfismo c.C594T del gen EDN1 en función del modelo de herencia en varones.
Tabla 68	Distribución alélica en los pacientes con SDRC, indicando la significación y el OR obtenido para el polimorfismo c.C594T del gen EDN1, al comparar grupos de varones con EVA mayor y menor de 70.
Tabla 69	Distribución de genotipos y tantos por ciento, obtenidos en el estudio de los distintos polimorfismos, en mujeres con un EVA<70 frente a pacientes con EVA>70, utilizando una correlación lineal y test de Pearson.
Tabla 70	Distribución de genotipos y tantos por ciento, obtenidos en el estudio de los distintos polimorfismos, en pacientes agrupados en función de los valores obtenidos para el parámetro CDT en el QST.
Tabla 71	Distribución de genotipos y tantos por ciento, obtenidos en el estudio de los distintos polimorfismos, en pacientes agrupados en función de los valores obtenidos para el parámetro WDT en el QST.
Tabla 72	Distribución de genotipos y tantos por ciento, obtenidos en el estudio de los distintos polimorfismos, en pacientes agrupados en función de los valores obtenidos para el parámetro TSL en el QST.

Tabla 73	Distribución de genotipos y tantos por ciento, obtenidos en el estudio de los distintos polimorfismos, en pacientes agrupados en función de los valores obtenidos para el parámetro CPT en el QST.
Tabla 74	Distribución de genotipos y tantos por ciento, obtenidos en el estudio de los distintos polimorfismos, en pacientes agrupados en función de los valores obtenidos para el parámetro HPT en el QST.
Tabla 75	Distribución de genotipos y tantos por ciento, obtenidos en el estudio de los distintos polimorfismos, en pacientes agrupados en función de los valores obtenidos para el parámetro PHS en el QST.
Tabla 76	Distribución de genotipos y tantos por ciento, obtenidos en el estudio de los distintos polimorfismos, en pacientes agrupados en función de los valores obtenidos para el parámetro MDT en el QST.
Tabla 77	Distribución de genotipos y tantos por ciento, obtenidos en el estudio de los distintos polimorfismos, en pacientes agrupados en función de los valores obtenidos para el parámetro MPT en el QST.
Tabla 78	Distribución de genotipos y tantos por ciento, obtenidos en el estudio de los distintos polimorfismos, en pacientes agrupados en función de los valores obtenidos para el parámetro MPS en el QST.
Tabla 79	Distribución de genotipos y tantos por ciento, obtenidos en el estudio de los distintos polimorfismos, en pacientes agrupados en función de los valores obtenidos para el parámetro ALL en el QST.
Tabla 80	Distribución de genotipos y tantos por ciento, obtenidos en el estudio de los distintos polimorfismos, en pacientes agrupados en función de los valores obtenidos para el parámetro WUR en el QST.
Tabla 81	Distribución de genotipos y tantos por ciento, obtenidos en el estudio de los distintos polimorfismos, en pacientes agrupados en función de los valores obtenidos para el parámetro VDT en el QST.
Tabla 82	Distribución de genotipos y tantos por ciento, obtenidos en el estudio de los distintos polimorfismos, en pacientes agrupados en función de los valores obtenidos para el parámetro PPT en el QST.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	Funcionamiento de los nociceptores. A) En estado normal los nociceptores son activados por un estímulo nocivo, transmitiéndose la información a través del sistema sensorial. B y C) Cuando existe una lesión, los nociceptores pueden enviar potenciales de acción excitatorios o inhibitorios causando dolor.
Figura 2	Vista esquemática de un potencial de acción ideal y sus distintas fases.
Figura 3	Tipos de fibras que conducen el estímulo doloroso.

Figura 4	A: Generación de un potencial de acción en condiciones fisiológicas normales. B: En una neurona sensibilizada el umbral de disparo disminuye y se facilita la generación de descargas.
Figura 5	Mecanismos de sensibilización periférica. El estímulo nocivo aumenta la liberación de mediadores que activan diversos canales iónicos. El daño provocado por el estímulo afecta a las fibras nerviosas periféricas.
Figura 6	Estadíos 1, 2 y 3 del SDRC tipo I
Figura 7	Mecanismos de sensibilización central en el SDRC.
Figura 8	Modelos de escalas visuales analógicas.
Figura 9	Polimorfismo c.A118G/p.Asn40Asp en el gen OPRM1.
Figura 10	Polimorfismos en el gen OPRD.
Figura 11	Polimorfismos en el gen OPRK.
Figura 12	Polimorfismo c.957T en el gen DRD2.
Figura 13	Polimorfismo HTTLPR en el gen 5HTT.
Figura 14	Mecanismo de la PCR con sondas Taqman.
Figura 15	Resultados del genotipado con sondas TaqMan de pacientes para el polimorfismo c.A118G. del gen OPRM. Los puntos azules equivalen a los pacientes con el genotipo homocigoto normal AA, los verdes, heterocigotos AG y los rojos homocigotos mutados GG.
Figura 16	Resultados del genotipado con sondas TaqMan de pacientes para el polimorfismo c.T912C del gen OPRD. Los puntos azules equivalen a los pacientes con el genotipo homocigoto normal TT, los verdes, heterocigotos TC y los rojos homocigotos mutados CC.
Figura 17	Resultados del genotipado con sondas TaqMan de pacientes para el polimorfismo c.T80G del gen OPRD. Los puntos azules equivalen a los pacientes con el genotipo homocigoto normal TT los verdes, heterocigotos TG y los rojos homocigotos mutados GG.
Figura 18	Resultados del genotipado con sondas TaqMan de pacientes para el polimorfismo c.T843C. del gen OPRK. Los puntos azules equivalen a los pacientes con el genotipo homocigoto normal CC, los verdes, heterocigotos CT y los rojos homocigotos mutados TT.
Figura 19	Resultados del genotipado con sondas TaqMan de pacientes para el polimorfismo c.C36T del gen OPRK. Los puntos azules equivalen a los pacientes con el genotipo homocigoto normal CC, los verdes, heterocigotos CT y los rojos homocigotos mutados TT.
Figura 20	Resultados del genotipado con sondas TaqMan de pacientes para el polimorfismo c.C1359T del gen CNR1. Los puntos azules equivalen a los pacientes con el genotipo homocigoto normal CC, los verdes, heterocigotos CT y los rojos homocigotos mutados TT.
Figura 21	Resultados del genotipado con sondas TaqMan de pacientes para el polimorfismo c.A3475GT del gen CNR1. Los puntos azules equivalen a los pacientes con el genotipo homocigoto normal TT, los verdes, heterocigotos TA y los rojos homocigotos mutados AA.

Figura 22	Resultados del genotipado con sondas TaqMan de pacientes para el polimorfismo c.C957T del gen DRD2. Los puntos azules equivalen a los pacientes con el genotipo homocigoto normal CC, los verdes, heterocigotos CT y los rojos homocigotos mutados TT.
Figura 23	Resultados del genotipado con sondas TaqMan de pacientes para el polimorfismo IVS11+15A>G del gen GABRA1. Los puntos azules equivalen a los pacientes con el genotipo homocigoto normal AA, los verdes, heterocigotos AT y los rojos homocigotos mutados TT.
Figura 24	Resultados del genotipado con sondas TaqMan de pacientes para el polimorfismo g.5920157G>C del gen GABRA6 . Los puntos rojos equivalen a los pacientes con el genotipo homocigoto normal GG, los verdes, heterocigotos GA y los azules homocigotos mutados AA.
Figura 25	resultados del genotipado con sondas TaqMan de pacientes para el polimorfismo c.G196A del gen BDNF. Los puntos azules equivalen a los pacientes con el genotipo homocigoto normal GG los verdes, heterocigotos GA y los rojos homocigotos mutados AA.
Figura 26	Resultados del genotipado con sondas TaqMan de pacientes para el polimorfismo c.G196A del gen EDN1. Los puntos azules equivalen a los pacientes con el genotipo homocigoto normal GG, los verdes, heterocigotos GA y los rojos homocigotos mutados GA.
Figura 27	Resultados del genotipado con sondas TaqMan de pacientes para el polimorfismo TRPV1 c.G945C. Los puntos azules equivalen a los pacientes con el genotipo homocigoto normal GG, los verdes, heterocigotos GC y los rojos homocigotos mutados CC.
Figura 28	Resultados del genotipado con sondas TaqMan de pacientes para el polimorfismo TRPV c.A1753G. Los puntos azules equivalen a los pacientes con el genotipo homocigoto normal AA, los verdes, heterocigotos AG y los rojos homocigotos mutados GG.
Figura 29	Resultados del genotipado con sondas TaqMan de pacientes para el polimorfismo c.G894T del gen NOS. Los puntos azules equivalen a los pacientes con el genotipo homocigoto normal GG, los verdes, heterocigotos GT y los rojos homocigotos mutados TT.
Figura 30	Resultados obtenidos en el estudio mediante PCR (A) y digestión con enzima de restricción (B) del polimorfismo 5HTTLPR del gen HTT.
Figura 31	Resultados obtenidos en el estudio mediante PCR (A) y digestión con enzima de restricción (B) del polimorfismo c.T-786C del gen NOS.

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1	Discriminación alélica mediante sondas Taqman
Esquema 2	Discriminación alélica mediante digestión con enzimas de restricción

5HT	Serotonina
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
ADT	Antidepresivo Tricíclico
AINE	Antiinflamatorio No Esteroideo
Ala	Alanina
ALL	Parámetro del QST: Alodinia
Asn	Asparragina
Asp	Ácido Aspártico
BDNF	Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro
Ca ²⁺	Ión Calcio
CCK	Colecistoquinina
CDT	Parámetro del QST: Cold detección threshold
CNR1	Receptor Endocanabinoide
COX	Ciclooxigenasa
CPT	Parámetro del QST: Cold pain threshold
Cys	Cisteína
DFNS	Red Alemana para la Investigación del Dolor Neuropático
DN	Dolor Neuropático
DRD ₂	Receptor de Dopamina
DRG	Raíz del ganglio dorsal
DSR	Distrofia Simpático Refleja
EDN1	Endotelina
EDTA	Ácido etilendiamíntetracético
EEM	Estimulación eléctrica
eNOS	Sintasa del Óxido Nítrico Endotelial
EVA	Escala Visual Analógica
FDA	Administración americana de comidas y drogas
GABA	Ácido gamma-aminobutírico

GABRA	Receptor del ácido gamma-aminobutírico
HPT	Parámetro del QST: Hot pain threshold
IASP	International Association for the Study of Pain
IL1B	Interleucina 1B
Il2	Interleucina 2
Il6	Interleucina 6
LCR	Líquido cefalorraquídeo
MDT	Parámetro del QST: Mechanical detection threshold
Mg ²⁺	Ión Magnesio
MPS	Parámetro del QST: Stimulus-function response
MPT	Parámetro del QST: Mechanical pain threshold
mRNA	Micro-RNA
NA	Noradrenalina
Na ⁺	Ión Sodio
NDMA	N-nitrodimetilamina
NGF	Factor de Crecimiento Nervioso
nNOS	Sintasa del Óxido Nítrico Neuronal
NO	Óxido Nítrico
NPH	Neuralgia Postherpética
OPRD	Receptor Opioide Delta
OPRK	Receptor Opioide Kappa
OPRM	Receptor Opioide Mu
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
Phe	Fenilalanina
PHS	Parámetro del QST: Paradoxical heat sensations
PPT	Parámetro del QST: Pression pain threshold
PRGC	Calcitonina
Pro	Prolina

QST	Quantitive Sensory Testing
RET	Receptor del factor neurotrófico derivado de la glía
RM	Resonancia Magnética
SD	Desviación Standard
SDRC	Síndrome de Dolor Regional Complejo
SNC	Sistema Nervioso Central
SNP	Sistema Nervioso Periférico
SNS	Sistema Nervioso Simpático
TRP	Receptor de potencial transitorio
TSL	Parámetro del QST: Temperature sensitive limen
VDT	Parámetro del QST: Vibration detection threshold
VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humana
WDT	Parámetro del QST: Warm detection threshold
WUR	Parámetro del QST: Wind-up ratio



Introducción

1. DOLOR Y NOCICEPCIÓN

1.1. Introducción

El dolor existe desde la aparición del hombre sobre la tierra y, aunque su origen es impreciso, se piensa que ya existía en las fases más primitivas de la vida [1]. Históricamente el dolor se ha entendido como un castigo o un medio de expiación. El término griego “*poine*”, latino “*poena*” o incluso francés “*peine*”, significan, en sí mismo, castigo.

La concepción del dolor y las distintas interpretaciones que de él se han hecho, han ido siempre ligadas al desarrollo histórico, es decir, a la coyuntura social, política e incluso religiosa del momento. Del mismo modo, la comprensión del fenómeno del dolor a lo largo de los siglos ha sido siempre en paralelo al desarrollo de los conocimientos médicos y científicos.

De este modo, Platón y Demócrito, en 400 AC., referían el dolor cómo una intrusión de partículas en el alma. Aristóteles fue el primero en plantear que el dolor era una alteración del calor vital del corazón que, en aquel momento, se consideraba determinado por el cerebro, siendo ésta la primera aproximación que relaciona el dolor con el sistema nervioso central. No obstante, no fue hasta entre el 130 y el 200 DC., cuando Galeno definió el dolor cómo una sensación originada meramente en el cerebro [1]. A pesar de que en 1628 René Descartes ya presumió que “el dolor viaja por finas hebras”, no fue hasta 1965, cuando Melzack y Wall describieron las vías nerviosas del dolor y establecieron la existencia del Sistema Nervioso Central y Periférico. Finalmente, hace más de un siglo, Sherrington propuso la existencia de los nociceptores, receptores sensoriales activados por estímulos capaces de causar daño a los tejidos [2].

El dolor es un fenómeno complejo que se origina en unos receptores (nociceptores) cuyos estímulos son las alteraciones lesivas tisulares. La integridad de este sistema es necesaria ya que proporciona al organismo la capacidad de protegerse de los daños que pueden causar las lesiones.

El dolor tiene múltiples causas, diferentes características anatómicas y fisiopatológicas, y variadas interrelaciones con aspectos psicológicos y culturales, lo que hace que su definición sea difícil y que la terminología usada sea una fuente permanente de confusiones, dificultando la comunicación y comparación de resultados. La International Association for the Study of Pain (IASP) define el dolor como "una experiencia sensorial y emocional desagradable con daño tisular actual o potencial o descrito en términos de dicho daño" [9, 3].

Para facilitar la comunicación e interpretación, el Subcomité de Taxonomía de la IASP ha intentado promover un lenguaje común entre los distintos especialistas que trabajan en campos relacionados con el dolor que permitiría evitar confusiones y repeticiones. Los términos y definiciones estándar más utilizados se adjuntan en el anexo 1 [4].

Con el fin de favorecer un lenguaje común y, en última instancia, la unificación de criterios, la IASP ha elaborado una lista con cinco requisitos taxonómicos con los que

caracterizar el dolor [9] como son a) la región afectada, b) el sistema involucrado, c) las características temporales del dolor, d) la intensidad declarada por el paciente y e) la etiología

1.2. Clasificación del dolor

Basándonos en estas directrices, una forma práctica de clasificar el dolor sería atendiendo a dos aspectos fundamentales: la evolución y el mecanismo [5-9].

1.2.1 Clasificación del dolor según su evolución

A) Dolor agudo. Es el causado por estímulos nocivos desencadenados por heridas o enfermedades de la piel, estructuras somáticas profundas o vísceras. También puede deberse a una disfunción de músculos o vísceras que no necesariamente produce daño tisular efectivo, aún cuando su prolongación sí podría hacerlo. Si bien los factores psicológicos tienen una importante influencia en la manera en que se experimenta el dolor agudo, con raras excepciones éste no obedece a causas psicopatológicas o ambientales. Esto contrasta con el dolor crónico, en el que estos factores juegan un papel principal. El dolor agudo asociado a una enfermedad previene al individuo de que algo funciona mal. En algunos casos, el dolor limita la actividad, previniendo un daño mayor o ayudando a la curación. Sin embargo, el dolor agudo persistente e intenso puede ser deletéreo en sí mismo, con efectos potencialmente dañinos que se manifiestan con una respuesta neuroendocrina generalizada y a nivel de diversos sistemas.

B) Dolor crónico. La persistencia del estímulo, de la enfermedad o de ciertas condiciones fisiopatológicas, puede conducir al establecimiento de un dolor crónico. Bonica lo define como *“aquel dolor que persiste por más de un mes después del curso habitual de una enfermedad aguda o del tiempo razonable para que sane una herida, o aquel asociado a un proceso patológico crónico que causa dolor continuo o recurrente”* [5,7]. El dolor crónico tiene efectos fisiológicos, psicológicos y conductuales sobre el paciente y su familia, además de un costo social enorme. Podría decirse que mientras el dolor agudo es un síntoma de una enfermedad o traumatismo, el dolor crónico constituye una enfermedad en sí mismo. La mayoría de los pacientes con dolor crónico no manifiestan las respuestas autonómicas y el patrón neuroendocrino característicos del dolor agudo a menos que existan exacerbaciones. Cuando el dolor es continuo o casi continuo, la respuesta se extingue, apareciendo diversos cambios, muchos de ellos desencadenados por la inactividad que se observa frecuentemente en los pacientes con dolor crónico. Hay pérdida de masa y de coordinación musculares, osteoporosis, fibrosis y rigidez articular. La menor fuerza muscular puede llevar a una alteración respiratoria restrictiva. Hay un aumento de la frecuencia cardíaca basal y una disminución de la reserva cardíaca. En el sistema digestivo se observa una disminución de motilidad y secreción, constipación y desnutrición. Con frecuencia se observa retención urinaria e infección. También suele haber depresión,

confusión, alteraciones del sueño y disfunción sexual. La respuesta inmunitaria está alterada por el estrés y la desnutrición. Estas consecuencias físicas y psicológicas, frecuentemente devastadoras, pueden observarse en prácticamente todos los pacientes con dolor crónico. [10]

1.2.2 Clasificación del dolor según el mecanismo implicado

A) Dolor somático es aquel que aparece cuando un estímulo potencialmente dañino para la integridad física excita los receptores nociceptivos. Estrictamente, se debería incluir el dolor originado en cualquier parte del cuerpo que no sean nervios o sistema nervioso central; sin embargo, frecuentemente se habla de dolor somático propiamente cuando los receptores están en la piel, músculos o articulaciones, y de dolor visceral cuando los receptores activados por el estímulo están en una víscera. El dolor somático está habitualmente bien localizado y el paciente no tiene grandes dificultades en describirlo. Por el contrario, el dolor visceral es frecuentemente menos localizado y puede ser referido a un área cutánea que tiene la misma inervación. Por ejemplo, el estímulo de receptores en el miocardio activa aferentes viscerales que terminan en los cuatro primeros segmentos medulares torácicos; esta información converge sobre la misma neurona que recibe los estímulos cutáneos, por lo que el dolor es referido muchas veces al hombro y brazo izquierdos. La activación crónica de estos elementos puede evocar dolor referido, efectos simpáticos locales, contracciones musculares segmentarias y cambios posturales.

B) Dolor neuropático es el que resulta de lesiones o alteraciones crónicas en vías nerviosas periféricas o centrales. Puede desarrollarse y persistir en ausencia de un estímulo nocivo evidente. Por ser una experiencia nueva, el paciente frecuentemente usa términos poco usuales para describirlo. Los síntomas pueden ser focales o más generalizados. Característicamente, el síntoma se presenta como una sensación basal dolorosa o quemante (disestesia), con hiperalgesia (respuesta exagerada) o percepción de un estímulo cualquiera como doloroso (alodinia). Estos términos se agrupan en el de hiperpatía y son característicos de una hipersensibilidad alterada [11].

C) Dolor psicogénico ocurre cuando el paciente describe problemas psicológicos como ansiedad o depresión en términos de daño tisular, verbalmente o a través de su comportamiento. Si bien el daño puede o pudo existir, el problema central es la amplificación y distorsión de esos impulsos periféricos por el estado psicológico.

2 DEFINICIÓN Y TAXONOMÍA DEL DOLOR NEUROPÁTICO

2.1. Definición

Según la IASP, se define el dolor nociceptivo como la sensación desagradable que experimenta un individuo como consecuencia de la acción de estímulos que producen daño o lesión de órganos somáticos o viscerales. Cuando esta lesión reside en el sistema nervioso central o periférico, incluyendo los elementos que forman la vía de la nocicepción, la sensación desagradable comienza a considerarse anormal o incluso patológica [IASP].[12]

La definición de dolor neuropático es una tarea ardua, aún no resuelta en nuestros días. La primera alusión al término se remonta a 1864, año en que Silars Weir Mitchell ofreció una definición del término causalgia, aludiendo por primera vez a un dolor neuropático originado por una lesión periférica [13,14].

En 1906, Jules Dejerine y Gustav Roussy, introdujeron el concepto de “Síndrome talámico”, que ponía de manifiesto la relación entre el propio dolor neuropático con una patología del Sistema Nervioso Central [15]. Sin embargo, a lo largo de los años se han ido sucediendo distintas referencias, no sólo a lesiones talámicas, sino también a lesiones supratalámicas e incluso infratalámicas potencialmente inductoras de dolor neuropático, lo que ha supuesto que el concepto derivase en un término más correcto, englobando a todas estas lesiones, dentro de las llamadas “Algas Centrales” [16].

El dolor neuropático se caracteriza por la falta de relación entre una lesión tisular y el dolor, pudiendo ser definido como una serie de dolores o algias que derivan de una anomalía funcional de las fibras de conducción del SNP o SNC, comprometidas o no en la nocicepción, y también de las zonas corticales que constituyen los últimos eslabones en la integración somática de la percepción [17,18]. El término neuropático hace referencia a una patología neurológica y subyace como causa de este dolor el daño neurológico.[19].

En definitiva, el dolor neuropático puede definirse como un conjunto de fenómenos sensoriales debidos a una disfunción del sistema nervioso que presenta mecanismos fisiopatológicos diferenciados [20-22]. Es importante tener en cuenta la complejidad y dificultad que esto supone a la hora de estandarizar y sistematizar los conceptos que sobre el dolor neuropático se tienen, ya que por un lado subyace la dificultad individual de un paciente de transmitir sus sensaciones y, por otro, la complejidad que supone el estudio de un sistema nervioso disfuncional.

El dolor neuropático es múltiple y dinámico y, por lo tanto, no es extrapolable a otros tipos de dolor, como por ejemplo el nociceptivo, a pesar de ser dos formas de dolor crónico. Así pues, existirían unas claras premisas que nos servirían, no sólo para diferenciar estos dos tipos de dolores entre sí, sino además para la propia definición y entendimiento del término neuropático (Tabla 1) [18,23-24].

Tabla 1: Diferencias entre dolor neuropático y dolor nociceptivo.

Dolor Nociceptivo	Dolor Neuropático
Mediado por receptores	Producido por daño en los mecanismos de información y transmisión del SNP o SNC
Descripción del dolor variable	Dolor descrito como quemazón, lancinante...
En ausencia de repetición del estímulo, la intensidad disminuye	El dolor persiste o incluso se intensifica
Buena respuesta a opiáceos y parcial a AINES	Rara respuesta a AINES. Responde a ADT, antiepilépticos y anestésicos locales.

Debido a esta complejidad, para poder realizar una correcta clasificación de este tipo de dolor es fundamental la inclusión de todos los síntomas no sólo dolorosos, sino también sensoriales, motores y autonómicos, tanto positivos como negativos entre los que se incluyen:

a) Síntomas Sensoriales: Hipoanestesia e hipoalgesia, cómo síntomas negativos y parestesia, disestesia, alodinia, hiperestesia, dolor y fotopsia, constituirían los síntomas positivos.

b) Síntomas Motores: Dentro de este grupo encontraríamos las paresias y parálisis cómo síntomas negativos, mientras que las fasciculaciones y las distonías serían consideradas como síntomas positivos.

c) Síntomas Autonómicos: Los síntomas negativos estarían constituidos por vasodilatación y pérdida de piloerección, mientras que los positivos englobarían la vasoconstricción y la piloerección.

2.2. Clasificación del dolor neuropático

Debido a la complejidad que el dolor neuropático se han realizado distintas clasificaciones [5-9, 25-26]

2.2.1 Clasificación del dolor neuropático en función de la localización

La clasificación de los distintos subtipos de dolor neuropático basándose en la localización de la lesión quedan recogidas en la Tabla 2. Entre las causas de dolor neuropático periférico se incluyen neuropatías adquiridas, cómo puede ser la neuropatía diabética, las neuropatías periféricas asociadas al virus del VIH, o las neuropatías inducidas por un tumor, por la quimioterapia u otros tipos de tratamientos farmacológicos. Dentro de este grupo, también se incluyen entidades nosológicas que

presentan neuropatías producidas por mutaciones hereditarias cómo la enfermedad de Fabry, o la Neurofibromatosis; neuropatías producidas por atrapamiento o compresión, cómo es el dolor producido por hernias discales o el síndrome del túnel carpiano, y las neuropatías producidas por un traumatismo o bien por desmielinización a nivel periférico.

Cuándo el dolor neuropático tiene su origen en los ganglios de la raíz dorsal, se corresponde con las neuropatías producidas tras la lesión causada por el Herpes Zóster, y se caracterizan por un dolor persistente o recurrente en el lugar del sarpullido.

El dolor neuropático también puede tener un origen central, siendo el resultado de una lesión primaria o un mal funcionamiento del SNC. Las causas de este dolor pueden deberse al daño en la médula espinal, que resulta de una lesión directa en sí o indirectamente por daño a los huesos, tejidos blandos y vasos sanguíneos alrededor de la médula espinal. También pueden existir otras localizaciones en la que pueda originarse el dolor neuropático central tales cómo el tronco, tálamo o córtex, normalmente originado por accidentes cerebro vasculares.(Tabla 2).

Tabla 2: Clasificación del dolor neuropático en función de la localización. Ejemplos clínicos asociados.

Localización	Ejemplos Clínicos
Nervio periférico	Neuropatías adquiridas: Endocrinas, aisladas, neoplásicas, infecciones, vasculitis o de origen tóxico
	Neuropatías Heredadas (Ej. Enfermedad de Fabry, Neurofibromatosis...)
	Neuropatías por atrapamiento (Ej. Síndrome del túnel carpiano, hernia de disco...)
	Trauma
	Dolor de origen simpático
	Desmielinización
Ganglio de la raíz dorsal	Herpes zóster
Asta dorsal	Lesiones por avulsión
Tractos de la médula	Traumatismos, tumores, siringomielia...
Tronco/puente	Ictus, desmielinización...
Tálamo	Ictus, tumor, desmielinización...
Córtex	Ictus, convulsiones

2.2.2 Clasificación del dolor neuropático en función de las formas clínicas

Según las manifestaciones clínicas, el dolor neuropático puede ser clasificado como:

- **Dolor espontáneo continuo:** se describe como punzante, aplastante o parestésico (calambres) cuando procede de músculo o hueso (profundo). Si procede de la piel (superficial) se describe como quemante, cortante o punzante (alfileres).
- **Dolor espontáneo paroxístico:** puede presentarse aislado o junto con dolor continuo. Se describe como dolor episódico de corta duración, con sensación de descargas eléctricas. Es especialmente frecuente en casos de dolor central y en lesiones nerviosas periféricas (NPH).
- **Dolor provocado paroxístico:** proviene de la existencia de uno o varios focos, que al ser estimulados desencadenan dolor de carácter fulgurante o eléctrico. A estos focos se le denomina puntos “trigger”.
- **Otras anomalías del dolor neuropático:** Se han descrito distintas modalidades de dolor neuropático cuya anormalidad reside, más que en la intensidad, en la duración o extensión del mismo como pueden ser el dolor prolongado o dolor irradiado (partiendo de un foco puntual el dolor se irradia por fuera de esa zona, tiene la particularidad de aumentar el área dolorosa al aumentar la intensidad del estímulo doloroso), el dolor referido (la afectación de tejidos profundos puede desencadenar áreas de hiperalgesia y alodinia en piel) y el dolor fulgurante (la estimulación de un foco provoca dolor en el mismo y sensación similar a descargas eléctricas, no presentando periodo refractario frente al dolor)

3 MECANISMOS Y VÍAS DE TRANSMISIÓN DEL ESTÍMULO DOLOROSO

3.1. Transducción y transmisión del estímulo doloroso

3.1.1 Transducción del dolor

La transducción es el proceso por el cual los estímulos dolorosos son convertidos en señales eléctricas en los nociceptores.

La capacidad de un organismo para detectar y responder eficazmente a los estímulos adversos no es una característica exclusiva de los organismos superiores. La nocicepción, término derivado del latín que significa nocere "hacer daño / daño", se define como el proceso por el cual los organismos son capaces de detectar un estímulo nocivo, potencial o real. En los seres humanos, la base de este sistema son los nociceptores, definidos por la IASP como "un receptor preferentemente sensible a un estímulo nocivo o un estímulo que sería nocivo si se prolonga " [27-30].

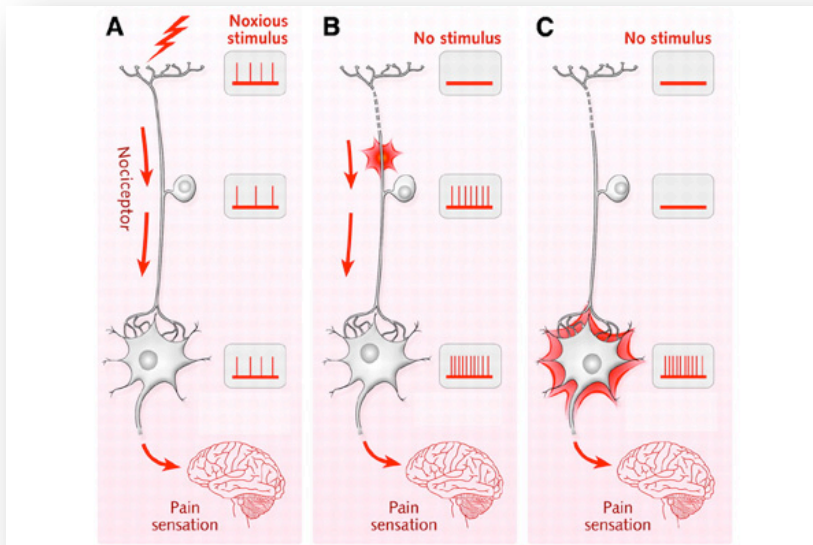


Figura 1: Funcionamiento de los nociceptores. A) En estado normal los nociceptores son activados por un estímulo nocivo, transmitiéndose la información a través del sistema sensorial. B y C) Cuando existe una lesión, los nociceptores pueden enviar potenciales de acción excitatorios o inhibitorios causando dolor.

Al igual que otros receptores sensoriales, los nociceptores nacen en los ganglios de las raíces dorsales (DRG) y envían una conexión axónica hacia la periferia y otra hasta el interior de la médula espinal [31-35].

Este proceso, por el cual los estímulos dolorosos son convertidos en señales eléctricas, es conocido como transducción. La transducción de la señal nociceptiva está ligada a la activación de proteínas situadas en la membrana de las terminaciones nerviosas de los nociceptores. Esta activación conduce a la apertura de canales iónicos que provocan una despolarización de la membrana. Esta despolarización genera un potencial de acción en la membrana que se conduce a través del axón de las neuronas nociceptoras al SNC [36-37].

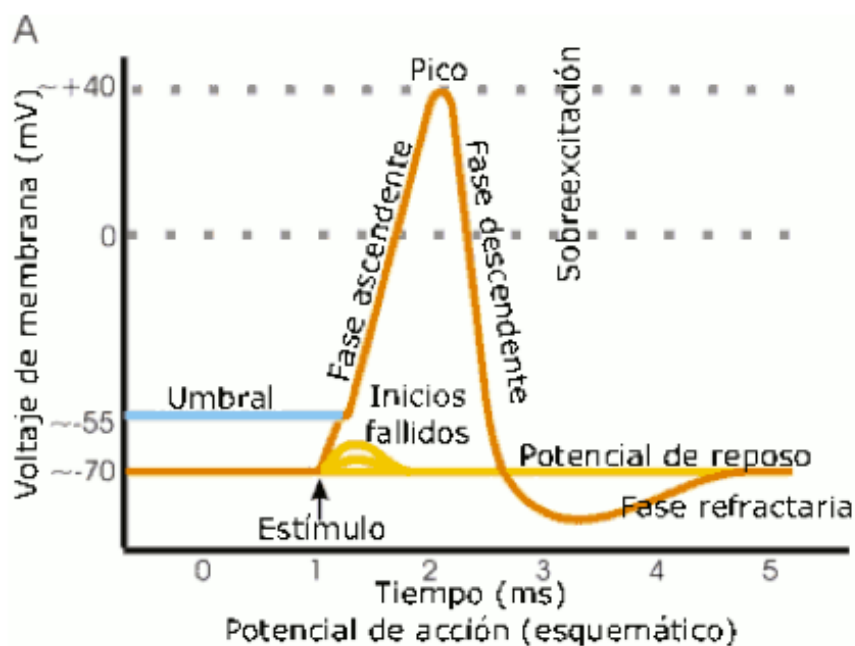


Figura 2: Vista esquemática de un potencial de acción ideal y sus distintas fases.

3.1.2 Vías de transmisión del estímulo doloroso

Los impulsos generados por el estímulo doloroso son guiados a través de fibras nerviosas, proceso conocido como transmisión. Las fibras que transmiten el impulso pueden ser clasificadas en dos grupos principales, atendiendo al calibre del axón y a la mielinización

- Fibras A:

Las Fibras A β son fibras mielinizadas de gran calibre, de conducción rápida e involucradas en la detección de estímulos mecánicos no nocivos. Las fibras A son estimuladas de manera rápida, ya que tienen un umbral de detección más bajo [38-39].

Las Fibras A δ son fibras con un diámetro de axón y una capa de mielina inferior a las fibras A β . Son axones de conducción lenta y pueden ser clasificados en el grupo de los

mecanorreceptores o receptores activados por estímulos nocivos de alta intensidad. [39,40].

Mientras que las fibras A β inervan una gran variedad de estructuras definidas, como el cuero cabelludo o los corpúsculos de Meissner, las fibras A δ pierden su mielina y finalizan como terminaciones libres en la epidermis [41].

- Fibras C:

Las fibras C son fibras amielínicas que, al igual que las fibras A δ , finalizan en la piel como terminaciones libres, siendo más abundantes que las fibras A. Los primeros estudios se centraron en las propiedades mecanorreceptoras de estas fibras [42] y, en un principio, se pensó que únicamente respondían a estímulos nocivos; sin embargo, posteriormente se observó que estas fibras podían ser estimuladas también por estímulos inocuos [43].

Las fibras C son en gran parte polimodales y son estimuladas en respuesta a estímulos nocivos de todo tipo como el calor mecánico y los agentes químicos [43]. Esta fibras se pueden clasificar a su vez de acuerdo con las características neuroquímicas en: a) Peptidérgicas o sensibles a la capsaicina, que sintetizan la sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina; son sensibles al factor de crecimiento nervioso y son las causantes de la inflamación neurógena. b) No peptidérgicas, que expresan la proteína RET, un receptor para el factor de crecimiento nervioso derivado de la glía, y el receptor purinérgico P2X [44].

La activación de un nociceptor periférico no sólo inicia la propagación del estímulo doloroso, sino que, además, permite la puesta en marcha de mecanismos de modulación tanto favorecedores como inhibitorios de esa señal.

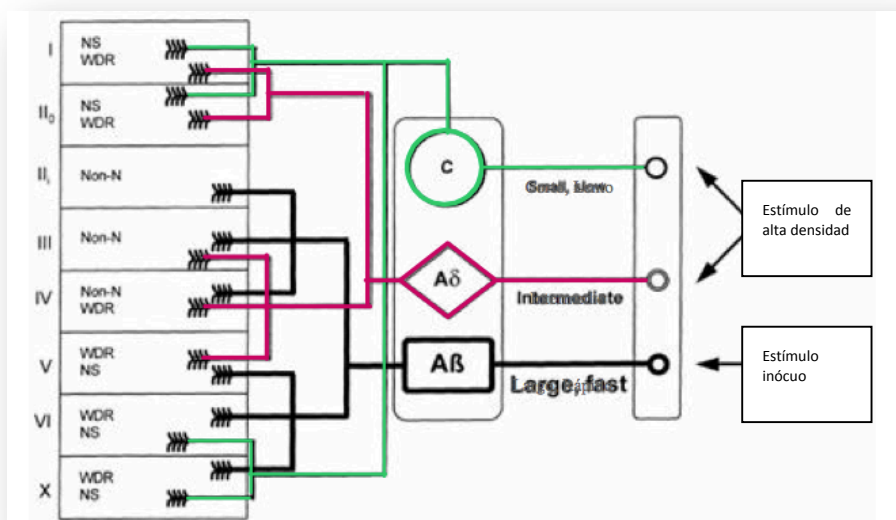


Figura 3: Tipos de fibras que conducen el estímulo doloroso.

3.2. Mecanismos generadores de dolor neuropático

Los mecanismos responsables de la aparición del dolor neuropático se clasifican en periféricos y centrales.

Los mecanismos periféricos se caracterizan por una actividad espontánea anormal en los aferentes primarios (descargas ectópicas) relacionadas con un menor umbral de potencial de acción en los nociceptores [45]. Estas descargas son más frecuentes en las fibras A, pero también se producen en fibras desmielinizadas [46,47]. La aparición de las descargas ectópicas es consecuencia de la sensibilización de los canales de sodio voltaje-dependientes (up-regulation), de la desensibilización de los canales de potasio (down-regulation) y a una reducción en el umbral en los receptores transitorios de potencial (TRP) [48]. La actividad ectópica puede generar parestesia, disestesia y dolor de tipo quemante [49]. Por ejemplo, se ha sugerido que la actividad espontánea de los nociceptores de tipo C es responsable de la sensibilización de las neuronas del asta dorsal [50] y que la actividad espontánea de las fibras A mielinizadas (las cuales transmiten señales no-nocivas) está relacionada inicialmente con parestesias, pero posteriormente con disestesias y dolor [47].

Los mecanismos centrales se caracterizan por variaciones neuroquímicas en el entorno de la lesión, como la liberación de glutamato [50], de sustancia P y de óxido nítrico [52,53]. Se observan modificaciones de la citoarquitectura neuronal (neuroplasticidad) que podrían inducir la activación patológica de las neuronas nociceptivas centrales [54,55]. También se consideran anormales la disminución del umbral de activación de las neuronas de relevo de la vía del dolor [56,57] y las alteraciones del sistema de modulación endógena del dolor [58].

El incremento de los impulsos nociceptivos que provienen de la periferia termina por afectar a las neuronas de procesamiento nociceptivo, ubicadas en las diferentes láminas del asta dorsal, dando como resultado el fenómeno de sensibilización central [49,59,60]. La liberación de glutamato y de sustancia P en los terminales centrales de los aferentes primarios en las neuronas nociceptivas [54] activa sólo a un número restringido de receptores de aminoácidos excitatorios pre- y postsinápticos [61-63]. Al continuar la generación de los impulsos nociceptivos se logran activar otros tipos de receptores, incluyendo el denominado N-metil-D-aspartato (NMDA), tanto a nivel pre como postsináptico [61,64], lo que origina impulsos anormales persistentes en la médula espinal y, con ello, un estado de hiperexcitabilidad y de dolor sostenido [65, 66].

El daño a los aferentes primarios en los nervios periféricos puede inducir cambios anatómicos en el asta dorsal de la médula espinal [56,47]. En condiciones fisiológicas las diferentes fibras de los aferentes primarios terminan en zonas específicas del asta dorsal denominadas laminas [67]; por ejemplo, las fibras A y las fibras C, normalmente asociadas a la transmisión nociceptiva, alcanzan las laminas I, II y V, mientras que las neuronas de las fibras A (típicamente asociadas al tacto) terminan en las laminas III y IV [49, 55]. Sin embargo, esta distribución específica puede verse afectada bajo ciertas condiciones patológicas, incluyendo el dolor neuropático [68]. Estas reorganizaciones

neuronales son causadas por la expresión de diversos factores neurotróficos y podrían provocar que estímulos inocuos puedan percibirse como dolorosos (alodinia) [69,70].

La sensibilización es debida, al menos en parte, a la exposición a mediadores pronociceptivos en la zona de daño. [71,72]. Si la estimulación nociva persiste, el efecto acumulado de la liberación de glutamato produce un nivel suficiente de despolarización de la membrana postsináptica, que a su vez induce un cambio conformacional en el receptor, lo cual, junto a la repulsión electrostática (producto del influjo de cationes), permite eliminar el bloqueo ejercido por el magnesio [72,73], saliendo el magnesio al exterior de la célula con el ión potasio [74]. De esta manera, el canal del receptor NMDA queda completamente desbloqueado, permitiendo el influjo iónico de calcio y sodio, lo que se traduce en una despolarización neuronal masiva que se añade a la ya existente [45, 75, 76]. (Figuras 4 y 5)

El calcio que ingresa a la célula por el canal del receptor de NMDA, sumado a la actividad de los canales de calcio dependientes de voltaje, activa a una serie de neuromoduladores como la fosfolipasa A₂ [77], diversos tipos de prostaglandinas, la sustancia P y colecistoquinina (CCK) entre otras. Estas sustancias, al interactuar con sus receptores postsinápticos, mantienen una prolongada excitabilidad neuronal, que puede ser revertida con la administración de sus respectivos antagonistas [78, 74].

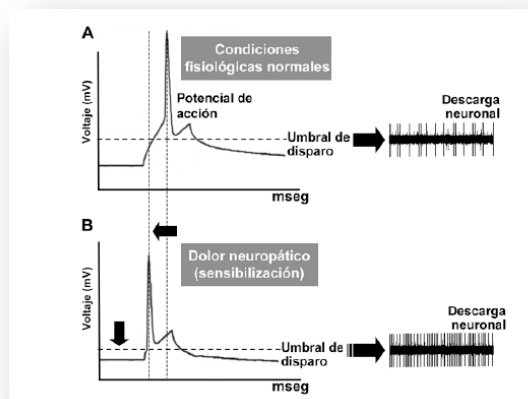


Figura 4: A: Generación de un potencial de acción en condiciones fisiológicas normales. B: En una neurona sensibilizada el umbral de disparo disminuye y se facilita la generación de descargas.

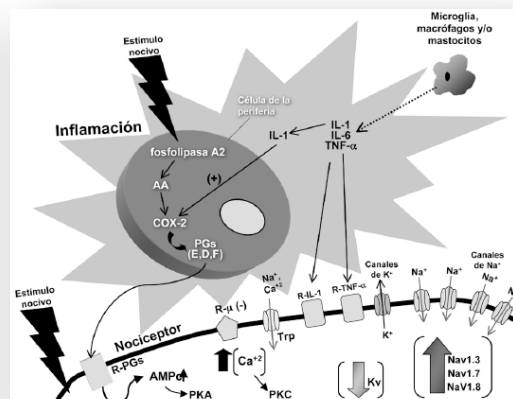


Figura 5: Mecanismos de sensibilización periférica. El estímulo nocivo aumenta la liberación de mediadores que activan diversos canales iónicos. El daño provocado por el estímulo afecta a las fibras nerviosas periféricas.

Los estados de hiperalgesia primaria, de alodinia, los aumentos en la duración de la respuesta frente a una estimulación breve y la hiperalgesia secundaria en los tejidos no lesionados (dolor referido) son procesos patológicos que persisten después de que ha desaparecido la lesión periférica y que, al parecer, dependen en buena medida de los cambios centrales asociados a los receptores NMDA [45, 77].

4 SÍNDROME DE DOLOR REGIONAL COMPLEJO

4.1. Introducción

El Síndrome de Dolor Regional Complejo (SDRC) es un trastorno doloroso con manifestaciones clínicas variadas, caracterizadas por un mecanismo fisiopatológico común.

Aunque los mecanismos patogénicos se desconocen en su totalidad, se sabe que comparten una actividad neuronal anormal, que inicialmente afecta a todo el Sistema Nervioso Central y que es mantenida por mecanismos periféricos.

Este síndrome fue descrito por primera vez por Sudeck en 1900 [79] y se refirió a él como “atrofia ósea inflamatoria aguda”. El término hacía referencia básicamente a los cambios que aparecían a nivel óseo, y hasta 1923 Leriche no estableció la relación entre este síndrome y la afectación del SNC, que conserva su vigencia hasta nuestros días [80].

A lo largo de los años el SDRC se ha nombrado de diferentes formas que hacían referencia al mecanismo fisiopatológico o a su etiología. De este modo, el SDRC ha sido englobado bajo numerosos términos: Síndrome de Sudeck-Leriche, atrofia ósea inflamatoria aguda de Sudeck, algodistrofia, algoneurodistrofia, distrofia simpático refleja (DSR), causalgia, etc. [81].

4.2. Clasificación del SDRC

Con el objeto de discutir y consensuar la terminología de la distrofia simpático refleja y de la causalgia, se celebró en 1993 en Orlando, Florida, una reunión de un grupo de expertos a nivel mundial. En ella, establecieron una clasificación en dos entidades clínicas en función de la etiología

4.2.1 SDRC Tipo I

Se corresponde con la antiguamente denominada Distrofia Simpático Refleja, cuyo nombre fue cambiado por el de síndrome de dolor regional complejo (SDRC) en 1993 en el workshop de consenso en Orlando, Florida, con el nuevo nombre y criterios diagnósticos codificados por el grupo de trabajo sobre taxonomía de la International Association for the Study of Pain (IASP). El SDRC tipo I presenta habitualmente un antecedente o factor desencadenante de origen traumático, como esguinces articulares de tobillo y muñeca, lesiones por aplastamiento o inmovilizaciones prolongadas. Otros pacientes presentan un antecedente de traumatismo quirúrgico en la región afecta, habitualmente en las partes distales de la extremidad. En la anamnesis de algunos de estos pacientes no es infrecuente recoger otros posibles factores desencadenantes como el accidente vascular cerebral o de miocárdico, la ingesta de fármacos como los tuberculostáticos, los barbitúricos o la ciclosporina. [82]

4.2.2 SDRC Tipo II

Corresponde con la antigua entidad denominada Causalgia. En 1979, la IASP definió la Causalgia como un “Síndrome mantenido, quemante, seguido de trastornos tróficos, presentados después de una lesión nerviosa traumática, combinado con trastorno vasomotor y sudomotor”, y lo separó, de las DSR y la Algodistrofia, que si bien fueron definidas como un cuadro similar, tenían un origen diferente a la Causalgia. El SDRC tipo II presenta como antecedente obligado la lesión parcial o total de un tronco nervioso periférico o una de sus ramas principales. Los nervios más habitualmente afectados son los troncos primarios o secundarios del plexo braquial, el nervio mediano, el nervio cubital y el tronco ciático o cualquiera de sus dos ramas [83,84].

4.3. Evolución clínica

EL SDRC presenta signos y síntomas principales, como dolor intenso, hiperestesia, hiperalgesia y alodinia; deficiencias sensoriales; trastornos hemisensoriales como hipoestesia, tumefacción, cambios de color y temperatura, anomalías de sudoración, cambios en la piel (palidez, fibrosis, hiperqueratosis y piel brillante y fina), alteraciones tróficas y vasomotoras, y atrofia muscular y ósea [85-91].

El SDRC evoluciona espontáneamente en tres estadios: En el primer estadio el paciente presenta un dolor quemante, continuo o pulsátil que se acompaña de hiperalgesia, hiperestesia, además, espasmo muscular e hiperpatía. El dolor se inicia en la región del área traumatizada, aumenta generalmente con la movilización, la presión o el calor, al mismo tiempo que comienzan alteraciones tróficas.

En el segundo estadio persiste el dolor y la piel comienza a tornarse cianótica; a su vez el edema pasa de ser blando a duro y existe un engrosamiento de las articulaciones que, sumada a una disminución de la masa muscular, desembocan en una reducción de la movilidad del paciente.

Finalmente, en el tercer estadio la atrofia que se produce en los tejidos puede llegar a ser irreversible. Esta atrofia, complementada con la osteoporosis y desgaste de las articulaciones, puede llevar al anquilosamiento final del miembro afecto. Predominan, por lo tanto en esta fase la rigidez y la limitación de movimientos. (Figura 6)



Figura 6: Estadios 1, 2 y 3 del SDRC tipo I

4.4. Mecanismos fisiopatológicos del SDRC

Si bien es cierto que siguen existiendo varias hipótesis que pueden explicar el origen del SDRC, actualmente está establecida la teoría de que el origen de este síndrome se asocia a trastornos localizados tanto en el SNP como en el SNC asociados al desarrollo de fenómenos de sensibilización y cambios neuroplásticos durante el proceso inflamatorio regional. En este proceso coexisten modificaciones en las aferencias y eferencias periféricas junto con cambios en los procesos centrales que podrían explicar los síntomas asociados a este síndrome [92,93].

Cambios en vías aferentes periféricas: Se ha observado que en las fases iniciales del SDRC el flujo sanguíneo se incrementa y se observa una acumulación de polimorfonucleares en la extremidad afectada, lo que sugiere una conducción antidrómica de los nociceptores de las fibras C. De este modo, se produce una inflamación provocada por la liberación de radicales libres en el tejido afectado, que ha podido comprobarse también en modelos experimentales mediante la infusión de radicales libres, reproduciéndose los signos y síntomas que se presentan en la fase aguda del SDRC [94,95]. En esta fase, eminentemente inflamatoria, se produce una liberación de citocinas proinflamatorias como IL1B, IL2 e IL6 y de neuropéptidos como la sustancia P, PRGC (calcitonina) y bradicinina que estimulan los aferentes primarios, que incrementan la liberación de neuropéptidos [96,97].

Cambios en vías eferentes periféricas: Al existir una disminución de la actividad simpática se generan alteraciones vasomotoras que se traducen en un incremento en el neuropéptido Y, transmisor vasoactivo de las terminales simpáticas que explicaría la alodinia en estos pacientes. También se ha observado en la mayoría de pacientes un aumento de la temperatura cutánea de la extremidad afectada, así como un aumento de la sudoración, lo que sugiere una disminución de la actividad termorreguladora. Sin embargo, en estadios crónicos la temperatura es más baja debido a que los vasos sanguíneos tienen una mayor sensibilidad a catecolaminas, ya que en la fase aguda, el tono simpático se encuentra incrementado. Se piensa que el fenómeno de hipersensibilidad presente en el SDRC es debido a la reabsorción de neurotransmisores, degradación enzimática, aumento en la sensibilidad a receptores y mayor activación de los sistemas de transmisión de señales a través de segundos mensajeros.

Mecanismos motores: La disfunción motora puede explicarse mediante el síndrome “neglect-like” en el que, tras una activación persistente del sistema nervioso periférico y autonómico, se pueden presentar cambios estructurales del sistema nervioso central. [98]) Aunque la etiología no está del todo clara, este síndrome se ha observado de manera aislada en pacientes con lesiones en la corteza parietal. [99]

Mecanismos de sensibilización central: El transporte de mediadores químicos, como el glutamato o la sustancia P, a través de las fibras C producen un aumento en las respuestas de las neuronas del asta dorsal, mecanismo conocido como sensibilización central o “Wind-up”, que produce un incremento progresivo de fibras C ante un estímulo repetitivo. Del mismo modo, las neuronas espinales pueden sufrir cambios anatómicos que aumentan

su sensibilidad. Al mismo tiempo, las fibras A-B, invaden la lámina II, lo que explicaría que estímulos no nocivos sean interpretados como nocivos [100]. (Figura 7)

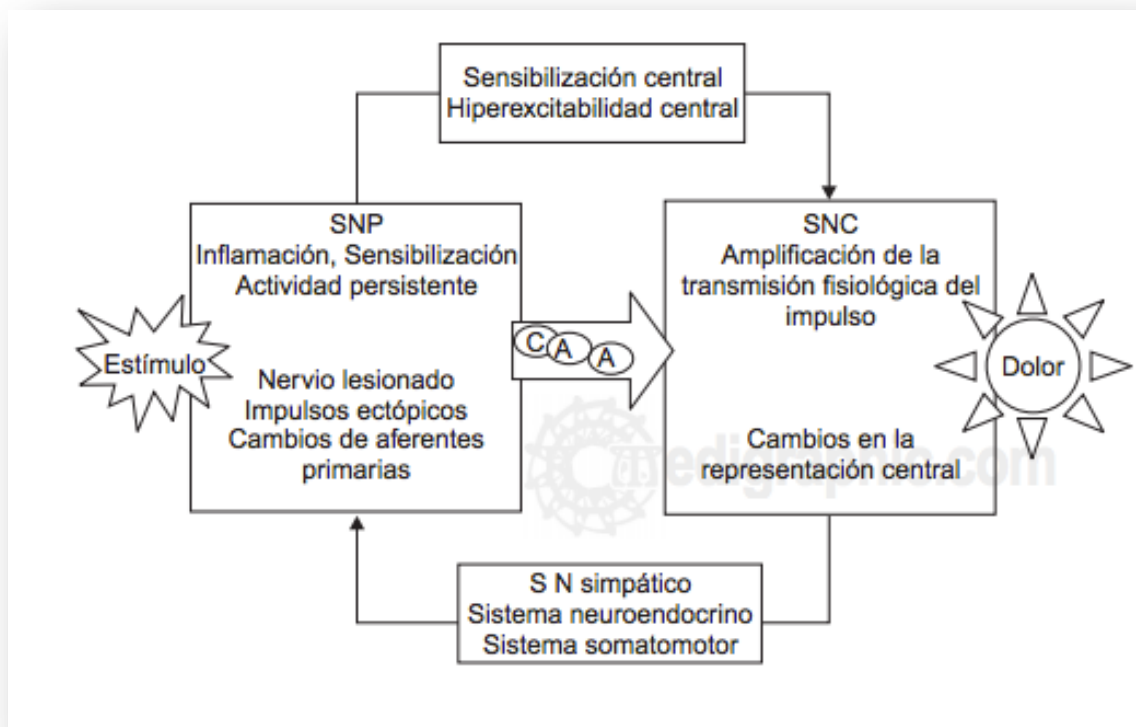


Figura 7: Mecanismos de sensibilización central en el SDRC.

4.5. Tratamiento

Dada la complejidad etiopatogénica, el abordaje terapéutico del SDRC se plantea de forma individualizada, teniendo siempre en cuenta la importancia de la instauración precoz del tratamiento y la propia evolución del paciente. En la actualidad existen diferentes estrategias terapéuticas para el tratamiento del SDRC [101-105].

4.5.1: Tratamiento farmacológico

Entre los agentes utilizados encontramos:

Antidepresivos tricíclicos: inhiben la recaptación de 5HT y NA bloqueando los canales de Na⁺ a nivel periférico y receptores los NMDA en el asta dorsal de la médula.

Anticonvulsivantes: la acción terapéutica de estos agentes, entre los que cabe destacar la Gabapentina, implica a los canales iónicos dependientes de voltaje. A pesar de que la única indicación de este fármaco aprobada por la FDA es para el tratamiento de la neuralgia postherpética (NPH), se ha observado que puede ser efectivo en el manejo de otros tipos de dolor neuropático como en el SDRC.

Opiáceos: a pesar de que el uso de opiáceos es controvertido en el tratamiento del dolor, la utilidad de los mismos en el manejo del dolor neuropático podría hacerse extensible al SDRC. Estudios recientes evidencian que el mecanismo dual de fármacos como el Tramadol®, inhibidor de los receptores μ y de la recaptación de NA y 5HT, demuestra su eficacia en el tratamiento del DN [106-111].

AINES: Los inhibidores de la COX tienen un uso muy limitado en el tratamiento del DN pero pueden servir como apoyo sintomático.

Corticoides: El empleo de corticoides radica en que son de utilidad para el manejo de las secuelas de la enfermedad de origen inflamatorio. Se piensa que la mayor eficacia de los esteroides se obtiene en etapas iniciales de la enfermedad; sin embargo, no hay suficiente evidencia para apoyar esta teoría [112, 113].

Calcitonina: implicada en la regulación del metabolismo del calcio y del fósforo, la calcitonina inhibe la absorción intestinal de Ca^{2+} , a la vez que incrementa la excreción de Ca^{2+} y Mg^{2+} , inhibe la reabsorción ósea, e inhibe la reabsorción de fosfato a nivel de los túbulos renales. En los pacientes con SDRC mejora la capacidad funcional y los cambios vasomotores [112].

Anestésicos locales: en estudios clínicos se ha demostrado que la lidocaína, cuando se aplica de forma tópica, provoca un efecto anestésico local debido a una estabilización de las membranas neuronales, lo que causa una disminución de los canales de Na^{+} conduciendo a una disminución del dolor.

4.5.2 Bloqueo Nervioso

A pesar de lo controvertido de la técnica, el bloqueo nervioso constituye un pilar fundamental en el tratamiento de los pacientes con SDRC. Se logra inyectando un agente anestésico local de modo que quedan insensibilizados los nervios [114-116].

4.5.3 Estimulación eléctrica

La estimulación eléctrica medular (EEM) se introdujo en la práctica clínica a finales de la década de 1960. Los mecanismos neurales de la acción de EEM no son claros aún; sin embargo, en estudios experimentales se ha observado un efecto supresor de la EEM en la alodinia táctil mediada por fibras $A\beta$. Se ha descrito que la neuroestimulación espinal produce un incremento de la sustancia P en el ámbito del líquido cefalorraquídeo (LCR) [117,118].

5 DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN DEL SDRC

El dolor neuropático engloba a una gran variedad de síntomas dolorosos o desagradables en los pacientes. En la evaluación diagnóstica del SDRC deben incluirse todos los síntomas sensoriales, motores y autonómicos, tanto positivos como negativos, y por supuesto, el dolor [119].

5.1. Criterios diagnósticos del SDRC

Puesto que en el SDRC no existen signos o síntomas patognomónicos, se ha tratado de llegar a criterios diagnósticos estandarizados que faciliten la identificación y el tratamiento [120,121].

A) Criterios diagnósticos IASP para el SDRC

1. Presencia de un evento inicial nocivo (lesión nerviosa desencadenante) o una causa de inmovilización.
2. Dolor continuo, alodinia o hiperalgesia en los que el dolor es desproporcionada en relación con cualquier evento conocido.
3. Prueba en algún momento de edema, cambios en el flujo sanguíneo en la piel o actividad sudomotora anormal en la región del dolor (puede ser signo o síntoma)
4. Este diagnóstico se excluye por la existencia de otras condiciones que de otra manera puedan explicar el grado de dolor y disfunción

B) Criterios clínicos de diagnóstico (Criterios "Budapest") para el SDRC

1. Dolor continuo, que es desproporcionado en relación con cualquier evento desencadenante
2. Debe presentar al menos un síntoma en tres de las cuatro categorías siguientes:
 - Sensorial: reportes de hiperestesia y/o alodinia
 - Vasomotora: reportes de asimetría de la temperatura y/o cambios de color de la piel y/o asimetría del color de la piel
 - Sudomotora/Edema: reportes de edema y/o cambios de sudoración y/o asimetría en la sudoración
 - Motor/trófico: reportes de disminución del rango de movimiento y/o disfunción motora (debilidad, temblor, distonía) y/o cambios tróficos (pelo, uñas, piel)

3. Debe presentar al menos un signo en el momento de la evaluación en dos o más de las siguientes categorías:

- Sensorial: Evidencia de hiperalgesia (al pinchazo) y/o alodinia
- Vasomotor: Evidencia de asimetría de la temperatura (>1 °C) y/o cambios de color de la piel y/o asimetría
- Sudomotor/Edema: Evidencia de edema y/o cambios de sudoración y/o asimetría de sudoración
- Motor/Trófico: Evidencia de disminución del rango de movimiento y/o disfunción motora (debilidad, temblor, distonía) y/o cambios tróficos (pelo, uñas, piel)

4. Ausencia de otro diagnóstico que explique mejor los signos y síntomas

Para fines de investigación, el diagnóstico se realiza con al menos un síntoma en las cuatro categorías de síntomas y por lo menos un signo (observado en la evaluación) en dos o más categorías de signos.

5.2. Métodos diagnósticos del SDRC

5.2.1 Escalas Visuales de Dolor

La intensidad del dolor puede evaluarse con cualquiera de las siguientes escalas que son confiables y han sido validadas [120]: la Escala verbal, la Escala numérica y la Escala visual análoga (EVA) (Figura 8)

5.2.2 Cuestionarios

Para ayudar a los pacientes a describir el dolor se usan varios cuestionarios. Los dos modelos más usados son la versión corta del Cuestionario de Dolor de la Universidad de McGill, desarrollado por Ronald Melzack [122] y conocido por su abreviatura en inglés SF-MPQ y el cuestionario de cuatro preguntas DN4. Este cuestionario, propuesto por el Grupo Francés de Dolor Neuropático, ha ganado popularidad por su sencillez y funcionalidad para diferenciar el dolor neuropático de otros tipos de dolor. Se basa en 4 preguntas que generan 10 puntos, a cada respuesta positiva se le asigna el valor de 1 (uno), a cada respuesta negativa se le asigna un valor de 0 (cero), un puntaje mayor o igual a 4 se considera positivo para afirmar la presencia de dolor neuropático [123].

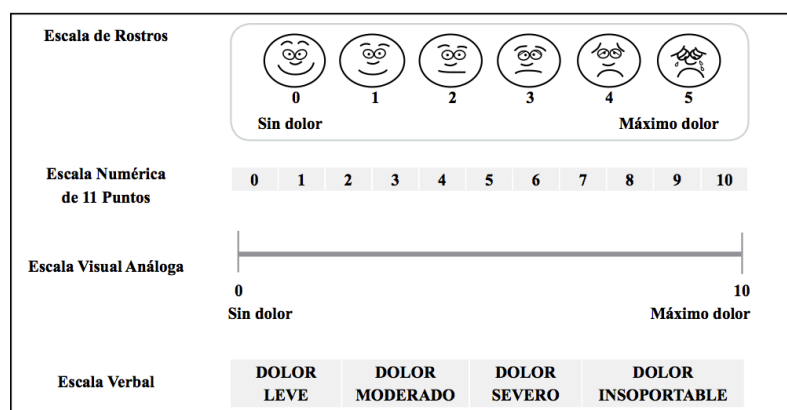


Figura 8: Modelos de escalas visuales analógicas.

5.2.3 Quantitative Sensory Testing

El Quantitative Sensory Testing (QST) o Prueba Cuantitativa Sensorial consiste en la medición, mediante equipos electrónicos, de la intensidad necesaria para producir dolor a través de la estimulación de las llamadas, fibras finas (C y A δ) y gruesas.

El sistema permite cuantificar a través de la sensación térmica, vibratoria y táctil, la integridad del sistema sensorial de la persona explorada, permitiendo detectar la simulación y los procesos generalizados y zonales que cursan con incremento de la percepción del dolor. Es de gran utilidad en patologías del Sistema Nervioso Periférico.

Tradicionalmente la evaluación de estos trastornos se ha efectuado mediante el examen clínico (palpación de puntos sensibles, tacto, pinchazo, etc.) y el estudio Electromiográfico y de Conducción Nerviosa. En las neuropatías sensitivas de fibras finas el examen neurológico puede ser totalmente normal, siendo la única manifestación (subjetiva) el dolor o las parestesias. El QST permite obtener umbrales sensitivos para 5 modalidades : 1) Umbral de sensibilidad al frío 2) Umbral de sensibilidad al calor 3) Umbral al dolor inducido por frío 4) Umbral al dolor inducido por calor 5) Umbral de percepción vibratorio.

Recientes conferencias internacionales sobre dolor crónico han emitido una declaración de consenso colocando al QST o Prueba Cuantitativa Sensorial como un elemento diagnóstico clave y precoz en el diagnóstico de las neuropatías periféricas. Los valores obtenidos en los sucesivos estudios pueden ser utilizados para comparación con valores normales ya establecidos, comparación contralateral y seguimiento de la patología a través de sucesivos estudios [124-129].

5.2.4 Pruebas complementarias

Con el fin de facilitar el diagnóstico se pueden utilizar técnicas auxiliares tales como estudios radiológicos, gammagrafía, teletermografía, u otros estudios neurofisiológicos, como la electroencefalografía, electromiografía de inserción o el registro microneurográfico de los potenciales de acción.

6 GENÉTICA DEL DOLOR

6.1. Introducción

La prevalencia del dolor crónico es muy alta a nivel mundial, oscilando entre un 15 y un 20% de la población adulta, englobando un amplio rango de severidad e intensidad en los que está implicada no sólo la intensidad del estímulo nociceptivo, sino también la respuesta afectiva y emocional del individuo ante el estímulo [130], lo que a su vez se traduce en una marcada variabilidad interindividual en los niveles de intensidad del dolor en pacientes con cuadros aparentemente similares.

Esta marcada variabilidad interindividual es consecuencia de la interacción de factores ambientales, tales como el estilo de vida (consumo de tabaco y alcohol), el sexo, la función hepática, la función renal, etc. y la información contenida en el genoma del individuo [131, 132]. La edad también es un factor importante, ya que a medida que aumenta la edad hay una mayor acumulación de los factores de riesgo. Además, las diferencias interindividuales en los rasgos genéticos no sólo afectan a la sensibilidad al dolor, sino también la farmacocinética y la farmacodinamia de los medicamentos utilizados para aliviarlo. [133]

Basándonos en la hipótesis de que existe una sólida asociación entre las variables genéticas de los pacientes, los niveles de dolor y los requerimientos de dosificación de analgésicos, el estudio de estas variantes génicas podría suponer un punto de partida, no solo para facilitar el diagnóstico de distintas enfermedades y servir como apoyo en la práctica clínica habitual, sino también para intentar alcanzar una terapia analgésica de forma individualizada.

Estas teorías han sido confirmadas en numerosos estudios realizados en las últimas décadas, que ponen de manifiesto que las variaciones fenotípicas son el reflejo de diferencias a nivel genético. [133-138]. En 1997, MacGregor y cols. analizaron la modificación en la percepción del dolor observando una ligera diferencia en las respuestas entre dos grupos de gemelos, lo que sugería que factores genéticos podrían estar implicados en las diferencias a la sensibilidad al dolor [139]. No obstante, estos resultados no han sido confirmados en otros estudios posteriores [140].

La caracterización de genes asociados con procesos funcionales o patológicos se ha llevado a cabo habitualmente mediante dos aproximaciones complementarias:

a) Estudios de ligamiento, en los que se analizan diferentes regiones cromosómicas, tratando de acotar una región asociada a la enfermedad o a la alteración investigada. Para poder realizar este tipo de estudios se requiere un fenotipo muy definido y la existencia de familias con muchos integrantes, motivo por el que la mayoría de los estudios de ligamiento relacionados con el dolor se han realizado en síndromes con componente doloroso y sobre todo en pacientes con migraña.

b) Estudios de asociación, en los que se comparan las frecuencias alélicas de genes candidatos en poblaciones con diferentes fenotipos. Estos estudios son posibles debido a la gran variabilidad del genoma humano, como pone de manifiesto el elevado número de

variaciones de un nucleótido (SNP) que se han descrito en los últimos años. En los seres humanos, un polimorfismo de un solo nucleótido (SNP), es una variación de la secuencia de ADN en un lugar específico en el genoma, que ocurre cuando un único nucleótido (A, T, C o G), difiere entre los individuos con una frecuencia de más de 1% en la población normal, de modo que para cada SNP habrá al menos dos alelos posibles. Estas variaciones pueden localizarse tanto en regiones no codificantes como codificantes; en el primer caso permiten asociar regiones genómicas con determinados fenotipos y, a partir de esta observación inicial, definir posibles genes candidatos con los que realizar estudios de ligamiento. En el caso de las variaciones en zonas codificantes muchas son silenciosas y no modifican la secuencia de aminoácidos de la proteína pero en otros casos se modifica cuantitativa o cualitativamente la proteína codificada por el gen, lo que permite en una etapa posterior realizar estudios funcionales que confirmen el papel de la proteína en el proceso.

6.2. Genes asociados al dolor

Se ha postulado que las variaciones de SNPs pueden estar directamente relacionadas con una mayor o menor susceptibilidad a sufrir dolor en pacientes con características similares. Hasta el momento se han identificado SNPs en más de 20 genes que codifican proteínas implicadas en mecanismos relacionados con la sensibilidad al dolor. Entre estos genes destacamos por ser el objeto de nuestro trabajo:

1. Sistema Opioide

El opio ha sido utilizado durante siglos por sus efectos analgésicos. Su principal alcaloide, la morfina, se une preferentemente a receptores opioides μ en el sistema nervioso, pero también a los receptores δ y κ . Estos receptores median la analgesia, la sedación, la depresión respiratoria, la catalepsia, la inhibición de la secreción de la hormona pituitaria y la euforia [141,142].

Los receptores opioides se activan fisiológicamente por los neuropéptidos endógenos llamados β -endorfinas, Leu y Met-enkefalina y dinorfina. Estos péptidos no son selectivos para un determinado tipo de receptor opioide; no obstante, la β -endorfina se une preferentemente a los receptores μ , las enkefalinas a los receptores δ , y la dinorfina a los receptores kappa [141].

- Gen OPRM1

El gen OPRM1 codifica el receptor opioide μ , que es el principal lugar de acción de los opioides más comúnmente utilizados como la morfina, la heroína, el fentanilo y la metadona [143]. También es el receptor principal de los péptidos opioides endógenos beta-endorfina y enkefalina. El receptor codificado por el gen OPRM1 es un receptor de membrana acoplado a proteínas G [143-145].

El gen OPRM1 se localiza en el cromosoma 6q24-q25, está formado por 4 exones y 3 intrones que se extienden 80,12Kb en el genoma y se transcriben en un mRNA de 2145pb que se traduce en una proteína de 44.8kDa. En este gen se han descrito un elevado número SNP. El estudio del gen se ha centrado fundamentalmente en los SNPs de la región codificante, pero también en los de la región promotora [146].

El polimorfismo c.A118G (rs1799971) genera un cambio en el codon 40 de un residuo asparragina a aspartato (p.Asn40Asp) (figura 9). El aminoácido 40, codifica un aminoácido del primer dominio transmembrana y, por tanto, se encuentra en la cara extracelular de la molécula receptora [141]. A pesar de que no existen datos que permitan confirmar una modificación del patrón de glicosilación en la variante de Asp40, se ha observado que el alelo Asp40 muestra una mayor afinidad por β -endorfina en comparación con la variante Asn40 [144,147]. Por otra parte, se ha comprobado que la afinidad de los ligandos a este receptor no se altera en la variante Asp40.

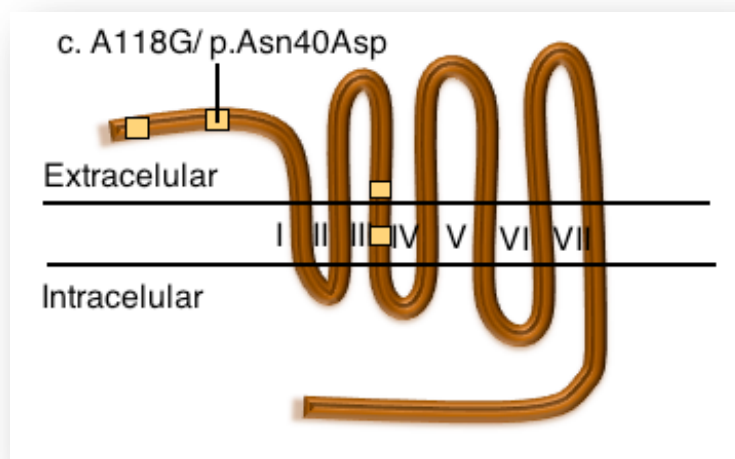


Figura 9: Polimorfismo c.A118G/p.Asn40Asp en el gen OPRM1.

- Gen OPRD1

El gen OPRD1 codifica el receptor opioide delta, que tiene a las endorfinas como principal ligando endógeno.

El gen OPRD1 se localiza en el cromosoma 1p36.1, está formado por tres exones y 2 intrones que ocupan 51,55Kb, y se transcriben en un mRNA de 1774pb que se traduce en una proteína de 40.4kDa. La región codificante del receptor opioide delta humano se compone de tres exones y dos intrones [148].

Uno de los polimorfismos más estudiados en este gen corresponde a un cambio en el nucleótido 80, localizado en el primer exón, en la segunda base del codón 27 [149,150]. El SNP c.T80G (rs2234918) produce un cambio en la secuencia de aminoácidos, cambiando el residuo fenilalanina más frecuente en el aminoácido 27 a un cisteína (p.Phe27Cys). Este codón está localizado en la secuencia amino-terminal, antes del primer

dominio transmembrana y, por tanto, se localiza en la cara extracelular del receptor, lo que plantea la posibilidad de que este cambio de aminoácidos pueda afectar la unión del ligando, aunque no hay datos definitivos hasta el momento (Figura 10).

Existe otro SNP relevante en el codón 307 localizado en el tercer exón [151], en el que se produce un cambio de T por C en la posición 921 (c.T921G) (rs678849). El cambio constituye un polimorfismo silencioso que no afecta a la secuencia de aminoácidos (p.Gly307Gly).

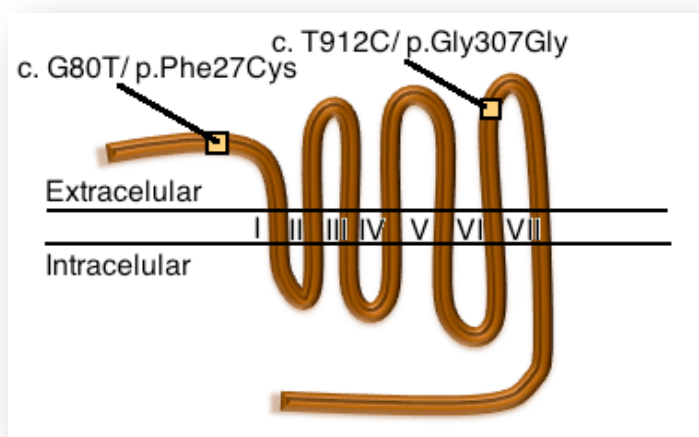


Figura 10: Polimorfismos en el gen OPRD.

- Gen OPRK1

El receptor OPRK1 es un receptor opioide que tiene a la dinorfina como ligando endógeno y se encuentra ampliamente distribuido por el cerebro y la sustancia gelatinosa de la médula espinal [153].

El gen del receptor OPRK1 se localiza en el cromosoma 8q11.2, se extiende 22 kb y contiene 4 exones y 3 intrones. La búsqueda de variantes alélicas del receptor κ fue iniciada por Höllt, [152], que descubrió cuatro sitios polimórficos dentro de la región codificante. Entre ellos cabe destacar por su frecuencia en la población el SNP c.G36T (rs1051660) que se encuentra en el exón 1 y no supone cambios en la proteína (p.Pro12Pro). El polimorfismo c.T843C (rs702764) se localiza en el exón 3 y tampoco modifica la proteína (p.Ala281Ala). (Figura 11). Algunos autores han encontrado una asociación entre el SNP 36G>T y la adicción a opiáceos [154]. Además, algunos autores han estudiado la posible influencia de este SNP sobre la sensibilidad al dolor en mujeres, aunque hasta el momento no se ha encontrado ningún tipo de asociación [155]. El polimorfismo c.T843C, se ha asociado con diferencias en los niveles de dolor, aunque no existen datos concluyentes [156, 152].

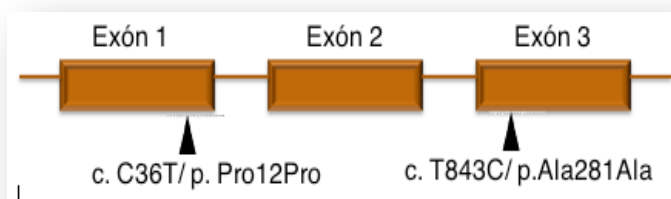


Figura 11: Polimorfismos en el gen OPRK.

2. Sistema Dopaminérgico

- Gen DRD2

El receptor de dopamina D₂, también conocido como D₂R, es una proteína codificada por el gen DRD2. Es un receptor de membrana acoplado a proteína-G que inhibe la actividad de la adenilato ciclasa. Estudios recientes han demostrado que la transmisión dopaminérgica juega un papel fundamental en la percepción del dolor y de la analgesia natural en regiones supraespinales.

El gen DRD2 está localizado en el cromosoma 11 y está formado 8 exones y 7 intrones. Se han estudiado SNPs que pudieran influir en la expresión de este receptor por una alteración en la transcripción. [157, 158], entre ellos una mutación en la posición 957 (c.957T) (rs6277), localizado en el exón 7 [159-161] que, si bien es silenciosa (p.Pro319Pro) y no altera la proteína, se ha observado recientemente que disminuye la estabilidad del mRNA y la síntesis proteica [161] dando como resultado una disminución de la expresión del receptor de dopamina D₂ en los individuos que presentan el alelo 957T en comparación con los individuos que presentan el alelo 957C.

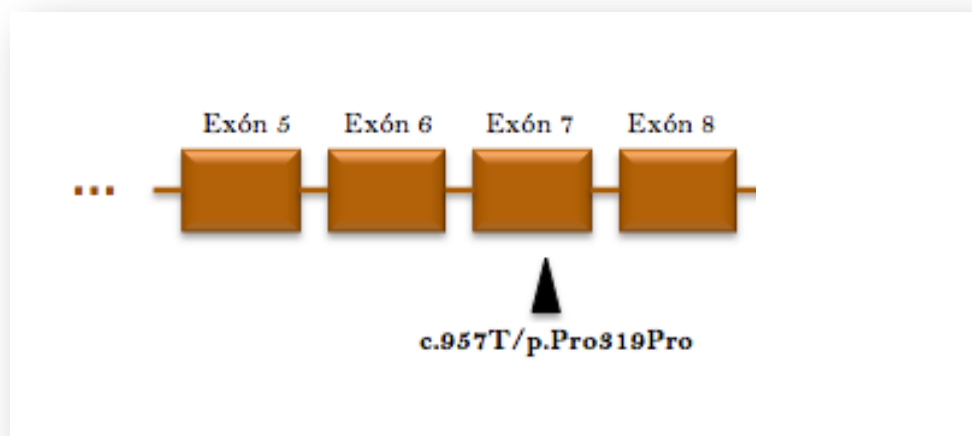


Figura 12: Polimorfismo c.957T en el gen DRD2.

3. Sistema Serotoninérgico

- Gen HTR2A

El gen HTR2A codifica el receptor de serotonina tipo 2 (5-HT₂). Estos receptores se encuentran en el SNC, músculo liso y plaquetas y desarrollan un papel importante en la transmisión del dolor. La serotonina interviene en los mecanismos del dolor por diversas vías. A nivel periférico, la lesión tisular produce liberación de 5-HT, facilitando la activación de nociceptores periféricos, sobre todo a través de la activación de receptores 5-HT₃ en fibras C. Los otros subtipos de receptores potencian la activación de otras fibras nerviosas frente a diversas sustancias químicas. A nivel de SNC, la serotonina es un neuromodulador de las vías nociceptivas. Además, la inhibición de este neurotransmisor disminuye el umbral de percepción del dolor, mientras que la administración de agonistas 5-HT produce analgesia en animales de laboratorio [162].

El gen del receptor HTR2A se encuentra en el cromosoma 13 (13q14-21) consta de 3 exones y 2 intrones que ocupan 62,66Kb y codifican un mRNA de 3.007pb que se traduce en una proteína de 52,6kDa. Se han descrito varios polimorfismos que producen un cambio en la secuencia aminoacídica de la proteína. También se ha descrito una mutación en la posición 102 que supone un cambio T por C (c.T102C/p.Ser34Ser) (rs6313) que, si bien no implica un cambio estructural en la proteína, es posible que altere su expresión. Resultados recientes apuntan hacia una menor expresión del receptor en los sujetos sanos portadores de la variante C [163]. En el mismo estudio, se observó que la presencia del alelo T se asociaba a un incremento en los niveles de receptor de serotonina HT2A en el SNC. Los mecanismos subyacentes a estas diferencias, no están del todo claros, aunque se ha especulado que el SNP c.T102C pudiera afectar a la estabilidad del mRNA [163]. Otras hipótesis pudieran atribuir estas diferencias al potencial de metilación en la región promotora del gen HTR2A [164].

4. Sistema Gabaérgico

- Genes GABAR1 y GABAR6

El ácido γ -aminobutírico (GABA) es el principal neurotransmisor inhibitorio del SNC. Actúa a nivel postsináptico sobre los receptores GABRA y la inhibición del estímulo nervioso es posible gracias a los transportadores GABA que se encargan de recaptar, desde las terminales presinápticas, al neurotransmisor [165]. Teniendo en cuenta que la rapidez de la propagación del impulso nervioso es fundamental en los procesos de transmisión sináptica, el transportador GABA es el principal regulador de la duración e intensidad de la acción GABAérgica y, en estudios con animales, se les ha relacionado con el desarrollo de hiperalgesia [166]. Se ha observado que las alteraciones de los receptores GABRA afectan a la sensibilidad al dolor [167,168]. Los genes que codifican los receptores GABA presentan varios polimorfismos que, hasta el momento, han sido relacionados con enfermedades como la epilepsia, esquizofrenia, o trastorno bipolar. El polimorfismo 1059+15A>G del gen GABRA1 (rs2279020), constituye una mutación

intrónica, que si bien no supone un cambio en la secuencia de aminoácidos, posiblemente altere la conformación proteica por generar un splicing alternativo [169]. En el gen GABRA6, existe otro polimorfismo intergénico g.5920157G>C (rs2197414) que se ha implicado en diversos trastornos tales como la ansiedad o la neurosis. Además ha sido relacionado con un incremento en la producción de cortisol y de la presión sanguínea asociada a situaciones de estrés. [170] (falta una cita por lo menos).

5. Nociceptores

- Gen TRPV1

El receptor del vaniloide (TRPV1) ejerce un papel fundamental en la transmisión del estímulo doloroso a nivel periférico, pudiendo ser activado no sólo por la interacción con la capsaicina, sino también por otros tipos de estímulos nocivos como el calor o la acidosis [171]. Desde la identificación del primer canal TRP (potencial transitorio del receptor, por sus siglas en inglés) en la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster* [172] se ha encontrado que varios de estos canales desempeñan un papel importante en la fisiología sensorial de los organismos, detectando estímulos mecánicos, térmicos, químicos, cambios en el gradiente osmótico, etc. [173-174]. La delección del gen TRPV1 en ratones modifica la estimulación que produce la acidosis en las neuronas ganglionares.

Este gen, localizado en el cromosoma 17, está constituido por 43,97 kb, organizadas en 17 exones. Los dos polimorfismos del gen TRPV1 más frecuentemente estudiados hasta el momento son c.C945G / p.Met315Ile (rs222747) y el c.C17563G / p.Ile585Val (rs8065080). En ambos casos se produce un cambio en la secuencia aminoacídica de la proteína, si bien estos cambios no parecen alterar la estructura ni la actividad *in vitro* del receptor [175,176]

6. Sistema Endocannabinoide

- Gen CNR1

El receptor cannabinoide de tipo 1, comúnmente abreviado **CB1**, es un receptor localizado principalmente en el cerebro. Esta proteína está codificada por el gen CNR1 y tiene como ligandos endógenos los endocannabinoides, los fitocannabinoides y los cannabinoides sintéticos, como las quinolinas y el THC, que es útil para aliviar el dolor moderado pues posee un efecto analgésico además de ser neuroprotector [177]. Tiene numerosas implicaciones en la analgesia, la disminución de la ansiedad, incremento de la lipogénesis y del apetito, entre otros. [178,179].

Entre los polimorfismos descritos en este gen se encuentra el SNP c.A3475G (rs806368), situado en la región 3'UTR, cuya relación con el dolor aún no ha sido estudiada, y el SNP c.C1359T/ Thr453Thr (rs1049353), estudiado por su asociación con procesos como la depresión, la ansiedad o trastornos de obesidad, además de estar

relacionado con la resistencia a los tratamientos antidepresivos, planteándose la hipótesis de que pudiera estar relacionado con los niveles de dolor [180,181].

7. Factores Neurotróficos

- Gen BDNF

El Factor neurotrófico derivado del cerebro (también conocido como BDNF) es una proteína que en los humanos está codificada por el gen *BDNF* [182,183]. Pertenece a la familia de las neurotrofinas asociadas al factor de crecimiento nervioso y se encuentran en el cerebro y el tejido periférico. La neurotrofina BDNF está involucrada en la supervivencia neuronal y en la plasticidad sináptica del sistema nervioso central y periférico. En el dolor crónico los cambios plásticos observados dan cuenta de un fenómeno de hipersensibilidad mantenida en el tiempo conocido como sensibilización central. Es conocido que esta sensibilización central se acompaña de sobre-expresión de BDNF; sin embargo, no está claro el papel de esta neurotrofina en la generación y mantenimiento de los fenómenos de hiperalgesia.

El gen BDNF está localizado en el cromosoma 11, tiene 67,16 kb y está constituido por tan solo dos exones. En el segundo exón se encuentra el polimorfismo c.G196A/ p.Val66Met (rs6265), que ha sido estudiado en los trastornos del estado de ánimo y la esquizofrenia, así como en la acción terapéutica de algunos fármacos, como los antidepresivos y antipsicóticos [184-187] y actualmente se intenta describir si tiene una asociación relevante en los procesos de dolor neuropático. Se ha observado que la presencia del alelo Met en este polimorfismo está relacionado con una disminución en el tráfico intracelular y disminución de la secreción de BDNF, además de con alteraciones en la función y estructura del hipocampo. [188, 189]

8. Neurotransmisores

- Gen NOS3

El óxido nítrico (NO) es uno de los neurotransmisores más abundantes en los procesos de regulación del estímulo nociceptivo [190]. La estimulación de las neuronas nociceptivas aferentes produce la activación de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) y desencadena la producción de NO a nivel de la médula espinal [191]. La enzima encargada de sintetizar el NO es la óxido nítrico sintasa (NOS) de la que se han descrito tres isoformas distintas (nNOS, eNOS e iNOS). Algunos estudios animales han demostrado que el tratamiento con inhibidores selectivos de la NOS producen analgesia en modelos de dolor neuropático e inflamatorio [192-194].

En el gen NOS3 humano, que codifica la isoforma eNOS, se han identificado varios polimorfismos como el c.-786T>C (rs2070744) [195], localizado en la región

promotora del gen, produce una disminución del 50% en la transcripción de la enzima de modo que los individuos portadores del alelo -786C presentan una reducción en los niveles de expresión de la eNOS [196,197]. El polimorfismo c.G894T/Glu298Asp (rs1799983) se localiza en el exón 7. Estudios recientes muestran que la proteína eNOS que presenta el aminoácido Asp en la posición 298 sufre una metabolización más rápida que aquella que en su lugar presenta el aminoácido Glu [200]. Además, se ha sugerido que los cambios en la estructura primaria de la proteína podrían alterar la funcionalidad de la enzima. La eNOS necesita dimerizar consigo misma para ejercer su actividad catalítica, por lo tanto, estas variaciones genéticas que producen cambios en la proteína pueden alterar la formación de estos homodímeros y modificar la actividad de la enzima. [198-203]

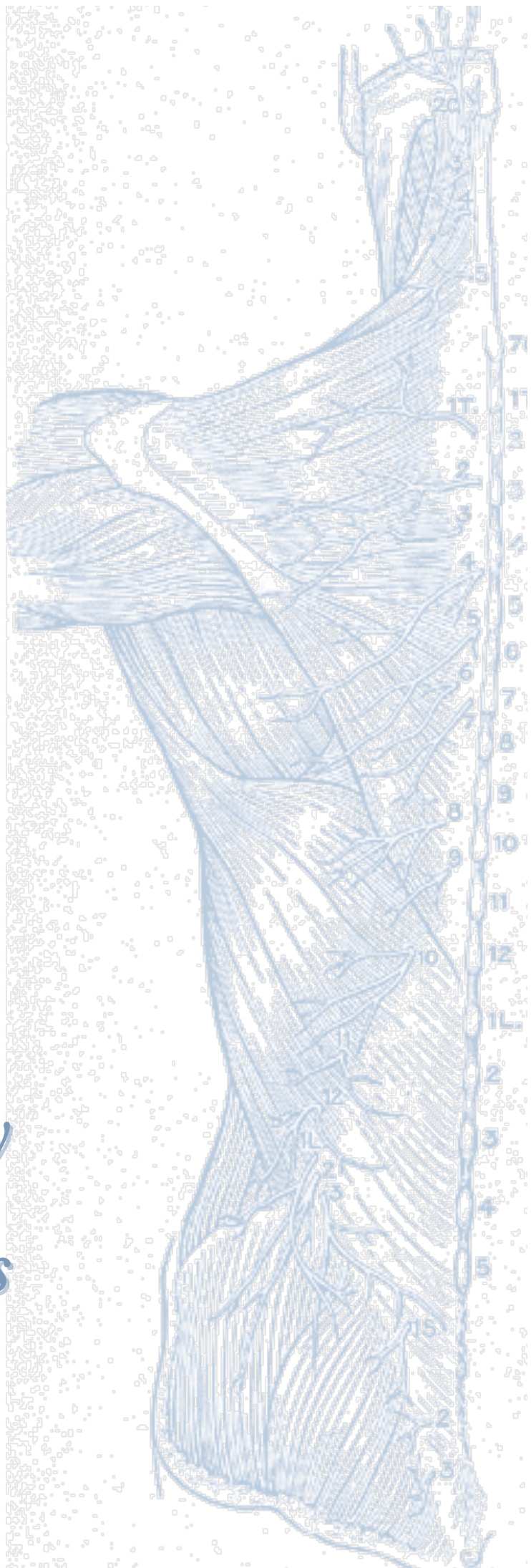
9. Sistema de Regulación endotelial

- Gen EDN1

El gen EDN1, codifica la proteína endotelina (ET1). Está localizado en el cromosoma 6 ocupa 90 kb y presenta 5 exones. La endotelina es un potente vasoconstrictor y estimulante del crecimiento del músculo liso. Es sintetizada por el endotelio vascular en respuesta a una serie de factores entre los que encontramos la angiotensina II, la insulina y las elevaciones severas de la presión, aunque también es sintetizada por células de músculo liso vascular, es proinflamatoria, profibrosis y tiene acción potencialmente mitógena. Es un importante factor en la regulación del tono vascular y participa en la remodelación vascular [204]. Esta proteína produce además reacciones nociceptivas independientes de su efecto vasoconstrictor y ha sido estudiada su implicación en el SDRC por su implicación en la hiperalgesia [207], debilidad muscular y trastornos del movimiento, y edema [205, 206]. La ET1 es sintetizada a partir de su precursor, la pre-proET1 mediante numerosos pasos proteolíticos. En el primer paso, es cortada por una peptidasa, formándose la pro-ET1, que sufre una nueva transformación hasta formar la proteína de 38 aminoácidos ET1 (proteína activa) o bien otros intermediarios de mayor tamaño.

Uno de los polimorfismos descritos c.G594T/p.Lys198Asn (rs5370), localizado en el extremo carboxílico de la proteína, que es eliminado en el proceso de transformación de preproET1 a ET1. Por lo tanto, este polimorfismo, puede afectar al procesamiento de la proteína madura, modificando los niveles de expresión de ET1 y la estabilidad del mRNA [208,209]. Algunos estudios sugieren que la presencia del alelo Asn está asociada con un incremento de la concentración plasmática de ET1 [208, 210], pero un estudio de expresión funcional *in vitro* mostró que la presencia del alelo Asn, no modificaba la concentración de ET1 ni de sus intermediarios [211].

Hipótesis y Objetivos



HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Existen un gran número de mediadores químicos y sustancias transmisoras implicadas en el dolor, tanto a nivel periférico como a nivel del sistema nervioso central. Los receptores y neurotransmisores excitatorios son claves en la generación de dolor y en su transmisión, mientras que la analgesia se produce tanto por activación de sistemas inhibitorios como por el bloqueo de los sistemas excitatorios. Por lo tanto, la transmisión del dolor es el resultado de un balance entre numerosos sistemas, excitatorios e inhibitorios, tanto a nivel periférico como central.

En el genoma humano existe una gran variabilidad, tal y como pone de manifiesto el elevado número de variaciones de un nucleótido (SNP) que se han descrito en los últimos años, y estas variaciones pueden estar directamente relacionadas con una mayor o menor susceptibilidad a sufrir dolor en pacientes con características similares.

En este trabajo nos planteamos analizar la posible asociación de las variaciones de genes que codifican proteínas que participan en la transmisión e integración de la información dolorosa tanto a nivel central como periférico, en pacientes diagnosticados de SDRC, con los niveles de dolor referidos por los mismos.

Para este fin nos hemos planteado los siguientes objetivos:

A) Objetivo principal:

Determinar, mediante estudios de asociación, si variantes en genes candidatos modifican la percepción del dolor en pacientes con SDRC.

B) Objetivos secundarios:

1.- Estudiar los niveles de percepción del dolor en pacientes con SDRC mediante las técnicas de evaluación EVA y QST.

2.- Estudiar polimorfismos de genes que codifican receptores implicados en la transmisión de la sensación dolorosa

a) Estudiar polimorfismos de genes que codifican proteínas implicadas en la nocicepción a nivel periférico

- Termorreceptores: Receptor del Vaniloide (TRPV1)

b) Estudiar polimorfismos de genes que codifican receptores implicados en la transmisión de la sensación dolorosa:

- Sistema opioide : Receptor opioide mu (OPRM1), delta (OPRD1) y kappa (OPRK)

- Sistema Serotoninérgico: Receptor de Serotonina (HTR2A)

- Receptor endocanabinoide (CNR1)

- Sistema Aminoacidérgico: (GABRA1 y GABRA6)
- c) Estudiar polimorfismos de genes que codifican factores de crecimiento neuronal:
 - Factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF)
- d) Estudiar polimorfismos de genes que codifican proteínas implicadas en la regulación endotelial.
 - Sistema del óxido nítrico: Sintasa Endotelial del Óxido Nítrico (NOS β) y Sintasa Neuronal del Óxido Nítrico (nNOS)
 - Endotelina (EDN1)

3.- Establecer relaciones entre las frecuencias encontradas en los estudios de variantes alélicas y los distintos subgrupos de intensidad de dolor, segregados en función de los valores obtenidos en la escala visual analógica (EVA)

4.- Establecer relaciones entre las frecuencias encontradas en los estudios de variantes alélicas y los distintos subgrupos de intensidad de dolor, segregados en función de los valores obtenidos mediante la realización del Quantitative Sensory Testing (QST)

5.- Establecer relaciones entre las frecuencias encontradas en los estudios de variantes alélicas entre los pacientes diagnosticados de SDRC y grupos controles (sin SDRC), sometidos a las mismas pruebas clínicas.



*Pacientes y
métodos*

1 PACIENTES

1.1. Selección de los pacientes

Los pacientes incluidos en el estudio fueron seleccionados a partir de los individuos que acudieron a las consultad de la Unidad del Dolor del Hospital Universitario de Salamanca. Todos ellos fueron debidamente informados de la naturaleza y objetivos del estudio y a todos ellos se les solicitó su autorización para la extracción de una muestra de sangre para realizar el estudio genético.

En este grupo se incluyeron 101 pacientes diagnosticados de Síndrome de dolor regional complejo, de los cuales 41 fueron hombres y 60 mujeres (Tabla 3). Del total de pacientes, 91 habían sido diagnosticados de SDRC Tipo I y tan solo 10 de SDRC Tipo II.

Tabla 3. Descripción de los pacientes seleccionados

		Número (%Total)	Rango de edades
Pacientes	Hombres	40 (40,6%)	22-80 años
	Mujeres	61 (59,4%)	20-86 años
	Total	101 (100%)	20-86 años

De los 101 pacientes incluidos en nuestro estudio conseguimos los datos de la puntuación del EVA en 93 de ellos. 32 pacientes diagnosticados de SDRC fueron sometidos a una prueba ambulatoria para la determinación del nivel de dolor neuropático mediante *Quantitive Sensory Testing*.

1.2. Selección de los controles

La selección de los controles sanos se realizó entre voluntarios del personal del Centro de Investigación del Cáncer y de la Facultad de Medicina de Salamanca. Todos ellos fueron debidamente informados de la naturaleza y objetivos del estudio y a todos ellos se les solicitó su autorización para la extracción de una muestra de sangre para realizar el estudio genético. Además, los controles fueron sometidos a la prueba de determinación del nivel del dolor neuropático mediante *Quantitive Sensory Testing*.

En este grupo, se incluyeron 45 sujetos, 25 mujeres y 20 hombres, con edades comprendidas entre los 20 y los 60 años (Tabla 4).

Tabla 4: Descripción de los controles seleccionados

	Número (%Total)	Rango de edades	
Controles	Hombres	20 (44,44%)	22-60 años
	Mujeres	25 (55,56%)	22-56 años
	Total	45 (100%)	22-60 años

1.3. Determinación de los niveles de dolor en función del EVA

Para la estimación inicial de la intensidad del dolor de cada uno de nuestros pacientes se utilizaron escalas de autoevaluación. Estas escalas son muy simples y fácilmente comprensibles y, aunque existen varios tipos, nosotros hemos empleado la denominada **Escala visual-analógica (EVA)**. Consiste en una raya horizontal de 10 cm en cuyos extremos se contraponen los términos *no dolor* (0) y *dolor máximo imaginable* (10) (Figura 5). El paciente marca en la raya horizontal el sitio que cree que se corresponde con su dolor y posteriormente se mide la distancia en milímetros desde el punto marcado hasta el que representa la ausencia de dolor y se asume como medida representativa del dolor padecido en ese momento.

1.4. Determinación de los niveles de dolor en función del QST (Quantitative Sensory Testing)

1. Realización de la prueba del QST

La Prueba de Exploración Cuantitativa Sensorial o Quantitative Sensory Testing (QST), consistente en la aplicación de diferentes pruebas que analizan todas las sensaciones somatosensoriales que están mediadas por las fibras aferentes primarias (C, A β y A δ), incluyendo el estudio de las regiones profundas, fue realizada de manera completa a 32 pacientes diagnosticados de SDRC y a los 45 controles.

El sistema permite cuantificar, a través de la determinación de la sensación térmica, vibratoria y táctil, la integridad del sistema sensorial de la persona explorada, permitiendo detectar la simulación y los procesos generalizados y zonales que cursan con incremento de la percepción del dolor.

La red Alemana de Investigación sobre el Dolor Neuropático (DFNS) ha desarrollado un estándar de QST consistente en una batería de trece parámetros de medición agrupados en siete categorías (Rolke et al.,2006). Las pruebas se pueden agrupar de la siguiente manera:

- Umbral de detección térmica para la percepción de las sensaciones de frío, calor tibio y paradójico.
- Umbral de dolor térmico para los estímulos fríos y calientes.
- Umbral de detección mecánica para el tacto y las vibraciones.
- Umbral de sensibilidad mecánica para el pinchazo y la presión contundente de estímulo/respuesta, funciones de sensibilidad al pinchazo y alodinia mecánica dinámica y dolor ante la suma de estímulos repetitivos.

Con el fin de no exceder las limitaciones de tiempo de la rutina clínica, el protocolo fue diseñado para obtener dos perfiles sensoriales completos dentro de una hora.

Los parámetros recogidos en este test, son sometidos a un tratamiento estadístico, con el fin de poder englobar a los pacientes en dos grupos diferenciados: Pacientes con dolor leve o moderado y pacientes con dolor elevado. Para poder realizar el análisis, se procede a la estandarización y posterior normalización de los trece parámetros, cada uno de los cuales se presenta mediante una transformación distinta:

2. Estandarización de los parámetros del QST:

- CDT (*Cold determination threshold*): Las tres medidas obtenidas durante la prueba se presentan como media aritmética más desviación estándar.
- WDT (*Warm determination threshold*): Del mismo modo, las tres medidas realizadas para la determinación del nivel detectable de calor, se presentan como media aritmética de las tres con su correspondiente desviación estándar.
- TSL (*Thermal Sensory limen*): Las variaciones en la temperatura para determinar el umbral de detección se presentan como la media aritmética de los tres valores de temperaturas altas, menos la media aritmética de los tres valores de temperatura baja.
- CPT (*Cold pain threshold*): Al igual que ocurre con la determinación de los umbrales de detección, la determinación del umbral del dolor para el frío se presenta como la media aritmética y desviación estándar de las tres medidas realizadas en el test.
- HPT (*Hot pain threshold*): Se presentan como la media aritmética seguida de la desviación estándar de las tres medidas realizadas para la determinación del umbral de dolor ante las temperaturas altas.
- PHS (*Paradoxical Heat Sensations*): Las sensaciones paradójicas que pudieran sufrir los pacientes mientras son sometidos al TSL, se anotan directamente, y corresponden en la mayoría de los casos a valores comprendidos entre 0 y 3, siendo “0” la ausencia de PHS y “3” el valor máximo de PHS que remitió un paciente durante la exploración.
- MDT (*Mechanical detection threshold*): Los valores obtenidos durante la exploración se presentan como la media geométrica de los valores máximos que el

paciente no percibe durante la exploración, y la media geométrica, del mínimo que el paciente percibe.

- MPT (Mechanical Pain threshold): Del mismo modo, estos valores se presentan cómo la media geométrica, de los parámetros que se obtienen durante la exploración, englobando por una parte, los valores mínimos que el paciente percibe cómo dolorosos y por otra parte, los valores máximos que el paciente percibe como inocuos.

- MPS (Mechanical Pain Sensitivity): Esta prueba, englobada dentro de la determinación de estímulo respuesta, presenta sus valores cómo la media geométrica de los datos que remite el paciente, valorando entre 0 y 100 el dolor que perciben al ser estimulados con punzones.

- ALL (Alodinia): Esta prueba realizada simultáneamente a la MPS, se presenta como la media geométrica de los valores (del mismo modo comprendidos entre 0 y 100), que los pacientes transmiten al ser estimulados con objetos inicialmente inocuos (algodón, brocha y bastoncillo).

- WUR (Wind-up ratio): Se presenta como el ratio obtenido al realizar la media geométrica de los valores obtenidos cuándo el paciente se somete a diez repeticiones de un pinchazo de igual intensidad, dividido entre la media geométrica de lo que el paciente remite cuándo ese pinchazo se realiza una única vez.

- VDT (Vibration Detection Threshold): Se presenta cómo la media de las tres repeticiones en las que se anota el valor mínimo en el cual el paciente nota la vibración.

- PPT (Pression Pain Threshold): Se realiza una media aritmética de los tres valores obtenidos para la determinación del umbral del dolor del paciente al ser sometido a una presión mecánica.

Estos valores aparecen reflejados en el anexo 2.

3. Normalización de los parámetros del QST con el grupo control

Para poder establecer relaciones aceptables, los parámetros obtenidos en las distintas pruebas realizadas a los pacientes durante el QST fueron normalizados con los mismos parámetros obtenidos en controles sanos. Para ello, el primer paso fue la comprobación de la normalidad en cada una de las variables mediante el test estadístico de Kolmogorov-Smirnov en cada uno de los grupos (pacientes y controles). Las variables estudiadas en este test, siguieron una distribución normal tanto en pacientes cómo en controles, salvo en las variables VDT, MDT y WUR. Por ello, estas variables fueron previamente transformadas, mediante transformación logarítmica, en normales.

La normalización de cada uno de los parámetros en cada uno de los pacientes se llevó a cabo utilizando cómo valores de referencia los obtenidos en el grupo de controles utilizando la siguiente fórmula:

$$Z \text{ paciente} = (\text{Valor paciente} - \bar{X} \text{ Controles}) / \text{SD Controles}$$

Las puntuaciones finales de los pacientes para cada uno de los parámetros fueron los resultantes de restar al valor Z del lado sano el valor Z del lado enfermo.

4. Codificación de los parámetros obtenidos:

Con el fin de poder establecer posteriormente relaciones entre los parámetros del QST y las distintas frecuencias obtenidas en los estudios genéticos, los datos obtenidos en el punto 3 fueron “recodificados” en función de los intervalos de confianza utilizados en la normalización. De este modo, se estableció como límite $0 \pm 1,96$, intervalo de confianza de los controles. Así, todos aquellos valores que se encontraron dentro del intervalo, fueron considerados como normales, y todos los que excedieron estos límites fueron considerados patológicos, bien por pérdida de función (por debajo del límite) o bien por ganancia de función (por encima del límite).

5. Análisis estadístico de los parámetros del QST:

Los resultados obtenidos en las pruebas realizadas tanto a pacientes como a controles fueron analizadas siguiendo las indicaciones del German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS) [126].

Para realizar la comparación de los parámetros entre el grupo control y el grupo de pacientes, así como para las comparaciones realizadas en función del sexo o del rango de edad se realizó un análisis de ANOVA entre los diferentes grupos objeto de estudio.

Para estudiar las asociaciones entre los parámetros del QST y la distribución de variables alélicas, los valores obtenidos tras la normalización fueron recodificados y se realizó una correlación mediante X^2 y test de Pearson mediante el programa de análisis estadístico SPSS.

2 ESTUDIO GENÉTICO

2.1. Obtención del DNA a partir de sangre periférica

Se obtuvieron 10mL de sangre periférica por venopunción. Las células nucleadas de la sangre se aislaron mediante centrifugación repetida y lisis eritrocitaria con solución hipotónica (centrifugación de la sangre total en 50mL de ddH₂O durante 30 minutos, 1500 rpm, a 4°C). Tras la recuperación de la interfase y lisis de los glóbulos rojos con agua destilada, se lavaron las células mononucleadas en tampón Fornace (0.25M Sacarosa; 50mM Tris-HCl pH: 7.5; 25mM KCl; 5mM MgCl₂) y se precipitaron mediante centrifugación a 580 g durante 20 minutos. El botón de células nucleadas de la sangre se resuspendió en tampón Fornace a una concentración estimada de 5x10⁶ células/mL, tras lo cual se añadió EDTA (ácido etilendiamino-tetraacético, concentración final 10 mM), SDS (Dodecil sulfato sódico, concentración final 1%) y Proteinasa K (Boehringer Mannheim, concentración final 50 µg/mL). La mezcla se incubó a 55 °C durante 8-16 horas⁵⁵. Tras la incubación, se procedió a purificar el ADN con fenol y cloroformo.

La concentración y el grado de contaminación proteica del ADN así obtenido, se calculó tras medir su absorbancia a 260 y 280 nm, respectivamente, en un espectrofotómetro (GeneQuant, Pharmacia) por medio de la siguiente fórmula:

$$\mu\text{g de DNA/mL} = (\text{D.O.260}) \times (\text{factor de dilución}) \times (50)$$

Nota: 50 es un factor de corrección introducido ya que una unidad de densidad óptica con una luz incidente de 260 nm es el valor de absorbancia que tienen 50 µg de ADN/mL.

El cociente D.O.260/D.O.280 se utiliza para determinar el grado de contaminación proteica, considerando como valores adecuados un cociente entre 1.65 y 2.0. Valores inferiores a los señalados indican contaminación por proteínas o por solventes orgánicos, realizándose en estos casos una nueva purificación del ADN. Valores superiores parecen indicar un exceso de ARN, el cual se eliminó tratando la solución de ADN con RNAsa y purificando nuevamente según el método antes descrito.

La muestra de ADN con una concentración aproximada entre 1,000 y 1,500 µg/mL, se almacenó en tubos Eppendorf® a -20°C, con el fin de evitar tanto la degradación progresiva del ADN como su posible contaminación por microorganismos.

2.2. Discriminación alélica mediante sondas TaqMan

En la PCR con sondas Taqman, los procesos de amplificación y detección se producen de manera simultánea en el mismo vial cerrado, sin necesidad de ninguna acción posterior. Además, mediante detección por fluorescencia se puede medir durante la amplificación la cantidad de ADN sintetizado en cada momento, ya que la emisión de

fluorescencia producida en la reacción es proporcional a la cantidad de ADN formado. Esto permite conocer y registrar en todo momento la cinética de la reacción de amplificación⁵⁶. Los termocicladores para llevar a cabo la PCR con sondas Taqman incorporan un lector de fluorescencia y están diseñados para poder medir, en cualquier momento, la fluorescencia emitida en cada uno de los viales donde se realice la amplificación. Los sistemas de detección por fluorescencia empleados en la PCR con sondas Taqman pueden ser de dos tipos: agentes intercalantes y sondas específicas marcadas con fluorocromos.

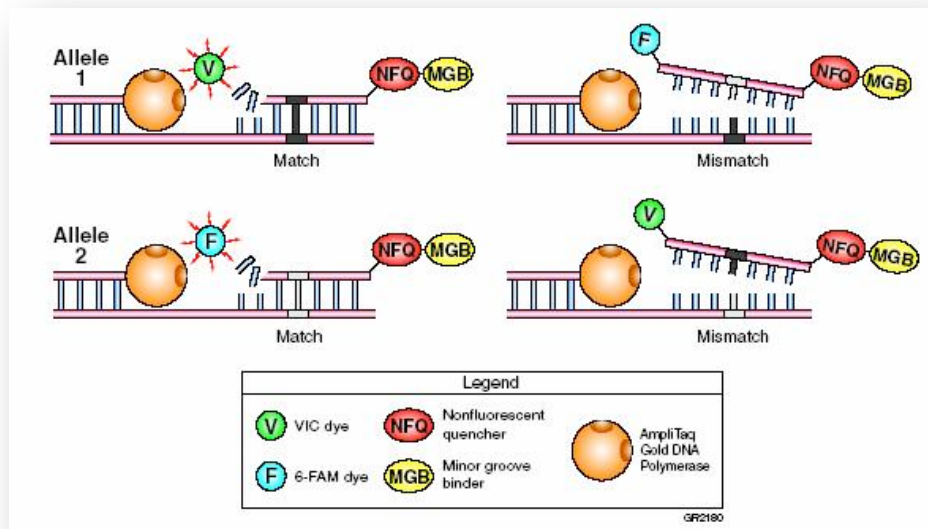
Para la discriminación alélica hemos empleado sondas específicas marcadas con fluorocromos. Estas sondas de hibridación específica son oligonucleótidos marcados con un fluorocromo donador en el extremo 5' que emite fluorescencia al ser excitado y un aceptor en el extremo 3' que absorbe la fluorescencia liberada por el donador. Para que esto ocurra, las moléculas donadora y aceptora deben estar espacialmente próximas. Además, el espectro de emisión de la primera se ha de solapar con el espectro de absorción de la segunda. En la Tabla 5 se relacionan los fluorocromos más empleados y sus espectros de excitación y emisión. En todos nuestros ensayos de discriminación alélica mediante PCR con sondas Taqman los fluorocromos empleados fueron VIC y FAM.

Tabla 5. Principales moléculas fluorescentes empleadas como marcadores en la PCR con sondas Taqman.

Fluorocromo	Máx λ_{abs} (nm)	Máx λ_{em} (nm)
Cascade blue (varios)	374-403	422-430
YOYO-1	491	509
Bodipy	503	512
Fluoresceína (FITC)	494	520
SYBR Green I	497	520
TOTO-1	513	532
FAM	495	535
Luciferina	430	540
VIC	538	554
JOE	525	555

Mientras la sonda está intacta, la fluorescencia emitida por el donador es absorbida por el aceptor. Sin embargo, durante la amplificación del ADN diana, la sonda se hibrida con su cadena complementaria. Al desplazarse a lo largo de la cadena, en su acción de síntesis, la ADN polimerasa de *Thermus aquaticus*, que tiene actividad 5' exonucleasa, hidroliza el extremo libre 5' de la sonda, produciéndose la liberación del fluorocromo donador. Como donador y aceptor están, ahora, espacialmente alejados, la fluorescencia emitida por el primero es captada por el lector. (Figura 14)

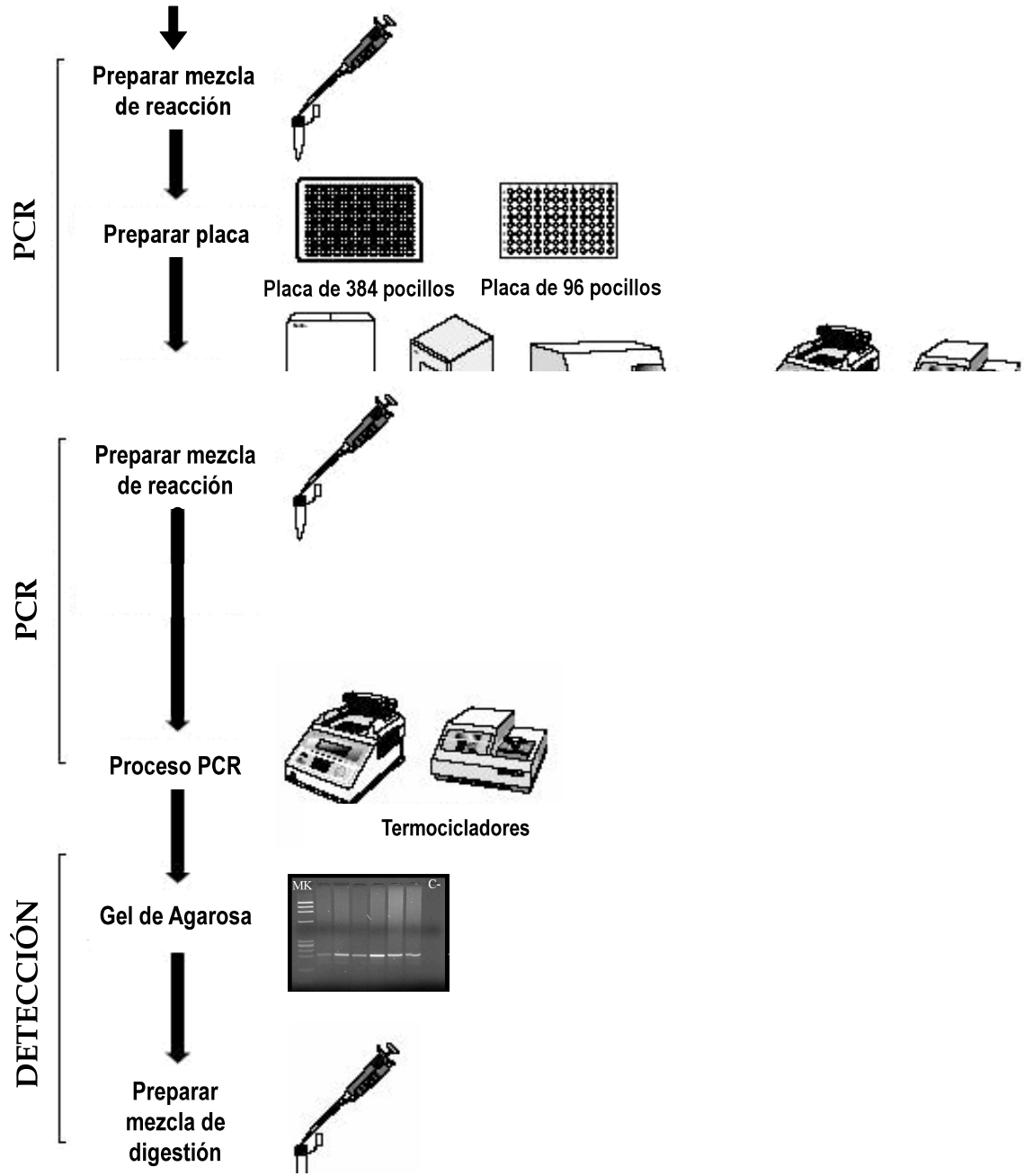
Figura 14. Mecanismo de la PCR con sondas Taqman.



El incremento de ADN en cada ciclo se corresponde con un aumento de hibridación de las sondas, lo que conlleva un aumento en la misma proporción de fluorescencia emitida. El empleo de estas sondas garantiza la especificidad de la detección y permite identificar polimorfismos o mutaciones puntuales.

Nuestro estudio se realizó en un termociclador de Applied Biosystems que dispone de varios canales de lectura y permite detectar la emisión de distintos fluorocromos a la vez. De esa manera, se pueden usar varias sondas marcadas con distintos fluorocromos, para identificar los diferentes alelos descritos en cada uno de los genes estudiados. El proceso de la técnica se observa en el Esquema 1.

EXTRACCIÓN DE ADN



Esquema 1: Discriminación alélica mediante sondas Taqman

Mediante esta técnica, se estudiaron los polimorfismos:

OPRM: c.A118G/p.Asn40Asp

OPRD: c.T80G/p.Phe27Cys y T912C/Gly307Gly

OPRK: c.C36T/p.Pro12Pro y c.T843C/p.Ala281Ala

CNR1: c.1359T/p.Thr453Thr y c.A3475G

DRD2: c.C957T/p.Pro319Pro

GABRA1: IVS11+15A>G

GABRA6: g. 5920157G>C

EDN1: c.G594T/Lys198Asn

TRPV1: c.G945C/p.Met315Ile y c.A1753G/p.Ile585Val

NOS: c.G894T/p.Glu298Asp

BDNF: c.G196A/p.Val66Met

1. ESTUDIO DEL GEN DEL RECEPTOR OPIOIDE MU

Se estudió mediante PCR con sondas Taqman el polimorfismo A118G situado en la región promotora del gen OPRM1 y se emplearon las condiciones que aparecen en la tabla 6

Tabla 6. Condiciones empleadas en el estudio del polimorfismo A118G del gen OPRM1.

Condiciones del ensayo para el estudio del polimorfismo c.A118G del gen OPRM (rs1799971)	
Referencia Applied BioSystem: C_8950074_1	
Cambio DNA: c.A118G	Cambio Proteína: p.Asn40Asp
Sondas Utilizadas:	
VIC: ACATGGTTACCTTGGCAATCTTGACCGTGCTCTTGATGCAGCTTTCTGCGG	
FAM: ACATGGTTACCTTGGCAATCTTGACTGTGCTCTTGATGCAGCTTTCTGCGG	
Programa utilizado	
1 ciclo: 50°C 3 minutos	
30 ciclos: 95°C 30 segundos	
60°C 30 segundos	
72°C 1 minuto	

Las gráficas de puntos resultantes permiten la discriminación alélicas en cada uno de los pacientes para el polimorfismo estudiado (Figura 15).

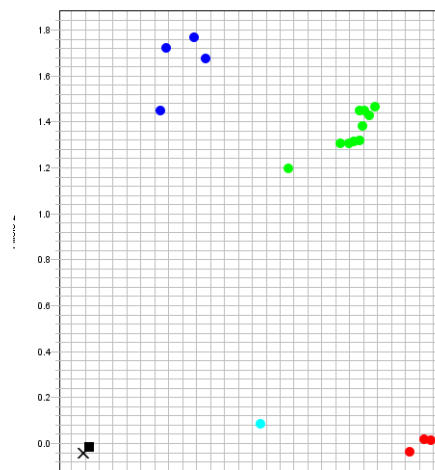


Figura 15. Resultados del genotipado con sondas TaqMan de pacientes para el polimorfismo c.A118G. del gen OPRM. Los puntos azules equivalen a los pacientes con el genotipo homocigoto normal AA, los verdes, heterocigotos AG y los rojos homocigotos mutados GG

2. ESTUDIO DEL GEN DEL RECEPTOR OPIOIDE DELTA

Se estudió mediante PCR con sondas Taqman el polimorfismo c.T921C del gen OPRD1 para lo que se emplearon las condiciones descritas en la tabla 7.

Tabla 7. Condiciones empleadas en el estudio del polimorfismo T921C del gen OPRD1.

Condiciones del ensayo para el estudio del polimorfismo c.T921C del gen OPRD1 (rs2234918)	
Referencia Applied BioSystem: 2962149	
Cambio DNA: c.T912C	Cambio Proteína: p.Gly307Gly
Sondas Utilizadas:	
VIC: CGCTGCACCTGTGCATCGCGCTGGG C TACGCCAATAGCAGCCTCAACCCCG	
FAM: CGCTGCACCTGTGCATCGCGCTGGG T TACGCCAATAGCAGCCTCAACCCCG	
Programa utilizado	
1 ciclo: 50°C 3 minutos	
30 ciclos: 95°C 30 segundos	
60°C 30 segundos	
72°C 1 minuto	

Las gráficas de puntos resultantes permiten la discriminación alélicas en cada uno de los pacientes para el polimorfismo estudiado (Figura 16).

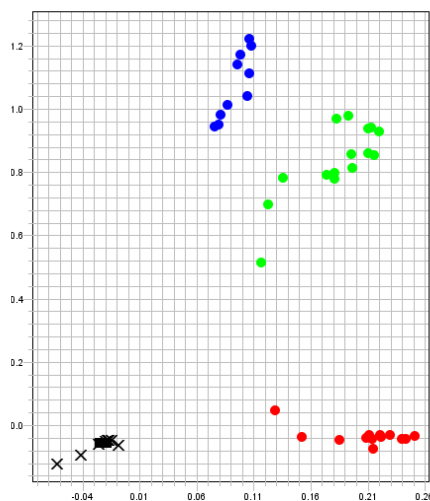


Figura 16. Resultados del genotipado con sondas TaqMan de pacientes para el polimorfismo c.T921C del gen OPRD. Los puntos azules equivalen a los pacientes con el genotipo homocigoto normal TT, los verdes, heterocigotos TC y los rojos homocigotos mutados CC.

Se estudió mediante PCR con sondas Taqman el polimorfismo c.T80G del gen OPRD1 y se emplearon las condiciones que se presentan en la Tabla 8.

Tabla 8. Condiciones empleadas en el estudio del polimorfismo c.T80G del gen OPRD1.

Condiciones del ensayo para el estudio del polimorfismo c.T80G del gen OPRD1 (rs678849)	
<u>Referencia Applied BioSystem: C_11264519</u>	
<u>Cambio DNA: c.T80G</u>	<u>Cambio Proteína: Cys27Phe</u>
<u>Sondas Utilizadas:</u>	
VIC: GTCCTTCTTACCATAGTGTCAAAAAGCACCTGCTAGGTGCTGAGCTTGGCTG	
FAM: GTCCTTCTTACCATAGTGTCAAAAAGTACCTGCTAGGTGCTGAGCTTGGCTG	
<u>Programa utilizado</u>	
1 ciclo: 50°C 3 minutos	
30 ciclos: 95°C 30 segundos	
60°C 30 segundos	
72°C 1 minuto	

Las gráficas de puntos resultantes permiten la discriminación alélicas en cada uno de los pacientes para el polimorfismo estudiado (Figura 17).

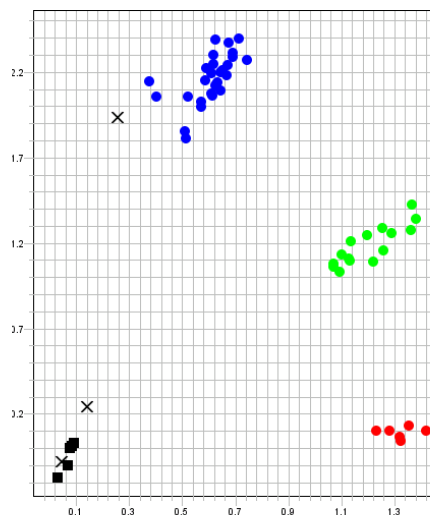


Figura 17. Resultados del genotipado con sondas TaqMan de pacientes para el polimorfismo c.T80G del gen OPRD1. Los puntos azules equivalen a los pacientes con el genotipo homocigoto normal TT los verdes, heterocigotos TG y los rojos homocigotos mutados GG

3. ESTUDIO DEL GEN DEL RECEPTOR OPIOIDE KAPPA

Se estudió mediante PCR con sondas Taqman el polimorfismo c.T843C del gen OPRK de acuerdo con las condiciones que se presentan en la tabla 9.

Tabla 9. Condiciones empleadas en el estudio del polimorfismo c.T843C del gen OPRK.

Condiciones del ensayo para el estudio del polimorfismo c.T843C del gen OPRK (rs702764)	
Referencia Applied BioSystem: C_7480505	
Cambio DNA: c.T843C	Cambio Proteína: Ala281Ala
Sondas Utilizadas:	
VIC: TGGGAGTCCAGCAGACGACGAAGACCGCCACCACCAGGACCAGTCTGG	
FAM: TGGGAGTCCAGCAGACGACGAAGACTGCCACCACCAGGACCAGTCTGG	
Programa utilizado	
1 ciclo: 50°C 3 minutos	
30 ciclos: 95°C 30 segundos	
60°C 30 segundos	
72°C 1 minuto	

Las gráficas de puntos resultantes permiten la discriminación alélicas en cada uno de los pacientes para el polimorfismo estudiado (Figura 18).

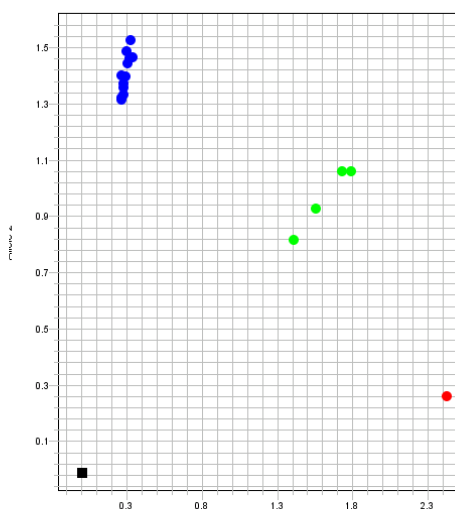


Figura 18. Resultados del genotipado con sondas TaqMan de pacientes para el polimorfismo c.T843C. del gen OPRK Los puntos azules equivalen a los pacientes con el genotipo homocigoto normal TT, los verdes, heterocigotos TC y los rojos homocigotos mutados CC.

El estudio del polimorfismo c.G36T del gen OPRK se realizó mediante PCR con sondas Taqman empleando las condiciones presentadas en la Tabla 10.

Tabla 10. Condiciones empleadas en el estudio del polimorfismo c.G36T del gen OPRK

Condiciones del ensayo para el estudio del polimorfismo c.G36T del gen OPRK (rs1051660)	
<u>Referencia Applied BioSystem:</u> C_7480519	
Cambio DNA: c.G36T	Cambio Proteína: p.Pro12Pro
Sondas Utilizadas:	
VIC: AGGCGCTCGGGGCGCAGGTAGGGCCAGGCTCCCCGCGGAAGATCTGGATCG	
FAM: AGGCGCTCGGGGCGCAGGTAGGGCCCGGCTCCCCGCGGAAGATCTGGATCG	
Programa utilizado	
1 ciclo: 50°C 3 minutos	
30 ciclos: 95°C 30 segundos	
60°C 30 segundos	
72°C 1 minuto	

Las gráficas de puntos resultantes permiten la discriminación alélicas en cada uno de los pacientes para el polimorfismo estudiado (Figura 19).

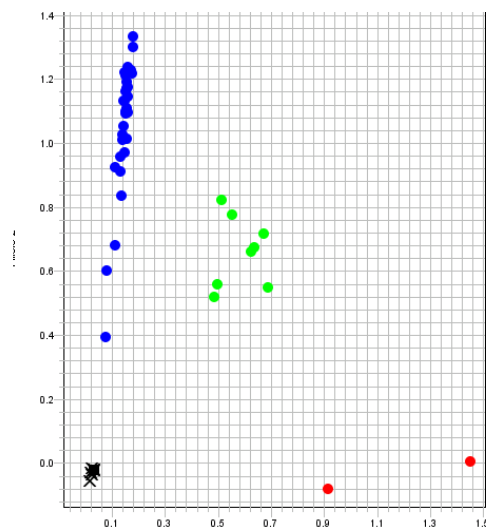


Figura 19. Resultados del genotipado con sondas TaqMan de pacientes para el polimorfismo c.C36T del gen OPRK. Los puntos azules equivalen a los pacientes con el genotipo homocigoto normal GG, los verdes, heterocigotos GT y los rojos homocigotos mutados TT.

4. ESTUDIO DEL GEN CNR1

El estudio del polimorfismo c.C1359T del gen CNR1 se realizó mediante PCR con sondas Taqman empleando las condiciones descritas en la Tabla 11.

Tabla 11. Condiciones empleadas en el estudio del polimorfismo C1359T del gen CNR1

Condiciones del ensayo para el estudio del polimorfismo c.C1359T del gen CNR1 (rs1049353)	
Referencia Applied BioSystem: C_1652590	
<u>Cambio DNA:</u> c.C1359T	<u>Cambio Proteína:</u> p.Thr453Thr
<u>Sondas Utilizadas:</u>	
VIC: ACATGGTTACCTTGGCAATCTTGACCGTGCTCTTGATGCAGCTTTCTGCGG	
FAM: ACATGGTTACCTTGGCAATCTTGACTGTGCTCTTGATGCAGCTTTCTGCGG	
<u>Programa utilizado</u>	
1 ciclo: 50°C 3 minutos	
30 ciclos: 95°C 30 segundos	
60°C 30 segundos	
72°C 1 minuto	

Las gráficas de puntos resultantes permiten la discriminación alélicas en cada uno de los pacientes para el polimorfismo estudiado (Figura 20).

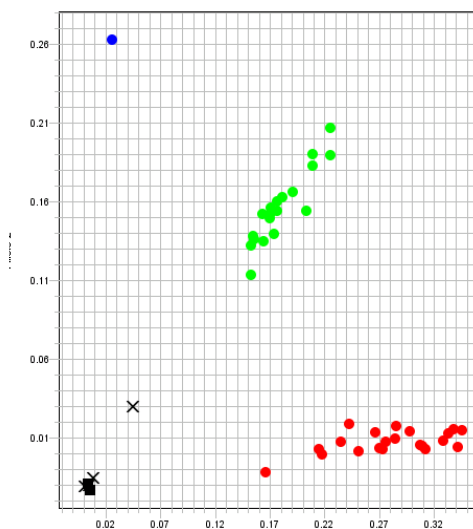


Figura 20. Resultados del genotipado con sondas TaqMan de pacientes para el polimorfismo c.C1359T del gen CNR1. Los puntos rojos equivalen a los pacientes con el genotipo homocigoto normal CC, los verdes, heterocigotos CT y los azules homocigotos mutados TT.

Se estudió mediante PCR con sondas Taqman el polimorfismo c.A3475G del gen CNR1 empleando las condiciones descritas en la tabla 12.

Tabla 12. Condiciones empleadas en el estudio del polimorfismo c.A3475G del gen CNR1.

Condiciones del ensayo para el estudio del polimorfismo c.A3475G del gen CNR1 (rs806368)	
<u>Referencia Applied BioSystem:</u> C_8943804	
Cambio DNA: c.A3475G	
Sondas Utilizadas:	
VIC: ACGGCAATGTAAAGAAACTCTCCCA C CCGAAAATTACTGATTTGTAGGCCA	
FAM: ACGGCAATGTAAAGAAACTCTCCCA T CCGAAAATTACTGATTTGTAGGCCA	
Programa utilizado	
1 ciclo: 50°C 3 minutos	
30 ciclos: 95°C 30 segundos	
60°C 30 segundos	
72°C 1 minuto	

Las gráficas de puntos resultantes permiten la discriminación alélicas en cada uno de los pacientes para el polimorfismo estudiado (Figura 21).

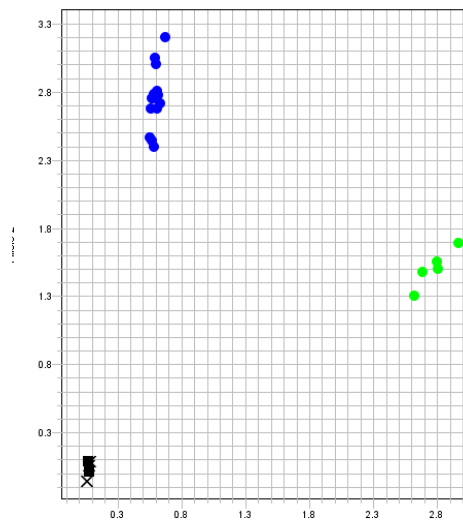


Figura 21. Resultados del genotipado con sondas TaqMan de pacientes para el polimorfismo c.A3475GT del gen CNR1. Los puntos azules equivalen a los pacientes con el genotipo homocigoto normal AA, los verdes, heterocigotos AG y los rojos (que no se observan en esta gráfica), homocigotos mutados GG.

5. ESTUDIO DEL GEN DRD2

Se estudió mediante PCR con sondas Taqman el polimorfismo c.T957C situado en el gen DRD2 y se emplearon las condiciones descritas en la Tabla 13.

Tabla 13. Condiciones empleadas en el estudio del polimorfismo c.T957C del gen DRD2

Condiciones del ensayo para el estudio del polimorfismo c.T957C del gen DRD2 (rs6277)	
Referencia Applied BioSystem: C_11339240	
Cambio DNA: c.T957C	Cambio Proteína: p.Pro319Pro
Sondas Utilizadas:	
VIC: TCTTCTCTGGTTTGGCGGGGCTGTCAGGAGTGCTGTGGAGACCATGGTGGG	
FAM: TCTTCTCTGGTTTGGCGGGGCTGTCGGGAGTGCTGTGGAGACCATGGTGGG	
Programa utilizado	
1 ciclo: 50°C 3 minutos	
30 ciclos: 95°C 30 segundos	
60°C 30 segundos	
72°C 1 minuto	

Las gráficas de puntos resultantes permiten la discriminación alélicas en cada uno de los pacientes para el polimorfismo estudiado (Figura 22).

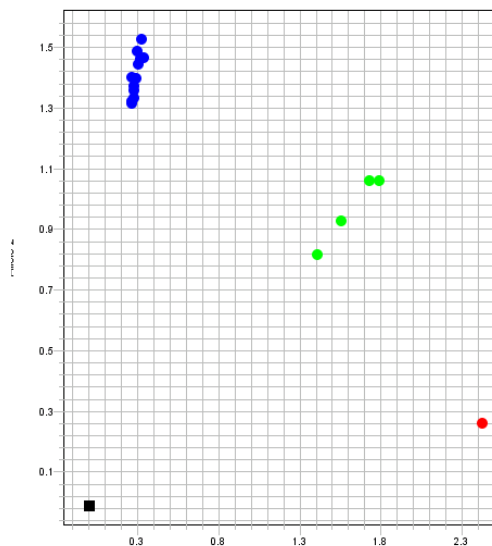


Figura 22. Resultados del genotipado con sondas TaqMan de pacientes para el polimorfismo c.C957T del gen DRD2. Los puntos azules equivalen a los pacientes con el genotipo homocigoto normal TT, los verdes, heterocigotos TC y los rojos homocigotos mutados CC.

6. ESTUDIO DEL GEN GABRA1

Se estudió mediante PCR con sondas Taqman el polimorfismo intrónico 1059 +15 G>A situado en el gen GABRA1 y se emplearon las condiciones descritas en la Tabla 14.

Tabla 14. Condiciones empleadas en el estudio del polimorfismo 1059+15G>A del gen GABRA1.

Condiciones del ensayo para el estudio del polimorfismo 1059+15G>A del gen GABRA1 (rs2279020)
Referencia Applied BioSystem: C_15966883
Cambio DNA: 1059+15G>A
Sondas Utilizadas:
VIC: TTCCAGAAAAGGTAAATGCTTTAATAAGTCACTGTAGTACATCAATATTATG FAM: TTCCAGAAAAGGTAAATGCTTTAATGGTCACTGTAGTACATCAATATTATG
Programa utilizado
1 ciclo: 50°C 3 minutos 30 ciclos: 95°C 30 segundos 60°C 30 segundos 72°C 1 minuto

Las gráficas de puntos resultantes permiten la discriminación alélicas en cada uno de los pacientes para el polimorfismo estudiado (Figura 23).

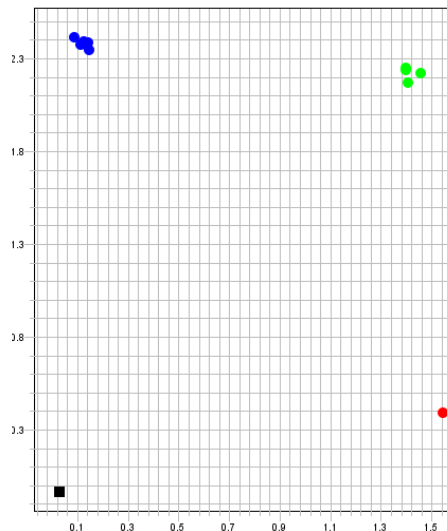


Figura 23. Resultados del genotipado con sondas TaqMan de pacientes para el polimorfismo IVS11+15A>G del gen GABRA1. Los puntos azules equivalen a los pacientes con el genotipo homocigoto normal AA, los verdes, heterocigotos AG y los rojos homocigotos mutados GG.

7. ESTUDIO DEL GEN GABRA 6

Se estudió mediante PCR con sondas Taqman el polimorfismo g.5920157G>C del gen GABRA6 empleando las condiciones descritas en la Tabla 15.

Tabla 15. Condiciones empleadas en el estudio del polimorfismo g .5920157G>C del gen GABRA6.

Condiciones del ensayo para el estudio del polimorfismo g .5920157G>C del gen GABRA6 (rs2197414)
<u>Referencia Applied BioSystem:</u> C_1703387
<u>Cambio DNA:</u> g .5920157G>C
<u>Sondas Utilizadas:</u>
VIC: CTCTGATGACACAAATCAGAGATGAATGGTAAACATTTTCGATAGGAAAAAA
FAM: CTCTGATGACACAAATCAGAGATGAGTGGTAAACATTTTCGATAGGAAAAAA
Programa utilizado
1 ciclo: 50°C 3 minutos
30 ciclos: 95°C 30 segundos
60°C 30 segundos
72°C 1 minuto

Las gráficas de puntos resultantes permiten la discriminación alélicas en cada uno de los pacientes para el polimorfismo estudiado (Figura 24).

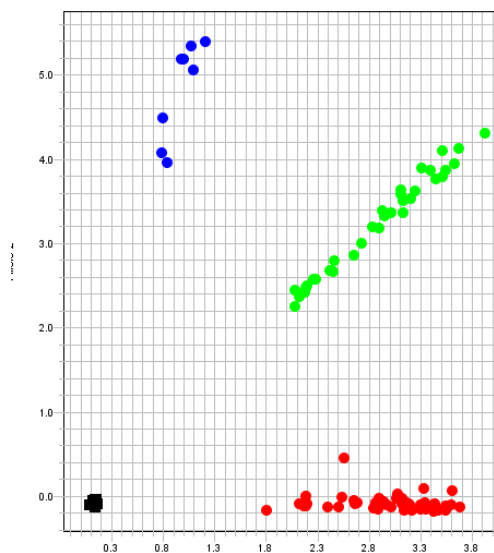


Figura 24. Resultados del genotipado con sondas TaqMan de pacientes para el polimorfismo g.5920157G>C del gen GABRA6 . Los puntos rojos equivalen a los pacientes con el genotipo homocigoto normal GG, los verdes, heterocigotos GA y los azules homocigotos mutados AA.

8. ESTUDIO DEL GEN BDNF

Se estudió mediante PCR con sondas Taqman el polimorfismo c.G196A del gen BDNF y se emplearon las condiciones descritas en la Tabla 16.

Tabla 16. Condiciones empleadas en el estudio del polimorfismo G196A del gen BDNF.

Condiciones del ensayo para el estudio del polimorfismo c.G196A del gen BDNF (rs6265)	
Referencia Applied BioSystem: C_11592758	
<u>Cambio DNA:</u> c.G196A	<u>Cambio Proteína:</u> p.Val66Met
<u>Sondas Utilizadas:</u>	
VIC: TCCTCATCCAACAGCTCTTCTATCACGTGTTTCGAAAGTGTGTCAGCCAATGAT	
FAM: TCCTCATCCAACAGCTCTTCTATCATGTGTTTCGAAAGTGTGTCAGCCAATGAT	
<u>Programa utilizado</u>	
1 ciclo: 50°C 3 minutos	
30 ciclos: 95°C 30 segundos	
60°C 30 segundos	
72°C 1 minuto	

Las gráficas de puntos resultantes permiten la discriminación alélicas en cada uno de los pacientes para el polimorfismo estudiado (Figura 25).

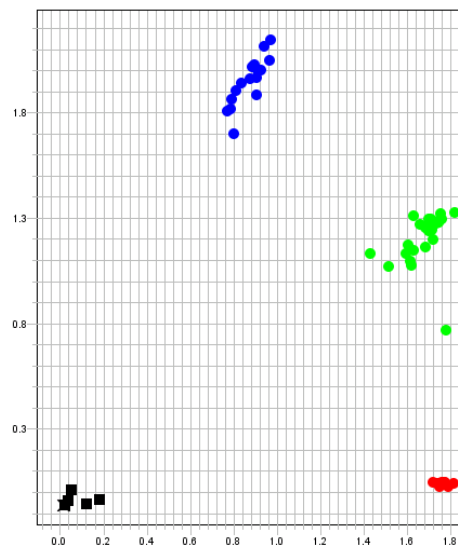


Figura 25. Resultados del genotipado con sondas TaqMan de pacientes para el polimorfismo c.G196A del gen BDNF. Los puntos azules equivalen a los pacientes con el genotipo homocigoto normal GG los verdes, heterocigotos GA y los rojos homocigotos mutados AA.

9. ESTUDIO DEL GEN EDN1

Se estudió mediante PCR con sondas Taqman el polimorfismo cG594T del gen EDN1 y se emplearon las condiciones descritas en la Tabla 17

Tabla 17. Condiciones empleadas en el estudio del polimorfismo G594T del gen EDN1.

Condiciones del ensayo para el estudio del polimorfismo c.G594T del gen EDN1 (rs5370)	
Referencia Applied BioSystem: C_548577	
<u>Cambio DNA:</u> c.G594T	<u>Cambio Proteína:</u> p.Lys197Asn
<u>Sondas Utilizadas:</u>	
VIC:TTCATGATCCCAAGCTGAAAAGGCAA G CCCTCCAGAGAGCGTTATGTGACCC	
FAM:TTCATGATCCCAAGCTGAAAAGGCAA T CCCTCCAGAGAGCGTTATGTGACCC	
<u>Programa utilizado</u>	
1 ciclo: 50°C 3 minutos	
30 ciclos: 95°C 30 segundos	
60°C 30 segundos	
72°C 1 minuto	

Las gráficas de puntos resultantes permiten la discriminación alélicas en cada uno de los pacientes para el polimorfismo estudiado (Figura 26).

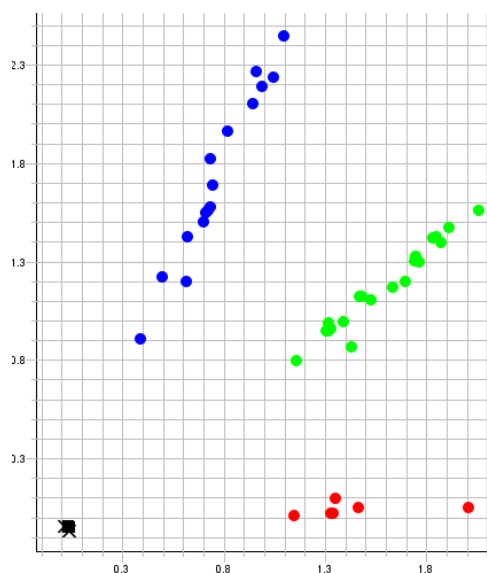


Figura 26. Resultados del genotipado con sondas TaqMan de pacientes para el polimorfismo c.G196A del gen EDN1. Los puntos azules equivalen a los pacientes con el genotipo homocigoto normal GG, los verdes, heterocigotos GT y los rojos homocigotos mutados TT.

10. ESTUDIO DEL GEN TRPV

Se estudió mediante PCR con sondas Taqman el polimorfismo c.C945G (p.Met315Ile) del gen TRPV1 empleando las condiciones descritas en la Tabla 18.

Tabla 18. Condiciones empleadas en el estudio del polimorfismo C945G del gen TRPV1.

Condiciones del ensayo para el estudio del polimorfismo c.C945G del gen TRPV1 (rs222747)	
<u>Referencia Applied BioSystem: C_1093688</u>	
<u>Cambio DNA: c.C945G</u>	<u>Cambio Proteína: p.Met315Ile</u>
<u>Sondas Utilizadas:</u>	
VIC: GCGTCGGGTGCAGTTTGGCCCCAGCATCAGAATCTCATTGTACATGCTCG	
FAM: GCGTCGGGTGCAGTTTGGCCCCAGGATCAGAATCTCATTGTACATGCTCG	
<u>Programa utilizado</u>	
1 ciclo: 50°C 3 minutos	
30 ciclos: 95°C 30 segundos	
60°C 30 segundos	
72°C 1 minuto	

Las gráficas de puntos resultantes permiten la discriminación alélicas en cada uno de los pacientes para el polimorfismo estudiado (Figura 27).

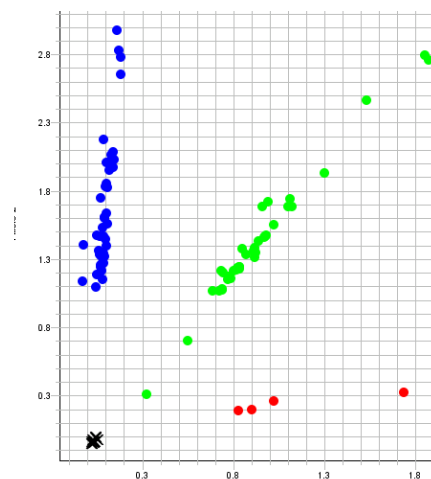


Figura 27. Resultados del genotipado con sondas TaqMan de pacientes para el polimorfismo TRPV1 c.G945C. Los puntos azules equivalen a los pacientes con el genotipo homocigoto normal CC, los verdes, heterocigotos CG y los rojos homocigotos mutados GG.

Se estudió mediante PCR con sondas Taqman el polimorfismo c.C1753T (p.Ile585Val) del gen TRPV y se emplearon las condiciones descritas en la Tabla 19.

Tabla 19. Condiciones empleadas en el estudio del polimorfismo c.C1753T del gen TRPV1.

Condiciones del ensayo para el estudio del polimorfismo c.C1753G del gen TRPV1 (rs8065080)	
<u>Referencia Applied BioSystem:</u> C_11679656	
<u>Cambio DNA:</u> c.C1735T	<u>Cambio Proteína:</u> p.Ile585Val
<u>Sondas Utilizadas:</u>	
VIC: GTGGAAAACCCGAACAAGAAGACGACG T GTAGACAAACATGAAACGGCACAGG	
FAM: GTGGAAAACCCGAACAAGAAGACGAT G GTAGACAAACATGAAACGGCACAGG	
<u>Programa utilizado</u>	
1 ciclo: 50°C 3 minutos	
30 ciclos: 95°C 30 segundos	
60°C 30 segundos	
72°C 1 minuto	

Las gráficas de puntos resultantes permiten la discriminación alélicas en cada uno de los pacientes para el polimorfismo estudiado (Figura 28).

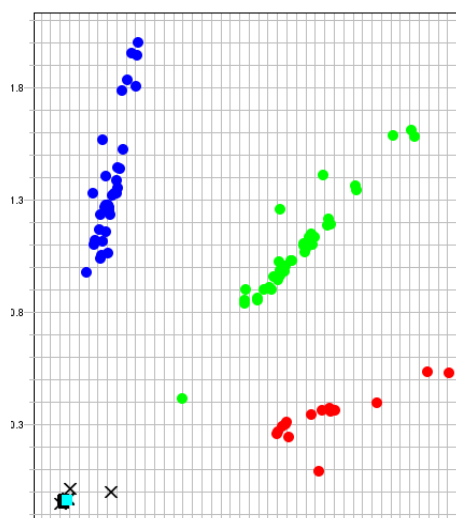


Figura 28. Resultados del genotipado con sondas TaqMan de pacientes para el polimorfismo TRPV c.A1753G. Los puntos azules equivalen a los pacientes con el genotipo homocigoto normal TT, los verdes, heterocigotos TC y los rojos homocigotos mutados CC.

11. ESTUDIO DEL GEN DE LA SINTETASA NEURONAL DEL ÓXIDO NÍTRICO (NOS3)

Para el estudio del polimorfismo c.G894T del gen NOS3 empleando las condiciones presentadas en la Tabla 20.

Tabla 20. Condiciones empleadas en el estudio del polimorfismo c.G894T del gen NOS3.

Condiciones del ensayo para el estudio del polimorfismo c.G894T del gen NOS3 (rs179983)	
Referencia Applied BioSystem: C_3219460	
Cambio DNA: c.G894T	Cambio Proteína: p.Asp298Glu
Sondas Utilizadas:	
VIC: GTGGAAAACCCGAACAAGAAGACGACCGTAGACAAACATGAAACGGCACAGG	
FAM: GTGGAAAACCCGAACAAGAAGACGATGTAGACAAACATGAAACGGCACAGG	
Programa utilizado	
1 ciclo: 50°C 3 minutos	
30 ciclos: 95°C 30 segundos	
60°C 30 segundos	
72°C 1 minuto	

Las gráficas de puntos resultantes permiten la discriminación alélicas en cada uno de los pacientes para el polimorfismo estudiado (Figura 29).

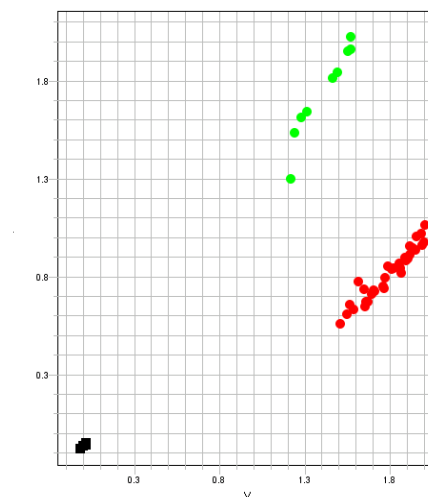


Figura 29. Resultados del genotipado con sondas TaqMan de pacientes para el polimorfismo c.G894T del gen NOS. Los puntos azules equivalen a los pacientes con el genotipo homocigoto normal GG, los verdes, heterocigotos GT y los rojos homocigotos mutados TT

2.3. Discriminación alélica mediante PCR y digestión con enzimas de restricción:

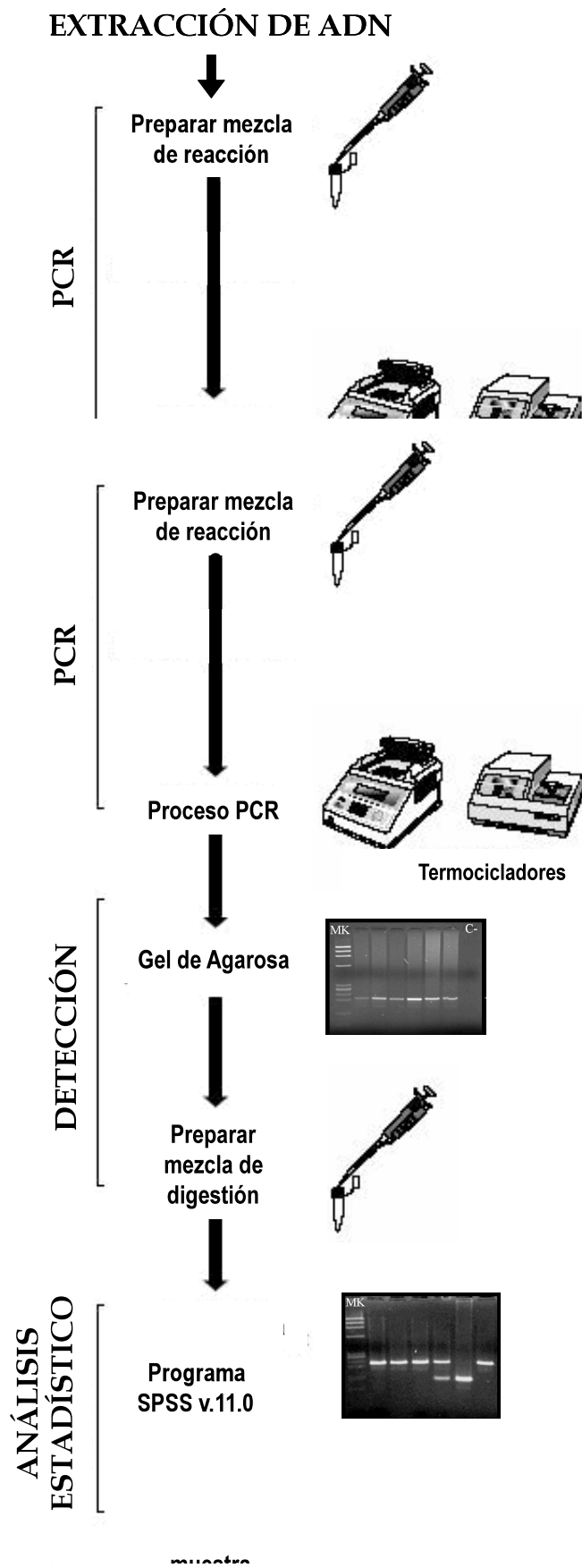
Las reacciones de amplificación se realizaron con los productos comerciales PCR Supermix® (Gibco-BRL) y Master Mix® (Promega) y se emplearon entre 1µL y 4µL de la mezcla de los dos oligonucleótidos flanqueantes y 1µL del ADN obtenido por el método anteriormente descrito (concentración = 0,1-0,2 µg/mL).

Para asegurar que no existía contaminación y que las reacciones eran específicas para cada muestra de partida, se preparó, como control una reacción conteniendo todos los reactivos antes citados excepto ADN molde. Todas las reacciones de amplificación se llevaron a cabo en un termociclador automático y la manipulación post-PCR se realizó en un laboratorio distinto de donde se llevó a cabo la extracción del ADN.

Incubamos 7-17mL del producto de PCR con 10 unidades de la endonucleasa de restricción correspondiente y 2 mL de tampón de digestión a la temperatura específica de cada enzima durante un tiempo que varía de 4-7 horas. Posteriormente los alelos se identificaron mediante su visualización por electroforesis en gel de agarosa previamente teñido con Bromuro de etidio. (*Esquema 2*).

Mediante esta técnica hemos estudiado los siguientes polimorfismos:

- NOS: c.T-786C
- HTR2A: c.T102C



Esquema 2: Discriminación alélica mediante digestión con enzimas de restricción.

12. ESTUDIO DEL GEN DEL RECEPTOR DE LA SEROTONINA (HTR_{2A})

El estudio del polimorfismo c.T102C del gen HTR_{2A} se llevó a cabo mediante PCR y digestión con la enzima de restricción MspI y se emplearon las condiciones descritas en la Tabla 21.

Tabla 21. Condiciones empleadas en el estudio del polimorfismo c.T102C del receptor de serotonina HTR_{2A}.

Condiciones del ensayo para el estudio del polimorfismo c.T102C del gen HTR _{2A} (rs6313)	
Cambio DNA: c.T102C	Cambio Proteína: p.Ser34Ser
Primers Utilizados para la PCR:	
Sentido: 5'-TGA ATG CCA GCA CCT AAC CC-3'	
Antisentido: 5'-TTC TGG TGC CAC CTA GAC GC-3'	
Programa utilizado:	
1 ciclo: 94°C 5 minutos	
35 ciclos: 94°C 30 segundos	
58°C 30 segundos	
72°C 30 segundos	
1 ciclo: 72°C 10 minutos	
Fragmento: 372pb	
Enzima: MspI → Digestión: 16h/37°	
Alelos:	
TT: 372 TC:372, 296 y 156p CC: 296 y 156 pb	

Tras la PCR se obtuvieron hasta dos fragmentos de 450 y 406 pb dependiendo del genotipo (Figura 30).

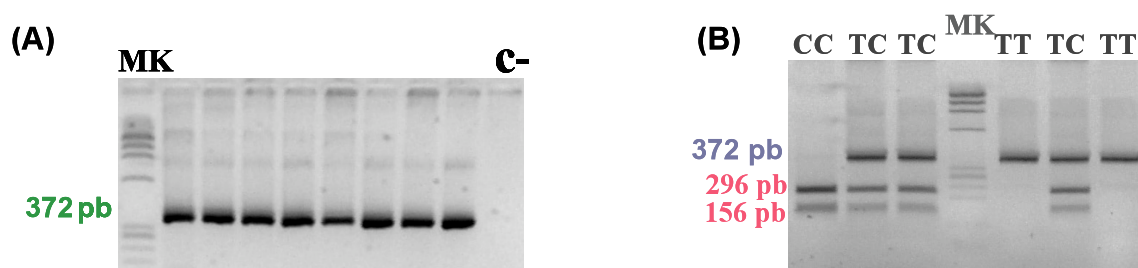


Figura 30. Resultados obtenidos en el estudio mediante PCR (A) y digestión con enzima de restricción (B) del polimorfismo c.T102C del gen HTR_{2A}.

13. ESTUDIO DEL POLIMORFISMO T-786C DEL GEN NOS3.

El estudio del polimorfismo T-786C del gen NOS3 se llevó a cabo mediante PCR y digestión con la enzima de restricción MspI empleando las condiciones presentadas en la Tabla 22.

Tabla 22. Condiciones empleadas en el estudio del polimorfismo -786T>C del gen NOS3.

Condiciones del ensayo para el estudio del polimorfismo -786T>C del gen NOS3 (rs2070744)
Cambio: -786T>C
Primers Utilizados para la PCR:
Sentido: 5'-TGGAGAGTGCTGGTGTACCCCA-3'
Antisentido: 5'-GCCTCCACCCACCTGTC-3'
Programa utilizado:
1 ciclo: 95°C 5 minutos
30 ciclos: 95°C 1 minuto
60°C 1 minuto
72°C 1 minuto
1 ciclo: 72°C 10 minutos
Fragmento: 180pb
Enzima: MspI → Digestión: 16h/37°
Alelos:
TT: 140 y 40 pb TC: 140, 90, 50 y 40 pb CC: 90, 50 pb

Tras la PCR se obtuvo un fragmento de 180 pb y como resultado de la digestión se obtuvieron hasta cuatro fragmentos de 140, 90, 50, y 40 pb dependiendo del genotipo. (Figura 31)

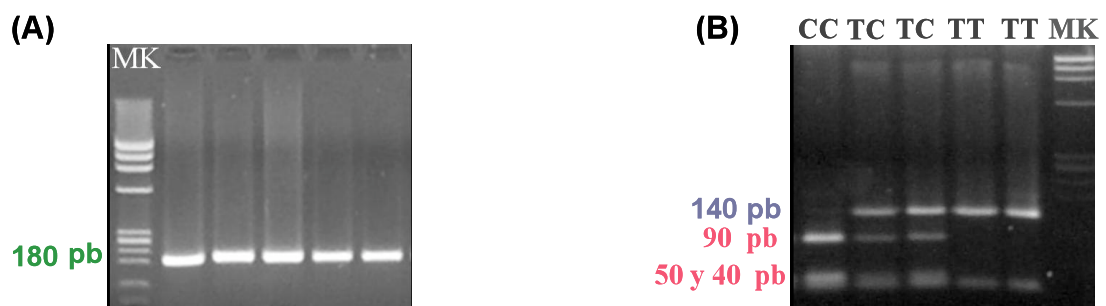


Figura 31. Resultados obtenidos en el estudio mediante PCR (A) y digestión con enzima de restricción (B) del polimorfismo c.T-786C del gen NOS

2.4 Análisis estadístico de los estudios de variantes alélicas

Para obtener la relación existente en la distribución de genotipos en los distintos grupos estudiados, se ha utilizado el programa estadístico SPSS, dónde se ha realizado un estudio previo mediante regresión lineal y χ^2 y obtención de la significación de la asociación mediante el test de Pearson.

En aquellos polimorfismos en los que se ha encontrado una significación estadística se han realizado modelos logísticos multivariantes y estudios de herencia mediante el test de Bonferroni.



Resultados

1 ESTUDIO DE LA PERCEPCIÓN DEL DOLOR

1.1. Evaluación de la percepción del dolor mediante la escala visual analógica

En este trabajo hemos medido la intensidad del dolor en los pacientes diagnosticados de SDRC utilizando la evaluación del dolor mediante la escala visual analógica. Mediante esta escala, los pacientes indican el grado de dolor que sufren, correspondiendo el valor 0 a la ausencia de dolor y el 100 al mayor dolor imaginable.

El análisis de los resultados se llevó a cabo distribuyendo a los pacientes en dos grupos de acuerdo con los niveles de EVA. En una primera aproximación tomamos como punto de corte el valor 50, quedando divididos los pacientes en dos grupos; aquellos que presentaron un EVA inferior a 50 fueron considerados como pacientes que presentaron un dolor leve, y los que presentaron valores iguales o superiores a 50 fueron considerados como pacientes que sufrían un dolor intenso (Tabla 23).

Tabla 23. Distribución de pacientes en función de la intensidad de dolor remitida en la EVA en función del valor 50.

	Hombres N(%)	Mujeres N(%)
EVA < 50	23 (69,53%)	19 (33,54%)
EVA > 50	15 (39,47%)	36 (65,46%)
Total	38 (100%)	55 (100%)

Además, se completó el estudio tomando como punto de corte el valor de 70, de manera que los que presentaban valores de EVA por debajo de 70 correspondían a los pacientes que referían un dolor leve o moderado, mientras que los que igualaban o superaban dicho valor fueron considerados como pacientes que sufrían un dolor intenso o muy intenso. Al tomar el valor 70 como punto de corte, los pacientes se distribuyeron de acuerdo con lo presentado en la Tabla 24.

Tabla 24. Distribución de pacientes en función de la intensidad de dolor remitida en la EVA en función del valor 70.

	Hombres N(%)	Mujeres N(%)
EVA < 70	25 (65,79%)	26 (47,27%)
EVA > 70	13 (34,21%)	29 (57,73%)
Total	38 (100%)	55 (100%)

Como se observa, no hay diferencias en la distribución de casos con dolor elevado al agrupar por género poniendo como valor de corte 50 o 70.

1.2. Evaluación de la percepción del dolor mediante el QST:

A) Codificación de los parámetros obtenidos

En las tablas 26 a 38 presentamos las frecuencias encontradas en cada uno de los de los parámetros del QST tras dividir los resultados normalizados en tres subgrupos ($=0$, <0 y >0).

1. CDT: El parámetro CDT (*Cold detection threshold*) mide el nivel de detección térmica ante un estímulo frío. Para este parámetro, el valor $=0$, corresponde a aquellos sujetos cuyos valores para el CDT están dentro del intervalo de confianza 0 ± 1.96 , obtenido tras la normalización; es decir, son los sujetos que más se acercan a la normalidad. El valor <0 corresponde a los pacientes que detectan el frío más tarde; es decir, presentan una sensibilidad menor para la detección de estímulos térmicos fríos que los controles, y el valor >0 , corresponde a aquellos sujetos que presentan una sensibilidad mayor, siendo capaces de detectar el estímulo frío a temperaturas superiores. En la Tabla 26 observamos que los pacientes con SDRC muestran un elevado porcentaje de casos con valores <0 , lo que se traduce en una sensibilidad menor ante un estímulo frío que los controles.

Tabla 26. Tabla de contingencia que muestra la estadística descriptiva para el parámetro CDT.

		Control	Paciente	Total
= 0	Recuento (%)	41 (95,3%)	15 (46,9%)	56 (74,7%)
<0	Recuento (%)	1 (2,3%)	13 (40,6%)	14 (18,7%)
>0	Recuento (%)	1 (2,3%)	4 (12,5%)	5 (6,7%)
Total	Recuento (%)	43 (100%)	32 (100%)	75 (100%)

2. WDT: El parámetro WDT (*Warm detection threshold*) mide el nivel de detección térmica ante un estímulo tibio. En este caso, al igual que ocurre con el CDT, el valor =0 corresponde a aquellos sujetos cuyos valores para el WDT están dentro del intervalo de confianza 0 ± 1.96 , obtenido tras la normalización; es decir, son los sujetos que más se acercan a la normalidad. El valor <0 corresponde a los pacientes presentan una menor sensibilidad para la detección de estímulos térmicos tibios; es decir, detectan el estímulo tibio a temperaturas más elevadas. En algunos casos concretos los pacientes no son capaces de detectar dicho estímulo y se finaliza la prueba cuándo al alcanzar la temperatura de 45,5°C no han sido capaces de detectar dicho estímulo. El valor >0 corresponde a aquellos que presentan una sensibilidad mayor, siendo capaces de detectar el estímulo tibio a temperaturas inferiores que los pacientes. En la Tabla 27 observamos que los pacientes con SDRC muestran un elevado porcentaje de casos con valores <0, lo que se traduce en una sensibilidad menor ante un estímulo tibio que los controles.

Tabla 27. Tabla de contingencia que muestra la estadística descriptiva para el parámetro WDT.

		Control	Paciente	Total
= 0	Recuento (%)	40 (93%)	18 (56,3%)	58 (77,3%)
<0	Recuento (%)	3 (7%)	12 (37,5%)	15 (20%)
>0	Recuento (%)	0 (0%)	2 (6,3%)	2 (2,7%)
Total	Recuento (%)	43 (100%)	32 (100%)	75 (100%)

3. TSL: El parámetro TSL (*Thermal Sensory Limen*) mide la sensibilidad ante estímulos térmicos mediante la alternancia de estímulos fríos con estímulos tibios. En la Tabla 28 observamos que los pacientes con SDRC muestran un elevado porcentaje de casos con valores <0, lo que se traduce en una sensibilidad menor para la detección de estímulos térmicos alternos. Los valores =0 corresponden a aquellos sujetos más cercanos a la normalidad (los que entran dentro del intervalo de confianza utilizado para la normalización con los controles sanos) y sólo un paciente presentó una sensibilidad superior a los controles.

Tabla 28. Tabla de contingencia que muestra la estadística descriptiva para el parámetro TSL.

		Control	Paciente	Total
= 0	Recuento (%)	42 (97,7%)	10 (31,3%)	52 (69,3%)
<0	Recuento (%)	0 (0%)	21 (65,6%)	21 (28%)
>0	Recuento (%)	1 (2,3%)	1 (3,1%)	2 (2,7%)
Total	Recuento (%)	43 (100%)	32 (100%)	75 (100%)

4. CPT: El parámetro CPT (*Cold Pain Threshold*) mide el umbral de dolor ante estímulos térmicos fríos, anotándose la temperatura en que a los sujetos les comienza a resultar molesto dicho estímulo. En la Tabla 29 podemos comprobar que los resultados son similares entre los pacientes y los controles, aunque existe un discreto aumento de pacientes que tienen valores >0. Estos valores, corresponden a aquellos pacientes que tienen una sensibilidad mayor al dolor producido por estímulos térmicos fríos que los controles, es decir, soportan peor el frío.

Tabla 29. Tabla de contingencia que muestra la estadística descriptiva para el parámetro CPT.

		Control	Paciente	Total
= 0	Recuento (%)	40 (93%)	24 (75%)	64 (85,3%)
<0	Recuento (%)	2 (4,7%)	2 (6,3%)	4 (5,3%)
>0	Recuento (%)	1 (2,3%)	6 (18,8%)	7 (9,3%)
Total	Recuento (%)	43 (100%)	32 (100%)	75 (100%)

5. HPT: El parámetro HPT (*Hot Pain Threshold*) mide el umbral de dolor ante estímulos térmicos calientes, anotándose la temperatura en que a los sujetos les comienza a resultar molesta la aplicación de calor. En la Tabla 30 observamos que los resultados son similares entre los pacientes y los controles; es decir, presentan una sensibilidad similar al dolor producido por estímulos térmicos calientes que los controles.

Tabla 30. Tabla de contingencia que muestra la estadística descriptiva para el parámetro HPT.

		Control	Paciente	Total
= 0	Recuento (%)	40 (93%)	31 (96,9%)	71 (94,7%)
<0	Recuento (%)	2 (4,7%)	1 (3,1%)	3 (4%)
>0	Recuento (%)	1 (2,3%)	0 (0%)	1 (1,3%)
Total	Recuento (%)	43 (100%)	32 (100%)	75 (100%)

6. PHS: El parámetro PHS (*Paradoxical Heat Sensations*) mide el número de sensaciones paradójicas de calor que los individuos remiten durante la realización de la prueba TSL (*Temperature Sensory Limen*) cuándo les es aplicado un estímulo frío que ellos sienten como caliente. En este caso los valores sólo se agrupan en =0 (no han sufrido PHSs durante la prueba) o >0 (han sufrido entre una y 3 PHSs). Cómo se observa en la Tabla 31 los pacientes sufren un mayor número de sensaciones paradójicas que los controles.

Tabla 31. Tabla de contingencia que muestra la estadística descriptiva para el parámetro PHS.

		Control	Paciente	Total
= 0	Recuento (%)	40 (93%)	26 (81,3%)	66 (88%)
<0	Recuento (%)	-	-	-
>0	Recuento (%)	3 (7%)	6 (18%)	9 (12%)
Total	Recuento (%)	43 (100%)	32 (100%)	75 (100%)

7. MDT: El parámetro MDT (*Mechanical Detection Threshold*) mide la capacidad de los sujetos de detectar un estímulo mecánico (punzones de distinto grosor). En la Tabla 32 se observa que los pacientes presentan un porcentaje más elevado de valores <0, que corresponde con aquellos pacientes a los que la detección del punzón les resultaba más difícil. Por lo tanto, se comprueba que los pacientes diagnosticados con SDRC tienen una sensibilidad menor que los controles para la detección un estímulo mecánico.

Tabla 32. Tabla de contingencia que muestra la estadística descriptiva para el parámetro MDT.

		Control	Paciente	Total
= 0	Recuento (%)	41 (97,6%)	19 (61,3%)	60 (82,2%)
<0	Recuento (%)	1 (2,4%)	10 (32,3%)	11 (15,1%)
>0	Recuento (%)	0 (0%)	2 (6,5%)	2 (2,7%)
Total	Recuento (%)	42 (100%)	31 (100%)	73 (100%)

8. MPT: El parámetro MPT (*Mechanical Pain Threshold*) mide el umbral de dolor de sujetos ante estímulo mecánico (punzones de distinto grosor). En este caso, observamos una distribución diferente en el grupo de pacientes (Tabla 33). El mayor porcentaje aparece en el valor =0, que corresponde a aquellos pacientes que presentan un umbral de dolor dentro de la normalidad establecida por los límites de confianza de los controles estudiados. Sin embargo, encontramos pacientes en los dos grupos (<0 y >0), lo que se traduciría en que los pacientes con SDRC tienen una distribución heterogénea con respecto al umbral de dolor ante un estímulo mecánico.

Tabla 33. Tabla de contingencia que muestra la estadística descriptiva para el parámetro MPT.

		Control	Paciente	Total
= 0	Recuento (%)	40 (95,2%)	13 (44,8%)	53 (74,6%)
<0	Recuento (%)	1 (2,4%)	7 (24,1%)	8 (11,3%)
>0	Recuento (%)	1 (2,4%)	9 (31%)	10 (14,1%)
Total	Recuento (%)	42 (100%)	29 (100%)	71 (100%)

9. MPS: El parámetro MPS (*Mechanical Pain Sensitivity*) mide la respuesta ante estímulos mecánicos no inocuos. Tal y como se muestra en la Tabla 34 existe un mayor número de pacientes que presentan el valor <0 con respecto a aquellos que presentan un valor >0, que correspondería a aquellos que tienen un umbral de dolor por debajo de la media, es decir, soportan menos el dolor producido por un estímulo mecánico.

Tabla 34. Tabla de contingencia que muestra la estadística descriptiva para el parámetro MPS.

		Control	Paciente	Total
= 0	Recuento (%)	42 (97,7%)	24 (75%)	66 (88%)
<0	Recuento (%)	1 (2,3%)	7 (21,9%)	8 (10,7%)
>0	Recuento (%)	0 (0%)	1 (3,1%)	1 (1,3%)
Total	Recuento (%)	43 (100%)	32 (100%)	75 (100%)

10. ALL: El parámetro ALL, también denominado DMA (*Dynamic Mechanical Allodynia*) mide la respuesta ante estímulos mecánicos inocuos. En este caso observamos que ningún paciente presentó un umbral de dolor para estímulos inocuos fuera del intervalo de confianza descrito para los individuos sanos (Tabla 35). Sin embargo, observamos que existe un porcentaje alto de pacientes fuera de este rango (correspondientes al valor <0), lo que indica que los pacientes con SDRC presentan un umbral de dolor menor ante un estímulo mecánico asumido como inocuo.

Tabla 35. Tabla de contingencia que muestra la estadística descriptiva para el parámetro ALL.

		Control	Paciente	Total
= 0	Recuento (%)	40 (93%)	22 (68,8%)	62 (82,7%)
<0	Recuento (%)	3 (7%)	10 (31,3%)	13 (17,3%)
>0	Recuento (%)	-	-	-
Total	Recuento (%)	43 (100%)	32 (100%)	75 (100%)

11. WUR: El parámetro WUR (*Wind-up ratio*) mide los niveles de dolor producidos tras la exposición repetida a un estímulo mecánico, en relación con la respuesta ante la exposición única al mismo estímulo. Como se observa en la Tabla 36 existe una distribución heterogénea en cuanto al umbral de dolor referido por los pacientes en esta prueba, aunque existe un ligero incremento en el grupo de pacientes que presentan el valor >0, lo que se traduce en que estos pacientes tienen un umbral más alto ante un estímulo doloroso tras la exposición repetida, es decir soportan este tipo de dolor, ligeramente mejor que los pacientes.

Tabla 36. Tabla de contingencia que muestra la estadística descriptiva para el parámetro WUR.

		Control	Paciente	Total
= 0	Recuento (%)	40 (95,2%)	17 (63%)	57 (82,6%)
<0	Recuento (%)	1 (2,4%)	3 (11,1%)	4 (5,8%)
>0	Recuento (%)	1 (2,4%)	7 (25,9%)	8 (11,6%)
Total	Recuento (%)	42 (100%)	27 (100%)	69 (100%)

12. VDT: El parámetro VDT (*Vibration Detection Threshold*) mide los niveles de detección de un estímulo mecánico mediante vibración. En este caso, tal y como observamos en la Tabla 37, la mayoría de los pacientes diagnosticados de SDRC presentan valores dentro del intervalo de confianza establecido en los controles (=0), pero existe un porcentaje alto de pacientes que presentan el valor <0, es decir, tienen un umbral de detección menor ante un estímulo mecánico producido por vibración. Ninguno de ellos presentó una sensibilidad mayor.

Tabla 37. Tabla de contingencia que muestra la estadística descriptiva para el parámetro VDT.

		Control	Paciente	Total
= 0	Recuento (%)	41 (96,3%)	24 (75%)	65 (66,7%)
<0	Recuento (%)	1 (2,3%)	8 (25,9%)	9 (12%)
>0	Recuento (%)	1 (2,3%)	0 (0%)	1 (1,3%)
Total	Recuento (%)	43 (100%)	32 (100%)	75 (100%)

13. PPT: El parámetro PPT (*Pression Pain Threshold*) mide el umbral de dolor ante un estímulo mecánico mediante la aplicación de presión. En la Tabla 38 se observa que existe un porcentaje elevado de pacientes que presentan valores <0, es decir, tienen un umbral de dolor más bajo que la media de los controles, lo que se traduce en que soportan peor el dolor producido por presión mecánica.

Tabla 38. Tabla de contingencia que muestra la estadística descriptiva para el parámetro PPT.

		Control	Paciente	Total
= 0	Recuento (%)	40 (93%)	12 (37,5%)	52 (69,3%)
<0	Recuento (%)	1 (2,3%)	19 (59,4%)	20 (26,7%)
>0	Recuento (%)	2 (4,7%)	1 (3,1%)	3 (4%)
Total	Recuento (%)	43 (100%)	32 (100%)	75 (100%)

B) Comparación de los resultados obtenidos entre pacientes y controles, y segregando en función del sexo y de la edad

Los parámetros recogidos en este test se sometieron a un tratamiento estadístico que permitió normalizar los resultados. Con estos parámetros normalizados y estandarizados se realizó un test de ANOVA para comparar los resultados obtenidos en pacientes y controles y, además, determinar las posibles diferencias que encontramos cuándo segregamos en función del sexo y de la edad. (Tabla 25). Los resultados del QST a partir de los cuales hemos realizado este análisis, se encuentran reflejados en el Anexo 2.

Tabla 25. Test de ANOVA comparando pacientes con controles, grupos de edad, y sexo para cada uno de los parámetros del QST:

	CPT	CDT	HPT	PHS	WDT	TSL	PPT	WUR	VDT	ALL	MPT	MDT	MPS
CONTROL_PACIENTE	0.822	0.002	0.447	0.669	0.001	0.000	0.000	0.327	0.463	0.234	0.743	0.411	0.009
HOMBRE-MUJER	0.242	0.391	0.481	0.733	0.008	0.173	0.319	0.418	1.000	0.394	0.995	0.301	0.582
<45 AÑOS->45 AÑOS	0.313	0.615	0.105	0.016	0.008	0.233	0.795	0.498	0.554	0.331	0.057	0.167	0.448

Cuándo comparamos los resultados obtenidos, se observa que apenas existen diferencias entre hombres y mujeres, a excepción del parámetro WDT. Lo mismo ocurre al comparar entre grupos de edad, dónde sólo observamos diferencias entre los mayores y menores de 45 años, en los parámetros WDT y PHS.

Cuándo comparamos al grupo de pacientes con el grupo de controles, las diferencias aumentan, ya que encontramos significación estadística comparando ambos grupos en los siguientes parámetros: CDT, WDT, TSL, PPT y MPS.

2 ESTUDIOS GENÉTICOS

2.1. Distribución alélica de polimorfismos de genes candidatos

Se ha comparado la distribución de variantes alélicas entre el grupo de pacientes con SDRC y el grupo de controles para todos los polimorfismos estudiados. Como se observa en la Tabla 39 hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en los polimorfismos c.T912C del gen OPRD1, c.C1359T del gen CNR1 y g.5920157G>C del gen GABRA 6.

En los polimorfismos en los que encontramos diferencias estadísticamente significativas se realizó un análisis estadístico más exhaustivo, realizándose una regresión logística multivariante, ajustando los modelos por sexo y por edad, con el fin de obtener el riesgo que puede generar la presencia del polimorfismo en la población y los modelos de herencia de dichos polimorfismos (Tablas 40-45)

Tabla 39. Distribución de variantes alélicas para cada uno de los polimorfismos estudiados comparando el grupo de controles con los pacientes diagnosticados de SDRC.

OPRM1: c.A118G (rs1799971)					OPRD: c.T80G (rs678849)				
Genotipo	A-A	A-G	G-G	Total	Genotipo	T-T	T-G	G-G	Total
Paciente	61 (67,8%)	38 (71,7%)	2 (100,0%)	101 (69,7%)	Paciente	32 (80,0%)	45 (63,4%)	24 (70,6%)	101 (69,7%)
Control	29 (32,2%)	15 (28,3%)	0 (0,0%)	44 (30,3%)	Control	8 (20,0%)	26 (36,6%)	10 (29,4%)	44 (30,3%)
Total	90 (100%)	53 (100%)	2 (100%)	145 (100%)	Total	40 (100%)	71 (100%)	34 (100%)	145 (100%)
p-valor	0,569				p-valor	0,186			
OPRD: c.T912C (rs2234918)					OPRK: c.G36T (rs1051660)				
Genotipo	T-T	T-C	C-C	Total	Genotipo	G-G	G-T	T-T	Total
Paciente	42 (77,8%)	52 (75,4%)	7 (31,8%)	101 (69,7%)	Paciente	77 (68,8%)	15 (68,2%)	9 (81,8%)	101 (69,7%)
Control	12 (22,2%)	17 (24,6%)	15 (68,2%)	44 (30,3%)	Control	35 (31,3%)	7 (31,8%)	2 (18,2%)	44 (30,3%)
Total	54 (100%)	69 (100%)	22 (100%)	145 (100%)	Total	112 (100%)	22 (100%)	11 (100%)	145 (100%)
p-valor	0,01*				p-valor	0,658			
OPRK: c.T843C (rs702764)					CNR1: c.C1359T (rs1049353)				
Genotipo	T-T	T-C	C-C	Total	Genotipo	C-C	C-T	T-T	Total
Paciente	73 (67,6%)	16 (69,6%)	12 (300,0%)	101 (69,7%)	Paciente	50 (67,6%)	41 (68,3%)	10 (90,9%)	101 (69,7%)
Control	35 (32,4%)	7 (30,4%)	2 (50,0%)	44 (30,3%)	Control	24 (32,4%)	19 (31,7%)	1 (9,1%)	44 (30,3%)
Total	108 (100%)	23 (100%)	4 (100%)	145 (100%)	Total	74 (100%)	60 (100%)	11 (100%)	145 (100%)
p-valor	0,382				p-valor	0,279			
CNR1: c.A3475G (rs806368)					DRD2: c.T957C (rs6277)				
Genotipo	A-A	A-G	G-G	Total	Genotipo	T-T	T-C	C-C	Total
Paciente	66 (74,2%)	35 (66,0%)	0 (0,0%)	101 (69,7%)	Paciente	37 (63,8%)	47 (75,8%)	17 (68,0%)	101 (69,7%)
Control	23 (25,8%)	18 (34,0%)	3 (100,0%)	44 (30,3%)	Control	21 (36,2%)	15 (24,2%)	8 (32,0%)	44 (30,3%)
Total	89 (100%)	53 (100%)	3 (100%)	145 (100%)	Total	58 (100%)	62 (100%)	25 (100%)	145 (100%)
p-valor	0,018*				p-valor	0,353			
GABRA1: IVS1059+15G>A (rs2279020)					GABRA6: g.5920157G>C (rs219741)				
Genotipo	A-A	A-G	G-G	Total	Genotipo	G-G	G-C	C-C	Total
Paciente	61 (71,8%)	34 (70,8%)	6 (50,0%)	101 (69,7%)	Paciente	53 (74,6%)	36 (75,0%)	12 (48,0%)	101 (69,7%)
Control	24 (28,2%)	14 (29,2%)	6 (50,0%)	44 (30,3%)	Control	18 (25,4%)	12 (25,0%)	14 (56,0%)	44 (30,3%)
Total	85 (100%)	48 (100%)	12 (100%)	145 (100%)	Total	71 (100%)	48 (100%)	26 (100%)	145 (100%)
p-valor	0,301				p-valor	0,016*			
EDN1: c.G594T (rs5370)					TRPV1: c.G495C (rs222747)				
Genotipo	G-G	G-T	T-T	Total	Genotipo	G-G	G-C	C-C	Total
Paciente	60 (68,2%)	35 (70,0%)	6 (85,7%)	101 (69,7%)	Paciente	55 (75,3%)	40 (64,5%)	6 (60,0%)	101 (69,7%)
Control	28 (31,8%)	15 (30,0%)	1 (14,3%)	44 (30,3%)	Control	18 (24,7%)	22 (35,5%)	4 (40,0%)	44 (30,3%)
Total	88 (100%)	50 (100%)	7 (100%)	145 (100%)	Total	73 (100%)	62 (100%)	10 (100%)	145 (100%)
p-valor	0,623				p-valor	0,311			
TRPV1: c.C1753T (rs8065080)					NOS3: c.G894T (rs1799983)				
Genotipo	T-T	T-C	C-C	Total	Genotipo	G-G	G-T	T-T	Total
Paciente	40 (70,2%)	43 (69,4%)	18 (69,2%)	101 (69,7%)	Paciente	78 (69,0%)	23 (74,2%)	0 (0,0%)	101 (69,7%)
Control	17 (29,8%)	19 (30,6%)	8 (30,8%)	44 (30,3%)	Control	35 (31,0%)	8 (25,8%)	1 (100,0%)	44 (30,3%)
Total	57 (100%)	62 (100%)	26 (100%)	145 (100%)	Total	113 (100%)	31 (100%)	1 (100%)	145 (100%)
p-valor	0,994				p-valor	0,27			
NOS3: g.T-786C (rs2070744)					HTR2A: c.T102c (rs6313)				
Genotipo	T-T	T-C	C-C	Total	Genotipo	T-T	T-C	C-C	Total
Paciente	24 (63,2%)	53 (72,6%)	24 (70,6%)	101 (69,7%)	Paciente	33 (67,3%)	49 (69,0%)	19 (76,0%)	101 (69,7%)
Control	14 (36,8%)	20 (27,4%)	10 (29,4%)	44 (30,3%)	Control	16 (32,7%)	22 (31,0%)	6 (24,0%)	44 (30,3%)
Total	38 (100%)	73 (100%)	34 (100%)	145 (100%)	Total	49 (100%)	71 (100%)	25 (100%)	145 (100%)
p-valor	0,585				p-valor	0,736			
BDNF: c.G196A (rs6265)									
Genotipo	G-G	G-A	A-A	Total					
Paciente	61 (71,8%)	34 (72,3%)	6 (46,2%)	101 (69,7%)					
Control	24 (28,2%)	13 (27,7%)	7 (53,8%)	44 (30,3%)					
Total	85 (100%)	47 (100%)	13 (100%)	145 (100%)					
p-valor	0,157								

A) OPRD c.T912C (rs2234918):

Como se puede observar en la Tabla 40, los pacientes portadores del alelo T son más frecuentes en el grupo de pacientes con SDRC que en el grupo de controles ($p=0,001$), de manera que los portadores de este alelo presentan un riesgo nueve veces mayor de desarrollar SDRC.

Tabla 40. Análisis del riesgo del polimorfismo OPRD c.T912C en función del modelo de herencia.

	Genotipo	Controles; N(%)	Casos; N(%)	OR	IC del 95%	p ^a
Codominante	TT	12(22.2%)	42 (77.8%)	1		
	CT	17(24.6%)	52(75.4%)	1.821	0.631; 5.254	0.267
	CC	15 (68.2%)	7(31.8%)	1.395	0.412; 4.726	0.592
Dominante	TT	12(22.2%)	42(77.8%)	1		
	CT-CC	32(35.5%)	59(64.8%)	0.520	(0.465; 2.859)	0.154
Recesivo	CC	15(68.2%)	7(31.8%)	1	-	-
	TT-CT	29(23.6%)	94(76.4%)	9.028	(2.494;32.688)	0.001

Tabla 41. Distribución alélica en los pacientes y controles, indicando la significación y el OR obtenido en el polimorfismo OPRD c.T912C.

OPRD c.T912C	Controles; n/N(%)	Casos; n/N(%)	OR (IC del 95%)	p ^a
Homocigoto TT ^b	15/44	7/101	0.104(0.025; 0.425)	0.002
Heterocigoto CT ^b	17/44	52/101	0.116(0.030; 0.449)	0.002
Alelo T ^c	46.59%	67.33%	0.395 (0.206; 0.758)	0.005

^a Considerando la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples, valores $p<0,025$ se consideraron estadísticamente significativos

^b Regresión logística multivariante del genotipo ajustada por edad y sexo (grupo de referencia homocigoto CC)

^c Regresión logística multivariante del alelo T ajustada como variable continua (0= homocigoto CC; 1= Heterocigoto CT y 2 =Homocigoto TT), ajustado por edad y sexo

B) CNR1 c.A3475G:

En el estudio del polimorfismo c.A3475G del gen CNR1 no hemos encontrado diferencias en la distribución alélica al comparar el grupo de pacientes con el de controles al realizar el análisis multivariante (Tabla 42).

Tabla 42. Análisis del riesgo del polimorfismo CNR1 c.A3475G en función del modelo de herencia.

	Genotipo	Controles; N(%)	Casos; N(%)	OR	IC del 95%	p ^a
Codominante	TT	23(25.8%)	66(74.2%)	1		
	CT	18(34%)	35(66%)			
	CC	3(100%)	0			
Dominante	TT	23(25.8%)	66(74.2%)	1	-	-
	CT-CC	21(37.5%)	35(62.5%)	0.802	0.338-1.904	0.617
Recesivo	CC	3(100%)	0	1	-	
	TT-CT	41(28.9%)	101(71.1%)	-	-	0.999

C) GABRA6 g.5920157G>C:

El análisis del riesgo del polimorfismo g.5920157G>C del gen GABRA6 mostró que los portadores del alelo G son más frecuentes en el grupo de pacientes (Tablas 43 y 44), incrementando 10 veces el riesgo de desarrollar SDRC.

Tabla 43. Análisis del riesgo del polimorfismo g.5920157G>C del gen GABRA6 en función del modelo de herencia.

	Genotipo	Controles; N(%)	Casos; N(%)	OR	IC del 95%	p ^a
Codominante	GG	18(25.4%)	53(74.6%)	1		
	CG	12(25%)	36(75%)	0.759	0.274-2.100	0.595
	CC	14(53.8%)	12(46.2%)	0.084	0.021-0.331	0.000
Dominante	GG	18(25.4%)	53(74.6%)	1		
	CG-CC	26(35.1%)	48(64.9%)	0.383	0.159-0.923	0.033
Recesivo	CC	14(53.8%)	12(46.2%)	1		
	GG-CG	30(25.2%)	89(74.8%)	10.692	2.903-39.370	0.000

Tabla 44. Distribución alélica en los pacientes y controles, indicando la significación y el OR obtenido para el polimorfismo g.5920157G>C del gen GABRA6.

GABRA6	Controles; n/N(%)	Casos; n/N(%)	OR (IC del 95%)	p ^a
Homocigoto GG^b	18(25.4%)	53(74.6%)	11.942(3.024; 47.160)	0.000
Heterocigoto CG^b	12(25%)	36(75%)	9.061(2.166; 37.909)	0.003
Alelo G	42.86%	70.30%	2.819(1.499; 5.301)	0.001

^a Considerando la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples, valores $p < 0.025$ se consideraron estadísticamente significativos

^b Regresión logística multivariante del genotipo ajustada por edad y sexo (grupo de referencia homocigoto CC)

^c Regresión logística multivariante del alelo T ajustada como variable continua (0= homocigoto CC; 1= Heterocigoto CG y 2 =Homocigoto GG), ajustado por edad y sexo.

Tras estos primeros resultados, nos planteamos segregar el estudio en función del género. Los resultados obtenidos, nos muestran que, en varones, existen diferencias estadísticamente significativas en los polimorfismos c.T912C del gen OPRD y c.G196A del gen BDNF (Tabla 45).

Tabla 45. Distribución de genotipos en varones diagnosticados con SDRC frente a varones controles, utilizando una correlación lineal y test de Pearson.

OPRM1: c.A118G (rs1799971)				
Genotipo	A-A	A-G	G-G	Total
Paciente	21 (70,0%)	20 (71,4%)	0 (0%)	41 (70,7%)
Control	9 (30,0%)	8 (28,6%)	0 (0%)	17 (29,3%)
Total	30 (100%)	28 (100%)	0 (100%)	58 (100%)
p-valor	0,905			
OPRD: c.T912C (rs2234918)				
Genotipo	T-T	T-C	C-C	Total
Paciente	15 (75,0%)	23 (82,1%)	3 (30,0%)	41 (70,7%)
Control	5 (25,0%)	5 (17,9%)	7 (70,0%)	17 (29,3%)
Total	20 (100%)	28 (100%)	10 (100%)	58 (100%)
p-valor	0,07*			
OPRK: c.T843C (rs702764)				
Genotipo	T-T	T-C	C-C	Total
Paciente	29 (65,9%)	6 (85,7%)	6 (85,7%)	41 (70,7%)
Control	15 (34,1%)	1 (14,3%)	1 (14,3%)	17 (29,3%)
Total	44 (100%)	7 (100%)	7 (100%)	58 (100%)
p-valor	0,366			
CNR1: c.A3475G (rs806368)				
Genotipo	A-A	A-G	G-G	Total
Paciente	23 (67,6%)	18 (78,3%)	0 (0,0%)	41 (70,7%)
Control	11 (32,4%)	5 (21,7%)	1 (100,0%)	17 (29,3%)
Total	34 (100%)	23 (100%)	1 (100%)	58 (100%)
p-valor	0,202			
GABRA1: IVS1059+15G>A (rs2279020)				
Genotipo	A-A	A-G	G-G	Total
Paciente	25 (73,5%)	15 (71,4%)	1 (33,3%)	41 (70,7%)
Control	9 (26,5%)	6 (28,6%)	2 (66,7%)	17 (29,3%)
Total	34 (100%)	21 (100%)	3 (100%)	58 (100%)
p-valor	0,34			
EDN1: c.G594T (rs5370)				
Genotipo	G-G	G-T	T-T	Total
Paciente	25 (65,8%)	13 (76,5%)	3 (100,0%)	41 (70,7%)
Control	13 (34,2%)	4 (23,5%)	0 (0,0%)	17 (29,3%)
Total	38 (100%)	17 (100%)	3 (100%)	58 (100%)
p-valor	0,376			
TRPV1: c.C1753T (rs8065080)				
Genotipo	T-T	T-C	C-C	Total
Paciente	18 (85,7%)	18 (58,1%)	5 (83,3%)	41 (70,7%)
Control	3 (14,3%)	13 (41,9%)	1 (16,7%)	17 (29,3%)
Total	21 (100%)	31 (100%)	6 (100%)	58 (100%)
p-valor	0,077			
NOS3: g.T-786C (rs2070744)				
Genotipo	T-T	T-C	C-C	Total
Paciente	10 (62,5%)	22 (73,3%)	9 (75,0%)	41 (70,7%)
Control	6 (37,5%)	8 (26,7%)	3 (25,0%)	17 (29,3%)
Total	16 (100%)	30 (100%)	12 (100%)	58 (100%)
p-valor	0,695			
BDNF: c.G196A (rs6265)				
Genotipo	G-G	G-A	A-A	Total
Paciente	24 (80,0%)	14 (73,7%)	3 (33,3%)	41 (70,7%)
Control	6 (20,0%)	5 (26,3%)	6 (66,7%)	17 (29,3%)
Total	30 (100%)	19 (100%)	9 (100%)	58 (100%)
p-valor	0,025*			
OPRD: c.T80G (rs678849)				
Genotipo	T-T	T-G	G-G	Total
Paciente	9 (75,0%)	23 (74,2%)	9 (60,0%)	41 (70,7%)
Control	3 (25,0%)	8 (25,8%)	6 (40,0%)	17 (29,3%)
Total	12 (100%)	31 (100%)	15 (100%)	58 (100%)
p-valor	0,572			
OPRK: c.G36T (rs1051660)				
Genotipo	G-G	G-T	T-T	Total
Paciente	31 (68,9%)	6 (75,0%)	4 (80,0%)	41 (70,7%)
Control	14 (31,1%)	2 (25,0%)	1 (20,0%)	17 (29,3%)
Total	45 (100%)	8 (100%)	5 (100%)	58 (100%)
p-valor	0,839			
CNR1: c.C1359T (rs1049353)				
Genotipo	C-C	C-T	T-T	Total
Paciente	24 (70,6%)	15 (68,2%)	2 (100,0%)	41 (70,7%)
Control	10 (29,4%)	7 (31,8%)	0 (0,0%)	17 (29,3%)
Total	34 (100%)	22 (100%)	2 (100%)	58 (100%)
p-valor	0,639			
DRD2: c.T957C (rs6277)				
Genotipo	T-T	T-C	C-C	Total
Paciente	16 (69,6%)	19 (73,1%)	6 (66,7%)	41 (70,7%)
Control	7 (30,4%)	7 (26,9%)	3 (33,3%)	17 (29,3%)
Total	23 (100%)	26 (100%)	9 (100%)	58 (100%)
p-valor	0,925			
GABRA6: g.5920157G>C (rs219741)				
Genotipo	G-G	G-C	C-C	Total
Paciente	20 (71,4%)	16 (72,7%)	5 (62,5%)	41 (70,7%)
Control	8 (28,6%)	6 (27,3%)	3 (37,5%)	17 (29,3%)
Total	28 (100%)	22 (100%)	8 (100%)	58 (100%)
p-valor	0,856			
TRPV1: c.G495C (rs222747)				
Genotipo	G-G	G-C	C-C	Total
Paciente	19 (67,9%)	18 (75,0%)	4 (66,7%)	41 (70,7%)
Control	9 (32,1%)	6 (25,0%)	2 (33,3%)	17 (29,3%)
Total	28 (100%)	24 (100%)	6 (100%)	58 (100%)
p-valor	0,831			
NOS3: c.G894T (rs1799983)				
Genotipo	G-G	G-T	T-T	Total
Paciente	33 (70,2%)	8 (80,0%)	0 (0,0%)	41 (70,7%)
Control	14 (29,8%)	2 (20,0%)	1 (100,0%)	17 (29,3%)
Total	47 (100%)	10 (100%)	1 (100%)	58 (100%)
p-valor	0,242			
HTR2A: c.T102c (rs6313)				
Genotipo	T-T	T-C	C-C	Total
Paciente	14 (70,0%)	19 (67,9%)	8 (42,1%)	41 (70,7%)
Control	6 (30,0%)	9 (32,1%)	2 (10,5%)	17 (29,3%)
Total	20 (100%)	28 (100%)	19 (100%)	58 (100%)
p-valor	0,767			

En las tablas 46 a 49 mostramos el resultado del análisis logístico multivariante de los polimorfismos c.T921C del gen OPRD y c.G196A del gen BDNF en los varones incluidos en el estudio.

A) OPRD c.T912C:

Al realizar el ajuste del modelo de herencia en varones, observamos que en el grupo de pacientes la presencia del alelo T es mayor que en el grupo de pacientes (Tablas 46 y 47), incrementándose más de 200 veces el riesgo de desarrollar SDRC.

Tabla 46. Análisis del riesgo del polimorfismo c.T912C del gen OPRD en función del modelo de herencia en varones:

	Genotipo	Controles; N(%)	Casos; N(%)	OR	IC del 95%	p ^a
Codominante	TT	5(25%)	15(75%)	1		
	CT	5(17.9%)	23(82.1%)	2.204	(0.358; 13.549)	0.394
	CC	7(70%)	3(30%)	0.007	(0.000; 0.306)	0.010
Dominante	TT	5(25%)	15(75%)	1		
	CT-CC	12(31.6%)	26(68.4%)	0.702	(0.171; 2.887)	0.623
Recesivo	CC	7(70%)	3(30%)	1	-	-
	TT-CT	10(20.8%)	38(79.2%)	216.238	5.420; 8627.473	0.004

Tabla 47. Distribución alélica en los pacientes y controles varones, indicando la significación y el OR obtenido para el polimorfismo c.T912C del gen OPRD.

OPRD c.T912C	Controles; n/N(%)	Casos; n/N(%)	OR (IC del 95%)	p ^a
Homocigoto TT^b	5/17(25%)	15/41(75%)	309.791(6.716; 14288.472)	0.003
Heterocigoto CT^b	5/17(17.9%)	23/41(82.1%)	140.578(3.272; 6039.472)	0.010
Alelo T^c	44.12%	64.63%	3.847(1.201;12.320)	0.023

^a Considerando la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples, valores $p < 0.025$ se consideraron estadísticamente significativos

^b Regresión logística multivariante del genotipo ajustada por edad (grupo de referencia homocigoto CC)

^c Regresión logística multivariante del alelo T ajustada como variable continua (0= homocigoto CC; 1= Heterocigoto CT y 2 =Homocigoto TT), ajustado por edad

B) BDNF c.G196A:

Al realizar el ajuste del modelo de herencia en varones, observamos una mayor presencia del alelo C en el grupo de pacientes (Tablas 48 y 49), de manera que los portadores de este alelo tienen el doble de posibilidades de desarrollar un SDRC.

Tabla 48. Análisis del riesgo del polimorfismo c.G196A del gen BDNF en función del modelo de herencia en varones.

	Genotipo	Controles; N(%)	Casos; N(%)	OR	IC del 95%)	p ^a
Codominante	CC	6(20%)	24(80%)	1		
	CT	5(26.3%)	14(73.7%)	1.177	0.252-5.484	0.836
	TT	6(66.7%)	3(33.3%)	0.196	0.026-1.480	0.114
Dominante	CC	6(20%)	24(80%)	1		
	CT-TT	11(39.3%)	17(60.7%)	0.669	0.172-2.604	0.562
Recesivo	TT	6(66.7%)	3(33.3%)	1		
	TT-CT	11(29.3%)	38(77.6%)	5.513	0.83-36.603	0.077

Tabla 49. Distribución alélica en los pacientes y controles varones, indicando la significación y el OR obtenido para el polimorfismo c.G196A del gen BDNF.

BDNF	Controles; n/N(%)	Casos; n/N(%)	OR (IC del 95%)	p ^a
Homocigoto CC^b	6/17(20%)	24/41(80%)	5.113(0.676; 38.686)	0.114
Heterocigoto CT^b	5/17(26.3%)	14/41(73.7%)	6.016(0.758; 47.745)	0.090
Alelo C^c	50%	67.74%	1.882(0.749, 4.732)	0.179

^a Considerando la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples, valores $p < 0.025$ se consideraron estadísticamente significativos

^b Regresión logística multivariante del genotipo ajustada por edad (grupo de referencia homocigoto TT)

^c Regresión logística multivariante del alelo T ajustada como variable continua (0= homocigoto TT; 1= Heterocigoto CT y 2 =Homocigoto CC), ajustado por edad

Al estudiar de manera aisladas a las **mujeres** observamos diferencias significativas al estudiar los polimorfismos OPRD: c.T912C, OPRD: c.T80G, CNR1: c.A3475G y GABRA 6: g.5920157G>C (Tabla 50)

Tabla 50. Distribución de genotipos y tantos por ciento, obtenidos en el estudio de los distintos polimorfismos, en **mujeres** diagnosticados con SDRC frente a **mujeres** controles, utilizando una correlación lineal y test de Pearson.

OPRM1: c.A118G (rs1799971)				
Genotipo	A-A	A-G	G-G	Total
Paciente	40 (66,7%)	18 (72,0%)	2 (100,0%)	60 (69,0%)
Control	20 (33,3%)	7 (28,0%)	0 (0,0%)	27 (31,0%)
Total	60 (100%)	25 (100%)	2 (100%)	87 (100%)
p-valor	0,561			
OPRD: c.T912C (rs2234918)				
Genotipo	T-T	T-C	C-C	Total
Paciente	27 (79,4%)	29 (70,7%)	4 (33,3%)	60 (69,0%)
Control	7 (20,6%)	12 (29,3%)	8 (66,7%)	27 (31,0%)
Total	34 (100%)	41 (100%)	12 (100%)	87 (100%)
p-valor	0,012*			
OPRK: c.T843C (rs702764)				
Genotipo	T-T	T-C	C-C	Total
Paciente	44 (68,8%)	10 (62,5%)	6 (85,7%)	60 (69,0%)
Control	20 (31,3%)	6 (37,5%)	1 (14,3%)	27 (31,0%)
Total	64 (100%)	16 (100%)	7 (100%)	87 (100%)
p-valor	0,54			
CNR1: c.A3475G (rs806368)				
Genotipo	A-A	A-G	G-G	Total
Paciente	43 (78,2%)	17 (56,7%)	0 (0,0%)	60 (69,0%)
Control	12 (21,8%)	13 (43,3%)	2 (100,0%)	27 (31,0%)
Total	55 (100%)	30 (100%)	2 (100%)	87 (100%)
p-valor	0,013*			
GABRA1: IVS1059+15G>A (rs2279020)				
Genotipo	A-A	A-G	G-G	Total
Paciente	36 (70,6%)	19 (70,4%)	5 (55,6%)	60 (69,0%)
Control	15 (29,4%)	8 (29,6%)	4 (44,4%)	27 (31,0%)
Total	51 (100%)	27 (100%)	9 (100%)	87 (100%)
p-valor	0,656			
EDN1: c.G594T (rs5370)				
Genotipo	G-G	G-T	T-T	Total
Paciente	35 (70,0%)	22 (66,7%)	3 (75,0%)	60 (69,0%)
Control	15 (30,0%)	11 (33,3%)	1 (25,0%)	27 (31,0%)
Total	50 (100%)	33 (100%)	4 (100%)	87 (100%)
p-valor	0,916			
TRPV1: c.C1753T (rs8065080)				
Genotipo	T-T	T-C	C-C	Total
Paciente	22 (61,1%)	25 (80,6%)	13 (65,0%)	60 (69,0%)
Control	14 (38,9%)	6 (19,4%)	7 (35,0%)	27 (31,0%)
Total	36 (100%)	31 (100%)	20 (100%)	87 (100%)
p-valor	0,206			
NOS3: g.T-786C (rs2070744)				
Genotipo	T-T	T-C	C-C	Total
Paciente	14 (63,6%)	31 (72,1%)	15 (68,2%)	60 (69,0%)
Control	8 (36,4%)	12 (27,9%)	7 (31,8%)	27 (31,0%)
Total	22 (100%)	43 (100%)	22 (100%)	87 (100%)
p-valor	0,781			
BDNF: c.G196A (rs6265)				
Genotipo	G-G	G-A	A-A	Total
Paciente	37 (67,3%)	20 (71,4%)	3 (75,0%)	60 (69,0%)
Control	18 (32,7%)	8 (28,6%)	1 (25,0%)	27 (31,0%)
Total	55 (100%)	28 (100%)	4 (100%)	87 (100%)
p-valor	0,895			
OPRD: c.T80G (rs678849)				
Genotipo	T-T	T-G	G-G	Total
Paciente	23 (82,1%)	22 (55,0%)	15 (78,9%)	60 (69,0%)
Control	5 (17,9%)	18 (45,0%)	4 (21,1%)	27 (31,0%)
Total	28 (100%)	40 (100%)	19 (100%)	87 (100%)
p-valor	0,033*			
OPRK: c.G36T (rs1051660)				
Genotipo	G-G	G-T	T-T	Total
Paciente	46 (68,7%)	9 (64,3%)	5 (83,3%)	60 (69,0%)
Control	21 (31,3%)	5 (35,7%)	1 (16,7%)	27 (31,0%)
Total	67 (100%)	14 (100%)	6 (100%)	87 (100%)
p-valor	0,696			
CNR1: c.C1359T (rs1049353)				
Genotipo	C-C	C-T	T-T	Total
Paciente	26 (65,0%)	26 (68,4%)	8 (88,9%)	60 (69,0%)
Control	14 (35,0%)	12 (31,6%)	1 (11,1%)	27 (31,0%)
Total	40 (100%)	38 (100%)	9 (100%)	87 (100%)
p-valor	0,374			
DRD2: c.T957C (rs6277)				
Genotipo	T-T	T-C	C-C	Total
Paciente	21 (60,0%)	28 (77,8%)	11 (68,8%)	60 (69,0%)
Control	14 (40,0%)	8 (22,2%)	5 (31,3%)	27 (31,0%)
Total	35 (100%)	36 (100%)	16 (100%)	87 (100%)
p-valor	0,27			
GABRA6: g.5920157G>C (rs219741)				
Genotipo	G-G	G-C	C-C	Total
Paciente	33 (76,7%)	20 (76,9%)	7 (38,9%)	60 (69,0%)
Control	10 (23,3%)	6 (23,1%)	11 (61,1%)	27 (31,0%)
Total	43 (100%)	26 (100%)	18 (100%)	87 (100%)
p-valor	0,08*			
TRPV1: c.G495C (rs222747)				
Genotipo	G-G	G-C	C-C	Total
Paciente	36 (80,0%)	22 (57,9%)	2 (50,0%)	60 (69,0%)
Control	9 (20,0%)	16 (42,1%)	2 (50,0%)	27 (31,0%)
Total	45 (100%)	38 (100%)	4 (100%)	87 (100%)
p-valor	0,067			
NOS3: c.G894T (rs1799983)				
Genotipo	G-G	G-T	T-T	Total
Paciente	45 (68,2%)	15 (71,4%)	0 (0%)	60 (69,0%)
Control	21 (31,8%)	6 (28,6%)	0 (0%)	27 (31,0%)
Total	66 (100%)	21 (100%)	0 (100%)	87 (100%)
p-valor	0,779			
HTR2A: c.T102c (rs6313)				
Genotipo	T-T	T-C	C-C	Total
Paciente	19 (65,5%)	30 (69,8%)	11 (73,3%)	60 (69,0%)
Control	10 (34,5%)	13 (30,2%)	4 (26,7%)	27 (31,0%)
Total	29 (100%)	43 (100%)	15 (100%)	87 (100%)
p-valor	0,857			

En las tablas 51 a 57 mostramos el resultado del análisis logístico multivariante en mujeres.

A) OPRD c.T912C:

Al realizar el ajuste del modelo de herencia en mujeres observamos que en el grupo de pacientes la presencia del alelo T es mayor que en el grupo de controles (Tabla 51), de manera similar a lo observado al realizar el análisis en varones, aunque en este caso no encontramos diferencias estadísticamente significativas. En la Tabla 52, se muestra la distribución alélica y el OR para dicho polimorfismo, observando que ser portador del alelo T incrementa dos veces el riesgo de desarrollar SDRC.

Tabla 51. Análisis del riesgo del polimorfismo c.T912C del gen OPRD en función del modelo de herencia en mujeres:

	Genotipo	Controles; N(%)	Casos; N(%)	OR	IC del 95%	p ^a
Codominante	TT	7 (20.6%)	27(79.4%)	1		
	CT	12(29.3%)	29(70.7%)	0.543	(0.156-1.895)	0.338
	CC	8(29.3%)	4(33.3%)	0.234	(0.044; 1.242)	0.088
Dominante	TT	7(20.6%)	27(79.4%)	1		
	CT-CC	20(37.7%)	33(62.3%)	0.428	(0.133; 1.380)	0.156
Recesivo	CC	8(66.7%)	4(33.3%)			
	TT-CT	19(25.3%)	56(74.7%)	3.098	(0.680; 14.11)	0.144

Tabla 52. Distribución alélica en los pacientes y controles mujeres, indicando la significación y el OR obtenido para el polimorfismo c.T912C del gen OPRD.

OPRD307	Controles; n/N(%)	Casos; n/N(%)	OR (IC del 95%)	p ^a
Homocigoto TT^b	7/27 (20.6%)	27/60(79.4%)	2.319(0.455; 11.824)	0.311
Heterocigoto CT^b	12/27 (29.3%)	29/60(70.7%)	4.270(0.805; 22.644)	0.088
AleloT^c	32.5%	69.17%	2.022(0.907;4.508)	0.085

^a Considerando la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples, valores $p < 0.025$ se consideraron estadísticamente significativos

^b Regresión logística multivariante del genotipo ajustada por edad (grupo de referencia homocigoto CC)

^c Regresión logística multivariante del alelo T ajustada como variable continua (0= homocigoto CC; 1= Heterocigoto CT y 2 =Homocigoto TT), ajustado por edad

B) OPRD c.T80G:

El estudio del polimorfismo c.T80G del gen OPRD1 en mujeres observamos que la presencia del alelo T es mayor que en el grupo de pacientes (Tabla 53), del mismo modo que ocurría al realizar el análisis en varones, aunque en este caso, no encontramos diferencias estadísticamente significativas. En la Tabla 52 mostramos la distribución alélica y el OR para dicho alelo.

Tabla 53. Análisis del riesgo del polimorfismo c.T80G del gen OPRD en función del modelo de herencia en mujeres.

	Genotipo	Controles; N(%)	Casos; N(%)	OR	IC del 95%)	p ^a
Codominante	CC	5 (17.9%)	23(82.1%)	1		
	CT	18 (66.7%)	22(36.7%)	0.324	(0.086- 1.215)	0.095
	TT	4(21.1%)	15(78.9%)	0.866	(0.171; 4.378)	0.862
Dominante	CC	5(17.9%)	23(82.1%)	1		
	CT-TT	22(37.3%)	37(62.7%)	0.443	(0.127; 1.543)	0.201
Recisivo	TT	4(21.1%)	15(78.9%)	1		
	CT-CC	23(33.8%)	45(66.2%)	0.581	(0.146- 2.309)	0.441

Tabla 54. Distribución alélica en los pacientes y controles mujeres, indicando la significación y el OR obtenido para el polimorfismo c.T80G del gen OPRD.

OPRD	Controles; n/N(%)	Casos; n/N(%)	OR (IC del 95%)	p ^a
Homocigoto TT^b	4/27 (21.1%)	15/60(78.9%)	0.866(0.171; 4.378)	0.095
Heterocigoto CT^b	18/27 (45%)	22/60(55%)	0.324(0.086- 1.215)	0.862
Alelo OPRD307/T^c			0.866(0.411;1.825)	0.706

^a Considerando la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples, valores $p < 0.025$ se consideraron estadísticamente significativos

^b Regresión logística multivariante del genotipo ajustada por edad (grupo de referencia homocigoto CC)

^c Regresión logística multivariante del alelo T ajustada como variable continua (0= homocigoto CC; 1= Heterocigoto CT y 2 =Homocigoto TT), ajustado por edad

C) CNR1 c.A3475G:

El estudio del polimorfismo c.A3475G del gen CNR1 en mujeres no mostró diferencias estadísticamente significativas (Tabla 55). No obstante, observamos que el genotipo TT era mayor en el caso de los pacientes, por lo que podría conferir un riesgo para sufrir dicha enfermedad. No obstante, el número de controles que presentan en genotipo CC es demasiado bajo como para poder corroborar esta afirmación, y realizar un análisis exhaustivo para este polimorfismo.

Tabla 55. Análisis del riesgo del polimorfismo c.A3475G del gen CNR1 en función del modelo de herencia en mujeres:

	Genotipo	Controles; N(%)	Casos; N(%)	OR	IC del 95%)	p ^a
Codominante	TT	12(21.8%)	43(78.2%)	1		
	CT	13(43.3%)	17(56.7%)	0.618	(0.197; 1.937)	0.409
	CC	2(100%)	0	0.000		0.999
Dominante	TT	12(21.8%)	43(78.2%)	1		
	CT-CC	15(46.9%)	17(53.1%)	0.514	(0.169; 1.559)	0.240
Recesivo	CC	2(100%)	0	1		
	TT-CT	25(29.4%)	60(70.6%)	0.000		0.999

D) **GABRA6 g.5920157G>C:**

Cuándo realizamos el análisis del riesgo en el polimorfismo g.5920157G>C del gen GABRA6, observamos que los portadores del alelo C se protegen del riesgo, mientras que los portadores del alelo G son más frecuentes en el grupo de pacientes, incrementando hasta casi tres veces el riesgo de desarrollar SDRC (Tablas 56 y 57).

Tabla 56. Análisis del riesgo del polimorfismo g.5920157G>C del gen GABRA6 en función del modelo de herencia en mujeres:

	Genotipo	Controles; N(%)	Casos; N(%)	OR	IC del 95%	p ^a
Codominante	GG	10(23.3%)	33(76.7%)	1		
	CG	6(23.1%)	20(76.9%)	0.849	(0.216; 3.339)	0.815
	CC	11(61.1%)	7(38.9%)	0.102	(0.021; 0.498)	0.005
Dominante	GG	10(23.3%)	33(76.7%)	1		
	CG-CC	17(38.6%)	27(61.4%)	0.358	(0.115; 1.114)	0.076
Recesivo	CC	11(61.1%)	7(38.9%)	1		
	GG-CG	16(23.2%)	53(76.8%)	9.259	(2.054; 41.734)	0.004

Tabla 57. Distribución alélica en los pacientes y controles mujeres, indicando la significación y el OR obtenido para el polimorfismo g.5920157G>C del gen GABRA6.

GABRA6	Controles; n/N(%)	Casos; n/N(%)	OR (IC del 95%)	p ^a
Homocigoto GG^b	10/27(23.3%)	33/60(76.7%)	8.338(1.472; 47.24)	0.017
Heterocigoto CG^b	6/27(23.1%)	20/60(76.9%)	9.823(2.007; 48.088)	0.005
AleloG^c	48.15%	71.67%	2.745(1.292; 5.832)	0.009

^a Considerando la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples, valores $p < 0.025$ se consideraron estadísticamente significativos

^b Regresión logística multivariante del genotipo ajustada por edad (grupo de referencia homocigoto CC)

^c Regresión logística multivariante del alelo T ajustada como variable continua (0= homocigoto CC; 1= Heterocigoto CG y 2 =Homocigoto GG), ajustado por edad

2.2. Estudio de distribución alélica en función de la percepción del dolor medido con EVA

Tras realizar el estudio comparativo de la distribución alélica entre los pacientes diagnosticados de SDRC y los controles sanos, nos planteamos comparar los genotipos de los pacientes que hubieran referido un EVA menor de 50; es decir, un dolor bajo o moderado, frente a aquellos que refirieron un EVA mayor de 50, que correspondería a un dolor elevado, no encontrando diferencias significativas (Tabla 58).

Sin embargo, cuándo realizamos este mismo estudio dividiendo a los pacientes en función del sexo, pudimos observar que en el grupo de varones, existían diferencias significativas en el polimorfismo correspondiente al gen EDN1, tal y cómo se puede observar en la Tabla 59. El análisis logístico multivariante, teniendo en cuenta el modelo de herencia y el riesgo que supone la presencia del alelo mutado se muestra en las Tablas 60 y 61.

Al realizar este mismo estudio en el grupo de mujeres, tampoco obtuvimos diferencias significativas entre los dos subgrupos (Tabla 62)

Tabla 58. Distribución de genotipos y tantos por ciento, obtenidos en el estudio de los distintos polimorfismos, en pacientes con un EVA<50 frente a pacientes con EVA>50, utilizando una correlación lineal y test de Pearson.

OPRM1: c.A118G (rs1799971)					OPRD: c.T80G (rs678849)				
Genotipo	A-A	A-G	G-G	Total	Genotipo	T-T	T-G	G-G	Total
EVA < 50	26 (45,6%)	15 (44,1%)	1 (50,0%)	42 (45,2%)	EVA < 50	11 (36,7%)	20 (50,0%)	11 (84,6%)	42 (45,2%)
EVA > 50	31 (54,4%)	19 (55,9%)	1 (50,0%)	51 (54,8%)	EVA > 50	19 (63,3%)	20 (50,0%)	12 (92,3%)	51 (54,8%)
Total	57 (100%)	34 (100%)	2 (100%)	93 (100%)	Total	30 (100%)	40 (100%)	13 (100%)	93 (100%)
p-valor	0,981				p-valor	0,517			
OPRD: c.T912C (rs2234918)					OPRK: c.G36T (rs1051660)				
Genotipo	T-T	T-C	C-C	Total	Genotipo	G-G	G-T	T-T	Total
EVA < 50	15 (38,5%)	24 (50,0%)	3 (50,0%)	42 (45,2%)	EVA < 50	34 (47,9%)	6 (40,0%)	2 (28,6%)	42 (45,2%)
EVA > 50	24 (61,5%)	24 (50,0%)	3 (50,0%)	51 (54,8%)	EVA > 50	37 (52,1%)	9 (60,0%)	5 (71,4%)	51 (54,8%)
Total	39 (100%)	48 (100%)	6 (100%)	93 (100%)	Total	71 (100%)	15 (100%)	7 (100%)	93 (100%)
p-valor	0,544				p-valor	0,562			
OPRK: c.T843C (rs702764)					CNR1: c.C1359T (rs1049353)				
Genotipo	T-T	T-C	C-C	Total	Genotipo	C-C	C-T	T-T	Total
EVA < 50	27 (41,5%)	10 (62,5%)	5 (41,7%)	42 (45,2%)	EVA < 50	24 (51,1%)	15 (40,5%)	3 (33,3%)	42 (45,2%)
EVA > 50	38 (58,5%)	6 (37,5%)	7 (58,3%)	51 (54,8%)	EVA > 50	23 (48,9%)	22 (59,5%)	6 (66,7%)	51 (54,8%)
Total	65 (100%)	16 (100%)	12 (100%)	93 (100%)	Total	47 (100%)	37 (100%)	9 (100%)	93 (100%)
p-valor	0,309				p-valor	0,475			
CNR1: c.A3475G (rs806368)					DRD2: c.T957C (rs6277)				
Genotipo	A-A	A-G	G-G	Total	Genotipo	T-T	T-C	C-C	Total
EVA < 50	26 (42,6%)	16 (50,0%)	0 (0%)	42 (45,2%)	EVA < 50	17 (47,2%)	20 (46,5%)	5 (35,7%)	42 (45,2%)
EVA > 50	35 (57,4%)	16 (50,0%)	0 (0%)	51 (54,8%)	EVA > 50	19 (52,8%)	23 (53,5%)	9 (64,3%)	51 (54,8%)
Total	61 (100%)	32 (100%)	0 (100%)	93 (100%)	Total	36 (100%)	43 (100%)	14 (100%)	93 (100%)
p-valor	0,497				p-valor	0,742			
GABRA1: IVS1059+15G>A (rs2279020)					GABRA6: g.5920157G>C (rs219741)				
Genotipo	A-A	A-G	G-G	Total	Genotipo	G-G	G-C	C-C	Total
EVA < 50	28 (50,0%)	14 (45,2%)	0 (0,0%)	42 (45,2%)	EVA < 50	21 (44,7%)	17 (48,6%)	4 (36,4%)	42 (45,2%)
EVA > 50	28 (50,0%)	17 (54,8%)	6 (100,0%)	51 (54,8%)	EVA > 50	26 (55,3%)	18 (51,4%)	7 (63,6%)	51 (54,8%)
Total	56 (100%)	31 (100%)	6 (100%)	93 (100%)	Total	47 (100%)	35 (100%)	11 (100%)	93 (100%)
p-valor	0,065				p-valor	0,774			
EDN1: c.G594T (rs5370)					TRPV1: c.G495C (rs222747)				
Genotipo	G-G	G-T	T-T	Total	Genotipo	G-G	G-C	C-C	Total
EVA < 50	29 (54,7%)	12 (35,3%)	1 (16,7%)	42 (45,2%)	EVA < 50	23 (46,0%)	15 (39,5%)	4 (80,0%)	42 (45,2%)
EVA > 50	24 (45,3%)	22 (64,7%)	5 (83,3%)	51 (54,8%)	EVA > 50	27 (54,0%)	23 (60,5%)	1 (20,0%)	51 (54,8%)
Total	53 (100%)	34 (100%)	6 (100%)	93 (100%)	Total	50 (100%)	38 (100%)	5 (100%)	93 (100%)
p-valor	0,072				p-valor	0,228			
TRPV1: c.C1753T (rs8065080)					NOS3: c.G894T (rs1799983)				
Genotipo	T-T	T-C	C-C	Total	Genotipo	G-G	G-T	T-T	Total
EVA < 50	14 (37,8%)	21 (42,9%)	7 (43,8%)	42 (45,2%)	EVA < 50	33 (46,5%)	9 (40,9%)	0 (0%)	42 (45,2%)
EVA > 50	23 (62,2%)	19 (38,8%)	9 (56,3%)	51 (54,8%)	EVA > 50	38 (53,5%)	13 (59,1%)	0 (0%)	51 (54,8%)
Total	37 (100%)	49 (100%)	16 (100%)	93 (100%)	Total	71 (100%)	22 (100%)	0 (100%)	93 (100%)
p-valor	0,431				p-valor	0,646			
NOS3: g.T-786C (rs2070744)					HTR2A: c.T102c (rs6313)				
Genotipo	T-T	T-C	C-C	Total	Genotipo	T-T	T-C	C-C	Total
EVA < 50	11 (47,8%)	22 (44,9%)	9 (42,9%)	42 (45,2%)	EVA < 50	14 (43,8%)	22 (51,2%)	6 (33,3%)	42 (45,2%)
EVA > 50	12 (52,2%)	27 (55,1%)	12 (57,1%)	51 (54,8%)	EVA > 50	18 (56,3%)	21 (48,8%)	12 (66,7%)	51 (54,8%)
Total	23 (100%)	49 (100%)	21 (100%)	93 (100%)	Total	32 (100%)	43 (100%)	18 (100%)	93 (100%)
p-valor	0,945				p-valor	0,434			
BDNF: c.G196A (rs6265)									
Genotipo	G-G	G-A	A-A	Total					
EVA < 50	24 (44,4%)	14 (42,4%)	4 (66,7%)	42 (45,2%)					
EVA > 50	30 (55,6%)	19 (57,6%)	2 (33,3%)	51 (54,8%)					
Total	54 (100%)	33 (100%)	6 (100%)	93 (100%)					
p-valor	0,54								

Tabla 59. Distribución de genotipos y tantos por ciento, obtenidos en el estudio de los distintos polimorfismos, en varones con un EVA<50 frente a pacientes con EVA>50, utilizando una correlación lineal y test de Pearson.

OPRM1: c.A118G (rs1799971)					OPRD: c.T80G (rs678849)				
Genotipo	A-A	A-G	G-G	Total	Genotipo	T-T	T-G	G-G	Total
EVA < 50	13 (65,0%)	10 (55,6%)	0 (0%)	23 (60,5%)	EVA < 50	6 (66,7%)	12 (57,1%)	5 (62,5%)	23 (60,5%)
EVA > 50	7 (35,0%)	8 (44,4%)	0 (0%)	15 (39,5%)	EVA > 50	3 (33,3%)	9 (42,9%)	3 (37,5%)	15 (39,5%)
Total	20 (100%)	18 (100%)	0 (100%)	38 (100%)	Total	9 (100%)	21 (100%)	8 (100%)	38 (100%)
p-valor	0,552				p-valor	0,88			
OPRD: c.T912C (rs2234918)					OPRK: c.G36T (rs1051660)				
Genotipo	T-T	T-C	C-C	Total	Genotipo	G-G	G-T	T-T	Total
EVA < 50	8 (61,5%)	14 (60,9%)	1 (50,0%)	23 (60,5%)	EVA < 50	18 (62,1%)	4 (66,7%)	1 (33,3%)	23 (60,5%)
EVA > 50	5 (38,5%)	9 (39,1%)	1 (50,0%)	15 (39,5%)	EVA > 50	11 (37,9%)	2 (33,3%)	2 (66,7%)	15 (39,5%)
Total	13 (100%)	23 (100%)	2 (100%)	38 (100%)	Total	29 (100%)	6 (100%)	3 (100%)	38 (100%)
p-valor	0,951				p-valor	0,591			
OPRK: c.T843C (rs702764)					CNR1: c.C1359T (rs1049353)				
Genotipo	T-T	T-C	C-C	Total	Genotipo	C-C	C-T	T-T	Total
EVA < 50	15 (57,7%)	5 (83,3%)	3 (50,0%)	23 (60,5%)	EVA < 50	14 (60,9%)	8 (61,5%)	1 (50,0%)	23 (60,5%)
EVA > 50	11 (42,3%)	1 (16,7%)	3 (50,0%)	15 (39,5%)	EVA > 50	9 (39,1%)	5 (38,5%)	1 (50,0%)	15 (39,5%)
Total	26 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	38 (100%)	Total	23 (100%)	13 (100%)	2 (100%)	38 (100%)
p-valor	0,433				p-valor	0,951			
CNR1: c.A3475G (rs806368)					DRD2: c.T957C (rs6277)				
Genotipo	A-A	A-G	G-G	Total	Genotipo	T-T	T-C	C-C	Total
EVA < 50	13 (61,9%)	10 (58,8%)	0 (0%)	23 (60,5%)	EVA < 50	12 (75,0%)	8 (47,1%)	3 (60,0%)	23 (60,5%)
EVA > 50	8 (38,1%)	7 (41,2%)	0 (0%)	15 (39,5%)	EVA > 50	4 (25,0%)	9 (52,9%)	2 (40,0%)	15 (39,5%)
Total	21 (100%)	17 (100%)	0 (100%)	38 (100%)	Total	16 (100%)	17 (100%)	5 (100%)	38 (100%)
p-valor	0,847				p-valor	0,26			
GABRA1: IVS1059+15G>A (rs2279020)					GABRA6: g.5920157G>C (rs219741)				
Genotipo	A-A	A-G	G-G	Total	Genotipo	G-G	G-C	C-C	Total
EVA < 50	15 (65,2%)	8 (57,1%)	0 (0,0%)	23 (60,5%)	EVA < 50	13 (72,2%)	8 (50,0%)	2 (50,0%)	23 (60,5%)
EVA > 50	8 (34,8%)	6 (42,9%)	1 (100,0%)	15 (39,5%)	EVA > 50	5 (27,8%)	8 (50,0%)	2 (50,0%)	15 (39,5%)
Total	23 (100%)	14 (100%)	1 (100%)	38 (100%)	Total	18 (100%)	16 (100%)	4 (100%)	38 (100%)
p-valor	0,404				p-valor	0,376			
EDN1: c.G594T (rs5370)					TRPV1: c.G495C (rs222747)				
Genotipo	G-G	G-T	T-T	Total	Genotipo	G-G	G-C	C-C	Total
EVA < 50	18 (81,8%)	4 (30,8%)	1 (33,3%)	23 (60,5%)	EVA < 50	11 (61,1%)	9 (52,9%)	3 (100,0%)	23 (60,5%)
EVA > 50	4 (18,2%)	9 (69,2%)	2 (66,7%)	15 (39,5%)	EVA > 50	7 (38,9%)	8 (47,1%)	0 (0,0%)	15 (39,5%)
Total	22 (100%)	13 (100%)	3 (100%)	38 (100%)	Total	18 (100%)	17 (100%)	3 (100%)	38 (100%)
p-valor	0,007*				p-valor	0,306			
TRPV1: c.C1753T (rs8065080)					NOS3: c.G894T (rs1799983)				
Genotipo	T-T	T-C	C-C	Total	Genotipo	G-G	G-T	T-T	Total
EVA < 50	10 (58,8%)	10 (62,5%)	3 (60,0%)	23 (60,5%)	EVA < 50	18 (60,0%)	5 (62,5%)	0 (0%)	23 (60,5%)
EVA > 50	7 (41,2%)	6 (37,5%)	2 (40,0%)	15 (39,5%)	EVA > 50	12 (40,0%)	3 (37,5%)	0 (0%)	15 (39,5%)
Total	17 (100%)	16 (100%)	5 (100%)	38 (100%)	Total	30 (100%)	8 (100%)	0 (100%)	38 (100%)
p-valor	0,977				p-valor	0,898			
NOS3: g.T-786C (rs2070744)					HTR2A: c.T102c (rs6313)				
Genotipo	T-T	T-C	C-C	Total	Genotipo	T-T	T-C	C-C	Total
EVA < 50	7 (70,0%)	12 (60,0%)	4 (50,0%)	23 (60,5%)	EVA < 50	8 (57,1%)	11 (64,7%)	4 (57,1%)	23 (60,5%)
EVA > 50	3 (30,0%)	8 (40,0%)	4 (50,0%)	15 (39,5%)	EVA > 50	6 (42,9%)	6 (35,3%)	3 (42,9%)	15 (39,5%)
Total	10 (100%)	20 (100%)	8 (100%)	38 (100%)	Total	14 (100%)	17 (100%)	7 (100%)	38 (100%)
p-valor	0,688				p-valor	0,894			
BDNF: c.G196A (rs6265)									
Genotipo	G-G	G-A	A-A	Total					
EVA < 50	13 (59,1%)	7 (53,8%)	3 (100,0%)	23 (60,5%)					
EVA > 50	9 (40,9%)	6 (46,2%)	0 (0,0%)	15 (39,5%)					
Total	22 (100%)	13 (100%)	3 (100%)	38 (100%)					
p-valor	0,33								

▪ **EDN1 c.C594T:**

Al realizar el estudio logístico de los resultados obtenidos al estudiar el polimorfismo c.C594T del gen EDN1, observamos que el porcentaje del alelo T era mayor en el grupo de pacientes con EVA= \geq 50 (Tablas 60 y 61), lo que supondría que los portadores de este alelo tendrían una mayor percepción de dolor al padecer un SDRC .

Tabla 60. Análisis del riesgo del polimorfismo c.C594 T del gen EDN1 en función del modelo de herencia en varones:

	Genotipo	<50; N(%)	=>50; N(%)	OR	IC del 95%)	p ^a
Codominante	GG	29(54.7%)	24(45.3%)	1		
	GT	12(35.3%)	22(64.7%)	2.335	0.951-5.734	0.064
	TT	1(16.7%)	5(83.3%)	6.411	0.679-60.535	0.105
Dominante	GG	29(54.7%)	24(45.3%)	1		
	GT-TT	13(32.5%)	27(67.5%)	2.633	1.105-6.275	0.029
Recesivo	TT	1(16.7%)	5(83.3%)	1		
	TT-GT	41(47.1%)	46(52.9%)	0.221	0.024-2.017	0.181

Tabla 61. Distribución alélica en los pacientes varones, indicando la significación y el OR obtenido para el polimorfismo c.C594 T del gen EDN1, al comparar grupos de pacientes con EVA mayor y menor de 50.

EDN1	Eva<50; n/N(%)	EVA>50 n/N(%)	OR (IC del 95%)	p ^a
Homocigoto TT^b	29/42(54.7%)	24/51(45.3%)	6.411(0.679-60.535)	0.105
Heterocigoto GT^b	12/42(35.3%)	22/51(64.7%)	2.335(0.951-5.734)	0.064
Alelo EDN1/T^c	83.33%	68.63%	2.408(1.140-5.083)	0.021

^a Considerando la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples, valores $p < 0.025$ se consideraron estadísticamente significativos

^b Regresión logística multivariante del genotipo ajustada por edad (grupo de referencia homocigoto GG)

^c Regresión logística multivariante del alelo G ajustada como variable continua (0= homocigoto GG; 1= Heterocigoto GT y 2 =Homocigoto TT), ajustado por edad

Tabla 62. Distribución de genotipos y tantos por ciento, obtenidos en el estudio de los distintos polimorfismos, en mujeres con un EVA<50 frente a pacientes con EVA>50, utilizando una correlación lineal y test de Pearson.

OPRM1: c.A118G (rs1799971)				
Genotipo	A-A	A-G	G-G	Total
EVA < 50	13 (35,1%)	5 (31,3%)	1 (50,0%)	19 (34,5%)
EVA > 50	24 (64,9%)	11 (68,8%)	1 (50,0%)	36 (65,5%)
Total	37 (100%)	16 (100%)	2 (100%)	55 (100%)
p-valor	0,863			

OPRD: c.T80G (rs678849)				
Genotipo	T-T	T-G	G-G	Total
EVA < 50	5 (23,8%)	8 (42,1%)	6 (40,0%)	19 (34,5%)
EVA > 50	16 (76,2%)	11 (57,9%)	9 (60,0%)	36 (65,5%)
Total	21 (100%)	19 (100%)	15 (100%)	55 (100%)
p-valor	0,417			

OPRD: c.T912C (rs2234918)				
Genotipo	T-T	T-C	C-C	Total
EVA < 50	7 (26,9%)	10 (40,0%)	2 (50,0%)	19 (34,5%)
EVA > 50	19 (73,1%)	15 (60,0%)	2 (50,0%)	36 (65,5%)
Total	26 (100%)	25 (100%)	4 (100%)	55 (100%)
p-valor	0,492			

OPRK: c.G36T (rs1051660)				
Genotipo	G-G	G-T	T-T	Total
EVA < 50	16 (38,1%)	2 (22,2%)	1 (25,0%)	19 (34,5%)
EVA > 50	26 (61,9%)	7 (77,8%)	3 (75,0%)	36 (65,5%)
Total	42 (100%)	9 (100%)	4 (100%)	55 (100%)
p-valor	0,607			

OPRK: c.T843C (rs702764)				
Genotipo	T-T	T-C	C-C	Total
EVA < 50	12 (30,8%)	5 (50,0%)	2 (33,3%)	19 (34,5%)
EVA > 50	27 (69,2%)	5 (50,0%)	4 (66,7%)	36 (65,5%)
Total	39 (100%)	10 (100%)	6 (100%)	55 (100%)
p-valor	0,52			

CNR1: c.C1359T (rs1049353)				
Genotipo	C-C	C-T	T-T	Total
EVA < 50	10 (41,7%)	7 (29,2%)	2 (28,6%)	19 (34,5%)
EVA > 50	14 (58,3%)	17 (70,8%)	5 (71,4%)	36 (65,5%)
Total	24 (100%)	24 (100%)	7 (100%)	55 (100%)
p-valor	0,62			

CNR1: c.A3475G (rs806368)				
Genotipo	A-A	A-G	G-G	Total
EVA < 50	13 (32,5%)	6 (40,0%)	0 (0%)	19 (34,5%)
EVA > 50	27 (67,5%)	9 (60,0%)	0 (0%)	36 (65,5%)
Total	40 (100%)	15 (100%)	0 (100%)	55 (100%)
p-valor	0,602			

DRD2: c.T957C (rs6277)				
Genotipo	T-T	T-C	C-C	Total
EVA < 50	5 (25,0%)	12 (46,2%)	2 (22,2%)	19 (34,5%)
EVA > 50	15 (75,0%)	14 (53,8%)	7 (77,8%)	36 (65,5%)
Total	20 (100%)	26 (100%)	9 (100%)	55 (100%)
p-valor	0,228			

GABRA1: IVS1059+15G>A (rs2279020)				
Genotipo	A-A	A-G	G-G	Total
EVA < 50	13 (39,4%)	6 (35,3%)	0 (0,0%)	19 (34,5%)
EVA > 50	20 (60,6%)	11 (64,7%)	5 (100,0%)	36 (65,5%)
Total	33 (100%)	17 (100%)	5 (100%)	55 (100%)
p-valor	0,225			

GABRA6: g.5920157G>C (rs219741)				
Genotipo	G-G	G-C	C-C	Total
EVA < 50	8 (27,6%)	9 (47,4%)	2 (28,6%)	19 (34,5%)
EVA > 50	21 (72,4%)	10 (52,6%)	5 (71,4%)	36 (65,5%)
Total	29 (100%)	19 (100%)	7 (100%)	55 (100%)
p-valor	0,348			

EDN1: c.G594T (rs5370)				
Genotipo	G-G	G-T	T-T	Total
EVA < 50	11 (35,5%)	8 (38,1%)	0 (0,0%)	19 (34,5%)
EVA > 50	20 (64,5%)	13 (61,9%)	3 (100,0%)	36 (65,5%)
Total	31 (100%)	21 (100%)	3 (100%)	55 (100%)
p-valor	0,425			

TRPV1: c.G495C (rs222747)				
Genotipo	G-G	G-C	C-C	Total
EVA < 50	12 (37,5%)	6 (28,6%)	1 (50,0%)	19 (34,5%)
EVA > 50	20 (62,5%)	15 (71,4%)	1 (50,0%)	36 (65,5%)
Total	32 (100%)	21 (100%)	2 (100%)	55 (100%)
p-valor	0,717			

TRPV1: c.C1753T (rs8065080)				
Genotipo	T-T	T-C	C-C	Total
EVA < 50	4 (20,0%)	11 (45,8%)	4 (36,4%)	19 (34,5%)
EVA > 50	16 (80,0%)	13 (54,2%)	7 (63,6%)	36 (65,5%)
Total	20 (100%)	24 (100%)	11 (100%)	55 (100%)
p-valor	0,198			

NOS3: g.T-786C (rs2070744)				
Genotipo	T-T	T-C	C-C	Total
EVA < 50	4 (30,8%)	10 (34,5%)	5 (38,5%)	19 (34,5%)
EVA > 50	9 (69,2%)	19 (65,5%)	8 (61,5%)	36 (65,5%)
Total	13 (100%)	29 (100%)	13 (100%)	55 (100%)
p-valor	0,918			

HTR2A: c.T102c (rs6313)				
Genotipo	T-T	T-C	C-C	Total
EVA < 50	6 (33,3%)	11 (42,3%)	2 (18,2%)	19 (34,5%)
EVA > 50	12 (66,7%)	15 (57,7%)	9 (81,8%)	36 (65,5%)
Total	18 (100%)	26 (100%)	11 (100%)	55 (100%)
p-valor	0,367			

BDNF: c.G196A (rs6265)				
Genotipo	G-G	G-A	A-A	Total
EVA < 50	11 (34,4%)	7 (35,0%)	1 (33,3%)	19 (34,5%)
EVA > 50	21 (65,6%)	13 (65,0%)	2 (66,7%)	36 (65,5%)
Total	32 (100%)	20 (100%)	3 (100%)	55 (100%)
p-valor	0,998			

Al agrupar a los pacientes marcando como límite de la percepción de dolor patológico un EVA de 70 observamos, que entre todos los genes estudiados, existían diferencias estadísticamente significativas en la distribución de genotipos del polimorfismo correspondiente al gen GABRA1 (Tabla 63). Como mostramos en la tabla 66, al estudiar el grupo de varones encontramos resultados similares a los obtenidos al fijar el límite en un EVA de 50, lo que no es sorprendente ya que la distribución es similar. Del mismo modo, no encontramos diferencias significativas al estudiar el grupo de las mujeres (Tabla 69).

Tabla 63. Distribución de genotipos y tantos por ciento, obtenidos en el estudio de los distintos polimorfismos, en pacientes con un EVA <70 frente a pacientes con EVA >70, utilizando una correlación lineal y test de Pearson.

OPRM1: c.A118G (rs1799971)				
Genotipo	A-A	A-G	G-G	Total
EVA < 70	29 (50,9%)	20 (58,8%)	2 (100,0%)	51 (54,8%)
EVA > 70	28 (49,1%)	14 (41,2%)	0 (0,0%)	42 (45,2%)
Total	57 (100%)	34 (100%)	2 (100%)	93 (100%)
p-valor	0,329			
OPRD: c.T80G (rs678849)				
Genotipo	T-T	T-G	G-G	Total
EVA < 70	13 (43,3%)	23 (57,5%)	15 (65,2%)	51 (54,8%)
EVA > 70	17 (56,7%)	17 (42,5%)	8 (34,8%)	42 (45,2%)
Total	30 (100%)	40 (100%)	23 (100%)	93 (100%)
p-valor	0,257			
OPRD: c.T912C (rs2234918)				
Genotipo	T-T	T-C	C-C	Total
EVA < 70	18 (46,2%)	28 (58,3%)	5 (83,3%)	51 (54,8%)
EVA > 70	21 (53,8%)	20 (41,7%)	1 (16,7%)	42 (45,2%)
Total	39 (100%)	48 (100%)	6 (100%)	93 (100%)
p-valor	0,183			
OPRK: c.T843C (rs702764)				
Genotipo	T-T	T-C	C-C	Total
EVA < 70	33 (50,8%)	10 (62,5%)	8 (66,7%)	51 (54,8%)
EVA > 70	32 (49,2%)	6 (37,5%)	4 (33,3%)	42 (45,2%)
Total	65 (100%)	16 (100%)	12 (100%)	93 (100%)
p-valor	0,474			
OPRK: c.G36T (rs1051660)				
Genotipo	G-G	G-T	T-T	Total
EVA < 70	41 (57,7%)	8 (53,3%)	2 (28,6%)	51 (54,8%)
EVA > 70	30 (42,3%)	7 (46,7%)	5 (71,4%)	42 (45,2%)
Total	71 (100%)	15 (100%)	7 (100%)	93 (100%)
p-valor	0,332			
CNR1: c.C1359T (rs1049353)				
Genotipo	C-C	C-T	T-T	Total
EVA < 70	26 (55,3%)	21 (56,8%)	4 (44,4%)	51 (54,8%)
EVA > 70	21 (44,7%)	16 (43,2%)	5 (55,6%)	42 (45,2%)
Total	47 (100%)	37 (100%)	9 (100%)	93 (100%)
p-valor	0,798			
CNR1: c.A3475G (rs806368)				
Genotipo	A-A	A-G	G-G	Total
EVA < 70	34 (55,7%)	17 (53,1%)	0 (0%)	51 (54,8%)
EVA > 70	27 (44,3%)	15 (46,9%)	0 (0%)	42 (45,2%)
Total	61 (100%)	32 (100%)	0 (100%)	93 (100%)
p-valor	0,81			
DRD2: c.T957C (rs6277)				
Genotipo	T-T	T-C	C-C	Total
EVA < 70	20 (55,6%)	26 (60,5%)	5 (35,7%)	51 (54,8%)
EVA > 70	16 (44,4%)	17 (39,5%)	9 (64,3%)	42 (45,2%)
Total	36 (100%)	43 (100%)	14 (100%)	93 (100%)
p-valor	0,26			
GABRA1: IVS1059+15G>A (rs2279020)				
Genotipo	A-A	A-G	G-G	Total
EVA < 70	35 (62,5%)	16 (51,6%)	0 (0,0%)	51 (54,8%)
EVA > 70	21 (37,5%)	15 (48,4%)	6 (100,0%)	42 (45,2%)
Total	56 (100%)	31 (100%)	6 (100%)	93 (100%)
p-valor	0,013*			
GABRA6: g.5920157G>C (rs219741)				
Genotipo	G-G	G-C	C-C	Total
EVA < 70	27 (57,4%)	19 (54,3%)	5 (45,5%)	51 (54,8%)
EVA > 70	20 (42,6%)	16 (45,7%)	6 (54,5%)	42 (45,2%)
Total	47 (100%)	35 (100%)	11 (100%)	93 (100%)
p-valor	0,769			
EDN1: c.G594T (rs5370)				
Genotipo	G-G	G-T	T-T	Total
EVA < 70	32 (60,4%)	15 (44,1%)	4 (66,7%)	51 (54,8%)
EVA > 70	21 (39,6%)	19 (55,9%)	2 (33,3%)	42 (45,2%)
Total	53 (100%)	34 (100%)	6 (100%)	93 (100%)
p-valor	0,276			
TRPV1: c.C1753T (rs8065080)				
Genotipo	T-T	T-C	C-C	Total
EVA < 70	17 (45,9%)	24 (60,0%)	10 (62,5%)	51 (54,8%)
EVA > 70	20 (54,1%)	16 (40,0%)	6 (37,5%)	42 (45,2%)
Total	37 (100%)	40 (100%)	16 (100%)	93 (100%)
p-valor	0,37			
TRPV1: c.G495C (rs222747)				
Genotipo	G-G	G-C	C-C	Total
EVA < 70	27 (54,0%)	19 (50,0%)	5 (100,0%)	51 (54,8%)
EVA > 70	23 (46,0%)	19 (50,0%)	0 (0,0%)	42 (45,2%)
Total	50 (100%)	38 (100%)	5 (100%)	93 (100%)
p-valor	0,106			
NOS3: g.T-786C (rs2070744)				
Genotipo	T-T	T-C	C-C	Total
EVA < 70	15 (65,2%)	27 (55,1%)	9 (42,9%)	51 (54,8%)
EVA > 70	8 (34,8%)	22 (44,9%)	12 (57,1%)	42 (45,2%)
Total	23 (100%)	49 (100%)	21 (100%)	93 (100%)
p-valor	0,33			
NOS3: c.G894T (rs1799983)				
Genotipo	G-G	G-T	T-T	Total
EVA < 70	38 (53,5%)	13 (59,1%)	0 (0%)	51 (54,8%)
EVA > 70	33 (46,5%)	9 (40,9%)	0 (0%)	42 (45,2%)
Total	71 (100%)	22 (100%)	0 (100%)	93 (100%)
p-valor	0,646			
BDNF: c.G196A (rs6265)				
Genotipo	G-G	G-A	A-A	Total
EVA < 70	29 (53,7%)	18 (54,5%)	4 (66,7%)	51 (54,8%)
EVA > 70	25 (46,3%)	15 (45,5%)	2 (33,3%)	42 (45,2%)
Total	54 (100%)	33 (100%)	6 (100%)	93 (100%)
p-valor	0,832			
HTR2A: c.T102c (rs6313)				
Genotipo	T-T	T-C	C-C	Total
EVA < 70	18 (56,3%)	24 (55,8%)	9 (50,0%)	51 (54,8%)
EVA > 70	14 (43,8%)	19 (44,2%)	9 (50,0%)	42 (45,2%)
Total	32 (100%)	43 (100%)	18 (100%)	93 (100%)
p-valor	0,899			

▪ **GABRA1 1059+15G>A:**

El análisis del polimorfismo 1059+15G>A del gen GABRA1 mostró que el alelo A es más frecuente en el grupo de los controles y el alelo G, en el de los pacientes (Tablas 64 y 65), lo que sugiere que la presencia del alelo G puede asociarse con un incremento de la percepción del dolor en pacientes con SDRC.

Tabla 64. Análisis del riesgo del polimorfismo 1059+15G>A del gen GABRA1 en función del modelo de herencia en varones:

	Genotipo	Controles; N(%)	Casos; N(%)	OR	IC del 95%)	p ^a
Codominante	AA	35(62.5%)	21(37.5%)	1		
	AG	16(51.6%)	15(48.4%)	1.453	(0.580;3.640)	0.425
	GG	0	6(100%)	0		0.999
Dominante	AA	35(62.5%)	21(37.5%)	1		
	AG-AA	16(43.2%)	21(56.8%)	1.944	0.807-4.683	0.138
Recesivo	GG	0	6(100%)	1		
	AG-AA	51(59.6%)	36(41.4%)	0	-	0.999

Tabla 65. Distribución alélica en los pacientes con SDRC, indicando la significación y el OR obtenido para el polimorfismo 1059+15G>A del gen GABRA1, al comparar grupos de pacientes con EVA mayor y menor de 70.

GABRA1	<70; n/N(%)	>70; n/N(%)	OR (IC del 95%)	p ^a
Homocigoto GG^b	0/51	6/42(100%)	0	0.999
Heterocigoto AG^b	16/51(51.6%)	15/42(48.4%)	1.453(0.580;3.640)	0.425
AleloG^c	84.31%	67.86%	2.225(1.045; 4.737)	0.038

^a Considerando la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples, valores $p < 0.025$ se consideraron estadísticamente significativos

^b Regresión logística multivariante del genotipo ajustada por edad (grupo de referencia homocigoto AA)

^c Regresión logística multivariante del alelo Ajustada como variable continua (0= homocigoto AA; 1= Heterocigoto AG y 2 =Homocigoto GG), ajustado por edad

Tabla 66. Distribución de genotipos y tantos por ciento, obtenidos en el estudio de los distintos polimorfismos, en varones con un EVA < 70 frente a pacientes con EVA > 70, utilizando una correlación lineal y test de Pearson.

OPRM1: c.A118G (rs1799971)				
Genotipo	A-A	A-G	G-G	Total
EVA < 70	13 (65,0%)	12 (66,7%)	0 (0%)	25 (65,8%)
EVA > 70	7 (35,0%)	6 (33,3%)	0 (0%)	13 (34,2%)
Total	20 (100%)	18 (100%)	0 (100%)	38 (100%)
p-valor	0,914			

OPRD: c.T80G (rs678849)				
Genotipo	T-T	T-G	G-G	Total
EVA < 70	6 (66,7%)	13 (61,9%)	6 (75,0%)	25 (65,8%)
EVA > 70	3 (33,3%)	8 (38,1%)	2 (25,0%)	13 (34,2%)
Total	9 (100%)	21 (100%)	8 (100%)	38 (100%)
p-valor	0,8			

OPRD: c.T912C (rs2234918)				
Genotipo	T-T	T-C	C-C	Total
EVA < 70	8 (61,5%)	15 (65,2%)	2 (100,0%)	25 (65,8%)
EVA > 70	5 (38,5%)	8 (34,8%)	0 (0,0%)	13 (34,2%)
Total	13 (100%)	23 (100%)	2 (100%)	38 (100%)
p-valor	0,563			

OPRK: c.G36T (rs1051660)				
Genotipo	G-G	G-T	T-T	Total
EVA < 70	20 (69,0%)	4 (66,7%)	1 (33,3%)	25 (65,8%)
EVA > 70	9 (31,0%)	2 (33,3%)	2 (66,7%)	13 (34,2%)
Total	29 (100%)	6 (100%)	3 (100%)	38 (100%)
p-valor	0,464			

OPRK: c.T843C (rs702764)				
Genotipo	T-T	T-C	C-C	Total
EVA < 70	17 (65,4%)	5 (83,3%)	3 (50,0%)	25 (65,8%)
EVA > 70	9 (34,6%)	1 (16,7%)	3 (50,0%)	13 (34,2%)
Total	26 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	38 (100%)
p-valor	0,475			

CNR1: c.C1359T (rs1049353)				
Genotipo	C-C	C-T	T-T	Total
EVA < 70	15 (65,2%)	9 (69,2%)	1 (50,0%)	25 (65,8%)
EVA > 70	8 (34,8%)	4 (30,8%)	1 (50,0%)	13 (34,2%)
Total	23 (100%)	13 (100%)	2 (100%)	38 (100%)
p-valor	0,864			

CNR1: c.A3475G (rs806368)				
Genotipo	A-A	A-G	G-G	Total
EVA < 70	14 (66,7%)	11 (64,7%)	0 (0%)	25 (65,8%)
EVA > 70	7 (33,3%)	6 (35,3%)	0 (0%)	13 (34,2%)
Total	21 (100%)	17 (100%)	0 (100%)	38 (100%)
p-valor	0,899			

DRD2: c.T957C (rs6277)				
Genotipo	T-T	T-C	C-C	Total
EVA < 70	12 (75,0%)	10 (58,8%)	3 (60,0%)	25 (65,8%)
EVA > 70	4 (25,0%)	7 (41,2%)	2 (40,0%)	13 (34,2%)
Total	16 (100%)	17 (100%)	5 (100%)	38 (100%)
p-valor	0,593			

GABRA1: IVS1059+15G>A (rs2279020)				
Genotipo	A-A	A-G	G-G	Total
EVA < 70	17 (73,9%)	8 (57,1%)	0 (0,0%)	25 (65,8%)
EVA > 70	6 (26,1%)	6 (42,9%)	1 (100,0%)	13 (34,2%)
Total	23 (100%)	14 (100%)	1 (100%)	38 (100%)
p-valor	0,216			

GABRA6: g.5920157G>C (rs219741)				
Genotipo	G-G	G-C	C-C	Total
EVA < 70	14 (77,8%)	9 (56,3%)	2 (50,0%)	25 (65,8%)
EVA > 70	4 (22,2%)	7 (43,8%)	2 (50,0%)	13 (34,2%)
Total	18 (100%)	16 (100%)	4 (100%)	38 (100%)
p-valor	0,326			

EDN1: c.G594T (rs5370)				
Genotipo	G-G	G-T	T-T	Total
EVA < 70	18 (81,8%)	5 (38,5%)	2 (66,7%)	25 (65,8%)
EVA > 70	4 (18,2%)	8 (61,5%)	1 (33,3%)	13 (34,2%)
Total	22 (100%)	13 (100%)	3 (100%)	38 (100%)
p-valor	0,033*			

TRPV1: c.C1753T (rs8065080)				
Genotipo	T-T	T-C	C-C	Total
EVA < 70	11 (64,7%)	11 (68,8%)	3 (60,0%)	25 (65,8%)
EVA > 70	6 (35,3%)	5 (31,3%)	2 (40,0%)	13 (34,2%)
Total	17 (100%)	16 (100%)	5 (100%)	38 (100%)
p-valor	0,93			

TRPV1: c.G495C (rs222747)				
Genotipo	G-G	G-C	C-C	Total
EVA < 70	12 (66,7%)	10 (58,8%)	3 (100,0%)	25 (65,8%)
EVA > 70	6 (33,3%)	7 (41,2%)	0 (0,0%)	13 (34,2%)
Total	18 (100%)	17 (100%)	3 (100%)	38 (100%)
p-valor	0,38			

NOS3: g.T-786C (rs2070744)				
Genotipo	T-T	T-C	C-C	Total
EVA < 70	8 (80,0%)	13 (65,0%)	4 (50,0%)	25 (65,8%)
EVA > 70	2 (20,0%)	7 (35,0%)	4 (50,0%)	13 (34,2%)
Total	10 (100%)	20 (100%)	8 (100%)	38 (100%)
p-valor	0,409			

NOS3: c.G894T (rs1799983)				
Genotipo	G-G	G-T	T-T	Total
EVA < 70	18 (60,0%)	7 (87,5%)	0 (0%)	25 (65,8%)
EVA > 70	12 (40,0%)	1 (12,5%)	0 (0%)	13 (34,2%)
Total	30 (100%)	8 (100%)	0 (100%)	38 (100%)
p-valor	0,145			

BDNF: c.G196A (rs6265)				
Genotipo	G-G	G-A	A-A	Total
EVA < 70	15 (68,2%)	7 (53,8%)	3 (100,0%)	25 (65,8%)
EVA > 70	7 (31,8%)	6 (46,2%)	0 (0,0%)	13 (34,2%)
Total	22 (100%)	13 (100%)	3 (100%)	38 (100%)
p-valor	0,295			

HTR2A: c.T102c (rs6313)				
Genotipo	T-T	T-C	C-C	Total
EVA < 70	9 (64,3%)	11 (64,7%)	5 (71,4%)	25 (65,8%)
EVA > 70	5 (35,7%)	6 (35,3%)	2 (28,6%)	13 (34,2%)
Total	14 (100%)	17 (100%)	7 (100%)	38 (100%)
p-valor	0,941			

▪ **EDN1 c.C594T:**

Como se observa en las tablas 67 y 68, ser portador del alelo T se asocia con una mayor percepción del dolor en pacientes varones diagnosticados de SDRC.

Tabla 67. Análisis del riesgo del polimorfismo c.C594T del gen EDN1 en función del modelo de herencia en varones:

	Genotipo	Controles; N(%)	Casos; N(%)	OR	IC del 95%	p ^a
Codominante	GG	18(81.8%)	4(18.2%)	1		
	GT	5(38.5%)	8(61.5%)	7.828	1.515-40.443	0.014
	TT	2(66.7%)	1(33.3%)	1.530	0.103-22.805	0.758
Dominante	GG	18(81.8%)	4(18.2%)	1		
	GT-TT	7(43.8%)	9(56.3%)	5.550	1.251-24.622	0.024
Recesivo	TT	2(66.7%)	1(33.3%)	1		
	TT-GT	23(65.7%)	12(34.2%)	1.423	0.108-18.766	0.789

Tabla 68. Distribución alélica en los pacientes con SDRC, indicando la significación y el OR obtenido para el polimorfismo c.C594T del gen EDN1, al comparar grupos de varones con EVA mayor y menor de 70.

EDN1	Controles; n/N(%)	Casos; n/N(%)	OR (IC del 95%)	p ^a
Homocigoto TT^b	2(66.7%)	1(33.3%)	7.828(1.515-40.443)	0.014
Heterocigoto GT^b	5(38.5%)	8(61.5%)	1.530(0.103-22.805)	0.758
Alelo T^c			2.528(0.827;7.728)	0.104

^a Considerando la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples, valores $p < 0.025$ se consideraron estadísticamente significativos

^b Regresión logística multivariante del genotipo ajustada por edad (grupo de referencia homocigoto GG)

^c Regresión logística multivariante del alelo G ajustada como variable continua (0= homocigoto TT; 1= Heterocigoto CT y 2 =Homocigoto CC), ajustado por edad

Tabla 69. Distribución de genotipos y tantos por ciento, obtenidos en el estudio de los distintos polimorfismos, en mujeres con un EVA < 70 frente a pacientes con EVA > 70, utilizando una correlación lineal y test de Pearson.

OPRM1: c.A118G (rs1799971)				
Genotipo	A-A	A-G	G-G	Total
EVA < 70	16 (43,2%)	8 (50,0%)	2 (100,0%)	26 (47,3%)
EVA > 70	21 (56,8%)	8 (50,0%)	0 (0,0%)	29 (52,7%)
Total	37 (100%)	16 (100%)	2 (100%)	55 (100%)
p-valor	0,284			
OPRD: c.T80G (rs678849)				
Genotipo	T-T	T-G	G-G	Total
EVA < 70	7 (33,3%)	10 (52,6%)	9 (60,0%)	26 (47,3%)
EVA > 70	14 (66,7%)	9 (47,4%)	6 (40,0%)	29 (52,7%)
Total	21 (100%)	19 (100%)	15 (100%)	55 (100%)
p-valor	0,243			
OPRK: c.T912C (rs2234918)				
Genotipo	T-T	T-C	C-C	Total
EVA < 70	10 (38,5%)	13 (52,0%)	3 (75,0%)	26 (47,3%)
EVA > 70	16 (61,5%)	12 (48,0%)	1 (25,0%)	29 (52,7%)
Total	26 (100%)	25 (100%)	4 (100%)	55 (100%)
p-valor	0,322			
OPRK: c.T843C (rs702764)				
Genotipo	T-T	T-C	C-C	Total
EVA < 70	16 (41,0%)	5 (50,0%)	5 (83,3%)	26 (47,3%)
EVA > 70	23 (59,0%)	5 (50,0%)	1 (16,7%)	29 (52,7%)
Total	39 (100%)	10 (100%)	6 (100%)	55 (100%)
p-valor	0,152			
OPRK: c.G36T (rs1051660)				
Genotipo	G-G	G-T	T-T	Total
EVA < 70	21 (50,0%)	4 (44,4%)	1 (25,0%)	26 (47,3%)
EVA > 70	21 (50,0%)	5 (55,6%)	3 (75,0%)	29 (52,7%)
Total	42 (100%)	9 (100%)	4 (100%)	55 (100%)
p-valor	0,622			
CNR1: c.C1359T (rs1049353)				
Genotipo	C-C	C-T	T-T	Total
EVA < 70	11 (45,8%)	12 (50,0%)	3 (42,9%)	26 (47,3%)
EVA > 70	13 (54,2%)	12 (50,0%)	4 (57,1%)	29 (52,7%)
Total	24 (100%)	24 (100%)	7 (100%)	55 (100%)
p-valor	0,929			
CNR1: c.A3475G (rs806368)				
Genotipo	A-A	A-G	G-G	Total
EVA < 70	20 (50,0%)	6 (40,0%)	0 (0%)	26 (47,3%)
EVA > 70	20 (50,0%)	9 (60,0%)	0 (0%)	29 (52,7%)
Total	40 (100%)	15 (100%)	0 (100%)	55 (100%)
p-valor	0,508			
DRD2: c.T957C (rs6277)				
Genotipo	T-T	T-C	C-C	Total
EVA < 70	8 (40,0%)	16 (61,5%)	2 (22,2%)	26 (47,3%)
EVA > 70	12 (60,0%)	10 (38,5%)	7 (77,8%)	29 (52,7%)
Total	20 (100%)	26 (100%)	9 (100%)	55 (100%)
p-valor	0,09			
GABRA1: IVS1059+15G>A (rs2279020)				
Genotipo	A-A	A-G	G-G	Total
EVA < 70	18 (54,5%)	8 (47,1%)	0 (0,0%)	26 (47,3%)
EVA > 70	15 (45,5%)	9 (52,9%)	5 (100,0%)	29 (52,7%)
Total	33 (100%)	17 (100%)	5 (100%)	55 (100%)
p-valor	0,075			
GABRA6: g.5920157G>C (rs219741)				
Genotipo	G-G	G-C	C-C	Total
EVA < 70	13 (44,8%)	10 (52,6%)	3 (42,9%)	26 (47,3%)
EVA > 70	16 (55,2%)	9 (47,4%)	4 (57,1%)	29 (52,7%)
Total	29 (100%)	19 (100%)	7 (100%)	55 (100%)
p-valor	0,842			
EDN1: c.G594T (rs5370)				
Genotipo	G-G	G-T	T-T	Total
EVA < 70	14 (45,2%)	10 (47,6%)	2 (66,7%)	26 (47,3%)
EVA > 70	17 (54,8%)	11 (52,4%)	1 (33,3%)	29 (52,7%)
Total	31 (100%)	21 (100%)	3 (100%)	55 (100%)
p-valor	0,775			
TRPV1: c.C1753T (rs8065080)				
Genotipo	T-T	T-C	C-C	Total
EVA < 70	6 (30,0%)	13 (54,2%)	7 (63,6%)	26 (47,3%)
EVA > 70	14 (70,0%)	11 (45,8%)	4 (36,4%)	29 (52,7%)
Total	20 (100%)	24 (100%)	11 (100%)	55 (100%)
p-valor	0,133			
TRPV1: c.G495C (rs222747)				
Genotipo	G-G	G-C	C-C	Total
EVA < 70	15 (46,9%)	9 (42,9%)	2 (100,0%)	26 (47,3%)
EVA > 70	17 (53,1%)	12 (57,1%)	0 (0,0%)	29 (52,7%)
Total	32 (100%)	21 (100%)	2 (100%)	55 (100%)
p-valor	0,302			
NOS3: g.T-786C (rs2070744)				
Genotipo	T-T	T-C	C-C	Total
EVA < 70	7 (53,8%)	14 (48,3%)	5 (38,5%)	26 (47,3%)
EVA > 70	6 (46,2%)	15 (51,7%)	8 (61,5%)	29 (52,7%)
Total	13 (100%)	29 (100%)	13 (100%)	55 (100%)
p-valor	0,725			
NOS3: c.G894T (rs1799983)				
Genotipo	G-G	G-T	T-T	Total
EVA < 70	20 (48,8%)	6 (42,9%)	0 (0%)	26 (47,3%)
EVA > 70	21 (51,2%)	8 (57,1%)	0 (0%)	29 (52,7%)
Total	41 (100%)	14 (100%)	0 (100%)	55 (100%)
p-valor	0,702			
BDNF: c.G196A (rs6265)				
Genotipo	G-G	G-A	A-A	Total
EVA < 70	14 (43,8%)	11 (55,0%)	1 (33,3%)	26 (47,3%)
EVA > 70	18 (56,3%)	9 (45,0%)	2 (66,7%)	29 (52,7%)
Total	32 (100%)	20 (100%)	3 (100%)	55 (100%)
p-valor	0,647			
HTR2A: c.T102c (rs6313)				
Genotipo	T-T	T-C	C-C	Total
EVA < 70	9 (50,0%)	13 (50,0%)	4 (36,4%)	26 (47,3%)
EVA > 70	9 (50,0%)	13 (50,0%)	7 (63,6%)	29 (52,7%)
Total	18 (100%)	26 (100%)	11 (100%)	55 (100%)
p-valor	0,72			

2.3. Estudio de distribución alélica en función de los valores del QST

El estudio de asociación de la distribución de las variantes genotípicas de cada uno de los polimorfismos en función de los valores obtenidos mediante evaluación QST se realizó mediante regresión lineal calculando χ^2 y el coeficiente de correlación de Pearson para cada uno de los parámetros.

Como mostramos en las tablas 70 a 82, hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en diferentes genes que varían dependiendo de la prueba del QST.

- CDT (*Cold Detection Threshold*): Se ha encontrado significación en la distribución genotípica del polimorfismo c.T80G del gen OPRD (Tabla 70).
- WDT (*Warm Detection Threshold*): Se ha encontrado significación en la distribución genotípica del polimorfismo c.C1359T del gen CNR1 (Tabla 71).
- TSL (*Temperature Sensory Limen*): Se ha encontrado significación en la distribución genotípica del polimorfismo c.G36T del gen OPRK (Tabla 72).
- CPT (*Cold Pain Threshold*): Se ha encontrado significación en la distribución genotípica del polimorfismo c.A3475G del gen CNR1 (Tabla 73).
- HPT (*Hot Pain Threshold*): No se ha encontrado diferencias significativas en ningún polimorfismo en este parámetro (Tabla 74).
- PHS (*Paradoxical Heat Sensations*): No se ha encontrado diferencias significativas en ningún polimorfismo en este parámetro (Tabla 75).
- MDT (*Mechanical Detection Threshold*): No se ha encontrado diferencias significativas en ningún polimorfismo en este parámetro (Tabla 76).
- MPT (*Mechanical Pain Threshold*): Se ha encontrado significación en la distribución genotípica del polimorfismo c.A118G del gen OPRM (Tabla 77).
- MPS (*Mechanical Pain Sensitivity*): Se ha encontrado significación en la distribución genotípica del polimorfismo c.T102C del gen HTR2A (Tabla 78).
- ALL (*Dynamic Mechanical Allodynia*): Se ha encontrado significación en la distribución genotípica del polimorfismo c.T102C del gen HTR2A (Tabla 79).
- WUR (*Wind-up Ratio*): Se ha encontrado significación en la distribución genotípica del polimorfismo c.G36T del gen OPRK (Tabla 80).
- VDT (*Vibration Detection Threshold*): Se ha encontrado significación en la distribución genotípica del polimorfismo c.T843C del gen OPRK (Tabla 81).
- PPT (*Pressure Pain Threshold*): Se ha encontrado significación en la distribución genotípica del polimorfismo c.T843C del gen OPRK (Tabla 82).

Tabla 70. Distribución de genotipos y tantos por ciento, obtenidos en el estudio de los distintos polimorfismos, en pacientes agrupados en función de los valores obtenidos para el parámetro **CDT** (*Cold Detection Threshold*) en el **QST**.

OPRM1: c.A118G (rs1799971)					OPRD: c.T80G (rs678849)				
	A-A	A-G	G-G	Total		T-T	T-G	G-G	Total
=0	6 (40,0%)	9 (60,0%)	0 (0,0%)	15 (100%)	=0	7 (46,7%)	6 (40%)	2 (13,3%)	15 (100%)
>0	0 (0,0%)	3 (75,0%)	1 (25%)	4 (100%)	>0	1 (25%)	1 (25%)	2 (50%)	4 (100%)
<0	5 (38,5%)	8 (62,5%)	0 (0,0%)	13 (100%)	<0	5 (38,5%)	4 (30,8%)	4 (30,8%)	13 (100%)
Tot.	11 (34,4%)	20 (62,5%)	1 (3,1%)	32 (100%)	Tot.	13 (40,6%)	11 (34,4%)	8 (25%)	32 (100%)
P	0,069				P	0,615			
OPRD: c.T912C (rs2234918)					OPRK: c.G36T (rs1051660)				
	T-T	T-C	C-C	Total		G-G	G-T	T-T	Total
=0	9 (60%)	5 (33,3%)	1 (6,7%)	15 (100%)	=0	10 (66,7%)	1 (6,7%)	4 (26,7%)	15 (100%)
>0	1 (25%)	2 (50%)	1 (25%)	4 (100%)	>0	2 (50%)	2 (50%)	0 (0%)	4 (100%)
<0	6 (46,2%)	7 (53,8%)	0 (0%)	13 (100%)	<0	9 (69,2%)	0 (0%)	4 (30,8%)	13 (100%)
Tot.	16 (50%)	14 (43,8%)	2 (6,3%)	32 (100%)	Tot.	21 (65,6%)	3 (9,4%)	8 (25%)	32 (100%)
P	0,329				P	0,045*			
OPRK: c.T843C (rs702764)					CNR1: c.C1359T (rs1049353)				
	T-T	T-C	C-C	Total		C-C	C-T	T-T	Total
=0	13 (86,7%)	1 (6,7%)	1 (6,7%)	15 (100%)	=0	8 (53,3%)	5 (33,3%)	2 (13,3%)	15 (100%)
>0	4 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (100%)	>0	1 (25%)	2 (50%)	1 (25%)	4 (100%)
<0	10 (76,9%)	2 (15,4%)	1 (7,7%)	13 (100%)	<0	6 (46,2%)	5 (38,5%)	2 (15,4%)	13 (100%)
Tot.	27 (84,4%)	3 (9,4%)	2 (6,3%)	32 (100%)	Tot.	15 (46,9%)	12 (37,5%)	5 (15,6%)	32 (100%)
P	0,826				P	0,901			
CNR1: c.A3475G (rs806368)					DRD2: c.T957C (rs62777)				
	A-A	A-G	G-G	Total		T-T	T-C	C-C	Total
=0	10 (66,7%)	5 (33,3%)	-	15 (100%)	=0	6 (49%)	7 (46,7%)	2 (13,3%)	15 (100%)
>0	4 (100%)	0 (0%)	-	4 (100%)	>0	2 (50%)	1 (25%)	1 (25%)	4 (100%)
<0	11 (84,6%)	2 (15,4%)	-	13 (100%)	<0	3 (23,1%)	6 (46,2%)	4 (30,8%)	13 (100%)
Tot.	25 (78,1%)	7 (21,9%)	-	32 (100%)	Tot.	11 (34,4%)	14 (43,8%)	7 (21,9%)	32 (100%)
P	0,274				P	0,688			
GABRA1: IVS1059+15G<A (rs2279020)					GABRA6: g.5920157G<C (rs219741)				
	A-A	A-G	G-G	Total		G-G	G-C	C-C	Total
=0	10 (66,7%)	4 (26,7%)	1 (6,7%)	15 (100%)	=0	8 (53,3%)	5 (33,3%)	2 (13,3%)	15 (100%)
>0	2 (50%)	1 (25%)	1 (25%)	4 (100%)	>0	2 (50%)	1 (25%)	1 (35%)	4 (100%)
<0	3 (23,1%)	7 (53,8%)	3 (23,1%)	13 (100%)	<0	5 (38,5%)	5 (38,5%)	3 (23,1%)	13 (100%)
Tot.	15 (46,9%)	12 (37,5%)	5 (15,6%)	32 (100%)	Tot.	15 (46,9%)	11 (34,4%)	6 (18,8%)	32 (100%)
P	0,210				P	0,916			
EDN1: c.G594T (rs5370)					TRPV1: c.G495C (rs222747)				
	G-G	G-T	T-T	Total		G-G	G-C	C-C	Total
=0	8 (53,3%)	7 (46,7%)	-	15 (100%)	=0	5 (33,3%)	8 (53,3%)	2 (13,3%)	15 (100%)
>0	3 (75%)	1 (25%)	-	4 (100%)	>0	2 (50%)	2 (50%)	0 (0%)	4 (100%)
<0	7 (53,8%)	6 (46,2%)	-	13 (100%)	<0	6 (46,2%)	7 (53,8%)	0 (0%)	13 (100%)
Tot.	18 (56,3%)	14 (43,8%)	-	32 (100%)	Tot.	13 (40,6%)	17 (53,1%)	2 (6,3%)	32 (100%)
P	0,721				P	0,617			
TRPV1: c.C1753T (rs8065080)					NOS3: c.G894T (rs1799983)				
	T-T	T-C	C-C	Total		G-G	G-T	T-T	Total
=0	3 (20%)	7 (46,7%)	5 (33,3%)	15 (100%)	=0	11 (73,3%)	4 (26,7%)	-	15 (100%)
>0	1 (25%)	2 (50%)	1 (25%)	4 (100%)	>0	4 (100%)	0 (0%)	-	4 (100%)
<0	6 (46,2%)	4 (30,8%)	3 (23,1%)	13 (100%)	<0	9 (69,2%)	4 (30,8%)	-	13 (100%)
Tot.	10 (31,3%)	13 (40,6%)	9 (28,1%)	32 (100%)	Tot.	24 (75%)	8 (25%)	-	32 (100%)
P	0,664				P	0,452			
NOS3: g.T-786C (rs2070744)					HTR2A: c.T102c (rs6313)				
	T-T	T-C	C-C	Total		T-T	T-C	C-C	Total
=0	3 (20%)	11 (73,3%)	1 (6,7%)	15 (100%)	=0	7 (46,7%)	6 (40%)	2 (13,3%)	15 (100%)
>0	0 (0%)	2 (50%)	2 (50%)	4 (100%)	>0	1 (25%)	3 (75%)	0 (0%)	4 (100%)
<0	3 (23,1%)	7 (53,8%)	3 (23,1%)	13 (100%)	<0	4 (30,8%)	6 (46,2%)	3 (23,1%)	13 (100%)
Tot.	6 (18,8%)	20 (62,5%)	6 (18,8%)	32 (100%)	Tot.	12 (37,5%)	15 (46,9%)	5 (15,6%)	32 (100%)
P	0,307				P	0,622			
BDNF: c.G196A (rs6265)									
	G-G	G-A	A-A	Total					Total
=0	8 (53,3%)	6 (40%)	1 (6,7%)	15 (100%)					
>0	3 (75%)	1 (25%)	0 (0%)	4 (100%)					
<0	7 (53,8%)	4 (30,8%)	2 (15,4%)	13 (100%)					
Tot.	18 (56,3%)	11 (34,4%)	3 (9,4%)	32 (100%)					
P	0,814								

Tabla 71. Distribución de genotipos y tantos por ciento, obtenidos en el estudio de los distintos polimorfismos, en pacientes agrupados en función de los valores obtenidos para el parámetro **WDT** (*Warm Detection Threshold*) en el **QST**.

OPRM1: c.A118G (rs1799971)					OPRD: c.T80G (rs678849)				
	A-A	A-G	G-G	Total		T-T	T-G	G-G	Total
=0	8(44,4%)	9(50%)	1(5,6%)	18(100%)	=0	8(44,4%)	5(27,8%)	5(27,8%)	18(100%)
<0	2(16,7%)	10(83,3%)	0(0%)	12(100%)	<0	4(33,3%)	5(41,7%)	3(25%)	12(100%)
>0	1(50%)	1(50%)	0(0%)	2(100%)	>0	1(50%)	1(50%)	0(0%)	2(100%)
Tot.	11(34,4%)	20(62,5%)	1(3,1%)	32(100%)	Tot.	13(40,6%)	11(34,4%)	8(25%)	32(100%)
P	0,423					0,848			
OPRD: c.T912C (rs2234918)					OPRK: c.G36T (rs1051660)				
	T-T	T-C	C-C	Total		G-G	G-T	T-T	Total
=0	10(55,6%)	8(44,4%)	0(0%)	18(100%)	=0	13(72,2%)	3(16,7%)	2(11,1%)	18(100%)
<0	5(41,7%)	5(41,7%)	2(16,7%)	12(100%)	<0	7(58,3%)	0(0%)	5(41,7%)	12(100%)
>0	1(50%)	1(50%)	0(0%)	2(100%)	>0	1(50%)	0(0%)	1(50%)	2(100%)
Tot.	16(50%)	14(43,8%)	2(6,3%)	32(100%)	Tot.	21(65,6%)	3(9,4%)	8(25%)	32(100%)
P	0,456					0,211			
OPRK: c.T843C (rs702764)					CNR1: c.C1359T (rs1049353)				
	T-T	T-C	C-C	Total		C-C	C-T	T-T	Total
=0	16(88,9%)	1(5,6%)	1(5,6%)	18(100%)	=0	10(55,6%)	5(27,8%)	3(16,7%)	18(100%)
<0	9(75%)	2(16,7%)	1(8,3%)	12(100%)	<0	5(41,7%)	7(58,3%)	0(0%)	12(100%)
>0	2(100%)	0(0%)	0(0%)	2(100%)	>0	0(0%)	0(0%)	2(100%)	2(100%)
Tot.	27(84,4%)	3(9,4%)	2(6,3%)	32(100%)	Tot.	15(46,9%)	12(37,5%)	5(15,6%)	32(100%)
P	0,809					0,05*			
CNR1: c.A3475G (rs806368)					DRD2: c.T957C (rs6277)				
	A-A	A-G	G-G	Total		T-T	T-C	C-C	Total
=0	15(83,3%)	3(16,7%)	-	18(100%)	=0	6(33,3%)	7(38,9%)	5(27,8%)	18(100%)
<0	8(66,7%)	4(33,3%)	-	12(100%)	<0	5(41,7%)	5(41,7%)	2(16,7%)	12(100%)
>0	2(100%)	0(0%)	-	2(100%)	>0	0(0%)	2(100%)	0(0%)	2(100%)
Tot.	25(78,1%)	7(21,9%)	-	32(100%)	Tot.	11(34,4%)	14(43,8%)	7(21,9%)	32(100%)
P	0,413					0,508			
GABRA1: IVS1059+15G>A (rs2279020)					GABRA6: g.5920157G>C (rs219741)				
	A-A	A-G	G-G	Total		G-G	G-C	C-C	Total
=0	9(50%)	6(33,3%)	3(16,7%)	18(100%)	=0	9(50%)	7(38,9%)	2(11,1%)	18(100%)
<0	5(41,7%)	6(50%)	1(8,3%)	12(100%)	<0	6(50%)	4(33,3%)	2(16,7%)	12(100%)
>0	1(50%)	0(0%)	1(50%)	2(100%)	>0	0(0%)	0(0%)	2(100%)	2(100%)
Tot.	15(46,9%)	12(37,5%)	5(15,6%)	32(100%)	Tot.	15(46,9%)	11(34,3%)	6(18,8%)	32(100%)
P	0,497					0,051			
EDN1: c.G594T (rs5370)					TRPV1: c.G495C (rs222747)				
	G-G	G-T	T-T	Total		G-G	G-C	C-C	Total
=0	13(72,2%)	5(27,8%)	-	18(100%)	=0	9(50%)	8(44,4%)	1(5,6%)	18(100%)
<0	4(33,3%)	8(66,7%)	-	12(100%)	<0	3(25%)	8(66,7%)	1(8,3%)	12(100%)
>0	1(50%)	1(50%)	-	2(100%)	>0	1(50%)	1(50%)	0(0%)	2(100%)
Tot.	18(56,3%)	14(43,8%)	-	32(100%)	Tot.	13(40,6%)	17(53,1%)	2(6,3%)	32(100%)
P	0,108					0,727			
TRPV1: c.C1753T (rs8065080)					NOS3: c.G894T (rs1799983)				
	T-T	T-C	C-C	Total		G-G	G-T	T-T	Total
=0	7(38,9%)	8(44,4%)	3(16,7%)	18(100%)	=0	12(66,7%)	6(33,3%)	-	18(100%)
<0	3(25%)	4(33,3%)	5(41,7%)	12(100%)	<0	11(91,7%)	1(50%)	-	12(100%)
>0	0(0%)	1(50%)	1(50%)	2(100%)	>0	1(50%)	1(50%)	-	2(100%)
Tot.	10(31,3%)	13(40,6%)	9(28,1%)	32(100%)	Tot.	24(75%)	8(25%)	-	32(100%)
P	0,503					0,211			
NOS3: g.T-786C (rs2070744)					HTR2A: c.T102c (rs6313)				
	T-T	T-C	C-C	Total		T-T	T-C	C-C	Total
=0	3(16,7%)	9(59%)	6(33,3%)	18(100%)	=0	5(27,8%)	11(61,1%)	2(11,1%)	18(100%)
<0	3(25%)	9(75%)	0(0%)	12(100%)	<0	6(50%)	4(33,3%)	2(16,7%)	12(100%)
>0	0(0%)	2(100%)	0(0%)	2(100%)	>0	1(59%)	0(0%)	1(50%)	2(100%)
Tot.	6(18%)	20(62,5%)	6(18,8%)	32(100%)	Tot.	12(37,5%)	15(46,9%)	5(15,6%)	32(100%)
P	0,163					0,290			
BDNF: c.G196A (rs6265)									
	G-G	G-A	A-A	Total					Total
=0	11(61,1%)	7(38,9%)	0(0%)	18(100%)					
<0	6(50%)	4(33,3%)	2(16,7%)	12(100%)					
>0	1(50%)	0(0%)	1(50%)	2(100%)					
Tot.	18(56,3%)	11(34,4%)	3(9,4%)	32(100%)					
P	0,143								

Tabla 72. Distribución de genotipos y tantos por ciento, obtenidos en el estudio de los distintos polimorfismos, en pacientes agrupados en función de los valores obtenidos para el parámetro TSL (*Thermal Sensory Limen*) en el QST.

OPRM1: c.A118G (rs1799971)					OPRD: c.T80G (rs678849)				
	A-A	A-G	G-G	Total		T-T	T-G	G-G	Total
=0	3(30%)	6(60%)	1(10%)	10(100%)	=0	2(20%)	3(30%)	5(50%)	10(100%)
<0	8(38,1%)	13(61,9%)	0(0%)	21(100%)	<0	10(47,6%)	8(38,1%)	3(14,3%)	21(100%)
>0	0(0%)	1(100%)	0(0%)	1(100%)	>0	1(100%)	0(0%)	0(0%)	1(100%)
Tot.	11(34,3%)	20(62,5%)	1(3,1%)	32(100%)	Tot.	13(40,6%)	11(34,4%)	8(25%)	32(100%)
P	0,517					0,173			
OPRD: c.T912C (rs2234918)					OPRK: c.G36T (rs1051660)				
	T-T	T-C	C-C	Total		G-G	G-T	T-T	Total
=0	5(50%)	4(40%)	1(10%)	10(100%)	=0	8(80%)	2(20%)	0(0%)	10(100%)
<0	11(52,4%)	9(42,9%)	1(4,8%)	21(100%)	<0	13(61,9%)	0(0%)	8(38,1%)	21(100%)
>0	0(0%)	1(100%)	0(0%)	1(100%)	>0	0(0%)	1(100%)	0(0%)	1(100%)
Tot.	16(50%)	14(43,(%)	2(6,3%)	32(100%)	Tot.	21(65,6%)	3(9,4%)	8(25%)	32(100%)
P	0,801					0,02*			
OPRK: c.T843C (rs702764)					CNR1: c.C1359T (rs1049353)				
	T-T	T-C	C-C	Total		C-C	C-T	T-T	Total
=0	9(90%)	0(0%)	1(10%)	10(100%)	=0	6(60%)	3(30%)	1(10%)	10(100%)
<0	17(81%)	3(14,3%)	1(4,8%)	21(100%)	<0	9(42,9%)	8(38,1)	4(19%)	21(100%)
>0	1(100%)	0(0%)	0(0%)	1(100%)	>0	0(0%)	1(100%)	0(0%)	1(100%)
Tot.	27(84,4%)	3(9,4%)	2(6,3%)	32(100%)	Tot.	15(46,9%)	12(37,5%)	5(15,6%)	32(100%)
P	0,730					0,624			
CNR1: c.A3475G (rs806368)					DRD2: c.T957C (rs6277)				
	A-A	A-G	G-G	Total		T-T	T-C	C-C	Total
=0	8(80%)	2(20%)	-	10(100%)	=0	2(20%)	2(20%)	4(40%)	10(100%)
<0	16(76,2%)	5(23,8%)	-	21(100%)	<0	8(38,1%)	10(47,6%)	3(14,3%)	21(100%)
>0	1(100%)	0(0%)	-	1(100%)	>0	1(100%)	0(0%)	0(0%)	1(100%)
Tot.	25(78,1%)	7(21,9%)	-	32(100%)	Tot.	11(34,4%)	14(43,8%)	7(21,9%)	32(100%)
P	0,841					0,314			
GABRA1: IVS1059+15G>A (rs2279020)					GABRA6: g.5920157G>C (rs219741)				
	A-A	A-G	G-G	Total		G-G	G-C	C-C	Total
=0	7(70%)	1(19%)	2(20%)	10(100%)	=0	5(50%)	5(50%)	0(0%)	10(100%)
<0	8(38,1%)	10(47,6%)	3(14,3%)	21(100%)	<0	10(47,6%)	6(28,6%)	5(23,8%)	21(100%)
>0	0(0%)	1(100%)	0(0%)	1(100%)	>0	0(0%)	0(0%)	1(100%)	1(100%)
Tot.	15(46,9%)	12(37,5%)	5(15,6%)	32(100%)	Tot.	15(46,9%)	11(34,4%)	6(18,8%)	32(100%)
P	0,208					0,115			
EDN1: c.G594T (rs5370)					TRPV1: c.G495C (rs222747)				
	G-G	G-T	T-T	Total		G-G	G-C	C-C	Total
=0	8(80%)	2(20%)	-	10(100%)	=0	3(30%)	6(60%)	1(10%)	10(100%)
<0	9(42,9%)	12(57,1%)	-	21(100%)	<0	10(47,6%)	10(47,6%)	1(4,8%)	21(100%)
>0	1(100%)	0(0%)	-	1(100%)	>0	0(0%)	1(100%)	0(0%)	1(100%)
Tot.	18(56,3%)	14(43,8%)	-	32(100%)	Tot.	13(40,6%)	17(53,1%)	2(6,3%)	32(100%)
P	0,100					0,750			
TRPV1: c.C1753T (rs8065080)					NOS3: c.G894T (rs1799983)				
	T-T	T-C	C-C	Total		G-G	G-T	T-T	Total
=0	3(30%)	4(40%)	3(30%)	10(100%)	=0	8(80%)	2(20%)	-	10(100%)
<0	6(28,6%)	9(42,9%)	6(28,6%)	21(100%)	<0	15(71,4%)	6(28,6%)	-	21(100%)
>0	1(100%)	0(0%)	0(0%)	1(100%)	>0	1(100%)	0(0%)	-	1(100%)
Tot.	10(31,3%)	13(40,6%)	9(100%)	32(100%)	Tot.	24(75%)	8(25%)	-	32(100%)
P	0,682					0,737			
NOS3: g.T-786C (rs2070744)					HTR2A: c.T102c (rs6313)				
	T-T	T-C	C-C	Total		T-T	T-C	C-C	Total
=0	2(20%)	6(60%)	2(20%)	10(100%)	=0	2(20%)	6(60%)	2(20%)	10(100%)
<0	4(19%)	14(66,7%)	3(14,3%)	21(100%)	<0	4(19%)	14(66,7%)	3(14,3%)	21(100%)
>0	0(0%)	0(0%)	1(100%)	1(100%)	>0	0(0%)	0(0%)	1(100%)	1(100%)
Tot.	6(18,8%)	20(62,5%)	6(18,8%)	32(100%)	Tot.	6(18,8%)	20(62,5%)	6(18,8%)	32(100%)
P	0,326					0,100			
BDNF: c.G196A (rs6265)									
	G-G	G-A	A-A	Total					Total
=0	5(50%)	5(50%)	0(0%)	10(100%)					
<0	12(57,1%)	6(28,6%)	3(14,3%)	21(100%)					
>0	1(100%)	0(0%)	0(0%)	1(100%)					
Tot.	18(56,3%)	11(34,4%)	3(9,4%)	32(100%)					
P	0,518								

Tabla 73. Distribución de genotipos y tantos por ciento, obtenidos en el estudio de los distintos polimorfismos, en pacientes agrupados en función de los valores obtenidos para el parámetro CPT (Cold Pain Threshold) en el QST.

OPRM1: c.A118G (rs1799971)					OPRD: c.T80G (rs678849)				
	A-A	A-G	G-G	Total		T-T	T-G	G-G	Total
=0	8(33,3%)	15(62,5%)	1(4,2%)	24(100%)	=0	10(41,7%)	9(37,5%)	5(20,8%)	24(100%)
<0	1(50%)	1(50%)	0(0%)	2(100%)	<0	0(0%)	0(0%)	2(100%)	2(100%)
>0	2(33,3%)	4(66,7%)	0(0%)	6(100%)	>0	3(50%)	2(33,3%)	1(16,7%)	6(100%)
Tot.	11(34,4%)	20(62,6%)	1(3,1%)	32(100%)	Tot.	13(40,6%)	11(34,4%)	8(25%)	32(100%)
P	0,968					0,162			
OPRD: c.T912C (rs2234918)					OPRK: c.G36T (rs1051660)				
	T-T	T-C	C-C	Total		G-G	G-T	T-T	Total
=0	13(54,2%)	9(37,5%)	2(8,3%)	24(100%)	=0	15(62,5%)	2(8,3%)	7(29,2%)	24(100%)
<0	1(50%)	1(50%)	0(0%)	2(100%)	<0	2(100%)	0(0%)	0(0%)	2(100%)
>0	2(33,3%)	4(66,7%)	0(0%)	6(100%)	>0	4(66,7%)	1(16,7%)	1(16,7%)	6(100%)
Tot.	16(50%)	14(43,8%)	2(6,3%)	32(100%)	Tot.	21(65,6%)	3(9,4%)	8(25%)	32(100%)
P	0,729					0,775			
OPRK: c.T843C (rs702764)					CNR1: c.C1359T (rs1049353)				
	T-T	T-C	C-C	Total		C-C	C-T	T-T	Total
=0	20(83,3%)	2(8,3%)	2(8,3%)	24(100%)	=0	10(41,7%)	9(37,5%)	5(20,8%)	24(100%)
<0	2(100%)	0(0%)	0(0%)	2(100%)	<0	2(100%)	0(0%)	0(0%)	2(100%)
>0	5(83,3%)	1(16,7%)	0(0%)	6(100%)	>0	3(50%)	3(50%)	0(0%)	6(100%)
Tot.	27(84,4%)	3(9,4%)	2(6,3%)	32(100%)	Tot.	15(46,9%)	12(37,5%)	5(15,6%)	32(100%)
P	0,864					0,403			
CNR1: c.A3475G (rs806368)					DRD2: c.T957C (rs6277)				
	A-A	A-G	G-G	Total		T-T	T-C	C-C	Total
=0	19(79,2%)	5(20,8%)	-	24(100%)	=0	7(29,2%)	12(50%)	5(20,8%)	24(100%)
<0	0(0%)	2(100%)	-	2(100%)	<0	0(0%)	1(50%)	1(50%)	2(100%)
>0	6(100%)	0(0%)	-	6(100%)	>0	4(66,7%)	1(16,7%)	1(16,7%)	6(100%)
Tot.	25(78,1%)	7(21,9%)	-	32(100%)	Tot.	11(34,3%)	14(43,8%)	7(21,9%)	32(100%)
P	0,012*					0,315			
GABRA1: IVS1059+15G>A (rs2279020)					GABRA6: g.5920157G>C (rs219741)				
	A-A	A-G	G-G	Total		G-G	G-C	C-C	Total
=0	11(45,8%)	10(41,7%)	3(12,5%)	24(100%)	=0	10(41,7%)	8(33,3%)	6(25%)	24(100%)
<0	1(50%)	1(50%)	0(0%)	2(100%)	<0	1(50%)	1(50%)	0(0%)	2(100%)
>0	3(50%)	1(16,7%)	2(33,3%)	6(100%)	>0	4(66,7%)	2(33,3%)	0(0%)	6(100%)
Tot.	15(46,9%)	12(37,5%)	5(15,6%)	32(100%)	Tot.	15(46,9%)	11(34,4%)	6(18,8%)	32(100%)
P	0,631					0,593			
EDN1: c.G594T (rs5370)					TRPV1: c.G495C (rs222747)				
	G-G	G-T	T-T	Total		G-G	G-C	C-C	Total
=0	11(45,8%)	13(54,2%)	-	24(100%)	=0	10(41,7%)	12(50%)	2(8,3%)	24(100%)
<0	2(100%)	0(0%)	-	2(100%)	<0	1(50%)	1(50%)	0(0%)	2(100%)
>0	5(83,3%)	1(16,7%)	-	6(100%)	>0	2(33,3%)	4(66,7%)	0(0%)	6(100%)
Tot.	18(56,3%)	14(43,8%)	-	32(100%)	Tot.	13(40,6%)	17(53,1%)	2(6,3%)	32(100%)
P	0,111					0,902			
TRPV1: c.C1753T (rs8065080)					NOS3: c.G894T (rs1799983)				
	T-T	T-C	C-C	Total		G-G	G-T	T-T	Total
=0	6(25%)	11(45,8%)	7(29,2%)	24(100%)	=0	17(70,8%)	7(29,2%)	-	24(100%)
<0	2(100%)	0(0%)	0(0%)	2(100%)	<0	2(100%)	0(0%)	-	2(100%)
>0	2(33,3%)	2(33,3%)	2(33,3%)	6(100%)	>0	5(83,3%)	1(16,7%)	-	6(100%)
Tot.	10(31,3%)	13(40,6%)	9(28,1%)	32(100%)	Tot.	24(75%)	8(25%)	-	32(100%)
P	0,286					0,574			
NOS3: g.T-786C (rs2070744)					HTR2A: c.T1102c (rs6313)				
	T-T	T-C	C-C	Total		T-T	T-C	C-C	Total
=0	4(16,7%)	15(62,5%)	5(20,8%)	24(100%)	=0	12(50%)	9(37,5%)	3(12,5%)	24(100%)
<0	1(50%)	1(50%)	0(0%)	2(100%)	<0	0(0%)	2(100%)	0(0%)	2(100%)
>0	1(16,7%)	4(66,7%)	1(16,7%)	6(100%)	>0	0(0%)	4(66,7%)	0(0%)	6(100%)
Tot.	6(18,8%)	20(62,5%)	6(18,8%)	32(100%)	Tot.	12(37,5%)	15(46,9%)	5(15,6%)	32(100%)
P	0,805					0,098			
BDNF: c.G196A (rs6265)									
	G-G	G-A	A-A	Total					Total
=0	15(62,5%)	6(25%)	3(12,5%)	24(100%)					
<0	1(50%)	1(50%)	0(0%)	2(100%)					
>0	2(33,3%)	4(66,7%)	0(0%)	6(100%)					
Tot.	18(56,3%)	11(34,4%)	3(9,4%)	32(100%)					
P	0,365								

Tabla 74. Distribución de genotipos y tantos por ciento, obtenidos en el estudio de los distintos polimorfismos, en pacientes agrupados en función de los valores obtenidos para el parámetro HPT (Hot Pain Threshold) en el QST.

OPRM1: c.A118G (rs1799971)					OPRD: c.T80G (rs678849)				
	A-A	A-G	G-G	Total		T-T	T-G	G-G	Total
=0	11(35,5%)	19(61,3%)	1(3,2%)	31(100%)	=0	12(38,7%)	11(35,5%)	8(25,8%)	31(100%)
<0	0(0%)	1(100%)	0(0%)	1(100%)	<0	1(100%)	0(0%)	0(0%)	1(100%)
>0	-	-	-	-	>0	-	-	-	-
Tot.	11(34,4%)	20(62,5%)	1(3,1%)	32(100%)	Tot.	13(40,6%)	11(34,4%)	8(25%)	32(100%)
P	0,734					0,470			
OPRD: c.T912C (rs2234918)					OPRK: c.G36T (rs1051660)				
	T-T	T-C	C-C	Total		G-G	G-T	T-T	Total
=0	16(51,6%)	13(41,9%)	2(6,5%)	31(100%)	=0	20(64,5%)	3(9,7%)	8(25,8%)	31(100%)
<0	0(0%)	1(100%)	0(0%)	1(100%)	<0	1(100%)	0(0%)	0(0%)	1(100%)
>0	-	-	-	-	>0	-	-	-	-
Tot.	16(50%)	14(43,8%)	2(6,3%)	32(100%)	Tot.	21(65,6%)	3(9,4%)	8(25%)	32(100%)
P	0,515					0,763			
OPRK: c.T843C (rs702764)					CNR1: c.C1359T (rs1049353)				
	T-T	T-C	C-C	Total		C-C	C-T	T-T	Total
=0	26(83,9%)	3(9,7%)	2(6,5%)	31(100%)	=0	14(45,2%)	12(38,7%)	5(16,1%)	31(100%)
<0	1(100%)	0(0%)	0(0%)	1(100%)	<0	1(100%)	0(0%)	0(0%)	1(100%)
>0	-	-	-	-	>0	-	-	-	-
Tot.	27(84,4%)	3(9,4%)	2(6,3%)	32(100%)	Tot.	15(46,9%)	12(37,5%)	5(15,6%)	32(100%)
P	0,909					0,557			
CNR1: c.A3475G (rs806368)					DRD2: c.T957C (rs62777)				
	A-A	A-G	G-G	Total		T-T	T-C	C-C	Total
=0	24(77,4%)	7(22,6%)	-	31(100%)	=0	11(35,5%)	14(45,2%)	6(19,4%)	31(100%)
<0	1(100%)	0(0%)	-	1(100%)	<0	0(0%)	0(0%)	1(100%)	1(100%)
>0	-	-	-	-	>0	-	-	-	-
Tot.	25(78,1%)	7(21,9%)	-	32(100%)	Tot.	11(34,4%)	14(43,8%)	7(21,9%)	32(100%)
P	0,591					0,158			
GABRA1: IVS1059+15G>A (rs2279020)					GABRA6: g.5920157G>C (rs219741)				
	A-A	A-G	G-G	Total		G-G	G-C	C-C	Total
=0	15(48,4%)	12(38,7%)	4(12,9%)	31(100%)	=0	14(45,2%)	11(35,5%)	6(19,4%)	31(100%)
<0	0(0%)	0(0%)	1(100%)	1(100%)	<0	1(100%)	0(0%)	0(0%)	1(100%)
>0	-	-	-	-	>0	-	-	-	-
Tot.	15(46,9%)	12(37,5%)	5(15,6%)	32(100%)	Tot.	15(46,9%)	11(34,4%)	6(18,8%)	32(100%)
P	0,062					0,557			
EDN1: c.G594T (rs5370)					TRPV1: c.G495C (rs222747)				
	G-G	G-T	T-T	Total		G-G	G-C	C-C	Total
=0	17(54,8%)	14(45,2%)	-	31(100%)	=0	13(41,9%)	16(51,6%)	2(6,5%)	31(100%)
<0	1(100%)	0(0%)	-	1(100%)	<0	0(0%)	1(100%)	0(0%)	1(100%)
>0	-	-	-	-	>0	-	-	-	-
Tot.	18(56,3)	14(43,8%)	-	32(100%)	Tot.	13(40,6%)	17(53,1%)	2(6,3%)	32(100%)
P	0,370					0,634			
TRPV1: c.C1753T (rs8065080)					NOS3: c.G894T (rs1799983)				
	T-T	T-C	C-C	Total		G-G	G-T	T-T	Total
=0	10(32,3%)	13(41,9%)	8(25,8%)	31(100%)	=0	23(74,2%)	8(25,8%)	-	31(100%)
<0	0(0%)	0(0%)	1(100%)	1(100%)	<0	1(100%)	0(0%)	-	1(100%)
>0	-	-	-	-	>0	-	-	-	-
Tot.	10(31,3%)	13(40,6%)	9(28,1%)	32(100%)	Tot.	24(75%)	8(25%)	-	32(100%)
P	0,267					0,557			
NOS3: g.T-786C (rs2070744)					HTR2A: c.T102c (rs6313)				
	T-T	T-C	C-C	Total		T-T	T-C	C-C	Total
=0	6(19,4%)	20(64,5%)	5(16,1%)	31(100%)	=0	12(38,7%)	14(45,2%)	5(16,1%)	31(100%)
<0	0(0%)	0(0%)	1(100%)	1(100%)	<0	0(0%)	1(100%)	0(0%)	1(100%)
>0	-	-	-	-	>0	-	-	-	-
Tot.	6(18,8%)	20(62,5%)	6(18,8%)	32(100%)	Tot.	12(37,5%)	15(46,9%)	5(15,6%)	32(100%)
P	0,107					0,557			
BDNF: c.G196A (rs6265)									
	G-G	G-A	A-A	Total					
=0	17(54,8%)	11(35,5%)	3(9,7%)	31(100%)					
<0	1(100%)	0(0%)	0(0%)	1(100%)					
>0	-	-	-	-					
Tot.	18(56,3%)	11(34,4%)	3(9,4%)	32(100%)					
P	0,669								

Tabla 75. Distribución de genotipos y tantos por ciento, obtenidos en el estudio de los distintos polimorfismos, en pacientes agrupados en función de los valores obtenidos para el parámetro PHS (*Paradoxical Heat Sensations*) en el QST.

OPRM1: c.A118G (rs1799971)					OPRD: c.T80G (rs678849)				
	A-A	A-G	G-G	Total		T-T	T-G	G-G	Total
=0	10(38,5%)	16(61,5%)	0(0%)	26 (100%)	=0	12(46,2%)	7(26,9%)	7(26,9%)	26 (100%)
>0	1(16,7%)	4(66,7%)	1(16,7%)	6 (100%)	>0	1(16,7%)	4(66,7%)	1(16,7%)	6 (100%)
<0	-	-	-	-	<0	-	-	-	-
Tot.	11(34,4%)	20(62,5%)	1(3,1%)	32 (100%)	Tot.	13 (40,6%)	11(34,4%)	8(25%)	32 (100%)
P	0,081				0,175				
OPRD: c.T912C (rs2234918)					OPRK: c.G36T (rs1051660)				
	T-T	T-C	C-C	Total		G-G	G-T	T-T	Total
=0	13(50%)	12(46,2%)	1(3,8%)	26 (100%)	=0	17(65,4%)	2(7,7%)	7(26,9%)	26 (100%)
>0	3(50%)	2(33,3%)	1(16,7%)	6 (100%)	>0	4(66,7%)	1(16,7%)	1(16,7%)	6 (100%)
<0	-	-	-	-	<0	-	-	-	-
Tot.	16(50%)	14(43,8%)	2(6,3%)	32 (100%)	Tot.	21(65,6%)	3(9,4%)	8(25%)	32 (100%)
P	0,481				0,732				
OPRK: c.T843C (rs702764)					CNR1: c.C1359T (rs1049353)				
	T-T	T-C	C-C	Total		C-C	C-T	T-T	Total
=0	21(80,8%)	3(11,5%)	2(7,7%)	26 (100%)	=0	12(46,2%)	10(38,5%)	4(15,4%)	26 (100%)
>0	6(100%)	0(0%)	0(0%)	6 (100%)	>0	3(50%)	2(33,3%)	1(16,7%)	6 (100%)
<0	-	-	-	-	<0	-	-	-	-
Tot.	27(84,4%)	3(9,4%)	2(6,3%)	32 (100%)	Tot.	15(46,9%)	12(37,5%)	5(15,6%)	32 (100%)
P	0,505				0,973				
CNR1: c.A3475G (rs806368)					DRD2: c.T957C (rs6277)				
	A-A	A-G	G-G	Total		T-T	T-C	C-C	Total
=0	19(73,1%)	7(26,9%)	-	26 (100%)	=0	8(30,8%)	12(46,2%)	6(23,1%)	26 (100%)
>0	6(100%)	0(0%)	-	6 (100%)	>0	3(50%)	2(33,3%)	1(16,7%)	6 (100%)
<0	-	-	-	-	<0	-	-	-	-
Tot.	25(78,1%)	7(21,9%)	-	32 (100%)	Tot.	11(34,3%)	14(43,8%)	7(21,9%)	32 (100%)
P	0,150				0,671				
GABRA1: IVS1059+15G<A (rs2279020)					GABRA6: g.5920157G<C (rs219741)				
	A-A	A-G	G-G	Total		G-G	G-C	C-C	Total
=0	12(46,2%)	10(38,5%)	4(15,4%)	26 (100%)	=0	13(50%)	10(38,5%)	3(11,5%)	26 (100%)
>0	3(50%)	2(33,3%)	1(16,7%)	6 (100%)	>0	2(33,3%)	1(16,7%)	3(50%)	6 (100%)
<0	-	-	-	-	<0	-	-	-	-
Tot.	15(46,9%)	12(37,5%)	5(15,6%)	32 (100%)	Tot.	15(46,9%)	11(34,4%)	6(18,8%)	32 (100%)
P	0,973				0,090				
EDN1: c.G594T (rs5370)					TRPV1: c.G495C (rs222747)				
	G-G	G-T	T-T	Total		G-G	G-C	C-C	Total
=0	14(53,8%)	12(46,2%)	-	26 (100%)	=0	11(42,3%)	13(50%)	2(7,7%)	26 (100%)
>0	4(66,7%)	2(33,3%)	-	6 (100%)	>0	2(33,3%)	4(66,7%)	0(0%)	6 (100%)
<0	-	-	-	-	<0	-	-	-	-
Tot.	18(56,3%)	14(43,8%)	-	32 (100%)	Tot.	13(40,6%)	17(53,1%)	2(6,3%)	32 (100%)
P	0,568				0,666				
TRPV1: c.C1753T (rs8065080)					NOS3: c.G894T (rs1799983)				
	T-T	T-C	C-C	Total		G-G	G-T	T-T	Total
=0	9(34,6%)	10(38,5%)	7(26,9%)	26 (100%)	=0	21(80,8%)	5(19,2%)	-	26 (100%)
>0	1(16,7%)	3(50%)	2(33%)	6 (100%)	>0	3(50%)	3(50%)	-	6 (100%)
<0	-	-	-	-	<0	-	-	-	-
Tot.	10(31,3%)	13(40,6%)	9(28,1%)	32 (100%)	Tot.	24(75%)	8(25%)	-	32 (100%)
P	0,693				0,117				
NOS3: g.T-786C (rs2070744)					HTR2A: c.T102c (rs6313)				
	T-T	T-C	C-C	Total		T-T	T-C	C-C	Total
=0	5(19,2%)	16(61,5%)	5(19,2%)	26 (100%)	=0	11(42,3%)	12(46,2%)	3(11,5%)	26 (100%)
>0	1(16,7%)	4(66,7%)	1(16,7%)	6 (100%)	>0	1(16,7%)	3(50%)	2(33,3%)	6 (100%)
<0	-	-	-	-	<0	-	-	-	-
Tot.	6(18,8%)	20(62,5%)	6(18,8%)	32 (100%)	Tot.	12(37,5%)	15(46,9%)	5(15,6%)	32 (100%)
P	0,973				0,308				
BDNF: c.G196A (rs6265)									
	G-G	G-A	A-A	Total					Total
=0	13(50%)	10(38,5%)	3(11,5%)	26 (100%)					
>0	5(83,3%)	1(16,7%)	0(0%)	6 (100%)					
<0	-	-	-	-					
Tot.	18(56,3%)	11(34,4%)	3(9,4%)	32 (100%)					
P	0,312								

Tabla 76. Distribución de genotipos y tantos por ciento, obtenidos en el estudio de los distintos polimorfismos, en pacientes agrupados en función de los valores obtenidos para el parámetro MDT (Mechanical Detection Threshold) en el QST.

OPRM1: c.A118G (rs1799971)					OPRD: c.T80G (rs678849)				
	A-A	A-G	G-G	Total		T-T	T-G	G-G	Total
=0	7(38,9%)	10(55,6%)	1(5,6%)	18(100%)	=0	5(27,8%)	7(38,9%)	6(33,3%)	18(100%)
<0	3(30%)	7(70%)	0(0%)	10(100%)	<0	6(60%)	3(30%)	1(10%)	10(100%)
>0	1(33,3%)	2(66,7%)	0(0%)	3(100%)	>0	2(66,7%)	1(33,3%)	0(0%)	3(100%)
Tot.	11(35,5%)	19(61,3%)	1(3,2%)	31(100%)	Tot.	13(41,9%)	11(35,5%)	7(22,6%)	31(100%)
P	0,894					0,340			
OPRD: c.T912C (rs2234918)					OPRK: c.G36T (rs1051660)				
	T-T	T-C	C-C	Total		G-G	G-T	T-T	Total
=0	10(55,6%)	7(38,9%)	1(5,6%)	18(100%)	=0	12(66,7%)	2(11,1%)	4(22,2%)	18(100%)
<0	5(50%)	5(50%)	0(0%)	10(100%)	<0	6(60%)	1(10%)	3(30%)	10(100%)
>0	1(33%)	1(33%)	1(33%)	3(100%)	>0	3(100%)	0(0%)	0(0%)	3(100%)
Tot.	16(51,6%)	13(41,9%)	2(6,5%)	31(100%)	Tot.	21(67,7%)	3(9,7%)	7(22,6%)	31(100%)
P	0,339					0,772			
OPRK: c.T843C (rs702764)					CNR1: c.C1359T (rs1049353)				
	T-T	T-C	C-C	Total		C-C	C-T	T-T	Total
=0	15(83,3%)	2(11,1%)	1(5,6%)	18(100%)	=0	9(50%)	5(27,8%)	4(22,2%)	18(100%)
<0	9(90%)	0(0%)	1(10%)	10(100%)	<0	5(50%)	5(50%)	0(0%)	10(100%)
>0	3(100%)	0(0%)	0(0%)	3(100%)	>0	1(33,3%)	1(33,3%)	1(33,3%)	3(100%)
Tot.	27(87,1%)	2(6,5%)	2(6,5%)	31(100%)	Tot.	15(48,4%)	11(35,5%)	5(16,1%)	31(100%)
P	0,745					0,458			
CNR1: c.A3475G (rs806368)					DRD2: c.T957C (rs6277)				
	A-A	A-G	G-G	Total		T-T	T-C	C-C	Total
=0	13(72,2%)	5(27,8%)	-	18(100%)	=0	5(27,8%)	11(61,1%)	2(11,1%)	18(100%)
<0	8(80%)	2(20%)	-	10(100%)	<0	3(30%)	3(30%)	4(40%)	10(100%)
>0	3(100%)	0(0%)	-	3(100%)	>0	2(66,7%)	0(0%)	1(33,3%)	3(100%)
Tot.	24(77,4%)	7(22,6%)	-	31(100%)	Tot.	10(32,3%)	14(45,2%)	7(22,6%)	31(100%)
P	0,551					0,155			
GABRA1: IVS1059+15G>A (rs2279020)					GABRA6: g.5920157G>C (rs219741)				
	A-A	A-G	G-G	Total		G-G	G-C	C-C	Total
=0	10(55,6%)	5(27,8%)	3(16,7%)	18(100%)	=0	9(50%)	6(33,3%)	3(16,7%)	18(100%)
<0	4(40%)	5(50%)	1(10%)	10(100%)	<0	3(30%)	4(40%)	3(30%)	10(100%)
>0	1(33,3%)	2(66,7%)	0(0%)	3(100%)	>0	2(66,7%)	1(33,3%)	0(0%)	3(100%)
Tot.	15(48,4%)	12(38,7%)	4(12,9%)	31(100%)	Tot.	14(45,2%)	11(35,5%)	6(19,4%)	31(100%)
P	0,624					0,694			
EDN1: c.G594T (rs5370)					TRPV1: c.G495C (rs222747)				
	G-G	G-T	T-T	Total		G-G	G-C	C-C	Total
=0	12(66,7%)	6(33,3%)	-	18(100%)	=0	9(50%)	8(44%)	1(5,6%)	18(100%)
<0	3(30%)	7(70%)	-	10(100%)	<0	3(30%)	6(60%)	1(10%)	10(100%)
>0	2(66,7%)	1(33,3%)	-	3(100%)	>0	0(0%)	3(100%)	0(0%)	3(100%)
Tot.	17(54,8%)	14(45,2%)	-	31(100%)	Tot.	12(38,7%)	17(54,8%)	2(6,5%)	31(100%)
P	0,159					0,422			
TRPV1: c.C1753T (rs8065080)					NOS3: c.G894T (rs1799983)				
	T-T	T-C	C-C	Total		G-G	G-T	T-T	Total
=0	6(33,3%)	9(50%)	3(16,7%)	18(100%)	=0	13(72,2%)	5(27,8%)	-	18(100%)
<0	3(30%)	3(30%)	4(40%)	10(100%)	<0	8(80%)	2(20%)	-	10(100%)
>0	0(0%)	1(33,3%)	2(66,7%)	3(100%)	>0	2(66,7%)	1(33,3%)	-	3(100%)
Tot.	9(29%)	13(41,9%)	9(29%)	31(100%)	Tot.	23(75,2%)	8(25,8%)	-	31(100%)
P	0,344					0,860			
NOS3: g.T-786C (rs2070744)					HTR2A: c.T102c (rs6313)				
	T-T	T-C	C-C	Total		T-T	T-C	C-C	Total
=0	4(22,2%)	11(61,1%)	3(16,7%)	18(100%)	=0	7(38,9%)	9(50%)	2(11,1%)	18(100%)
<0	2(20%)	6(60%)	2(20%)	10(100%)	<0	5(50%)	3(30%)	2(20%)	10(100%)
>0	0(0%)	2(66,7%)	1(33,3%)	3(100%)	>0	0(0%)	2(66,7%)	1(33,3%)	3(100%)
Tot.	6(19,4%)	19(61,3%)	6(19,4%)	31(100%)	Tot.	12(38,7%)	14(45,2%)	5(16,1%)	31(100%)
P	0,902					0,505			
BDNF: c.G196A (rs6265)									
	G-G	G-A	A-A	Total					Total
=0	10(55,6%)	6(33,3%)	2(11,1%)	18(100%)					
<0	6(60%)	3(30%)	1(10%)	10(100%)					
>0	2(66,7%)	1(33,3%)	0(0%)	3(100%)					
Tot.	18(58,1%)	10(32,3%)	3(9,7%)	31(100%)					
P	0,981								

Tabla 77. Distribución de genotipos y tantos por ciento, obtenidos en el estudio de los distintos polimorfismos, en pacientes agrupados en función de los valores obtenidos para el parámetro **MPT** (*Mechanical Pain Threshold*) en el **QST**.

OPRM1: c.A118G (rs1799971)					OPRD: c.T80G (rs678849)				
	A-A	A-G	G-G	Total		T-T	T-G	G-G	Total
=0	3(23,1%)	9(69,2%)	1(7,7%)	13(100%)	=0	3 (23,1%)	6 (46,2%)	4 (30,8%)	13(100%)
<0	0(0%)	7(100%)	0(0%)	7(100%)	<0	3 (42,9%)	1 (14,3%)	3 (42,9%)	7(100%)
>0	6(66,7%)	3(33,3%)	0(0%)	9(100%)	>0	6 (66,7%)	2 (22,2%)	1 (11,1%)	9(100%)
Tot.	9(31%)	19(65,5%)	1(3,4%)	29(100%)	Tot.	12 (41,4%)	9 (31,0%)	8 (27,6%)	29(100%)
P	0,039*				0,216				
OPRD: c.T912C (rs2234918)					OPRK: c.G36T (rs1051660)				
	T-T	T-C	C-C	Total		G-G	G-T	T-T	Total
=0	7 (53,8%)	5 (38,5%)	1 (7,7%)	13(100%)	=0	10 (76,9%)	1 (7,7%)	2 (15,4%)	13(100%)
<0	4 (57,1%)	3 (42,9%)	0 (0,0%)	7(100%)	<0	2 (28,6%)	1 (14,3%)	4 (57,1%)	7(100%)
>0	4 (44,4%)	4 (44,4%)	1 (11,1%)	9(100%)	>0	6 (66,7%)	1 (11,1%)	2 (22,2%)	9(100%)
Tot.	15 (51,7%)	12 (41,4%)	2 (6,9%)	29(100%)	Tot.	18(62,1%)	3(10,3%)	8(27,6%)	29(100%)
P	0,922				0,290				
OPRK: c.T843C (rs702764)					CNR1: c.C1359T (rs1049353)				
	T-T	T-C	C-C	Total		C-C	C-T	T-T	Total
=0	11 (84,6%)	2 (15,4%)	0 (0,0%)	13 (100,0%)	=0	7 (53,8%)	5 (38,5%)	1 (7,7%)	13 (100,0%)
<0	6 (85,7%)	1 (14,3%)	0 (0,0%)	7 (100,0%)	<0	4 (57,1%)	2 (28,6%)	1 (14,3%)	7 (100,0%)
>0	8 (88,9%)	0 (0,0%)	1 (11,1%)	9 (100,0%)	>0	3 (33,3%)	3 (33,3%)	3 (33,3%)	9 (100,0%)
Tot.	25 (86,2%)	3 (10,3%)	1 (3,4%)	29 (100,0%)	Tot.	14 (48,3%)	10 (34,5%)	5 (17,2%)	29 (100,0%)
P	0,464				0,588				
CNR1: c.A3475G (rs806368)					DRD2: c.T957C (rs6277)				
	A-A	A-G	G-G	Total		T-T	T-C	C-C	Total
=0	11 (84,6%)	2 (15,4%)	-	13 (100,0%)	=0	3 (23,1%)	6 (46,2%)	4 (30,8%)	13 (100,0%)
<0	4 (57,1%)	3 (42,9%)	-	7 (100,0%)	<0	2 (28,6%)	4 (57,1%)	1 (14,3%)	7 (100,0%)
>0	7 (77,8%)	2 (22,2%)	-	9 (100,0%)	>0	4 (44,4%)	4 (44,4%)	1 (11,1%)	9 (100,0%)
Tot.	22 (75,9%)	7 (24,1%)	-	29 (100,0%)	Tot.	9 (31,0%)	14 (48,3%)	6 (20,7%)	29 (100,0%)
P	0,386				0,712				
GABRA1: IVS1059+15G>A (rs2279020)					GABRA6: g.5920157G>C (rs219741)				
	A-A	A-G	G-G	Total		G-G	G-C	C-C	Total
=0	9 (69,2%)	2 (15,4%)	2 (15,4%)	13 (100,0%)	=0	6 (46,2%)	6 (46,2%)	1 (7,7%)	13 (100,0%)
<0	2 (28,6%)	3 (42,9%)	2 (28,6%)	7 (100,0%)	<0	3 (42,9%)	2 (28,6%)	2 (28,6%)	7 (100,0%)
>0	3 (33,3%)	5 (55,6%)	1 (11,1%)	9 (100,0%)	>0	3 (33,3%)	3 (33,3%)	3 (33,3%)	9 (100,0%)
Tot.	14 (48,3%)	10 (34,5%)	5 (17,2%)	29 (100,0%)	Tot.	12 (41,4%)	11 (37,9%)	6 (20,7%)	29 (100,0%)
P	0,233				0,622				
EDN1: c.G594T (rs5370)					TRPV1: c.G495C (rs222747)				
	G-G	G-T	T-T	Total		G-G	G-C	C-C	Total
=0	8 (61,5%)	5 (38,5%)	-	13(100%)	=0	5 (38,5%)	8 (61,5%)	0 (0,0%)	13 (100,0%)
<0	3 (42,9%)	4 (57,1%)	-	7(100%)	<0	2 (28,6%)	4 (57,1%)	1 (14,3%)	7 (100,0%)
>0	6 (66,7%)	3 (33,3%)	-	9(100%)	>0	4 (44,4%)	4 (44,4%)	1 (11,1%)	9 (100,0%)
Tot.	17 (58,6%)	12 (41,4%)	-	29(100%)	Tot.	11 (37,9%)	16 (55,2%)	2 (6,9%)	29 (100,0%)
P	0,606				0,693				
TRPV1: c.C1753T (rs8065080)					NOS3: c.G894T (rs1799983)				
	T-T	T-C	C-C	Total		G-G	G-T	T-T	Total
=0	6 (46,2%)	4 (30,8%)	3 (23,1%)	13 (100,0%)	=0	11 (84,6%)	2 (15,4%)	-	13(100%)
<0	1 (14,3%)	3 (42,9%)	3 (42,9%)	7 (100,0%)	<0	5 (71,4%)	2 (28,6%)	-	7(100%)
>0	3 (33,3%)	4 (44,4%)	2 (22,2%)	9 (100,0%)	>0	6 (66,7%)	3 (33,3%)	-	9(100%)
Tot.	10 (34,5%)	11 (37,9%)	8 (27,6%)	29 (100,0%)	Tot.	22 (75,9%)	7 (24,1%)	-	29(100%)
P	0,654				0,596				
NOS3: g.T-786C (rs2070744)					HTR2A: c.T102c (rs6313)				
	T-T	T-C	C-C	Total		T-T	T-C	C-C	Total
=0	3 (23,1%)	9 (69,2%)	1 (7,7%)	13 (100,0%)	=0	3 (23,1%)	7 (53,8%)	3 (23,1%)	13 (100,0%)
<0	2 (28,6%)	4 (57,1%)	1 (14,3%)	7 (100,0%)	<0	3 (42,9%)	3 (42,9%)	1 (14,3%)	7 (100,0%)
>0	1 (11,1%)	4 (44,4%)	4 (44,4%)	9 (100,0%)	>0	5 (55,6%)	4 (44,4%)	0 (0,0%)	9 (100,0%)
Tot.	6 (20,7%)	17 (58,6%)	6 (20,7%)	29 (100,0%)	Tot.	11 (37,9%)	14 (48,3%)	4 (13,8%)	29 (100,0%)
P	0,302				0,441				
BDNF: c.G196A (rs6265)									
	G-G	G-A	A-A	Total					Total
=0	6 (46,2%)	6 (46,2%)	1 (7,7%)	13 (100,0%)					
<0	3 (42,9%)	4 (57,1%)	0 (0,0%)	7 (100,0%)					
>0	7 (77,8%)	0 (0,0%)	2 (22,2%)	9 (100,0%)					
Tot.	16 (55,2%)	10 (34,5%)	3 (10,3%)	29 (100,0%)					
P	0,095								

Tabla 78. Distribución de genotipos y tantos por ciento, obtenidos en el estudio de los distintos polimorfismos, en pacientes agrupados en función de los valores obtenidos para el parámetro MPS (Mechanical Pain Sensitivity) en el QST.

OPRM1: c.A118G (rs1799971)					OPRD: c.T180G (rs678849)				
	A-A	A-G	G-G	Total		T-T	T-G	G-G	Total
=0	6 (25,0%)	17 (70,8%)	1 (4,2%)	24 (100,0%)	=0	10 (41,7%)	8 (33,3%)	6 (25,0%)	24 (100,0%)
<0	5 (71,4%)	2 (28,6%)	0 (0,0%)	7 (100,0%)	<0	3 (42,9%)	2 (28,6%)	2 (28,6%)	7 (100,0%)
>0	0 (0,0%)	1 (100,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	>0	0 (0,0%)	1 (100,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)
Tot.	11 (34,4%)	20 (62,5%)	1 (3,1%)	32 (100,0%)	Tot.	13 (40,6%)	11 (34,4%)	8 (25,0%)	32 (100,0%)
P	0,209					0,729			
OPRD: c.T912C (rs2234918)					OPRK: c.G36T (rs1051660)				
	T-T	T-C	C-C	Total		G-G	G-T	T-T	Total
=0	11 (45,8%)	11 (45,8%)	2 (8,3%)	24 (100,0%)	=0	15 (62,5%)	1 (4,2%)	8 (33,3%)	24 (100,0%)
<0	4 (57,1%)	3 (42,9%)	0 (0,0%)	7 (100,0%)	<0	5 (71,4%)	2 (28,6%)	0 (0,0%)	7 (100,0%)
>0	1 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	>0	1 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)
Tot.	16 (50,0%)	14 (43,8%)	2 (6,3%)	32 (100,0%)	Tot.	21 (65,6%)	3 (9,4%)	8 (25,0%)	32 (100,0%)
P	0,775					0,167			
OPRK: c.T843C (rs702764)					CNR1: c.C1359T (rs1049353)				
	T-T	T-C	C-C	Total		C-C	C-T	T-T	Total
=0	19 (79,2%)	3 (12,5%)	2 (8,3%)	24 (100,0%)	=0	12 (50,0%)	10 (41,7%)	2 (8,3%)	24 (100,0%)
<0	7 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	7 (100,0%)	<0	2 (28,6%)	2 (28,6%)	3 (42,9%)	7 (100,0%)
>0	1 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	>0	1 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)
Tot.	27 (84,4%)	3 (9,4%)	2 (6,3%)	32 (100,0%)	Tot.	15 (46,9%)	12 (37,5%)	5 (15,6%)	32 (100,0%)
P	0,740					0,193			
CNR1: c.A3475G (rs806368)					DRD2: c.T957C (rs62777)				
	A-A	A-G	G-G	Total		T-T	T-C	C-C	Total
=0	18 (75,0%)	6 (25,0%)	-	24 (100,0%)	=0	10 (41,7%)	9 (37,5%)	5 (20,8%)	24 (100,0%)
<0	6 (85,7%)	1 (14,3%)	-	7 (100,0%)	<0	1 (14,3%)	4 (57,1%)	2 (28,6%)	7 (100,0%)
>0	1 (100,0%)	0 (0,0%)	-	1 (100,0%)	>0	0 (0,0%)	1 (100,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)
Tot.	25 (78,1%)	7 (21,9%)	-	32 (100,0%)	Tot.	11 (34,4%)	14 (43,8%)	7 (21,9%)	32 (100,0%)
P	0,721					0,535			
GABRA1: IVS1059+15G>A (rs2279020)					GABRA6: g.5920157G>C (rs219741)				
	A-A	A-G	G-G	Total		G-G	G-C	C-C	Total
=0	12 (50,0%)	9 (37,5%)	3 (12,5%)	24 (100,0%)	=0	11 (45,8%)	8 (33,3%)	5 (20,8%)	24 (100,0%)
<0	3 (42,9%)	2 (28,6%)	2 (28,6%)	7 (100,0%)	<0	4 (57,1%)	3 (42,9%)	0 (0,0%)	7 (100,0%)
>0	0 (0,0%)	1 (100,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	>0	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	1 (100,0%)
Tot.	15 (46,9%)	12 (37,5%)	5 (15,6%)	32 (100,0%)	Tot.	15 (46,9%)	11 (34,4%)	6 (18,8%)	32 (100,0%)
P	0,593					0,198			
EDN1: c.G594T (rs5370)					TRPV1: c.G495C (rs222747)				
	G-G	G-T	T-T	Total		G-G	G-C	C-C	Total
=0	12 (50,0%)	12 (50,0%)	-	24 (100,0%)	=0	9 (37,5%)	13 (54,2%)	2 (8,3%)	24 (100,0%)
<0	6 (85,7%)	1 (14,3%)	-	7 (100,0%)	<0	4 (57,1%)	3 (42,9%)	0 (0,0%)	7 (100,0%)
>0	0 (0,0%)	1 (100,0%)	-	1 (100,0%)	>0	0 (0,0%)	1 (100,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)
Tot.	18 (56,3%)	14 (43,8%)	-	32 (100,0%)	Tot.	13 (40,6%)	17 (53,1%)	2 (6,3%)	32 (100,0%)
P	0,126					0,707			
TRPV1: c.C1753T (rs8065080)					NOS3: c.G894T (rs1799983)				
	T-T	T-C	C-C	Total		G-G	G-T	T-T	Total
=0	7 (29,2%)	8 (33,3%)	9 (37,5%)	24 (100,0%)	=0	19 (79,2%)	5 (20,8%)	-	24 (100,0%)
<0	3 (42,9%)	4 (57,1%)	0 (0,0%)	7 (100,0%)	<0	5 (71,4%)	2 (28,6%)	-	7 (100,0%)
>0	0 (0,0%)	1 (100,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	>0	0 (0,0%)	1 (100,0%)	-	1 (100,0%)
Tot.	10 (31,3%)	13 (40,6%)	9 (28,1%)	32 (100,0%)	Tot.	24 (75,0%)	8 (25,0%)	-	32 (100,0%)
P	0,258					0,195			
NOS3: g.T-786C (rs2070744)					HTR2A: c.T102c (rs6313)				
	T-T	T-C	C-C	Total		T-T	T-C	C-C	Total
=0	5 (20,8%)	16 (66,7%)	3 (12,5%)	24 (100,0%)	=0	12 (50,0%)	10 (41,7%)	2 (8,3%)	24 (100,0%)
<0	0 (0,0%)	4 (57,1%)	3 (42,9%)	7 (100,0%)	<0	0 (0,0%)	5 (71,4%)	2 (28,6%)	7 (100,0%)
>0	1 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	>0	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	1 (100,0%)
Tot.	6 (18,8%)	20 (62,5%)	6 (18,8%)	32 (100,0%)	Tot.	12 (50,0%)	10 (41,7%)	2 (8,3%)	24 (100,0%)
P	0,076					0,020*			
BDNF: c.G196A (rs6265)									
	G-G	G-A	A-A	Total					
=0	15 (62,5%)	6 (25,0%)	3 (12,5%)	24 (100,0%)					
<0	3 (42,9%)	4 (57,1%)	0 (0,0%)	7 (100,0%)					
>0	0 (0,0%)	1 (100,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)					
Tot.	18 (56,3%)	11 (34,4%)	3 (9,4%)	32 (100,0%)					
P	0,300								

Tabla 79. Distribución de genotipos y tantos por ciento, obtenidos en el estudio de los distintos polimorfismos, en pacientes agrupados en función de los valores obtenidos para el parámetro ALL (*Dynamic Mechanical Allodynia*) en el QST-

OPRM1: c.A118G (rs1799971)					OPRD: c.T80G (rs678849)				
	A-A	A-G	G-G	Total		T-T	T-G	G-G	Total
=0	7 (31,8%)	14 (63,6%)	1 (4,5%)	22 (100,0%)	=0	9 (40,9%)	8 (36,4%)	5 (22,7%)	22 (100,0%)
<0	0 (0,0%)	5 (71,4%)	2 (28,6%)	7 (100,0%)	<0	4 (40,0%)	3 (30,0%)	3 (30,0%)	10 (100,0%)
>0	-	-	-	-	>0	-	-	-	-
Tot.	11 (34,4%)	20 (62,5%)	1 (3,1%)	32 (100,0%)	Tot.	13 (40,6%)	11 (34,4%)	8 (25,0%)	32 (100,0%)
P	0,740					0,892			
OPRD: c.T912C (rs2234918)					OPRK: c.G36T (rs1051660)				
	T-T	T-C	C-C	Total		G-G	G-T	T-T	Total
=0	12 (54,5%)	8 (36,4%)	2 (9,1%)	22 (100,0%)	=0	13 (59,1%)	3 (13,6%)	6 (27,3%)	22 (100,0%)
<0	4 (40,0%)	6 (60,0%)	0 (0,0%)	10 (100,0%)	<0	8 (80,0%)	0 (0,0%)	2 (20,0%)	10 (100,0%)
>0	-	-	-	-	>0	-	-	-	-
Tot.	16 (50,0%)	14 (43,8%)	2 (6,3%)	32 (100,0%)	Tot.	21 (65,6%)	3 (9,4%)	8 (25,0%)	32 (100,0%)
P	0,354					0,374			
OPRK: c.T843C (rs702764)					CNR1: c.C1359T (rs1049353)				
	T-T	T-C	C-C	Total		C-C	C-T	T-T	Total
=0	19 (86,4%)	2 (9,1%)	1 (4,5%)	22 (100,0%)	=0	11 (50,0%)	7 (31,8%)	4 (18,2%)	22 (100,0%)
<0	8 (80,0%)	1 (10,0%)	1 (10,0%)	10 (100,0%)	<0	4 (40,0%)	5 (50,0%)	1 (10,0%)	10 (100,0%)
>0	-	-	-	-	>0	-	-	-	-
Tot.	27 (84,4%)	3 (9,4%)	2 (6,3%)	32 (100,0%)	Tot.	15 (46,9%)	12 (37,5%)	5 (15,6%)	32 (100,0%)
P	0,833					0,592			
CNR1: c.A3475G (rs806368)					DRD2: c.T957C (rs6277)				
	A-A	A-G	G-G	Total		T-T	T-C	C-C	Total
=0	16 (72,7%)	6 (27,3%)	-	22 (100,0%)	=0	7 (31,8%)	11 (50,0%)	4 (18,2%)	22 (100,0%)
<0	9 (90,0%)	1 (10,0%)	-	10 (100,0%)	<0	4 (40,0%)	3 (30,0%)	3 (30,0%)	10 (100,0%)
>0	-	-	-	-	>0	-	-	-	-
Tot.	25 (78,1%)	7 (21,9%)	-	32 (100,0%)	Tot.	11 (34,4%)	14 (43,8%)	7 (21,9%)	32 (100,0%)
P	0,273					0,548			
GABRA1: IVS1059+15G>A (rs2279020)					GABRA6: g.5920157G>C (rs219741)				
	A-A	A-G	G-G	Total		G-G	G-C	C-C	Total
=0	8 (36,4%)	11 (50,0%)	3 (13,6%)	22 (100,0%)	=0	10 (45,5%)	6 (27,3%)	6 (27,3%)	22 (100,0%)
<0	7 (70,0%)	1 (10,0%)	2 (20,0%)	10 (100,0%)	<0	5 (50,0%)	5 (50,0%)	0 (0,0%)	10 (100,0%)
>0	-	-	-	-	>0	-	-	-	-
Tot.	15 (46,9%)	12 (37,5%)	5 (15,6%)	32 (100,0%)	Tot.	15 (46,9%)	11 (34,4%)	6 (18,8%)	32 (100,0%)
P	0,092					0,150			
EDN1: c.G594T (rs5370)					TRPV1: c.G495C (rs222747)				
	G-G	G-T	T-T	Total		G-G	G-C	C-C	Total
=0	11 (50,0%)	11 (50,0%)	-	22 (100,0%)	=0	10 (45,5%)	11 (50,0%)	1 (4,5%)	22 (100,0%)
<0	7 (70,0%)	3 (30,0%)	-	10 (100,0%)	<0	3 (30,0%)	6 (60,0%)	1 (10,0%)	10 (100,0%)
>0	-	-	-	-	>0	-	-	-	-
Tot.	18 (56,3%)	14 (43,8%)	-	32 (100,0%)	Tot.	13 (40,6%)	17 (53,1%)	2 (6,3%)	32 (100,0%)
P	0,290					0,650			
TRPV1: c.C1753T (rs8065080)					NOS3: c.G894T (rs1799983)				
	T-T	T-C	C-C	Total		G-G	G-T	T-T	Total
=0	7 (31,8%)	9 (40,9%)	6 (27,3%)	22 (100,0%)	=0	18 (81,8%)	4 (18,2%)	-	22 (100,0%)
<0	3 (30,0%)	4 (40,0%)	3 (30,0%)	10 (100,0%)	<0	6 (60,0%)	4 (40,0%)	-	10 (100,0%)
>0	-	-	-	-	>0	-	-	-	-
Tot.	10 (31,3%)	13 (40,6%)	9 (28,1%)	32 (100,0%)	Tot.	24 (75,0%)	8 (25,0%)	-	32 (100,0%)
P	0,967					0,186			
NOS3: g.T-786C (rs2070744)					HTR2A: c.T102c (rs6313)				
	T-T	T-C	C-C	Total		T-T	T-C	C-C	Total
=0	5 (22,7%)	13 (59,1%)	4 (18,2%)	22 (100,0%)	=0	10 (45,5%)	7 (31,8%)	5 (22,7%)	22 (100,0%)
<0	1 (10,0%)	7 (70,0%)	2 (20,0%)	10 (100,0%)	<0	2 (20,0%)	8 (80,0%)	0 (0,0%)	10 (100,0%)
>0	-	-	-	-	>0	-	-	-	-
Tot.	6 (18,8%)	20 (62,5%)	6 (18,8%)	32 (100,0%)	Tot.	12 (37,5%)	15 (46,9%)	5 (15,6%)	32 (100,0%)
P	0,692					0,032*			
BDNF: c.G196A (rs6265)									
	G-G	G-A	A-A	Total					
=0	13 (59,1%)	7 (31,8%)	2 (9,1%)	22 (100,0%)					
<0	5 (50,0%)	4 (40,0%)	1 (10,0%)	10 (100,0%)					
>0	-	-	-	-					
Tot.	18 (56,3%)	11 (34,4%)	3 (9,4%)	32 (100,0%)					
P	0,886								

Tabla 80. Distribución de genotipos y tantos por ciento, obtenidos en el estudio de los distintos polimorfismos, en pacientes agrupados en función de los valores obtenidos para el parámetro WUR (*Wind-up Ratio*) en el QST.

OPRM1: c.A118G (rs1799971)					OPRD: c.T80G (rs678849)				
	A-A	A-G	G-G	Total		T-T	T-G	G-G	Total
=0	6 (35,3%)	11 (64,7%)	0 (0,0%)	17 (100,0%)	=0	7 (41,2%)	6 (35,3%)	4 (23,5%)	17 (100,0%)
<0	0 (0,0%)	3 (100,0%)	0 (0,0%)	3 (100,0%)	<0	1 (33,3%)	2 (66,7%)	0 (0,0%)	3 (100,0%)
>0	3 (42,9%)	3 (42,9%)	1 (14,3%)	7 (100,0%)	>0	3 (42,9%)	1 (14,3%)	3 (42,9%)	7 (100,0%)
Tot.	9 (33,3%)	17 (63,0%)	1 (3,7%)	27 (100,0%)	Tot.	11 (40,7%)	9 (33,3%)	7 (25,9%)	27 (100,0%)
P	0,269					0,490			
OPRD: c.T912C (rs2234918)					OPRK: c.G36T (rs1051660)				
	T-T	T-C	C-C	Total		G-G	G-T	T-T	Total
=0	9 (52,9%)	7 (41,2%)	1 (5,9%)	17 (100,0%)	=0	11 (64,7%)	0 (0,0%)	6 (35,3%)	17 (100,0%)
<0	2 (66,7%)	0 (0,0%)	1 (33,3%)	3 (100,0%)	<0	1 (33,3%)	0 (0,0%)	2 (66,7%)	3 (100,0%)
>0	4 (57,1%)	3 (42,9%)	0 (0,0%)	7 (100,0%)	>0	4 (57,1%)	3 (42,9%)	0 (0,0%)	7 (100,0%)
Tot.	15 (55,6%)	10 (37,0%)	2 (7,4%)	27 (100,0%)	Tot.	16 (59,3%)	3 (11,1%)	8 (29,6%)	27 (100,0%)
P	0,326					0,013*			
OPRK: c.T843C (rs702764)					CNR1: c.C1359T (rs1049353)				
	T-T	T-C	C-C	Total		C-C	C-T	T-T	Total
=0	14 (82,4%)	2 (11,8%)	1 (5,9%)	17 (100,0%)	=0	7 (41,2%)	7 (41,2%)	3 (17,6%)	17 (100,0%)
<0	2 (66,7%)	1 (33,3%)	0 (0,0%)	3 (100,0%)	<0	3 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (100,0%)
>0	7 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	7 (100,0%)	>0	2 (28,6%)	3 (42,9%)	2 (28,6%)	7 (100,0%)
Tot.	23 (85,2%)	3 (11,1%)	1 (3,7%)	27 (100,0%)	Tot.	12 (44,4%)	10 (37,0%)	5 (18,5%)	27 (100,0%)
P	0,554					0,317			
CNR1: c.A3475G (rs806368)					DRD2: c.T957C (rs6277)				
	A-A	A-G	G-G	Total		T-T	T-C	C-C	Total
=0	14 (82,4%)	3 (17,6%)	17 (100,0%)	17 (100,0%)	=0	5 (29,4%)	8 (47,1%)	4 (23,5%)	17 (100,0%)
<0	1 (33,3%)	2 (66,7%)	3 (100,0%)	3 (100,0%)	<0	2 (66,7%)	1 (33,3%)	0 (0,0%)	3 (100,0%)
>0	6 (85,7%)	1 (14,3%)	7 (100,0%)	7 (100,0%)	>0	2 (28,6%)	4 (57,1%)	1 (14,3%)	7 (100,0%)
Tot.	21 (77,8%)	6 (22,2%)	27 (100,0%)	27 (100,0%)	Tot.	9 (33,3%)	13 (48,1%)	5 (18,5%)	27 (100,0%)
P	0,143					0,692			
GABRA1: IVS1059+15G>A (rs2279020)					GABRA6: g.5920157G>C (rs219741)				
	A-A	A-G	G-G	Total		G-G	G-C	C-C	Total
=0	9 (52,9%)	6 (35,3%)	2 (11,8%)	17 (100,0%)	=0	6 (35,3%)	6 (35,3%)	5 (29,4%)	17 (100,0%)
<0	1 (33,3%)	2 (66,7%)	0 (0,0%)	3 (100,0%)	<0	2 (66,7%)	1 (33,3%)	0 (0,0%)	3 (100,0%)
>0	3 (42,9%)	2 (28,6%)	2 (28,6%)	7 (100,0%)	>0	2 (28,6%)	4 (57,1%)	1 (14,3%)	7 (100,0%)
Tot.	13 (48,1%)	10 (37,0%)	4 (14,8%)	27 (100,0%)	Tot.	10 (37,0%)	11 (40,7%)	6 (22,2%)	27 (100,0%)
P	0,633					0,601			
EDN1: c.G594T (rs5370)					TRPV1: c.G495C (rs222747)				
	G-G	G-T	T-T	Total		G-G	G-C	C-C	Total
=0	10 (58,8%)	7 (41,2%)	-	17 (100,0%)	=0	5 (29,4%)	10 (58,8%)	2 (11,8%)	17 (100,0%)
<0	0 (0,0%)	3 (100,0%)	-	3 (100,0%)	<0	1 (33,3%)	2 (66,7%)	0 (0,0%)	3 (100,0%)
>0	5 (71,4%)	2 (28,6%)	-	7 (100,0%)	>0	4 (57,1%)	3 (42,9%)	0 (0,0%)	7 (100,0%)
Tot.	15 (55,6%)	12 (44,4%)	-	27 (100,0%)	Tot.	10 (37,0%)	15 (55,6%)	2 (7,4%)	27 (100,0%)
P	0,103					0,641			
TRPV1: c.C1753T (rs8065080)					NOS3: c.G894T (rs1799983)				
	T-T	T-C	C-C	Total		G-G	G-T	T-T	Total
=0	4 (23,5%)	7 (41,2%)	6 (35,3%)	17 (100,0%)	=0	10 (58,8%)	7 (41,2%)	-	17 (100,0%)
<0	1 (33,3%)	1 (33,3%)	1 (33,3%)	3 (100,0%)	<0	3 (100,0%)	0 (0,0%)	-	3 (100,0%)
>0	4 (57,1%)	3 (42,9%)	0 (0,0%)	7 (100,0%)	>0	7 (100,0%)	0 (0,0%)	-	7 (100,0%)
Tot.	9 (33,3%)	11 (40,7%)	7 (25,9%)	27 (100,0%)	Tot.	20 (74,1%)	7 (25,9%)	-	27 (100,0%)
P	0,328					0,062			
NOS3: g.T-786C (rs2070744)					HTR2A: c.T102c (rs6313)				
	T-T	T-C	C-C	Total		T-T	T-C	C-C	Total
=0	5 (29,4%)	10 (58,8%)	2 (11,8%)	17 (100,0%)	=0	7 (41,2%)	8 (47,1%)	2 (11,8%)	17 (100,0%)
<0	1 (33,3%)	2 (66,7%)	0 (0,0%)	3 (100,0%)	<0	3 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (100,0%)
>0	0 (0,0%)	4 (57,1%)	3 (42,9%)	7 (100,0%)	>0	1 (14,3%)	4 (57,1%)	2 (28,6%)	7 (100,0%)
Tot.	6 (22,2%)	16 (59,3%)	5 (18,5%)	27 (100,0%)	Tot.	11 (40,7%)	12 (44,4%)	4 (14,8%)	27 (100,0%)
P	0,252					0,144			
BDNF: c.G196A (rs6265)									
	G-G	G-A	A-A	Total					Total
=0	10 (58,8%)	4 (23,5%)	3 (17,6%)	17 (100,0%)					
<0	2 (66,7%)	1 (33,3%)	0 (0,0%)	3 (100,0%)					
>0	3 (42,9%)	4 (57,1%)	0 (0,0%)	7 (100,0%)					
Tot.	15 (55,6%)	9 (33,3%)	3 (11,1%)	27 (100,0%)					
P	0,441								

Tabla 81. Distribución de genotipos y tantos por ciento, obtenidos en el estudio de los distintos polimorfismos, en pacientes agrupados en función de los valores obtenidos para el parámetro VDT (*Vibration Detection Threshold*) en el QST.

OPRM1: c.A118G (rs1799971)					OPRD: c.T80G (rs678849)				
	A-A	A-G	G-G	Total		T-T	T-G	G-G	Total
=0	9 (37,5%)	14 (58,3%)	1 (4,2%)	24 (100,0%)	=0	10 (41,7%)	8 (33,3%)	6 (25,0%)	24 (100,0%)
<0	2 (25,0%)	6 (75,0%)	0 (0,0%)	8 (100,0%)	<0	3 (37,5%)	3 (37,5%)	2 (25,0%)	8 (100,0%)
>0	-	-	-	-	>0	-	-	-	-
Tot.	11 (34,4%)	20 (62,5%)	1 (3,1%)	32 (100,0%)	Tot.	13 (40,6%)	11 (34,4%)	8 (25,0%)	32 (100,0%)
P	0,646					0,972			
OPRD: c.T912C (rs2234918)					OPRK: c.G36T (rs1051660)				
	T-T	T-C	C-C	Total		G-G	G-T	T-T	Total
=0	12 (50,0%)	10 (41,7%)	2 (8,3%)	24 (100,0%)	=0	15 (62,5%)	2 (8,3%)	7 (29,2%)	24 (100,0%)
<0	4 (50,0%)	4 (50,0%)	0 (0,0%)	8 (100,0%)	<0	6 (75,0%)	1 (12,5%)	1 (12,5%)	8 (100,0%)
>0	-	-	-	-	>0	-	-	-	-
Tot.	16 (50,0%)	14 (43,8%)	2 (6,3%)	32 (100,0%)	Tot.	21 (65,6%)	3 (9,4%)	8 (25,0%)	32 (100,0%)
P	0,683					0,631			
OPRK: c.T843C (rs702764)					CNR1: c.C1359T (rs1049353)				
	T-T	T-C	C-C	Total		C-C	C-T	T-T	Total
=0	23 (95,8%)	0 (0,0%)	1 (4,2%)	24 (100,0%)	=0	11 (45,8%)	8 (33,3%)	5 (20,8%)	24 (100,0%)
<0	4 (50,0%)	3 (37,5%)	1 (12,5%)	8 (100,0%)	<0	4 (50,0%)	4 (50,0%)	0 (0,0%)	8 (100,0%)
>0	-	-	-	-	>0	-	-	-	-
Tot.	27 (84,4%)	3 (9,4%)	2 (6,3%)	32 (100,0%)	Tot.	15 (46,9%)	12 (37,5%)	5 (15,6%)	32 (100,0%)
P	0,004*					0,344			
CNR1: c.A3475G (rs806368)					DRD2: c.T957C (rs6277)				
	A-A	A-G	G-G	Total		T-T	T-C	C-C	Total
=0	17 (70,8%)	7 (29,2%)	-	24 (100,0%)	=0	8 (33,3%)	12 (50,0%)	4 (16,7%)	24 (100,0%)
<0	8 (100,0%)	0 (0,0%)	-	8 (100,0%)	<0	3 (37,5%)	2 (25,0%)	3 (37,5%)	8 (100,0%)
>0	-	-	-	-	>0	-	-	-	-
Tot.	25 (78,1%)	7 (21,9%)	-	32 (100,0%)	Tot.	11 (34,4%)	14 (43,8%)	7 (21,9%)	32 (100,0%)
P	0,084					0,354			
GABRA1: IVS1059+15G>A (rs2279020)					GABRA6: g.5920157G>C (rs219741)				
	A-A	A-G	G-G	Total		G-G	G-C	C-C	Total
=0	14 (58,3%)	7 (29,2%)	3 (12,5%)	24 (100,0%)	=0	10 (41,7%)	10 (41,7%)	4 (16,7%)	24 (100,0%)
<0	1 (12,5%)	5 (62,5%)	2 (25,0%)	8 (100,0%)	<0	5 (62,5%)	1 (12,5%)	2 (25,0%)	8 (100,0%)
>0	-	-	-	-	>0	-	-	-	-
Tot.	15 (46,9%)	12 (37,5%)	5 (15,6%)	32 (100,0%)	Tot.	15 (46,9%)	11 (34,4%)	6 (18,8%)	32 (100,0%)
P	0,079					0,323			
EDN1: c.G594T (rs5370)					TRPV1: c.G495C (rs222747)				
	G-G	G-T	T-T	Total		G-G	G-C	C-C	Total
=0	15 (62,5%)	9 (37,5%)	-	24 (100,0%)	=0	9 (37,5%)	13 (54,2%)	2 (8,3%)	24 (100,0%)
<0	3 (37,5%)	5 (62,5%)	-	8 (100,0%)	<0	4 (50,0%)	4 (50,0%)	0 (0,0%)	8 (100,0%)
>0	-	-	-	-	>0	-	-	-	-
Tot.	18 (56,3%)	14 (43,8%)	-	32 (100,0%)	Tot.	13 (40,6%)	17 (53,1%)	2 (6,3%)	32 (100,0%)
P	0,217					0,632			
TRPV1: c.C1753T (rs8065080)					NOS3: c.G894T (rs1799983)				
	T-T	T-C	C-C	Total		G-G	G-T	T-T	Total
=0	6 (25,0%)	10 (41,7%)	8 (33,3%)	24 (100,0%)	=0	17 (70,8%)	7 (29,2%)	-	24 (100,0%)
<0	4 (50,0%)	3 (37,5%)	1 (12,5%)	8 (100,0%)	<0	7 (87,5%)	1 (12,5%)	-	8 (100,0%)
>0	-	-	-	-	>0	-	-	-	-
Tot.	10 (31,3%)	13 (40,6%)	9 (28,1%)	32 (100,0%)	Tot.	24 (75,0%)	8 (25,0%)	-	32 (100,0%)
P	0,341					0,345			
NOS3: g.T-786C (rs2070744)					HTR2A: c.T1102c (rs6313)				
	T-T	T-C	C-C	Total		T-T	T-C	C-C	Total
=0	3 (12,5%)	17 (70,8%)	4 (16,7%)	24 (100,0%)	=0	8 (33,3%)	13 (54,2%)	3 (12,5%)	24 (100,0%)
<0	3 (37,5%)	3 (37,5%)	2 (25,0%)	8 (100,0%)	<0	4 (50,0%)	2 (25,0%)	2 (25,0%)	8 (100,0%)
>0	-	-	-	-	>0	-	-	-	-
Tot.	6 (18,8%)	20 (62,5%)	6 (18,8%)	32 (100,0%)	Tot.	12 (37,5%)	15 (46,9%)	5 (15,6%)	32 (100,0%)
P	0,193					0,344			
BDNF: c.G196A (rs6265)									
	G-G	G-A	A-A	Total					Total
=0	15 (62,5%)	7 (29,2%)	2 (8,3%)	24 (100,0%)					
<0	3 (37,5%)	4 (50,0%)	1 (12,5%)	8 (100,0%)					
>0	-	-	-	-					
Tot.	18 (56,3%)	11 (34,4%)	3 (9,4%)	32 (100,0%)					
P	0,464								

Tabla 82. Distribución de genotipos y tantos por ciento, obtenidos en el estudio de los distintos polimorfismos, en pacientes agrupados en función de los valores obtenidos para el parámetro PPT (Pressure Pain Threshold) en el QST.

OPRM1: c.A118G (rs1799971)					OPRD: c.T80G (rs678849)				
	A-A	A-G	G-G	Total		T-T	T-G	G-G	Total
=0	2 (16,7%)	9 (75,0%)	1 (8,3%)	12 (100,0%)	=0	4 (33,3%)	4 (33,3%)	4 (33,3%)	12 (100,0%)
>0	1 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	>0	0 (0,0%)	1 (100,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)
<0	8 (42,1%)	11 (57,9%)	0 (0,0%)	19 (100,0%)	<0	9 (47,4%)	6 (31,6%)	4 (21,1%)	19 (100,0%)
Tot.	11 (34,4%)	20 (62,5%)	1 (3,1%)	32 (100,0%)	Tot.	13 (40,6%)	11 (34,4%)	8 (25,0%)	32 (100,0%)
P	0,255					0,596			
OPRD: c.T912C (rs2234918)					OPRK: c.G36T (rs1051660)				
	T-T	T-C	C-C	Total		G-G	G-T	T-T	Total
=0	5 (41,7%)	6 (50,0%)	1 (8,3%)	12 (100,0%)	=0	6 (50,0%)	2 (16,7%)	4 (33,3%)	12 (100,0%)
>0	0 (0,0%)	1 (100,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	>0	1 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)
<0	11 (57,9%)	7 (36,8%)	1 (5,3%)	19 (100,0%)	<0	14 (73,7%)	1 (5,3%)	4 (21,1%)	19 (100,0%)
Tot.	16 (50,0%)	14 (43,8%)	2 (6,3%)	32 (100,0%)	Tot.	21 (65,6%)	3 (9,4%)	8 (25,0%)	32 (100,0%)
P	0,714					0,621			
OPRK: c.T843C (rs702764)					CNR1: c.C1359T (rs1049353)				
	T-T	T-C	C-C	Total		C-C	C-T	T-T	Total
=0	10 (83,3%)	2 (16,7%)	0 (0,0%)	12 (100,0%)	=0	7 (58,3%)	3 (25,0%)	2 (16,7%)	12 (100,0%)
>0	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	1 (100,0%)	>0	0 (0,0%)	1 (100,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)
<0	17 (89,5%)	1 (5,3%)	1 (5,3%)	19 (100,0%)	<0	8 (42,1%)	8 (42,1%)	3 (15,8%)	19 (100,0%)
Tot.	27 (84,4%)	3 (9,4%)	2 (6,3%)	32 (100,0%)	Tot.	15 (46,9%)	12 (37,5%)	5 (15,6%)	32 (100,0%)
P	0,02*					0,607			
CNR1: c.A3475G (rs806368)					DRD2: c.T957C (rs6277)				
	A-A	A-G	G-G	Total		T-T	T-C	C-C	Total
=0	10 (83,3%)	2 (16,7%)	-	12 (100,0%)	=0	5 (41,7%)	4 (33,3%)	3 (25,0%)	12 (100,0%)
>0	1 (100,0%)	0 (0,0%)	-	1 (100,0%)	>0	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	1 (100,0%)
<0	14 (73,7%)	5 (26,3%)	-	19 (100,0%)	<0	6 (31,6%)	10 (52,6%)	3 (15,8%)	19 (100,0%)
Tot.	25 (78,1%)	7 (21,9%)	-	32 (100,0%)	Tot.	11 (34,4%)	14 (43,8%)	7 (21,9%)	32 (100,0%)
P	0,708					0,307			
GABRA1: IVS1059+15G<A (rs2279020)					GABRA6: g.5920157G<C (rs219741)				
	A-A	A-G	G-G	Total		G-G	G-C	C-C	Total
=0	4 (33,3%)	4 (33,3%)	4 (33,3%)	12 (100,0%)	=0	7 (58,3%)	2 (16,7%)	3 (25,0%)	12 (100,0%)
>0	0 (0,0%)	1 (100,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	>0	1 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)
<0	11 (57,9%)	7 (36,8%)	1 (5,3%)	19 (100,0%)	<0	7 (36,8%)	9 (47,4%)	3 (15,8%)	19 (100,0%)
Tot.	15 (46,9%)	12 (37,5%)	5 (15,6%)	32 (100,0%)	Tot.	15 (46,9%)	11 (34,4%)	6 (18,8%)	32 (100,0%)
P	0,171					0,374			
EDN1: c.G594T (rs5370)					TRPV1: c.G495C (rs222747)				
	G-G	G-T	T-T	Total		G-G	G-C	C-C	Total
=0	9 (75,0%)	3 (25,0%)	-	12 (100,0%)	=0	7 (58,3%)	5 (41,7%)	0 (0,0%)	12 (100,0%)
>0	0 (0,0%)	1 (100,0%)	-	1 (100,0%)	>0	1 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)
<0	9 (47,4%)	10 (52,6%)	-	19 (100,0%)	<0	5 (26,3%)	12 (63,2%)	2 (10,5%)	19 (100,0%)
Tot.	18 (56,3%)	14 (43,8%)	-	32 (100,0%)	Tot.	13 (40,6%)	17 (53,1%)	2 (6,3%)	32 (100,0%)
P	0,165					0,257			
TRPV1: c.C1753T (rs8065080)					NOS3: c.G894T (rs1799983)				
	T-T	T-C	C-C	Total		G-G	G-T	T-T	Total
=0	5 (41,7%)	3 (25,0%)	4 (33,3%)	12 (100,0%)	=0	9 (75,0%)	3 (25,0%)	12 (100,0%)	12 (100,0%)
>0	0 (0,0%)	1 (100,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	>0	1 (100,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	1 (100,0%)
<0	5 (26,3%)	9 (47,4%)	5 (26,3%)	19 (100,0%)	<0	14 (73,7%)	5 (26,3%)	19 (100,0%)	19 (100,0%)
Tot.	10 (31,3%)	13 (40,6%)	9 (28,1%)	32 (100,0%)	Tot.	24 (75,0%)	8 (25,0%)	32 (100,0%)	32 (100,0%)
P	0,542					0,839			
NOS3: g.T-786C (rs2070744)					HTR2A: c.T102c (rs6313)				
	T-T	T-C	C-C	Total		T-T	T-C	C-C	Total
=0	2 (16,7%)	6 (50,0%)	4 (33,3%)	12 (100,0%)	=0	4 (33,3%)	7 (58,3%)	1 (8,3%)	12 (100,0%)
>0	0 (0,0%)	1 (100,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	>0	1 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)
<0	4 (21,1%)	13 (68,4%)	2 (10,5%)	19 (100,0%)	<0	7 (36,8%)	8 (42,1%)	4 (21,1%)	19 (100,0%)
Tot.	6 (18,8%)	20 (62,5%)	6 (18,8%)	32 (100,0%)	Tot.	12 (37,5%)	15 (46,9%)	5 (15,6%)	32 (100,0%)
P	0,536					0,571			
BDNF: c.G196A (rs6265)									
	G-G	G-A	A-A	Total					Total
=0	9 (75,0%)	3 (25,0%)	0 (0,0%)	12 (100,0%)					
>0	1 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)					
<0	8 (42,1%)	8 (42,1%)	3 (15,8%)	19 (100,0%)					
Tot.	18 (56,3%)	11 (34,4%)	3 (9,4%)	32 (100,0%)					
P	0,308								



Discusión

El síndrome de dolor regional complejo (SDRC) es una entidad clínica que presenta como síntoma central el dolor acompañado de anomalías sensitivas, vegetativas, tróficas y motoras. La incidencia de esta enfermedad varía en EEUU entre el 0,05% y el 35% de la población en función de los métodos diagnósticos utilizados, lo que supone alrededor de unos 50.000 casos nuevos al año [213-215]. En Europa, el número de casos nuevos es significativamente menor, variando entre 1500 y 2000 casos nuevos al año [216, 217]. Nosotros hemos incluido en nuestro estudio 101 pacientes que habían sido diagnosticados en la Unidad del Dolor del Servicio de Anestesia del Hospital Universitario de Salamanca. El estudio de la incidencia de la enfermedad en nuestro medio, así como el estudio de las características clínicas de los pacientes quedó fuera del objetivo de nuestro trabajo.

Clásicamente el SDRC se ha subdividido en dos variedades, Tipo I (Distrofia Simpático Refleja) y Tipo II (Causalgia), en función de que exista lesión en algún nervio [218]. No obstante, los síntomas y los signos de los dos subtipos de SDRC son similares y no existe evidencia de que ambos difieran en términos fisiopatológicos, de mecanismos o de respuesta a los tratamientos [219]; es más, actualmente se piensa que los dos casos hay lesión nerviosa, aunque en la distrofia la lesión es de fibras de pequeño tamaño. Por ello, en nuestro trabajo no hemos hecho distinción entre los pacientes diagnosticados de SDRC Tipo I y Tipo II, si bien la mayoría de los pacientes incluidos en el estudio eran de tipo I.

Por otra parte, aunque el género del paciente no afecta al pronóstico de los pacientes con SDRC, se ha descrito que la incidencia de esta enfermedad es mayor en mujeres (2-3:1) [220, 221]; en la serie de pacientes incluidos en nuestro trabajo se confirma esta diferencia, de manera que el 60% de los pacientes incluidos en nuestra serie son mujeres (Tabla 3).

La observación de que el SDRC puede aparecer en más de un miembro de una familia y que los hermanos de los pacientes que desarrollan el SDRC en la juventud tienen un riesgo incrementado de desarrollar la enfermedad sugieren una potencial

predisposición genética a desarrollar SDRC [216]. Estudios genéticos previos han asociado un polimorfismo en la región promotora del gen TNFA con un riesgo aumentado de desarrollar la enfermedad [222]; también se ha asociado el gen de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), aunque en este caso los resultados son contradictorios [223, 224].

Estudio de polimorfismos genéticos y su influencia en el riesgo a desarrollar SDRC

Uno de los objetivos de nuestro trabajos ha sido comparar la distribución de genotipos de polimorfismos de genes candidatos en pacientes con SDRC y en sujetos sanos para intentar caracterizar variantes genéticas asociadas con una mayor susceptibilidad a desarrollar la enfermedad. En el momento actual no se conoce bien los mecanismos fisiopatológicos que desencadenan y mantienen el SDRC, aunque las hipótesis en vigor sugieren la participación de diferentes factores, entre los que se incluyen alteraciones en mecanismos inflamatorios, disfunción de la regulación vasomotora y maladaptación de los sistemas de neuroplasticidad [225]. Nosotros hemos seleccionado genes que codifican proteínas implicadas en los tres procesos como son los genes NOS3 y EDN, cuyas proteínas están implicadas en procesos inflamatorios y reguladores de la actividad vasomotora; el gen TRPV1, implicado en la percepción de estímulos nociceptivos a nivel periférico; los receptores opioides (OPRM1, OPRD1 y OPRK1) implicados en la neurotransmisión a nivel periférico y central; el receptor cannabinoide CB1 (CNR1), el receptor dopaminérgico DRD2 y los receptores gabaérgicos GABAR1 y GABAR6, implicados principalmente en la neurotransmisión a nivel central; así como el factor de crecimiento neuronal BDNF, implicado, entre otras funciones, en la plasticidad cerebral. Los polimorfismos incluidos en el estudio se seleccionaron bien por estar asociados a variaciones funcionales o por estar asociados con otras entidades nosológicas.

La comparación de la distribución de genotipos entre los controles y los pacientes con SDRC mostró diferencias significativas en los polimorfismos c.T912C del gen OPRD1, c.A3475G del gen CNR1 y g.5920157G del gen GABRA6 (Tabla 39).

Durante el desarrollo y evolución del SDRC, el SNC sufre cambios funcionales y estructurales que pueden llevar al proceso de sensibilización central. [226, 227]. Los genes del sistema opioide están relacionados con los procesos de sensibilización tanto a nivel central como a nivel periférico y es conocida su implicación en la analgesia y por este motivo fueron incluidos en este estudio. El gen OPRD1 ha sido ampliamente estudiado en relación con la respuesta a tratamientos con opiáceos pero no existen estudios que lo relacionen directamente con la percepción del dolor. Nosotros hemos estudiado dos polimorfismos en el gen OPRD1. El polimorfismo c.T80G cambia una fenilalanina por cisteína en su dominio extracelular, mientras que el polimorfismo c.T912C es silencioso. Uno de los hallazgos más relevantes de los últimos años en relación con el receptor opioide delta es su efecto neuroprotector, de manera que la sobreexpresión del receptor aumenta la tolerancia neuronal a situaciones de estrés hipóxico [228]. Dado que en el SDRC existen lesiones en las fibras nerviosas de pequeño calibre, podemos especular con que la actividad del receptor opioide delta modificaría la supervivencia de las neuronas implicadas en el proceso. El estudio del polimorfismo c.T80G nos muestra una tendencia a que el alelo T se asocie con un mayor riesgo pero sin alcanzar significación estadística, mientras que el ser portador del alelo T en el polimorfismo silencioso c.T912C se asocia con un incremento del riesgo de padecer SDRC. Es sabido que mutaciones silenciosas en regiones codificantes pueden modificar tanto la maduración del RNA como su estabilidad, pudiendo ser este un mecanismo que regule los niveles de expresión de una proteína. En el caso de la mutación c.T912C no existen estudios que analicen estas posibilidades.

Es conocido que el dolor crónico induce cambios en el sistema endocannabinoide habiéndose comunicado un aumento de los receptores CB1 en la médula espinal de ratas con dolor neuropático [229]. Nosotros hemos estudiado dos polimorfismos del gen CNR1 en pacientes con SDRC y en controles. El polimorfismo c.A3475G del gen CNR1, localizado en la región 3'UTR, ha sido estudiado por otros grupos en relación con la obesidad [230], la adicción y dependencia de alcohol, nicotina y otras drogas [231, 232], desordenes afectivos [233], etc.. Nuestro estudio muestra que los portadores homocigotos del alelo A tienen predisposición a desarrollar SDRC (Tabla 39). Las regiones 3'UTR están implicadas en la regulación de los niveles de expresión génica al modular estabilidad del mRNA y ser dianas de interacción con miRNAs. Hasta el momento actual no existen estudios funcionales que analicen cómo influye el polimorfismo c.A3475G en los niveles de expresión del gen CNR1, por lo que sólo

podemos especular con la posibilidad de que la mutación se asocie con variaciones en los niveles del receptor en respuesta al insulto que desencadena el SDRC.

El GABA es el principal regulador de la duración e intensidad de la acción GABAérgica y, en estudios con animales, se le ha relacionado con el desarrollo de hiperalgesia [166], también se ha observado que las alteraciones de los receptores GABRA afectan a la sensibilidad al dolor [167,168]. Sin embargo, hasta el momento no se han realizado estudios de asociación de polimorfismos de los genes que codifican los receptores de GABA y la percepción de dolor. Nosotros hemos estudiado polimorfismos en regiones no codificantes en los genes GABAR1 y GABAR6 en pacientes con SDRC y hemos comparado la distribución de los genotipos con individuos sanos. Como mostramos en la tabla 39, los portadores del alelo G del polimorfismo g.592157G son más frecuentes en el grupo de pacientes con SDRC que en el grupo control, lo que sugiere que ser portador de este alelo incrementa el riesgo de desarrollar SDRC. Este polimorfismo ha sido asociado con incremento de cortisol y presión sanguínea en respuesta al estrés [170], por lo que podría estar implicado en la perpetuación de los mecanismos que inducen la sintomatología del SDRC.

Al replicar el estudio separando los pacientes en función del género, observamos que los polimorfismos c.T912C y c.T80G del gen OPRD1 se asocian con un incremento del riesgo de desarrollar SDRC en mujeres, mientras que en varones sólo se asocia el polimorfismo c.T912C. Estos resultados refuerzan la hipótesis de que mutaciones en el gen OPRD1 estén asociadas con SDRC. Por otra parte, los polimorfismos c.A3475G del gen CNR1 y g.G5920157G del gen GABRA6 se asocian con incremento de riesgo en mujeres pero no en varones, confirmando las observaciones de que existen diferencias en la percepción del dolor en función del género [234].

Nuestro trabajo nos ha permitido determinar que, en nuestra población, existe una tendencia a que el alelo G del polimorfismo c.G196A del gen BDNF se asocie con un mayor riesgo de desarrollar SDRC en los varones pero no en las mujeres. Este polimorfismo produce una sustitución de valina por metionina en el codón 66 del BDNF, y se cree que puede modificar la secreción de BDNF [235]. En estudios de cohortes se ha demostrado que los portadores del alelo MetBDNF tenían volúmenes menores del

hipocampo en comparación con los portadores del alelo normal, además de presentar un menor rendimiento en las pruebas de memoria [235-237]. Otros grupos han encontrado una asociación entre el este polimorfismo y otras entidades como la esquizofrenia [238, 239] y el abuso de drogas [240]. También ha sido estudiado por su implicación en el dolor pero no hay resultados concluyentes [241-243].

Estos resultados refuerzan la hipótesis de que variantes genéticas pueden modificar el riesgo a desarrollar SDRC. No obstante, debemos de ser cautelosos con las conclusiones que se pueden extraer de nuestro trabajo porque el número de pacientes y controles incluidos en el mismo es reducido y es necesario confirmar estos resultados preliminares en series más grandes.

Evaluación de polimorfismos genéticos en relación con la percepción del dolor medido por EVA

El dolor es altamente subjetivo y depende en gran medida del estado psicológico del paciente, pero como cualquier otro síntoma o signo ha de ser evaluado adecuadamente; para ello, históricamente se han intentado utilizar escalas de medida, como la escala visual analógica (EVA), que hoy son de uso universal. La EVA es un método relativamente simple, que ocupa poco tiempo, aun cuando requiere de un cierto grado de comprensión y de colaboración por parte del paciente. Tiene buena correlación con las escalas descriptivas, buena sensibilidad y fiabilidad, es decir, es fácilmente reproducible [244-250]. Numerosos estudios, demuestran, que la EVA tiene una alta fiabilidad y reproducibilidad, siempre y cuándo se estudien variaciones intraindividuales [251-254] y, por lo tanto, resulta un método eficaz para evaluar la eficacia de los tratamientos farmacológicos, terapéuticos o quirúrgicos utilizados para aliviar el dolor de los pacientes. Sin embargo, cuándo se intenta obtener una visión más amplia, y comparar los niveles de dolor en grupos de pacientes con una misma dolencia o diagnóstico, la implementación de este instrumento resulta menos práctica, pues la subjetividad interindividual constituye el principal problema de la utilización de esta herramienta [255].

Nosotros hemos estudiado polimorfismos de genes implicados en el dolor en 93 casos de SDRC en los que disponíamos de los datos de EVA, dividiendo los pacientes en dos grupos dependiendo de la intensidad de dolor referida. Como se observa en las tablas 23 y 24, la distribución de los pacientes no se modifica si el valor de corte lo fijamos en 50 o en 70 en el caso de los varones pero en el caso de las mujeres disminuye el número de mujeres con EVA>70 en relación con EVA>50 aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa.

Como se observa en la tabla 58 no hemos encontrado diferencias significativas en la distribución de genotipos entre pacientes con niveles de EVA inferior o superior a 50, aunque cuando separamos los pacientes por sexo, encontramos que los portadores del genotipo GG del polimorfismo c.G594T del gen EDN1 son más frecuentes en el grupo de dolor >50 así como en el grupo de dolor >70 (Tablas 59 y 66). El gen endotelina-1 codifica una proteína con un potente efecto vasoactivo que induce dolor a través de un efecto directo en la polarización de los canales de sodio de las neuronas sensoriales [256]. El efecto es mediado por los receptores de la endotelina y recientemente se ha descrito que receptor de la endotelina-1 (EDNRA) se asocia con la eficacia de la anestesia local en niños [257]. Nuestros resultados sugieren que la presencia del alelo G haría más susceptibles al dolor a los pacientes con SDRC. Cuando separamos a los pacientes en función del sexo, observamos que no existen diferencias en la distribución de genotipos de los polimorfismos estudiados.

Cuando fijamos el punto de corte en 70 encontramos diferencias en el polimorfismo 1059+15G>A del gen GABRA1 (Tabla 63). Este SNP puede afectar a la unión del receptor con el ligando y por lo tanto a la inhibición de la transmisión del impulso nervioso [167]. Este polimorfismo ha sido estudiado en relación con el abuso de sustancias como la metanfetamina [258] y de alcohol [259] y en un estudio publicado este mismo año, se muestra la relación que puede existir con la tolerancia a fármacos antiepilépticos como la carbamacepina [260]. Cuando segregamos a estos pacientes en función del sexo, observamos (Tablas 62 y 69) que en el grupo de mujeres, no existen diferencias en la distribución de genotipos en ninguno de los polimorfismos estudiados, mientras que en varones volvemos a encontrar asociación con el alelo G del polimorfismo c.G594T del gen EDN1, lo que refuerza nuestra hipótesis de que este polimorfismo puede estar asociado con una mayor sensibilidad al dolor.

Evaluación de los resultados del QST en pacientes españoles diagnosticados de SDRC

El Quantitive Sensory Testing (QST) tiene un papel importante en el diagnóstico de síndromes de dolor neuropático debido a su capacidad para cuantificar cambios en la función neural somatosensorial [261-264]. En el proceso de diagnóstico de lesiones de los nervios, el dolor, la alodinia, la hiperalgesia, la hiperestesia y la parestesia reflejan lo "positivo" o el exceso de actividad de los nervios, mientras que la hipoestesia, la anestesia, la hipoalgesia y la analgesia son ejemplos de signos negativos. La prueba del QST intenta definir con exactitud el área de los cambios sensitivos negativos (que permite diagnosticar si se trata de una lesión de nervio periférico, plexo, raíz nerviosa, médula o cerebro), la distribución de los signos positivos, que permitirá ver con más claridad el tipo y localización del proceso y, finalmente, el tipo de fibras involucradas (por ejemplo, fibras pequeñas amielínicas, fibras pequeñas mielínicas, fibras grandes periféricas mielínicas). Una de las mayores ventajas de la metodología QST es que permite documentar la hipoanalgesia y la analgesia, relacionadas con el dominio de las pequeñas fibras, así como la capacidad para cuantificar los fenómenos positivos. La disminución del umbral del dolor, por ejemplo, indica la presencia de alodinia, que no puede ser detectada por los estudios de conducción nerviosa. Debe recordarse que la gravedad de una lesión nerviosa no concuerda con la intensidad del dolor; pacientes con exactamente el mismo tipo de lesión (p. ej., amputación) pueden sufrir o no sufrir de dolor neuropático [265-273; 126].

Hemos estudiado mediante QST a 32 de los 101 pacientes iniciales. Del mismo modo, estudiamos 42 controles sanos que accedieron voluntariamente a la realización de la prueba, con el fin de normalizar los parámetros del test. Para ello, seguimos las directrices de la German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS) [126]. De este modo, se normalizó el grupo de pacientes con el grupo de controles en cada uno de los parámetros por separado: CDT (*Cold detection threshold*), WDT (*Warm detection threshold*), TSL (*Temperature Sensory limen*), CPT (*Cold pain threshold*), HPT (*Hot detection threshold*), PHS (*Paradoxical Heat Sensations*), MDT (*Mechanical detection threshold*), MPT (*Mechanical pain threshold*), MPS (*Mechanical pain sensitivity*), ALL (*Alodinia*), WUR (*Wind-up ratio*), VDT (*Vibration detection threshold*) y PPT (*Pressure pain threshold*). [126 y 274-276].

Al comparar los resultados de los diferentes parámetros analizados en el estudio QST entre el grupo de pacientes y el grupo de controles mediante un test de ANOVA a partir de los valores normalizados, observamos que existen diferencias significativas en los parámetros CDT, WDT, TSL PPT y MPS (Tabla 25). Los parámetros CDT, WDT y TSL miden los niveles de percepción y las sensaciones paradójicas de frío y calor, y se han asociado con funciones mediadas por fibras pequeñas y haces espinotalámicos. Sin embargo, los parámetros que analizan los niveles en los que el paciente refiere dolor asociado con temperaturas extremas fueron similares en pacientes y controles. Estos hallazgos sugieren que los pacientes con SDR presentan una mayor sensibilidad al frío y al calor que no necesariamente se acompaña de aumento de dolor. También hemos encontrado diferencias en los parámetros PPT y MPS, relacionados con la detección de sensibilidad y dolor en respuesta a estímulos mecánicos. En este caso, no hemos observado diferencias en los niveles de detección de estímulos mecánicos pero sí en la percepción de dolor en respuesta a estos estímulos (prueba MPS).

Al comparar los resultados de los diferentes parámetros analizados en el estudio QST entre el grupo de pacientes y el grupo de controles mediante un test de ANOVA a partir de los valores normalizados, observamos que existen diferencias significativas en los parámetros CDT, WDT, TSL PPT y MPS (Tabla 25). Los parámetros CDT, WDT y TSL miden los niveles de percepción y las sensaciones paradójicas de frío y calor, y se han asociado con funciones mediadas por fibras pequeñas y haces espinotalámicos. Sin embargo, los parámetros que analizan los niveles en los que el paciente refiere dolor asociado con temperaturas extremas fueron similares en pacientes y controles. Estos hallazgos sugieren que los pacientes con SDR presentan una mayor sensibilidad al frío y al calor que no necesariamente se acompaña de aumento de dolor. También hemos encontrado diferencias en los parámetros PPT y MPS, relacionados con la detección de sensibilidad y dolor en respuesta a estímulos mecánicos. En este caso, no hemos observado diferencias en los niveles de detección de estímulos mecánicos pero sí en la percepción de dolor en respuesta a estos estímulos (prueba MPS).

Tras haber normalizado los pacientes de acuerdo con los valores en el grupo de los controles, recodificamos las variables obtenidas para poder realizar una asociación posterior con los genotipos, atribuyendo los valores de 0 (a aquellos pacientes cuyas variables no difirieran de las de los controles), <0 (a los que tuvieran valores más

bajos de detección o niveles de dolor), y >0 (a los que tuvieran un límite de detección o de umbral de dolor superior al de los controles). Esta recodificación se realizó para cada uno de los parámetros, que luego fueron asociados con las distintas variables alélicas. (Tablas 26 a 38). En la mayor parte de los parámetros estudiados se observó que el grupo control tenía una distribución homogénea mientras que la distribución en los pacientes fue heterogénea, encontrando una mayoría de los casos fuera de la normalidad, lo que confirma que el QST es una herramienta efectiva para discriminar pacientes con SDRC de individuos sanos. Como se observa en las tablas 26 a 38, existe una gran heterogeneidad en las variaciones observadas en los diferentes parámetros, como ya había sido descrito previamente en otros trabajos [277], aunque podemos resaltar que se observa una reducción de la sensibilidad a estímulos térmicos (WDT, CDT, PHS, TSL) y un incremento de la sensibilidad a estímulos mecánicos (MPT, MPS, DMA, PPT) . En general podemos observar una disminución de los valores asociados con las fibras Ad; así, en el 40% de los casos hay pérdida de sensibilidad en el parámetro CDT y en el 24% en el parámetro MPT, si bien también hemos encontrado un incremento en el parámetro MPS. Llama la atención que, en contra de lo descrito hasta el momento los pacientes incluidos en el estudio no muestran variaciones en los parámetros que miden percepción del dolor en respuesta al frío o al calor (HPT y CPT), aunque sí encontramos una disminución en los umbrales de percepción de dolor en respuesta a estímulos térmicos (WDT y CDT) [277]. Si tenemos en cuenta los parámetros que valoran respuesta nociceptiva, encontramos resultados muy variables que oscilan desde una disminución de los mismos (WUR) hasta un aumento (MPS y PPT).

Al comparar los parámetros del QST en función de la edad de los sujetos observamos que los valores entre los sujetos menores y mayores de 45 años únicamente difieren en los parámetros WDT y PHS. En el estudio alemán [126], la división de sujetos se realizó tomando como punto de corte la edad de 40 años, pero nosotros hemos aumentado ese límite para obtener grupos más homogéneos. En ese trabajo se comunica que los sujetos mayores de 40 años tienen ligeramente menos sensibilidad que los menores sobretodo en los parámetros relacionados con la temperatura. (CDT, WDT, HPT y CPT), resultados que no se observan en nuestra serie.

Creemos que hay varios factores que podrían explicar las discrepancias

con los resultados obtenidos en población alemana; en primer lugar, nuestra serie de pacientes y controles es reducida, por lo que podemos haber incorporado sesgos en la estandarización de los parámetros; en segundo lugar, los pacientes incluidos en el estudio fueron seleccionados por estar incluidos en la consulta de la Unidad de Dolor del Hospital Universitario de Salamanca bajo el diagnóstico de SDRC, pero no hemos valorado las características clínicas de los mismos.

Evaluación de polimorfismos genéticos en relación con la percepción del dolor medido por QST

Como ya hemos señalado, existen evidencias de una posible asociación entre factores genéticos y la percepción del dolor, por ello hemos analizado las variantes genéticas incluidas en nuestro estudio en función de los resultados obtenidos en el análisis de la evaluación QST.

Como se muestra en las tablas 70 a 82, la mayoría de los polimorfismos incluidos en el estudio no presentan ninguna relación con las variaciones de sensibilidad detectadas en el QST. Sin embargo, llama la atención que el polimorfismo c.T102C del gen *HTRA2* se asocie con variaciones en los parámetros MPS y ALL que detectan variaciones de la percepción de dolor ante un estímulo mecánico y alodinia respectivamente. El polimorfismo silencioso rs6313 está en desequilibrio de ligamiento con el polimorfismo de cambio de sentido rs6311 que ha sido descrito asociado con fibromialgia [278, 279] y más recientemente con dolor músculoesquelético [280], pero nunca se ha analizado en pacientes con dolor regional complejo. Nuestro trabajo muestra que no existe correlación con el desarrollo de la enfermedad pero puede estar asociado con una mayor sensibilidad al dolor por presión. Sería importante conocer el estado depresivo o no de los pacientes incluidos en nuestro trabajo para poder analizar con más profundidad nuestros resultados.

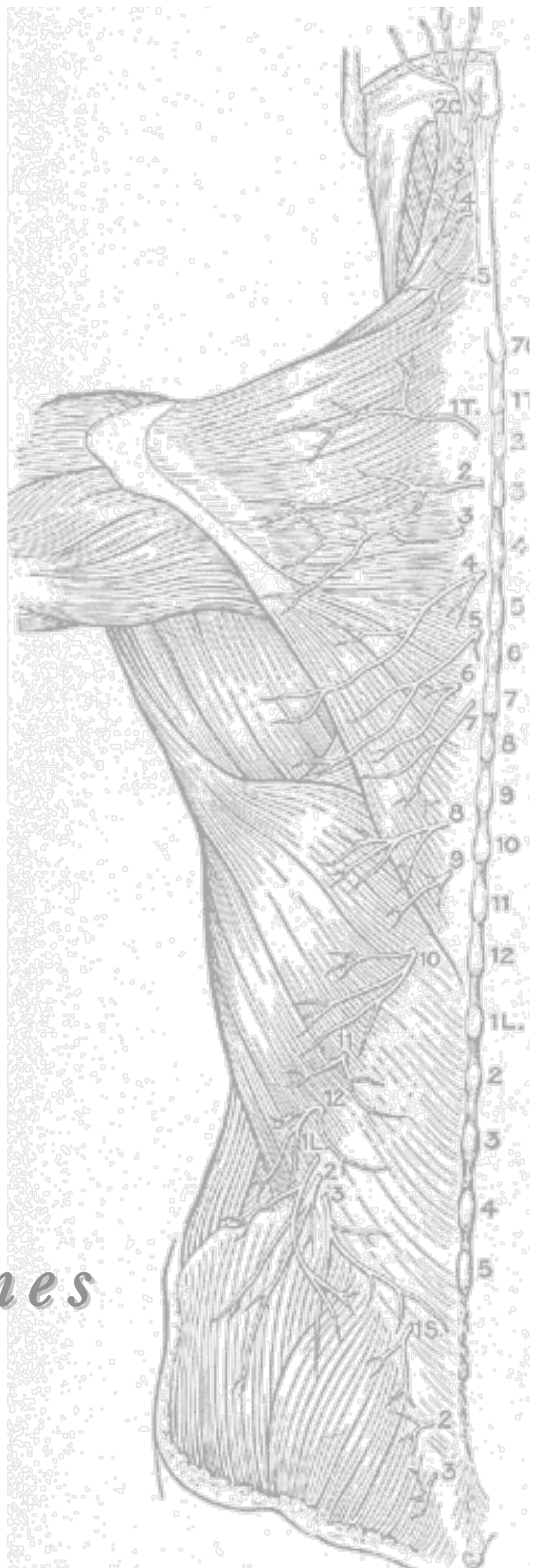
Del análisis de nuestros resultados también se infiere que variaciones en el gen *OPRK* se asocian con cambios en la percepción de estímulos dolorosos en los pacientes con SDRC. Así, el polimorfismo c.G36T del gen *OPRK* se asocia con cambios en los parámetros CDT y TSL, que miden la respuesta al frío y a variaciones de

temperatura, y WVR, que mide variaciones en la sensibilidad mecánica. Este polimorfismo se ha analizado recientemente en un estudio de asociación en mujeres en las que se ha analizado la respuesta a estímulos de presión y no se ha encontrado ninguna asociación [281]. Nuestro trabajo sugiere que puede estar asociado con respuesta a estímulos térmicos, más que estímulos de presión. Además, el polimorfismo c.T843C se asocia con cambios en los parámetros VDT y PPT que miden vibración y el umbral de presión. Este polimorfismo no ha sido analizado previamente en estudios en los que se determine de una manera objetiva la respuesta a diferentes estímulos, por lo que nuestros resultados suponen la primera observación de una asociación con variaciones en la percepción de dolor.

Al contrario que en el caso del gen OPRK, que lo hemos encontrado asociado con la percepción de frío, hemos encontrado una asociación entre el gen CNR1 y la percepción de calor. No existen estudios previos que relacionen este polimorfismo con dolor, siendo la primera descripción de una posible asociación entre este receptor y la percepción de dolor. Finalmente, hemos encontrado asociación entre el polimorfismo c.A118G del gen OPRM1 y el umbral de dolor a la presión (MPT). Este polimorfismo ha sido ampliamente estudiado en relación con el dolor neuropático y con la respuesta a tratamientos analgésicos con opiáceos pero no en pacientes con SDRC ni en relación con las pruebas del QST. Nosotros mostramos por primera vez que variaciones en este locus pueden asociarse con diferentes respuestas a estímulos mecánicos.

En resumen, en nuestro trabajo presentamos por primera vez una aproximación diagnóstica y molecular a los pacientes con SDRC españoles; así, hemos incluido los test de la prueba QST y hemos analizado polimorfismos de genes candidatos comparando pacientes y controles y analizando la respuesta a las diferentes pruebas del QST. Nuestro trabajo nos permite sugerir que el QST permite diferenciar pacientes con SDRC, aunque es necesario hacer un análisis más exhaustivo de las características clínicas de los pacientes para lo que se necesita ampliar la muestra objeto de estudio. Del mismo modo, nuestro trabajo presenta resultados preliminares que indican que polimorfismos genéticos puede explicar la susceptibilidad a desarrollar SDRC y podrían explicar las diferentes respuestas a estímulos incluidos en las pruebas del QST. De nuevo pensamos que es necesario ampliar la muestra para poder extraer conclusiones definitivas.

Conclusiones



1. Nuestro trabajo confirma la hipótesis de que polimorfismos en genes que codifican proteínas implicadas en la transmisión y regulación de la sensación dolorosa pueden modificar la susceptibilidad a desarrollar Síndrome de Dolor Regional Complejo. Así, polimorfismos en los genes OPRRD1, CNR1 y GABRA6 se asocian con un mayor riesgo en la población general, y BDNF con mayor riesgo en mujeres.

2. La observación de que polimorfismos en los genes EDN1 y GABRA1 se asocian con niveles más elevados en la determinación del dolor medida por la escala EVA, sugiere que la intensidad de percepción del dolor también está modulada a nivel genético.

3. La prueba de cuantificación sensorial QST permite diferenciar entre pacientes con SDRC y controles, por lo que puede considerarse una herramienta útil en el diagnóstico de esta enfermedad.

4. La prueba de cuantificación sensorial QST muestra una elevada variabilidad interindividual en pacientes con SDRC, por lo que no debe de ser utilizada para definir el tipo de lesión predominante en esta entidad clínica

5. La observación de que polimorfismos de los genes OPRK, OPRM y CNR1 se asocian con diferentes respuestas en parámetros medidos por la prueba de cuantificación sensorial QST refuerza nuestra hipótesis de que la variabilidad genética está implicada en la modulación de la percepción de dolor.



Bibliografía

1. Warfield C. A history of pain relief. *Hosp Pract*, 1988;7:121
2. Sir Charles Sherrington. *The Integrative Action of the Nervous System*. 1906.
3. Prithivi Taj P. *Tratamiento práctico del dolor*. Harcourt. Barcelona: Mosby, 2000; 4-5.
4. Rafael Gálvez, Javier Rejas, María Pérez, Margarita Gómez. Prevalencia del dolor neuropático en España: implicaciones clínicas, laborales y asistenciales. *Med Clin (Barc)*. 2005;125(6):221-9
5. Bonica JJ. Definitions and taxonomy of pain. En Bonica JJ. *The management of pain*. 2nd edition. Philadelphia: Lea & Febiger. 1990: 18-27.
6. Bonica JJ, Procacci P. General considerations of acute pain. *Ibid* pp 159-179.
7. Bonica JJ. General considerations of chronic pain. *Ibid* pp180-196.
8. International Association for the Study of Pain. Subcommittee on Taxonomy. *Classifications of Chronic Pain*. *Pain* 1986; 3:S3-S12 y S216-S221.
9. Maciewicz R, Martin JB. Pain: pathophysiology and management. En Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Matin JB, Fauci AS, Root RK (Eds). *Principles of Internal Medicine*. 12th edition. McGraw-Hill, New York, 1991.
10. Clark JW, Bindra D. Individual differences in pain thresholds. *Can J Psychol*. 1956;10:69-76.
11. MacFarlane BV, Wright A, O'Callaghan J, et al. Chronic Neuropathic pain and its control by drugs. *Pharmacol. Ther.* 1997;77:1-19.
12. IASP Taxonomy. 2008; *PAIN*. 137:473-477.
13. Lisowska M, Hernández JJ, Moreno C. Dolor neuropático: fisiopatología, diagnóstico y manejo. 2009.
14. Hernández JJ, Moreno C. Dolor neuropático. En: Hernández JJ, Moreno C (eds). *Medicina del Dolor*. Ediciones Rosaristas 2005: 261-292.
15. Dejerine J, Roussy G. La síndrome thalamique. *Rev Neurol (Paris)* 1906; 114: 521-532
16. Fields HL, Baron R, Rowbotham MC. Peripheral neuropathic pain: an approach to management. In: Wall PD, Melzack R (eds.) *Textbook of pain*, 4th ed. Edinburgh: Churchill Livingstones, 1999; 1523-1533

17. Cervero F. Visceral Pain: Mechanisms of Peripheral and Central Sensitization. *Annals of medicine*. 1995, Vol. 27, No. 2, Pages 235-239.
18. Barraquer L. Algias neuropáticas por lesiones del S N P y SNC. En: Aliaga L, Baños JE, de Barutell C, Molet J, Rodríguez A. Tratamiento del dolor, teoría y práctica. Barcelona: Editorial MCR 1995; 207-26.
19. Chris Glynn An approach to the management of the patient with deafferentation pain. *Palliat Med* January 1989 vol. 3 no. 113-21
20. Portenoy RK. Treatment of cancer pain. *Lancet*. 2011 Jun 25;377(9784):2236-47.
21. Merckey y Rogduk, 1994. . Classification of Chronic Pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms, 2nd ed. Seattle: IASP Press, 1994.
22. Woolf C, Bennett G, Doheny M, et al. Towards a mechanism-based classification of pain? *Pain* 1998;77:227-9.
23. Wall P, Neurophatic pain and injured nerve: central mechanisms. *Br Med Bull* 1991; 47:631-43
24. Bennett G. Chronic pain due to peripheral nerve damage: an overview. In: Fields H, Liebeskind J ed. *Textbook of pain*, 3rd., ed Edinburgh, UK: Churchill Livingstone,
25. Waxman SG. Normal and abnormal axonal properties. En: Asbury AK, McKhann GM, McDonald WI (eds.). *Diseases of the Nervous System. Clinical Neurobiology. Valoración neurológica del paciente con dolor neuropático*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1986: 36-56.
26. Sivak M, Ochoa J, Fernández JM: Positive manifestations of nerve fiber disfunction: clinical, electrophysiologic and pathologic correlates. En Brown W.F. and Bolton C.F. Eds. *Clinical Electromyography*. 2ªed. Butterworth-Heinemann 1993; 117-147
27. Cerveró F, Laird JMA. Fisiología del dolor. En L. Aliaga, J.E. Baños, C. De Barutell, K Molet y A Rodriguez de la Serna (Eds.), *Tratamiento del dolor. Teoría y Práctica* (2ª ed., pp. 9-25), Barcelona: P. Permanyer, S.L. 2002.
28. Fisiopatología y tratamiento del dolor neuropático: avances más recientes. R.A. Cruciani, M. J. Nieto.
29. Mecanismos del dolor neuropático. F. Cerveró. Departamento de Fisiología. Universidad de Alcalá de Henares. Madrid. V Reunión científica de la SED y Jornada de actualización en dolor.

30. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *PAIN* 2008. 137; 3: 473-477
31. Ewan St. John Smith and Gary R. Lewin. Nociceptors: a phylogenetic view. *J Comp Physiol A Neuroethol Sens Neural Behav Physiol*. 2009 December; 195(12): 1089–1106. Published online 2009 October 11.
32. Burgess PR, Perl ER (1967) Myelinated afferent fibres responding specifically to noxious stimulation of the skin. *J Physiol* 190:541–562
33. Bessou P, Perl ER (1969) Response of cutaneous sensory units with unmyelinated fibers to noxious stimuli. *J Neurophysiol* 32:1025–1043
34. Reeh PW (1986) Sensory receptors in mammalian skin in an in vitro preparation. *Neurosci Lett* 66:141–146
35. Wenk HN, McCleskey EW (2007) A novel mouse skeletal muscle-nerve preparation and in vitro model of ischemia. *J Neurosci Methods* 159:244–251
36. Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D (1997) The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 389:816–824
37. Caterina MJ, Leffler A, Malmberg AB, Martin WJ, Trafton J, Petersen-Zeitze KR, Koltzenburg M, Basbaum AI, Julius D (2000) Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. *Science* 288:306–313
38. Lynn B. The fibre composition of cutaneous nerves and the classification and response properties of cutaneous afferents, with particular reference to nociception. *Pain Rev* 1:172–183
39. Lewin GR, Moshourab R. Lewin GR, Moshourab R. Mechanosensation and pain. *J Neurobiol* 61:30–44
40. Koltzenburg M, M, Stucky CL, Lewin GR. (1997) Receptive properties of mouse sensory neurons innervating hairy skin. *J Neurophysiol* 78:1841–1850
41. Kruger L, Perl ER, Sedivec MJ (1981) Fine structure of myelinated mechanical nociceptor endings in cat hairy skin. *J Comp Neurol* 198:137–154
42. Iggo A (1960) Cutaneous mechanoreceptors with afferent C fibres. *J Physiol* 152:337–353
43. Bessou P, Perl ER (1969) Response of cutaneous sensory units with unmyelinated fibers to noxious stimuli. *J Neurophysiol* 32:1025–1043
44. Dolin S, Padfield N, Pateman J. *Pain Clinic Manual*. Oxford. Butterworth Heinemann. 1996

45. Bridges D, Thompson S, Rice A. Mechanism of neuropathic pain. *Bri J Anaesth* 87: 2001; 12-26.
46. Liu CN, Devor M, Waxman SG, Kocsis JD. Subthreshold oscillations induced by spinal nerve injury in dissociated and cutaneous afferents of mouse DRG. *J Neurophysiol* 2002; 87: 2009-2017
47. Woolf CJ. Dissecting out mechanisms responsible for peripheral neuropathic pain: Implications for diagnosis and therapy. *Life Sci* 2004; 74:2605-2610.
48. Waxman SG, Dib-Hajj S, Cummins TR, Black JA. Sodium channels and pain. *Proc Natl Acad Sci U. S. A.* 1999; 96 (14): 7635-7639
49. Baron R. Mechanisms of disease: neuropathic pain--a clinical perspective. *Nat Clin Pract Neurol* 2006; 2(2): 95-106.
50. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet* 1999; 353: 1959-964.
51. Ambar M, Gratt BM. The role of nitric oxide in the physiopathology of pain. *J Pain Syntom Manag* 1997; 14: 225-254.
52. Bardoni R, Torsney C, Chi-Hun T, Prandini M, MacDermott A. Presynaptic NMDA receptors modulate glutamate release from primary sensory neurons in rat spinal cord dorsal horn. *J. Neuroscienc* 2004; 24(11):2774-2781.
53. Morisset V, Nagy F. Ionic basis for plateau potentials in deep dorsal horn neurons of the rat spinal cord. *J Neurosci* 1999; 19(17): 7309-7316.
54. Attal N, Bouhassira D. Mechanism of pain in peripheral neuropathy. *Acta Neurol Scand* 1999; Suppl. 173: 12-24.
55. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science* 2000; 288: 1765-1768
56. Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL, Melzack R. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain* 1993; 52: 259-285.
- 57.
58. Nakamura S, Atsuta Y. Electrophysiological study on primary afferent properties of a chronic constriction nerve injury model in spinal rats. *J Orthop Sci* 2004; 9(4): 386-91McHugh y McHugh, 2000
59. Besson JM. The neurobiology of pain. *Lancet* 1999; 353: 1610-1615.
60. Bennett GJ. Update on the neurophysiology of pain transmission and modulation: focus on the NMDA-receptor. *J Pain Symp Manag* 2000; 19(1): S2-S6.

61. Bardoni R, Torsney C, Chi-Hun T, Prandini M, MacDermott A. Presynaptic NMDA receptors modulate glutamate release from primary sensory neurons in rat spinal cord dorsal horn. *J. Neurosci* 2004; 24(11):2774-2781
62. Dray A, Urban L, Dickenson AH. Pharmacology of chronic pain. *Trends Pharmacol Sci* 2000; 15: 190-197.
63. Lee CJ, Bardoni R, Tong CK, Engelman HS, Joseph DJ, Magherini PC, MacDermott AB. Functional expression of AMPA receptors on central terminals of rat dorsal root ganglion neurons and presynaptic inhibition of glutamate release. *Neuron* 2002; 35: 135-146.
64. Dickenson AH, Chapman V, Green GM. The pharmacology of excitatory and inhibitory amino acid-mediated events in the transmission and modulation of pain in the spinal cord. *Gen Pharmacol* 1997; 28: 633-638.
65. Sun, Q, Tu, H, Xing, G, Hans, J y Wan Y. Ectopic discharges from injured nerve fibers are highly correlated with tactile allodynia only in early, but not late, stage in rats with spinal nerve ligation. *Exp Neurol* 2005; 191(1): 128-36.
66. Woolf CJ, Ma Q. Nociceptors--noxious stimulus detectors. *Neuron* 2007; 55(3): 353-64.
67. Rexed B. The cytoarchitectonic organization of the spinal cord in the cat. *J Comp Neurol* 1954; 96:415-495.
68. Polgar E, Gray S, Riddell JS, Todd AJ. Lack of evidence for significant neuronal loss in laminae I-III of the spinal dorsal horn of the rat in the chronic constriction injury model. *Pain* 2004; 111(1-2): 144-50.
69. Tandrup T, Woolf CJ, Coggeshall RE. Delayed loss of small dorsal root ganglion cells after transection of the rat sciatic nerve. *J Comp Neurol* 2000; 422: 172-180
70. Wright A. Recent concepts in the neurophysiology of pain. *Man Ther* 1999; 4: 196-202.
71. Fields HL. Pain. McGraw-Hill Book Company. New York 1987; pp 220-227.
72. Qian A, Antonov S, Johnson J. Modulation by permeant ions of Mg²⁺ inhibition of NMDA activated whole-cell currents in rat cortical neurons. *J Physiol* 2002; 538(1): 65-77.
73. Antonov S, Johnson J. Permeant ion regulation of N-methyl-D-aspartate receptor channel block by Mg²⁺. *PNAS* 1999; 96(25): 14571-14526.
74. Kandel E, Siegelbaum SA. Integración sináptica. En: Principios de Neurociencias. Editado por: Kandel E, Schwartz J y Jessell T. Capítulo 12. Cuarta edición. McGraw-Hill. España 2001; pp 201-226

75. Karlsson U, Sjodin J, Moller A, Johansson S, Wikstrom L, Nasstrom J. Glutamate-induced currents reveal three functionally distinct NMDA receptor populations in rat dorsal horn-effects of peripheral nerve lesion and inflammation. *Neuroscience* 2002; 112(4): 861-868.
76. Ruppertsberg J, Kitzing E, Schoepfer R. The mechanism of magnesium block of NMDA receptors. *Semin Neurosc* 1994; 6(2): 87-96.
77. Costigan M, Woolf C. Pain: Molecular mechanisms. *J Pain* 2000; 1(3): 35-44.
78. Andre J, Brigitte Zeau B, Pohl M, Cesselin G, Benoliel J, Becker C. Involvement of cholecystokinergic systems in anxiety-induced hyperalgesia in male rats: Behavioral and biochemical studies. *J Neuroscience* 2005; 25(35):7896-7904.
79. Enderle A, Gregl A. Sudeck disease. *Lymphol* 1990. Dec;14(2):68-75
80. Leriche R. Oèdeme dur post-traumatique de la main avec impotence fonctionnelle complète. Transformation soudain 5 heures après sympathectomie humérale. *Lyon Chir* 1923; 20: 814-818.
81. MD Chard. Diagnosis and management of algodystrophy. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1991; 50: 727-730
82. Evans J.A. Reflex Sympathetic Dystrophy. *Surg Gynecol Obstet.* 1946; 82:36-43.
83. Thamoush A J: Causalgia. Redefinition as a clinical pain syndroma. *Pain.* 1981;10: 187.
84. Roberts W.J. A hypothesis on the physiological basis for causalgia and related pains. *Pain* 1986;24:297.
85. Sañudo I. Valoración funcional, control del dolor y la disfunción en la DSR postraumática. *Dolor* 1997; 12:102-111.
86. Park KM. Diagnosis of reflex sympathetic dystrophy. *Problems in anesthesia.* 1993; 7: 316-328.
87. Kock E, Hofer HO, Sialer G, et als. Failure of MR imaging to detect RSD of the extremities. *AJR* 1991;156:113-115
88. Garrido B, Fernández-Suárez L, Bosch F, Rabí MC, Hernández-Arteaga M. Síndrome doloroso regional complejo. Un acercamiento entre fisiopatología y terapéutica. *Rev Soc Esp Dolor* 2005; 12:227-34
89. Ribera M.V. Síndrome de dolor regional complejo tipo I Y II. *Dolor* 2003; 18:83-84
90. Rodrigo MD, Perena MJ, Serrano P, Pastor E and Sola JL. *Rev Soc Esp Dolor* 2000; 7: Supl. II, 78-97.

91. M. D. Rodrigo, M. J. Perena, J. Guillén, J. Azcona, P. Mur y J. L. Sola. Síndrome de dolor regional complejo: factores etiológicos, clínicos, radiológicos y escintigráficos Rev. Soc. Esp. Dolor. 2002; 9: 157-162
92. Dra. Paola Andrea Díaz-Zuluaga, Acad. Dr. Ricardo Plancarte-Sánchez, Dr. Antonio César Tamayo-Valenzuela. Síndrome doloroso regional complejo. Estado actual. Cir Ciruj 2004; 72: 225-238
93. Huygen F, de Bruijn A, Klein J. Neuroimmune alterations in the complex regional pain syndrome. Eur J Pharmacol 2001;429:101-113.
94. Birklein F, Handwerker O. Síndrome de dolor regional complejo: ¿cómo resolver la complejidad? Rev Soc Esp Dolor 2003;10:32-39.
95. Birklein F, Riedl B, Sieweke N. Despite clinical similarities there are significant differences between acute limb trauma and complex regional pain syndromes- analysis of 145 cases. Acta Neurol Scand 2000;101:262-269.
96. Lembeck F, Holzer P. Substance P as a neurogenic mediator of antidromic vasodilatation and neurogenic plasma extravasation. NaumynSchmiedeberg's Arch Pharmacol 1979;310:175-183.
97. Brain S, Tippins J, Morris H. Potent vasodilator activity of calcitonin gene-related peptide in human skin. J Invest Dermatol 1986;87:533-536.
98. Galer B, Butler S, Jensen M. Case reports and hypothesis: a neglectlike syndrome may be responsible for the motor disturbance in réflex sympathetic dystrophy (complex regional pain syndrome-I). J Pain Symptom Manage 1995;10:385-391.
99. Trigs W, Gold M, Adair J, Heilman K. Motor neglect associated with a discrete parietal lesion. Neurology 1994;40:57-61.
100. Koerber HR, Mirnics K, Brown PB. Central sprouting and functional plasticity of regenerated primary afferents. J Neurosci 1994;80: 3655-3671.
101. Ribbers GM, Geurts AC, Stam HJ. Pharmacologic treatment of complex regional pain syndrome I: a conceptual framework. Arch Phys Med Rehabil 2003;84:141-146
102. Staton-Hicks M, Baron R, Boas R. Complex regional pain syndromes: guidelines for therapy. Clin J Pain 1998;14:155-166.
103. Jänig W. CRPS-I and CRPS-II: a strategic view. In: Harden N, Baron R, Jänig W, editors. Complex regional pain syndrome. Progress in pain research and management. Seattle, WA, USA: IASP Press; 2001.pp. 3-15.
104. Watson C. The treatment of neuropathic pain: antidepressants and opioids. Clin J Pain 2000;16(Suppl 2):S49-S55.

105. Mellick G, Melliey L, Mellick L. Gabapentin in the management of reflex sympathetic dystrophy. *J Pain Symptom Manage* 1995;10: 265-266.
106. Watson C, Babul N. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: a randomized controlled trial in postherpetic neuralgia. *Neurology* 1998;50:1837-1841.
107. Harati Y, Gooch C, Swenson M, et al. Doubled-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology* 1998;50:1842-1846.
108. Sindrup S, Adersen G, Madsen C, et al. Tramadol relieves pain and allodynia polyneuropathy: a randomized, double blind, controlled trial. *Pain* 1999;83:85-90.
109. Garner-Nix J. Oral methadone for managing chronic non-malignant pain. *J Pain Symptom Manage* 1996;11:321-328.
110. Hays H. Use of methadone in treating non cancer pain. *Pain Res Manage* 1999;4:23-27.
111. Altier N, Dion D, Boulanger A, Choinière M. Successful use of methadone in the treatment of chronic neuropathic pain arising from pain injuries: a case study. *Burns* 2001;27:771-775.
112. Staton-Hicks M, Baron R, Boas R. Complex regional pain syndromes: guidelines for therapy. *Clin J Pain* 1998;14:155-166.
113. Christensen K, Jensen E, Noer I. The reflex dystrophy syndrome response to treatment with systemic corticosteroid. *Acta Chir Scan* 1982;148:653-655.
114. Wang JK, Keneth AJ, Ilstrup D. Sympathetic blocks for reflex sympathetic dystrophy. *Pain* 1985;23:13-17.
115. Hogan Q, Abram S. Neural blockade for diagnosis and prognosis. A review. *Anesthesiology* 1997;86:216-241.
116. Cepeda MS, Joseph Lau, Carr DB. Defining the therapeutic role of anesthetic blockade in complex regional pain syndrome: a narrative and systematic review. *Clin J Pain* 2002;18:216-233.
117. Shealy CN, Mortimer JT, Reswick JB. Electrical inhibition of pain by stimulation of the dorsal columns: preliminary clinical report. *Anesth Analg* 1967;46:489-491.
118. Krames E. Mechanisms of action of spinal cord stimulation. In: Waldman S, editor. *Interventional pain management*. Philadelphia, PA, USA: W.B. Saunders Company; 2001. pp. 561-565.
119. Reunión de expertos en Dolor Neuropático. Cátedra extraordinaria de dolor "Fundación Grünenthal". Universidad de Salamanca. 2002

120. Comité de Redacción de la RID, Diagnóstico del dolor neuropático: un gran desafío. *Rev. Iberoamericana del Dolor* N°3, 2007
121. Attal N, Cruccu G, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T, Sampaio C, Sindrup S, Wiffen P. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol.* 2006 Nov; 13(11):1153-69
122. Melzack R. The future of pain. *Nat Rev Drug Discov.* 2008 Aug;7(8):629
123. Pérez C et al. EFIC 2006. Versión española del Cuestionario DN4
124. Shy M.E. et al. QST. Report of the Therapeutics and Technology Assessments. Subcommittee of the American Academy of Neurology. Special Article. *Neurol.* October 30 2012, 79 (18)
125. Yarnitsky D. Dynamic QST. What does Testing endogenous pain modulation tell us in clinical practice?. *European Journal of Pain.* 10 (2006); 1:26-27
126. R. Rolke. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): Standardized protocol and reference values. *Pain* 123 (2006) 231–243
127. Greenspan JD. Quantitative assessment of neuropathic pain. *Curr Pain Headache Rep* 2001;5:107–13.
128. Greenspan JD, McGillis SLB. Thresholds for the perception of pressure, sharpness, and mechanically evoked cutaneous pain: effects of laterality and repeated testing. *Somatosens Motor Res* 1994;11:311–7.
129. Hagander LG, Midani HA, Kuskowski MA, Parry GJ. Quantitative sensory testing: effect of site and skin temperature on thermal thresholds. *Clin Neurophysiol* 2000;111:17–22. Hansen C, Hopf HC, Treede R-D. Paradoxical heat sensation in patients with multiple sclerosis. Evidence for a supraspinal integration of temperature sensation. *Brain* 1996;119:1729–36.
130. Arjun Muralidharan and Maree T. Smith Pain, analgesia and genetics.. *JPP* 2011, 63: 1387-1400
131. Lacroix-Fralish ML, Mogil JS. Progress in genetic studies of pain and analgesia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2009; 49:97-121
132. Lotsch J et al. Genetic modulation of the pharmacological treatment of pain. *Pharmacol Ther* 2009; 124: 168-184
133. P. Armero, C. Muriel, J. Santos, F.J. Sánchez-Montero, R.E. Rodríguez y R. González Sarmiento. Bases Genéticas del dolor. *Rev. Soc. Esp. Dolor* 11: 444-451, 2004

134. Clark JW, Bindra D. Individual differences in pain thresholds. *Can J Psychol* 1956; 10: 69-76.
135. Wolff BB, Jarvik ME. Relationship between superficial and deep somatic thresholds of pain with a note on handedness. *Am J Psychol* 1964; 77: 589-99.
136. Woodrow KM, Friedman GD, Siegelau AB, et al. Pain tolerance: differences according to age, sex and race. *Psychosom Med* 1972; 34: 548-56.
137. Portenoy RK, Foley KM, Inturrisi CE. The nature of opioid responsiveness and its implications for neuropathic pain: new hypotheses derived from studies of opioid infusions. *Pain* 1990; 43: 273-86.
138. Chapman CR, Hill HF, Saeger L, et al. Profiles of opioid analgesia in humans after intravenous bolus administration: alfentanil, fentanyl and morphine compared on experimental pain. *Pain* 1990; 43: 47-55.
139. MacGregor AJ, Griffiths GO, Baker J, et al. Determinants of pressure pain threshold in adult twins: evidence that shared environmental influences predominate. *Pain* 1997; 73: 253-7.
140. Peroutka SJ. Genetic basis of migraine. *Clin Neurosci* 1998; 5: 34-7.
141. P Mayer, V. Höllt. Allelic and somatic variations in the endogenous opioid system of humans. *Pharmacology and therapeutics*. Vol 99, Issue 3. Sept 2001; 167-177
142. A Pfeiffer, V Brantl, A Herz, H.M Emrich Psychotomimesis mediated by kappa opiate receptors *Science*, 233 (1986), pp. 774-776
143. Chen, Y., Mestek, A., Liu, J., Hurley, J. A., Yu, L. Molecular cloning and functional expression of a mu-opioid receptor from rat brain. *Molec. Pharm.* 44: 8-12, 1993
144. C Bond, K.S LaForge, M Tian, D Melia, S Zhang, L Borg, J Gong, J Schluger, J.A Strong, S.M Leal, J.A Tischfield, M.J Kreek, L Yu Single-nucleotide polymorphism in the human mu opioid receptor gene alters beta-endorphin binding and activity: possible implications for opiate addiction *Proc Natl Acad Sci USA*, 95 (1998), pp. 9608-9613
145. J.B Wang, P.S Johnson, A.M Persico, A.L Hawkins, C.A Griffin, G.R Uh Human mu opiate receptor. cDNA and genomic clones, pharmacologic characterization and chromosomal assignment *FEBS Lett*, 338 (1994), pp. 217-222
146. M.R Hoehe, K Köpke, B Wendel, K Rohde, C Flachmeier, K.K Kidd, W.H Berrettini, G.M Church Sequence variability and candidate gene analysis in

- complex disease: association of μ opioid receptor gene variation with substance dependence *Hum Mol Genet*, 9 (2000), pp. 2895–2908
147. K Befort, D Filliol, F.M Decaillot, C Gaveriaux-Ruff, M.R Hoehe, B.L Kieffer A single-nucleotide polymorphic mutation in the human mu-opioid receptor severely impairs receptor signaling *J Biol Chem*, 276 (2001), pp. 3130–3137
148. F Simonin, K Befort, C Gaveriaux-Ruff, H Matthes, V Nappey, B Lannes, G Micheletti, B Kieffer The human delta-opioid receptor: genomic organization, cDNA cloning, functional expression, and distribution in human brain *Mol Pharmacol*, 46 (1994), pp. 1015–1021
149. P Mayer, S Schmidt, V Höllt Detection of an allelic variation in the general population leading to a mutated delta opioid receptor *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 357 (1998), p. R36
150. J Gelernter, H.R Kranzler Variant detection at the δ opioid receptor (OPRD1) locus and population genetics of a novel variant affecting protein sequence *Hum Genet*, 107 (2000), pp. 86–88
151. P Mayer, H Rochlitz, E Rauch, H Rommelspacher, H.E Hasse, S Schmidt, V Höllt Association between a delta opioid receptor gene polymorphism and heroin dependence in man *Neuroreport*, 8 (1997), pp. 2547–2550
152. V Höllt Allelic variation of delta and kappa opioid receptors and its implication for receptor function *NIDA Res Monogr*, 180 (1999), p. 50
153. Mansour, A., Fox, C. A., Burke, S., Akil, H., Watson, S. J. Immunohistochemical localization of the clone mu opioid receptor in the rat CNS. *J. Chem. Neuroanat.* 8: 283-305, 1995.
154. Yuferov V, Fussell D, LaForge K, Nielsen D, Gordon D, Ho A et al. Redefinition of the human kappa opioid receptor gene (OPRK1) structure and association of haplotypes with opiate addiction. *Pharmacogenetics* 2004; 14: 793-804.
155. Huang C, Liu H, Su N, Hsu Y, Yang C, Chen C; Tsai P. Association between human opioid receptor genes polymorphisms and pressure pain sensitivity in females. *Anaesthesia* 2008; 63: 1288-1295
156. Loh el W, Fann C, Chang Y, Chang C, Cheng A. Endogenous opioid receptor genes and alcohol dependence among Taiwanese Han. *Alcohol Clin Exp Res.* 2004; 28:15-19.

157. Jonsson EG, Nothen MM, Grunhage F, et al. Polymorphism in the dopamine D2 receptor gene and their relationships to strial dopamine receptor density of healthy volunteers. *Molec Psychiat* 1999; 4: 290-6.
158. Grandy DK, Marchionni MA, Makam H, et al. Cloning of the cDNA and gene for a human D2 dopamine receptor. *Proc Nat Acad Sci* 1989; 86: 9762-6.
159. Peroutka SJ, Wilhoit T, Jones K. Clinical susceptibility to migraine with aura is modified by dopamine D2 receptor (DRD2) NcoI alleles. *Neurology* 1997; 49: 201-6.
160. Caryn Lerman¹, Christopher Jepson¹, E Paul Wileyto¹, Leonard H Epstein², Margaret Rukstalis¹, Freda Patterson¹, Vyga Kaufmann¹, Stephanie Restine³, Larry Hawk⁴, Ray Niaura⁵ and Wade Berrettini⁶ Role of Functional Genetic Variation in the Dopamine D2 Receptor (DRD2) in Response to Bupropion and Nicotine Replacement Therapy for Tobacco Dependence: Results of Two Randomized Clinical Trials *Neuropsychopharmacology* (2006) 31, 231–242. doi:10.1038/sj.npp.1300861; published online 10 August 2005
161. Duan J, Wainwright MS, Comeron JM, Saitou N, Sanders AR, Gelernter J et al (2003). Synonymous mutations in the human dopamine receptor D2 (DRD2) affect mRNA stability and synthesis of the receptor. *Hum Mol Genet* 12: 205–216.
162. Lesch KP, Mössner R. Genetically driven variation in serotonin uptake: is there a link to affective spectrum, neurodevelopmental and neurodegenerative disorders? *Biol Psychiatry* 1998; 44: 179-92.
163. Poleskaya, B.P. Sokolov. Differential expression of the "C" and "T" alleles of the 5-HT2A receptor gene in the temporal cortex of normal individuals and schizophrenics. *Journal of Neuroscience Research*, 67 (2002), pp. 812–822
164. Poleskaya, C. Aston, B.P. Sokolov. Allele C-specific methylation of the 5-HT2A receptor gene: evidence for correlation with its expression and expression of DNA methylase DNMT1 *Journal of Neuroscience Research*, 83 (2006), pp. 362–373
165. Borden LA. GABA transporter heterogeneity: pharmacology and cellular localization. *Neurochem Int* 1996; 29: 335-56.
166. Isaacson JS, Solis JM, Nicoll RA. Local and diffuse synaptic actions of GABA in the hippocampus. *Neuron* 1993; 10: 165-75.
167. Ng CH, Ong WY. Increased expression of gammaaminobutyric acid transporters GAT-1 and GAT-3 in the spinal trigeminal nucleus after facial carrageenan injections. *Pain* 2001; 92: 29-40.

168. McCarson KE, Enna SJ. Nociceptive regulation of GABA(B) receptor gene expression in rat spinal cord. *Neuropharmacology* 1999; 38: 1767-73.
169. Danielle M et al. Association between GABRA1 and Drinking behaviors in the Collaborative Study on the Genetics alcoholism samples. *Alcoholism: Clinical and experimental Research*. Vol 30. N°7. July 2006.
170. Petryshen TL, Middleton FA, Tahl AR, et al. Genetic investigation of chromosome 5q GABAA receptor subunit genes in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2005;10(12):1074-88, 1057.
171. Philip Hayes et al. Cloning and functional expression of a human orthologue of rat vanilloid receptor-1. Volume 88, Issue 2, 1 November 2000, Pages 205-215
172. H. Salazar, A. Jara-Oseguera, T. Rosenbaum. El canal TRPV1 como diana para tratar el dolor. *REV NEUROL* 2009; 48 (7): 357-364
173. Montell C, Rubin GM. Molecular characterization of the *Drosophila* trp locus: a putative integral membrane protein required for phototransduction. *Neuron* 1989; 2: 1313-23.
174. Venkatachalam K, Montell C. TRP channels. *Annu Rev Biochem* 2007; 76: 387-417.
175. Nilius B, Voets T. TRP channels: a TR(I)P through a world of multifunctional cation channels. *Pflugers Arch* 2005; 451: 1-10.
176. Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 1997; 389: 816-24.
177. Pol O, Murtra P, Caracul L, et al. Expression of opioid receptors and c-fos in CB1 knockout mice exposed to neuropathic pain. *Neuropharmacology*, 2006.50:p.123-132.
178. Da Fonseca Pacheco D, Klein A, De Castro Perez A, et al. The μ -opioid receptor agonist morphine, but not agonists at δ - or κ -opioid receptors, induces peripheral antinociception mediated by cannabinoid receptors. *Br J Pharmacol*.
179. Agarwal N, Pacher P, Tegeder I, et al. Cannabinoids mediate analgesia largely via peripheral type 1 cannabinoid receptors in nociceptors. *Nat Neurosci*, 2007.10:p.870-879.2008.154:p.1143-1149.
180. J. Hoenicke, I Martínez-Gras, G. Rubio y T. Palomo. Variaciones de los genes CNR1 y FAAH en la esquizofrenia y trastornos adictivos. *RefSeq*. May 2009

181. Dawson E (1995). Identification of a polymorphic triplet repeat marker for the brain cannabinoid receptor gene: use in linkage and association studies. *Psychiatric Genet.* 5:850(S50-S51)
182. Jones KR, Reichardt LF (October 1990). «Molecular cloning of a human gene that is a member of the nerve growth factor family». *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 87 (20): pp. 8060–4
183. Maisonpierre PC, Le Beau MM, Espinosa R, *et al.* (July 1991). «Human and rat brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3: gene structures, distributions, and chromosomal localizations». *Genomics* 10 (3): pp. 558–68
184. Acheson A, Conover JC, Fandl JP, DeChiara TM, Russell M, Thadani A, Squinto SP, Yancopoulos GD, Lindsay RM (March 1995). "A BDNF autocrine loop in adult sensory neurons prevents cell death". *Nature* 374 (6521): 450–3. DOI:10.1038/3744450a0.PMID 7700353.
185. Huang EJ, Reichardt LF (2001). "Neurotrophins: Roles in Neuronal Development and Function". *Annu. Rev. Neurosci.* 24:677-736. DOI:10.1146
186. Yamada K, Nabeshima T (April 2003). "Brain-derived neurotrophic factor/TrkB signaling in memory processes". *J. Pharmacol. Sci.* 91 (4): 267–70.
187. Bekinschtein P, Cammarota M, Katche C, Slipczuk L, Rossato JI, Goldin A, Izquierdo I, Medina JH (February 2008). "BDNF is essential to promote persistence of long-term memory storage". *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 105 (7): 2711–6.
188. Bueller, del párrafo de Rogelio
189. Egan, del párrafo de Rogelio.
190. Dawson TM, Dawson VL, Snyder SH. A novel neuronal messenger molecule in brain: the free radical, nitric oxide. *Ann Neurol* 1992; 32: 297-311.
191. Meller ST, Dykstra C, Gebhrat GF, *et al.* Production of endogenous nitric oxide and activation of soluble guanylate cyclase are required for N-methyl-D-aspartate produced facilitation of the nociceptive tailflick. *Eur J Pharmacol* 1992; 214: 93-6.
192. Meller ST, Pechman PS, Gebhart TJ, *et al.* Nitric oxide mediates the thermal hyperalgesia produced in a model of neuropathic pain in rat. *Neuroscience* 1992; 50: 7:10.
193. Yamamoto T, Shimoyama N, Mizuguchi T. Nitric oxide synthase inhibitor blocks spinal sensitization induced by formalin injection into the rat paw. *Anesth Analg* 1993; 77: 886-90

194. Albrecht EW, Stegeman CA, Heeringa P, et al. Protective role of endothelial nitric oxide synthase. *J Pathol.* 2003;199:8-17.
195. Nakayama M, Yasue H, Yoshimura M, et al. T(-786)--> C mutation in the 5'-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with myocardial infarction, especially without coronary organic stenosis. *Am J Cardiol.* 2000;86:628-634.
196. Gian Paolo Rossi, Stefano Taddei, MD⁺, et al. The T⁻⁷⁸⁶C and Glu298Asp polymorphisms of the endothelial nitric oxide gene affect the forearm blood flow responses of Caucasian hypertensive patients. *Journal of the American College of Cardiology.* Volume 41, Issue 6, 19 March 2003, Pages 938-945
197. Y. Miyamoto, Y. Saito, M. Nakayama et al. Replication protein A1 reduces transcription of the endothelial nitric oxide synthase gene containing a -786T→C mutation associated with coronary spastic angina *Hum Mol Genet*, 9 (2000), pp. 2629-2637
198. Tesauro M, Thompson P, Rogliani L, et al. Intracellular processing of endothelial nitric oxide synthase isoforms associated with differences in severity of cardiopulmonary diseases: cleavage of proteins with aspartate vs. glutamate at position 298. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 1999; 97:2832-2835.
199. Stasiv Y, Kuzin B, Regulski M et al. Regulation of multimers via truncated isoforms: a novel mechanism to control nitric-oxide signaling. *Genes Dev* 2004;18:1812-1823.
200. M.P. Schneider, J. Erdmann, C. Delles, E. Fleck, V. Regitz-Zagrosek, R.E. Schmieder Functional gene testing of the Glu298Asp polymorphism of the endothelial NO synthase *J Hypertens*, 18 (2000), pp. 1767-1773
201. M. Grossmann, D. Dobrev, W. Siffert, W. Kirch Heterogeneity in hand vein responses to acetylcholine is not associated with polymorphisms in the G-protein beta³-subunit (C825T) and endothelial nitric oxide synthase (G894T) genes but with serum low density lipoprotein cholesterol *Pharmacogenetics*, 11 (2001), pp. 307-316
202. I. Philip, G. Plantefevé, S. Vuillaumier-Barrot et al. G894T polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with an enhanced vascular responsiveness to phenylephrine *Circulation*, 99 (1999), pp. 3096-3098
203. Implicaciones Farmacogenéticas de Polimorfismos de la eNOS para Drogas de Acción Cardiovascular Pâmela Souza Silva, Riccardo Lacchini, Valéria de Aguiar Gomes, José Eduardo Tanus-Santos. Faculdade de Ciências Médicas -

Departamento de Farmacologia - Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)

204. Bruno CM, Neri S, Di Prima P, Sciacca C (2003). "Pathophysiology of endothelin and medical emergencies." *Panminerva medica* 45 (2): 151–4. PMID 12855940.
205. Doggrell SA (2006). "The endothelin system and its role in acute myocardial infarction." *Expert Opin. Ther. Targets* 8 (3): 191–201. DOI:10.1517/14728222.8.3.191. PMID 15161426.
206. Beghetti M, Black SM, Fineman JR (2005). "Endothelin-1 in congenital heart disease." *Pediatr. Res.* 57 (5 Pt 2): 16R–20R.
207. Baamonde A, Lastra A, Villazon M, Bordallo J, Hidalgo A, Menendez L. Involvement of endogenous endothelins in thermal and mechanical inflammatory hyperalgesia in mice. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2004;369:245–251. doi: 10.1007/s00210-003-0841-1
208. Tiret L, Poirier O, Hallet V, McDonagh TA, Morrison C, McMurray JJ, Dargie HJ, Arveiler D, Ruidavets JB, Luc G, Evans A, Cambien F. The Lys198Asn polymorphism in the endothelin-1 gene is associated with blood pressure in overweight people. *Hypertension.* 1999;33:1169–74
209. Asai T, Ohkubo T, Katsuya T, Higaki J, Fu Y, Fukuda M, Hozawa A, Matsubara M, Kitaoka H, Tsuji I, Araki T, Satoh H, Hisamichi S, Imai Y, Ogihara T. Endothelin-1 gene variant associates with blood pressure in obese Japanese subjects: the Ohasama Study. *Hypertension.* 2001;38:1321–4.
210. Barden AE, Herbison CE, Beilin LJ, Michael CA, Walters BN, Van Bockxmeer FM. Association between the endothelin-1 gene Lys198Asn polymorphism blood pressure and plasma endothelin-1 levels in normal and pre-eclamptic pregnancy. *J Hypertens.* 2001;19:1775–82.
211. Tanaka C, Kamide K, Takiuchi S, Kawano Y, Miyata T. Evaluation of the Lys198Asn and -134delA genetic polymorphisms of the endothelin-1 gene. *Hypertens Res.* 2004;27:367–71.
212. Haitao Li, Janice W.C. et al. EDN1 Lys198Asn is associated with diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Molecular Vision* 2008; 14:1698-1704
213. Sandroni P et al. CRPS type I: Incidence and prevalence in Olmsted country, a population-based Study. *Pain* 2003; 103:199-207

214. Bruehl S, Chung OY: how common is complex regional pain syndrome-Type I? *Pain* 2007; 129:1-2
215. Duna CT, Martín CW, Noertjojo K. Complex Regional Pain Syndrome. Towards the development of Diagnostic Criteria and Treatment Guidelines. Evidence-Based Practice Group. 19 June 2006.
216. De Rooij AM et al. Spontaneous onset of Complex Regional Pain Syndrome. *Eur J Pain*. 2009.
217. Sherrin RP, Goldenberg DL, Romain PL. Etiology, clinical manifestations, and diagnosis of complex regional pain syndrome in adults.
218. Merskey H, Bogduk N. Classification of Chronic Pain: Description of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms, 2nd edition. Seattle, IASP Press, 1994
219. Stephen Bruehl. An Update on the Pathophysiology of CRPS. *Anesthesiology* 2010; 113:713-25
220. Raja SN, Grabow TS. Complex regional pain syndrome I (reflex sympathetic dystrophy). *Anesthesiology* 2002;96(5):1254-60.
221. De Mos M, de Bruijn AGJ, Huygen FJPM, Dieleman JP, Stricker BHC, Sturkenboom MCJM. The incidence of complex regional pain syndrome: A population-based study. *Pain* 2007;129(1-2):12-20.
222. Vaneker M, van der Laan L, Abelles WA, Goris JA. Genetic factors associated with complex regional pain syndrome 1. *Disabil Med* 2002; 2: 69-74
223. (Huhne K, Leis S, Schmelz M et al. A polymorphic locus in the intron 16 of the human angiotensin-converting enzyme (ACE) gene is not correlated with complex regional pain syndrome I (CRPS I). *Eur J Pain* 2004; 8: 221-225)
224. Kimura T, Komatsu T, Hosoda R et al. Proceedings of the 9th World Congress on Pain . Seattle:IASP Press. 2000:471-476
225. Marinus J. et al. Clinical features and pathophysiology of complex regional pain syndrome. *The Lancet*. Vol 10. July 2011
226. 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; 44:203-99

227. Vera-Portocarrero LP, et al. Descending facilitation from the rostral ventromedial medulla maintains nerve injury-induced central sensitization. *Neuroscience* 2006; 140: 1311-20.

228. Feng Y, He X, Yang Y, et al. Current Research on opioid receptor function. *Curr Drug Targets* 13: 230-246. 2012)

229. Rani Sagar D, Burston JJ, Woodhams SG, Chapman V. *Philos Trans R Soc Lond B. Dynamic changes to the endocannabinoid system in models of chronic pain. Biol Sci* 367-3300-3011. 2012

230. Russo P., Strazzullo P., Cappuccio F.P., Tregouet D.A., Lauria F. et al. Genetic variations at the endocannabinoid type 1 receptor gene (CNR1) are associated with obesity phenotypes in men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2007; 92(6):2382-6.

231. Zuo L., Kranzler H.R., Luo X., Covault J., Gelernter J. CNR1 variation modulates risk for drug and alcohol dependence. *Biol. Psychiatry*, 2007; 62(6):616-26

232. Chen X., Williamson V.S., AN S.S., Herrema J.M., Aggen S.H. et al. Cannabinoid receptor 1 gene association with nicotine dependence. *Arch. Gen. Psychiatry*, 2008 Jul., 65(7):816-24.

233. Ehlers C.L., Slutske W.S., Lind P.A., Wilhelmsen K.C. Association between single nucleotide polymorphisms in the cannabinoid receptor gene (CNR1) and impulsivity in southwest California Indians. *Twin. Res. Hum. Genet.*, 2007; 10(6):805-11.

234. Alabas OA, Tashani OA, Tabasam G, Johnson MI. Gender role affects experimental pain responses: a systematic review with meta-analysis. *Eur J Pain*. 2012 Oct;16(9):1211-23.

235. Egan, M.F., Kojima, M., Callicott, J.H., Goldberg, T.E., Kolachana, B.S., Bertolino, A., Zaitsev, E., Gold, B., Goldman, D., Dean, M., Lu, B., Weinberger, D.R., 2003. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell* 112, 257-269.

236. Dempster, E., Toulopoulou, T., McDonald, C., Bramon, E., Walshe, M., Filbey, F., Wickham, H., Sham, P.C., Murray, R.M., Collier, D.A., 2005. Association between BDNF val66 met genotype and episodic memory. *American Journal Of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics* 134, 73-75

237. Goldberg, T.E., Iudicello, J., Russo, C., Elvevåg, B., Straub, R., Egan, M.F., Weinberger, D.R., 2008. BDNF Val66Met polymorphism significantly affects d' in verbal recognition memory at short and long delays. *Biological Psychology* 77, 20–24.
238. Ho, B.C., Milev, P., O'Leary, D.S., Librant, A., Andreasen, N.C., Wassink, T.H., 2006. Cognitive and magnetic resonance imaging brain morphometric correlates of brain-derived neurotrophic factor Val66Met gene polymorphism in patients with schizophrenia and healthy volunteers. *Archives of General Psychiatry* 63,731–740.
239. Numata, S., Ueno, S., Iga, J., Yamauchi, K., Hongwei, S., Ohta, K., Kinouchi, S., ShibuyaTayoshi, S., Tayoshi, S., Aono, M., Kameoka, N., Sumitani, S., Tomotake, M., Kaneda, Y., Taniguchi, T., Ishimoto, Y., Ohmori, T., 2006. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met polymorphism in schizophrenia is associated with age at onset and symptoms. *Neuroscience Letters* 401, 1–5.
240. Cheng, C.Y., Hong, C.J., Yu, Y.W., Chen, T.J., Wu, H.C., Tsai, S.J., 2005. Brain-derived neurotrophic factor (Val66Met) genetic polymorphism is associated with substance abuse in males. *Brain Research. Molecular Brain Research* 140, 86–90.
241. Vossen H et al. The Genetic Influence on the Cortical Processing of Experimental Pain and the Moderating Effect of Pain Status. *PLoS ONE* October 2010 | Volume 5 | Issue 10 | e13641
242. Sen S, Duman R, Sanacora G (2008) Serum brain-derived neurotrophic factor, depression and antidepressant medications: meta-analyses and implications. *Biol Psychiatry* 15: 527–532.
243. Merighi A, Salio C, Ghirri A, Lossi L Ferrini F, et al. (2008) BDNF as a painmodulator. *Prog Neurobiol* 85: 297–317.
244. Puig MM, Montes A, Marrugat J. Treatment of postoperative pain in Spain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45(4):465-470
245. Benhamou D. Evaluation de la douleur postopératoire. *Ann Fr Anesth Réanim* 1998;17:555-572
246. Bilbeny N. Medición del dolor en clínica. En Paeile C, Saavedra A (Eds). *El Dolor. Aspectos Básicos y Clínicos*. Santiago: Mediterráneo, 1990: 87-101.
247. Buggedo G, Dagnino J, Muñoz H, Torregrosa S. Escala visual análoga: Comparación de seis escalas distintas. *Rev Chil Anestesia* 1989; 18: 132.

248. Chapman CR, Casey KL, Dubner R et al. Pain measurement: an overview. *Pain* 1985; 22: 1-31.

249. Huskisson EC. Measurement of pain. *Lancet* 1974; ii:1127-1131

250. Katz J, Melzack R. Measurement of pain. *Anesth Clin North Am* 1992; 10: 229-246.

251. U.-D. Reips and F. Funke (2008) Interval level measurement with visual analogue scales in Internet-based research: VAS Generator. doi:10.3758/BRM.40.3.699

252. U.-D. Reips and F. Funke (2008) Interval level measurement with visual analogue scales in Internet-based research: VAS Generator. doi:10.3758/BRM.40.3.699

253. U.-D. Reips (2006) Web-based methods. In M. Eid & E. Diener (Eds.), *Handbook of multimethod measurement in psychology* (pp. 73-85). Washington, DC: American Psychological Association. doi:10.1037/11383-006

254. U.D. Reips and F. Funke (2008) Interval level measurement with visual analogue scales in Internet-based research: VAS Generator. doi:10.3758/BRM.40.3.699

255. S. Grant, T. Aitchison, E. Henderson, J. Christie, S. Zare, J. McMurray, and H. Dargie (1999) A comparison of the reproducibility and the sensitivity to change of visual analogue scales, borg scales, and likert scales in normal subjects during submaximal exercise. doi:10.1378/chest.116.5.1208

256. A.P. Gokin, M.U. Fareed, H.L. Pan, G. Hans, G.R. Strichartz, G. Davar. Local injection of endothelin-1 produces pain-like behavior and excitation of nociceptors in rats. *J Neurosci*, 21 (2001), pp. 5358–5366

257. Kleiber C, Schutte DL, McCarthy AM, Floria-Santos M, Murray JC, Hanrahan K. *J Pain*. 2007; 8: 168-74.

258. S-K Lin, C-K Chen, D Ball, H-C Liu and E-W Loh. *The Pharmacogenomics Journal* (2003) 3, 349–355.

259. Danielle M. Dick et al. Association Between GABRA1 and Drinking Behaviors in the Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism Sample. *Alcoholism: Clinical and experimental Research*. Vol. 30, No. 7 July 2006

260. Zhou BT et al. Effects of SCN1A and GABA receptor genetic polymorphisms on carbamazepine tolerability and efficacy in Chinese patients with partial

seizures: 2-year longitudinal clinical follow-up. *CNS Neurosci Ther.* 2012 Jul;18(7):566-72

261. Shy M, Frohman M, So Y, et al. Quantitative sensory testing: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2003;60:898-904

262. Siao P, Cros D. Quantitative sensory testing. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2003;14(2):261-286

263. Technology Review: the Neurometer Current Perception Threshold (CPT). *Muscle Nerve* 1999;22:523-31

264. Cork RC, Saleemi S, Hernandez L, et al Predicting nerve root pathology with voltage-actuated sensory nerve conduction threshold. *The Internet Journal of Anesthesiology* 2002;6(1):1-8

265. ashita T, Kanaya K, Sekine M et al. A quantitative analysis of sensory function in lumbar radiculopathy using current perception threshold testing. *Spine* 2002;27(14):1567-70

266. Park R, Wallace MS, Schulteis G. Relative sensitivity to alfentanil and reliability of current perception threshold vs. von Frey tactile stimulation and thermal sensory testing. *J Peripher Nerv Syst* 2001;6(4):232-40

267. Weber R, Schuchmann J, Albers J et al. A prospective blinded evaluation of nerve conduction velocity versus Pressure-Specified Sensory Testing in carpal tunnel syndrome. *Ann Plast Surg* 2000 Sep+Ads-45(3):252-7

268. Howard M, Lee C, Dellon AL. Documentation of brachial plexus compression (in the thoracic inlet) utilizing provocative neurosensory and muscular testing. *J Reconstr Microsurg* 2003;19(5):303-12

269. Palmer ST, Martin DF. Thermal perception thresholds recorded using method of limits change over brief time intervals. *Somatosens Mot Res* 2005;22:327-34

270. Svic G, Berstrom EMK, Frankel HL et al. Perceptual threshold to cutaneous electrical stimulation in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord* 2006;44:560-6

271. Eisenberg E, Backonja MM, Fillingim RB et al. Quantitative sensory testing for spinal cord stimulation in patients with chronic neuropathic pain. *Pain Practice* 2006;6(3):161-5

272. Sorensen L, Molyneaux L, Yue DK. The level of small nerve fiber dysfunction does not predict pain in diabetic neuropathy. A study using quantitative sensory testing. *Clin J Pain* 2006;22(3):261-5

273. Bird SJ, Brown MJ, Spino C et al. Value of repeated measures of nerve conduction and quantitative sensory testing in a diabetic neuropathy trial. *Muscle Nerve* 2006;34:214-24

274. Defrin R, Urca G. Spatial summation of heat pain: a reassessment. *Pain* 1996;66:23-9.

275. Herrero JF, Laird JMA, Lopez-Garcia JA. Wind-up of spinal cord neurones and pain sensation: much ado about something? *Prog Neurobiol* 2000;61:169-203.

276. Whitton TL, Johnson RW, Lovell AT. Use of the Rydel-Seiffer graduated tuning fork in the assessment of vibration threshold in postherpetic neuralgia patients and healthy controls. *Eur J Pain* 2005;9:167-71

277. Gierthmuhlen J, Maier Ch, Baron R et al. Sensory signs in complex regional pain syndrome and peripheral nerve injury. *Pain* 2012; 153: 765-774.

278. Bondy B, Spaeth M, Offenbaecher M, Glatzeder K, Stratz T, Schwarz M, et al. The T102C polymorphism of the 5-HT_{2A}-receptor gene in fibromyalgia. *Neurobiol Dis* 1999; 6: 433-9

279. Gursoy S, Erdal E, Herken H, Madenci E, Alasehirli B. Association of T102C polymorphism of the 5-HT_{2A} receptor gene with psychiatric status in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int* 2001; 21: 58-61

280. Nicholl BI, Holliday KL, Macfarlane GJ, et al. Association of HTR_{2A} polymorphisms with chronic widespread pain and the extent of musculoskeletal pain: results from two population-based cohorts. *Arthritis Rheum.* 2011 Mar;63(3):810-8

281. Huang CJ, Liu HF, Su NY, Hsu YW, Yang CH, Chen CC, Tsai PS. Association between human opioid receptor genes polymorphisms and pressure pain sensitivity in females. *Anaesthesia.* 2008 Dec;63(12):1288-95

ANEXO 1: Términos y definiciones

Se describe los términos y definiciones estándar recomendados por el Subcomité de Taxonomía de la IASP:

Alodinia: Dolor provocado por un estímulo que, en condiciones normales, no lo provoca.

Analgesia: Ausencia de dolor ante un estímulo normalmente doloroso.

Anestesia dolorosa: Percepción de dolor en un área anestésica o insensible.

Artralgia: Dolor referido a una articulación.

Causalgia: Síndrome caracterizado por dolor quemante, alodinia e hiperpatía, secundario a una lesión nerviosa traumática.

Dermatoma: Segmento sensorial cutáneo correspondiente a una metámera nerviosa.

Disestesia: Sensación desagradable, espontánea o evocada.

Dolor por desaferentación: Secundario a la pérdida de estimulación sensorial del Sistema Nervioso Central (SNC) desde el Sistema Nervioso Periférico.

Dolor central: Asociado con lesiones del SNC.

Dolor fisiológico: En el que hay una relación entre el estímulo y la respuesta.

Dolor patológico: Respuestas anormales a la estimulación dolorosa.

Estímulo doloroso: Estímulo que produce daño en un tejido normal.

Hiperalgesia: Respuesta exagerada a un estímulo doloroso.

Hiperestesia: Sensibilidad aumentada al estímulo sensorial.

Hiperpatía: Síndrome doloroso caracterizado por respuesta aumentada ante un estímulo, especialmente repetitivo.

Hipoalgesia: Sensibilidad disminuida al estímulo nociceptivo.

Hipoestesia: Sensibilidad disminuida a la estimulación sensorial.

Neuralgia: Dolor en la zona de distribución de uno o varios nervios.

Neuritis: Inflamación de uno o varios nervios.

Neuropatía: Alteración patológica de un nervio (mononeuropatía, neuropatía múltiple, polineuropatía).

Nociceptor: Receptor sensible a un estímulo nociceptivo o a un estímulo que se volverá nociceptivo si persiste.

Parestesia: Sensación anormal de tipo «calambre» u «hormigueo» espontánea o evocada. Umbral doloroso: La mínima sensación dolorosa que una persona puede reconocer.