

Principales acciones terapéuticas y rehabilitadoras en pacientes con insensibilidad congénita al dolor

Main therapeutic and rehabilitation actions in patients with congenital insensitivity to pain

Noel Jesús Niebla-Gómez¹  , Rodolfo Javier Rivero-Morey¹ , Tamara Libertad García-Alfonso de Armas² 

¹Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos. Facultad de Medicina. Cienfuegos, Cuba.

²Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos. Hospital General Docente “Dr. Gustavo Aldereguía Lima”. Cienfuegos, Cuba.

Recibido: 11 de mayo de 2020 | **Aceptado:** 12 de agosto de 2020 | **Publicado:** 13 de septiembre de 2020

Citar como: Niebla-Gómez NJ, Rivero-Morey RJ, García-Alfonso de Armas TL. Principales acciones terapéuticas y rehabilitadoras en pacientes con insensibilidad congénita al dolor. Univ Méd Pinareña [Internet]. 2021 [citado: fecha de acceso]; 17(3):e522. Disponible en: <http://revgaleno.sld.cu/index.php/ump/article/view/522>

RESUMEN

Introducción: la insensibilidad congénita al dolor es una enfermedad hereditaria cuya característica principal es la analgesia absoluta al dolor.

Objetivo: describir las principales acciones terapéuticas existentes para los pacientes con insensibilidad congénita al dolor en sus diversos subtipos.

Método: se consultaron un total de 30 artículos científicos que cumplieron con los criterios de inclusión. Se consultaron bases de datos como Medline (PubMed) y SciELO. Se excluyeron todos los estudios con limitada o insuficiente calidad de la evidencia, o aquellos en los cuales no estuvo disponible la información a texto completo.

Desarrollo: en la actualidad resaltan estudios relacionados con el uso de bisfosfonatos e intervenciones quirúrgicas a mínima escala para la reducción de las complicaciones óseas de la enfermedad y la utilización de antagonistas de los receptores opiodes como la naloxona con el objetivo de disminuir la analgesia en dichos pacientes. Destaca, además, investigaciones relacionadas con el factor de crecimiento nervioso en conjunción con la expresión del receptor tirosinkinasa de alta afinidad para dicho factor, el cual produce un mejoramiento relativo respecto a la analgesia absoluta que se evidencia en dicha enfermedad.

Conclusiones: aunque los mecanismos por los cuales se instaura aún no están del todo esclarecidos, existe fuerte evidencia científica que fundamenta en la etiología de la enfermedad un rol central de la genética. No existe una alternativa terapéutica de elevada eficacia, hecho por el cual el papel fundamental de dichas acciones tiene como pilares básicos la prevención, la educación y el tratamiento interdisciplinario.

Palabras clave: Insensibilidad congénita al dolor; Neuropatía Hereditaria Motora y Sensorial; Etiología; Rehabilitación Neurológica; Terapéutica; Prevención de enfermedades.

ABSTRACT

Introduction: congenital insensitivity to pain is a hereditary whose main characteristic is absolute analgesia to pain.

Objective: to describe the main existing therapeutic actions for patients with congenital insensitivity to pain in its diverse subtypes.

Method: a total of 30 scientific articles were reviewed, which met the inclusion criteria. Databases such as Medline (PubMed) and SciELO were consulted. All studies with limited or insufficient quality of evidence, or those in which full-text information was not available, were excluded.

Development: at present, studies related to the use of bisphosphonates and minimal scale surgical interventions for the reduction of bone complications of the disease and the use of opioid receptor antagonists such as naloxone with the aim of reducing analgesia in these patients stand out. It also

highlights research related to nerve growth factor in conjunction with the expression of the high affinity tyrosinkinase receptor for this factor, which produces a relative improvement with respect to the absolute analgesia that is evidenced in this disease.

Conclusions: although the mechanisms by which it is established are not yet fully clarified, there is strong scientific evidence that supports a central role of genetics in the etiology of the disease. There is no highly effective therapeutic alternative in the current medical literature; that is why the basic role of these actions is based on prevention, education and interdisciplinary treatment.

Key words: Congenital insensitivity to Pain; Hereditary Sensory and Motor Neuropathy; Etiology; Neurological Rehabilitation; Therapeutics; Disease Prevention.

INTRODUCCIÓN

El dolor constituye una experiencia común a todos los seres vivos, el cual ejerce un mecanismo natural de protección contra lesiones que pueden afectar el bienestar humano. Dicha sensación se ve afectada en individuos con insensibilidad congénita al dolor a partir de una afección en el número y distribución de las fibras nerviosas encargadas de transportar esta señal. Esta constituye una rara enfermedad genética caracterizada fundamentalmente por una analgesia absoluta, y, en algunos casos, una imposibilidad de activación de mecanismos fisiológicos como la termorregulación. Tales características arrojan como resultado en dichos pacientes, una susceptibilidad elevada a fracturas, luxaciones, úlceras y quemaduras frecuentes.^(1,2,3)

Las primeras referencias históricas de esta enfermedad se remontan al año 1932, descrita como una enfermedad con “analgesia general congénita pura” por Dearborn Van Ness. Sus estudios se centraron en un artista circense originario de Praga que protagonizaba un acto como alfilerero humano. Este paciente no sentía dolor cuando los alfileres o instrumentos punzantes eran introducidos en su cuerpo, hecho que constituyó la base de las investigaciones de Dearborn.^(3,4,5)

Posteriormente, varios términos fueron utilizados para describir la enfermedad: indiferencia al dolor congénita y universal, en 1949 y ausencia congénita de dolor en 1962. No obstante, los criterios más acertados McMurray (1950) y posteriormente Jewesbury en 1970, quienes discriminan dicha enfermedad en dos grupos fundamentales: “insensibilidad congénita al dolor” e “indiferencia congénita al dolor”. Estos criterios se sustentaron posteriormente con el desarrollo científico mediado por el descubrimiento de diversas técnicas histológicas y la utilización de la microscopía en estudios realizados posteriormente por Feilden en 1952. Este investigador realizó una biopsia de uno de los pacientes y describió que las terminaciones nerviosas eran normales. Más tarde, en 1967 se caracterizaron las afecciones óseas más comunes las cuales abarcan desde fracturas hasta osteomielitis. Finalmente, en el año 1983, se estableció, sobre la base de las evidencias científicas existentes hasta el momento, una conceptualización profunda de dicha enfermedad.^(3,4,5,6)

Actualmente la insensibilidad congénita al dolor (ICD) se encuadra dentro de un grupo de neuropatías hereditarias llamadas sensitivo-autonómicas, con afectación de la sensibilidad dolorosa, en relación con la implicación de las fibras nerviosas pequeñas mielínicas y amielínicas. Es decir, que el estímulo doloroso no es transmitido adecuadamente al sistema nervioso central debido a un defecto en las vías sensitivas; vehículos de la mayor parte de la sensibilidad dolorosa, así como de las fibras autonómicas. Se clasificó a las neuropatías hereditarias sensitivo-autonómicas (HSAN, por sus siglas en inglés, hereditary sensory and autonomic neuropathy) en cinco grupos: Neuropatía Hereditaria tipo 1, Sensitivo-autonómica tipo II, Síndrome Riley-Day tipo III, ICD con anhidrosis tipo IV, Insensibilidad al dolor y temperatura tipo V.^(1,3,4, 7)

Solo se han reportado entre 150 y 200 casos alrededor de todo el mundo, aunque dicha cifra no está muy esclarecida. De ellos, aproximadamente 100 en Estados Unidos y alrededor de 30 en Reino Unido. Por lo tanto, se tiene una no bien definida tasa de incidencia que es de aproximadamente 1 en 100 millones de habitantes.^(7,8,9)

A criterio de los autores, resulta necesario destacar cómo el comportamiento de dicha enfermedad en Cuba no está del todo esclarecida, debido a la casi inexistencia de artículos científicos de autores cubanos que

estudien la ICD y sus diversas tasas en la población cubana. Por todo lo anteriormente expuesto y la necesidad de comprender a profundidad las principales acciones que pueden ser realizadas en pacientes con esta rara condición genética; así como la escasa evidencia científica hallada sobre el tema en el medio de los investigadores, se realizó la presente investigación. El objetivo de la presente es el de describir las principales acciones terapéuticas existentes para los pacientes con insensibilidad congénita al dolor.

DESARROLLO

La habilidad de un organismo para detectar y responder efectivamente a estímulos nocivos es un rasgo vital que, a lo largo de la evolución de los seres vivos, se encuentra altamente conservado en casi todo el reino animal.^(3,4) A criterio de los autores, resulta de cierto modo atrayente no presentar sensación dolorosa de ningún tipo, y gran parte de la población puede pensar de esta forma. Lo cierto es que la pérdida de la capacidad biológica para responder al dolor en situaciones que ponen en riesgo la integridad física situaría al organismo en un escenario altamente peligroso riesgo para vida.

Aunque su base genética aún no está totalmente esclarecida, existe un consenso en la literatura científica que afirma que su causa son mutaciones genéticas que ocurren en varios genes diferentes. En la mayor parte de los casos ocurren mutaciones en el gen SCN9A o el NTRK1, aunque existen evidencias de mutaciones en otros genes como: PRDM12, CLTCL1, NGF y SCN11A. La herencia es autosómica recesiva, excepto en casos en que es causada por mutaciones en el gen SCN11A, en que se hereda de forma autosómica dominante.^(7,10,11)

El gen SCN9A propicia la formación, por parte de la subunidad alfa, de un canal de sodio llamado NaV1.7. Los canales de sodio son importantes en la capacidad de una célula para generar y transmitir señales eléctricas. Si hay una mutación en el gen SCN9A no se pueden formar los canales de sodio, lo que afecta la transmisión de señales de dolor desde el sitio de la lesión al cerebro, causando la insensibilidad al dolor. La pérdida de este canal en las neuronas sensoriales olfativas probablemente afecta la transmisión de señales relacionadas con olor al cerebro, lo que tiene como resultado la anosmia que es también un hallazgo frecuente entre los afectados.^(6,7,8,12,13)

El gen PRDM12 participa en el control del desarrollo de las neuronas sensoriales. Los pacientes con esta mutación tienen síntomas similares a los de los pacientes con mutaciones en el gen SCN9A, pero el sentido del olfato es normal y hay muchas infecciones. El gen NTRK1 proporciona instrucciones para producir la proteína NTRK1 que es esencial para el desarrollo y la supervivencia de las neuronas, especialmente aquellas que transmiten información sobre sensaciones a través de los nociceptores, termorreceptores y barorreceptores.^(6,7,8)

Principales manifestaciones clínicas de la enfermedad:

Las mutaciones antes mencionadas determinan la existencia de cinco subtipos de ICD. El grupo 1, se tiene la Neuropatía hereditaria sensitivo- autosómica, (HSAN), es el trastorno más frecuente y es el único trastorno autosómico dominante. Se caracteriza por una aparición tardía en la vida y con déficit sensorial más pronunciado en las piernas que en las manos (neuropatía sensitiva y autonómica del miembro inferior distal con mutilación acral). Los síntomas pueden aparecer en la niñez tardía o en la adolescencia temprana. La velocidad de conducción de los nervios motores es normal pero los potenciales de acción de los nervios sensitivos están ausentes.^(1,3,14,15)

Entre las características generales de las HSAN desde la tipo II hasta la V, se encuentran anomalías que son evidentes al nacer y tienden a afectar a las fibras sensoriales pequeñas más que las fibras grandes. La afectación sensorial tiende a ser mayor en los miembros, pero se extiende hacia las estructuras axiales y craneales. La esperanza de vida se reduce debido a lesiones graves en los tejidos, infecciones e hiperpirexia no reconocida y no tratada. Hasta ahora, el grupo II se ha relacionado con cuatro anomalías genéticas moleculares.^(1,3,14,15)

La HSAN IV, también conocida como insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis, es caracterizada por una hiposensibilidad al dolor visceral superficial y profundo, retraso mental de leve a moderado y episodios recurrentes de hiperpirexia debido a la ausencia de sudoración (no hay inervación de las glándulas sudoríparas). La biopsia de los nervios periféricos revela la ausencia de pequeñas fibras no mielinizadas con anomalías en las mitocondrias. La HSAN V, ICD sin anhidrosis se asemeja a la HSAN tipo IV, pero hay una ausencia selectiva de fibras sensibles mielinizadas (fibras A).^(1,15,16,17)

Principales complicaciones médicas de la enfermedad:

Clínicamente, en estas neuropatías se pueden producir lesiones diversas y variadas en diferentes niveles, como consecuencia de la pérdida de la sensibilidad dolorosa. Las alteraciones que se asocian con mayor frecuencia son fracturas múltiples, articulaciones de Charcot, dismetría de extremidades inferiores, osteomielitis, artritis séptica, luxaciones, auto amputaciones, automutilaciones, escoliosis progresiva, pseudoartrosis y necrosis avascular. Además, existe una elevada incidencia de traumas a diferentes niveles y de infecciones en pacientes con esta patología (fundamentalmente a nivel de la piel y el tejido óseo, donde el patógeno más común es el *Staphylococcus Aureus*), lo cual determina diversos factores de riesgos a los cuales están expuestos.^(3,18,19,20)

Delniotis y col.⁽²⁾ abordan el seguimiento en un rango de diez años de las complicaciones óseas presentes en pacientes con HSAN IV. Dichos autores en correspondencia con algunos otros como Schwartzlow y col.⁽²¹⁾, Dib-Hajj y col.⁽²²⁾, Habib y col.⁽²³⁾, establecen que aproximadamente 59 de 91 pacientes que presentan ICD sufren de fracturas, 27 de 91 tiene luxaciones articulares, en especial en la cadera y otro gran por ciento desarrolla articulaciones de Charcot. Lo que demuestra, estadísticamente lo anteriormente expuesto.

Los autores consideran necesario destacar cómo estas complicaciones a las que están expuestas las personas con ICD en sus diferentes subtipos, constituyen condiciones médicas tratables siempre y cuando sean diagnosticadas en un margen de tiempo efectivo; coincidiendo con autores como Nabiyeu y col.⁽²⁴⁾ y Ravichandray col.⁽²⁵⁾

Principales acciones terapéuticas:

Las principales acciones terapéuticas y rehabilitadoras se hallan encaminadas a prevenir las complicaciones que pueda traer consigo dicha enfermedad. Debido a que la ICD en sus diversas variantes no presenta un tratamiento de efectividad que pueda restablecer la fisiología normal del dolor en dichos pacientes, no existe un consenso sobre el modo de actuación específico para la misma. Por ello resulta necesario realizar acciones de prevención y apoyo. Para ello las revisiones periódicas por especialistas en pediatría, ortopedia, odontología, oftalmología, dermatología entre otros ayuda a prevenir lesiones graves e iniciar un tratamiento precoz.^(6,7,9,23)

Para la prevención de complicaciones secundarias es recomendado por varios autores^(9,25) el cuidado de los dientes, exámenes dentales regulares y correcta higiene bucal; así como el tratamiento temprano de la caries dental y la enfermedad periodontal para prevenir la osteomielitis de la mandíbula. Los métodos utilizados para prevenir lesiones en los labios, la mucosa bucal, la lengua y los dientes son la extracción del diente, suavizado de los bordes incisivos afilados de los dientes, y/o el uso de un protector bucal. También se recomienda, el cuidado de la piel con el uso de cremas hidratantes para prevenir el engrosamiento, el agrietamiento y el riesgo secundario de la infección en la misma. Importante tener en cuenta el cuidado de los ojos mediante la atención habitual para los ojos secos, prevención de la infección de la córnea, y la observación diaria de la superficie ocular.^(9,25)

Para el caso de las complicaciones ortopédicas se hace necesario una atención especializada debido a que la mayoría de estos procesos cursan de forma asintomática, pues su diagnóstico fundamental subyace en la nocicepción. La rápida inmovilización y la modificación efectiva de las actividades diarias realizadas por estos pacientes constituyen importantes acciones a tener en cuenta para las problemáticas antes mencionadas. Algunas personas con ICD pueden tener las lágrimas disminuidas, por lo cual necesitan

mayores cuidados al presentar lesiones en la córnea. También pueden presentar infecciones bacterianas repetidas, por lo cual deben ser tratados prontamente con antibióticos para evitar complicaciones graves. (2,11,20,23)

Los autores consideran que es necesario el establecimiento de un equipo multidisciplinar especializado en el tratamiento de enfermedades como la ICD. Una de las acciones terapéuticas fundamentales en estos casos es la prevención de las complicaciones de la enfermedad.

En el ámbito de la innovación, se han centrado las investigaciones en el tratamiento en las complicaciones óseas y se proponen tratamientos mediante el uso de bisfosfonatos e intervenciones quirúrgicas a mínima escala para las fracturas de menor envergadura. El uso de antagonistas de los receptores opiodes como la naloxona puede, de forma temporal, disminuir la analgesia en los pacientes con ICD. Esta puede ser utilizada en la detección de los sitios de elevada nocicepción, lo cual se traduce en lugares anatómicos de diversas lesiones y complicaciones de esta enfermedad. (6,19,24)

El factor de crecimiento nervioso (NGF por sus siglas en inglés) en conjunción con la expresión del receptor tirosinkinasa de alta afinidad (TrkA) para dicho factor, se ha empleado en el establecimiento de un tratamiento específico para esta enfermedad. El NGF constituye una proteína de la familia de las neurotrofinas que juega un papel fundamental en la modulación del dolor de organismos adultos. La administración de dosis pequeñas de NGF se asocia con dolor e hiperalgesia tanto en modelos murinos como en humanos; hecho por el cual se establece la posibilidad de utilizar dicho factor en la pérdida en cierta medida de la analgesia total que poseen los pacientes con ICD. (6,24,25)

Dichos estudios constituyen, a criterio de los autores, los más avanzados en camino hacia el establecimiento de una estrategia terapéutica de elevada eficacia. Estos constituyen importantes pasos de avance en el establecimiento de acciones terapéuticas acertadas para pacientes con ICD.

Existe carencia de estudios profundos sobre el tema, lo cual constituye la principal limitación de este artículo, ya que no se cuenta con un número elevado de artículos científicos que aborden exhaustivamente el tema. La baja incidencia de la enfermedad, tanto en Cuba como en el mundo causa la escasez de producción científica referente a la temática.

CONCLUSIONES

La insensibilidad congénita al dolor constituye una enfermedad rara de etiología fundamentalmente genética. Existen un grupo de mutaciones en genes específicos que están bien definidas como causas potenciales de la enfermedad. Dado que actualmente no existe una alternativa terapéutica etiológica eficaz, el tratamiento sintomático y preventivo constituye la base del abordaje en estos pacientes. Es necesaria la atención por parte de un equipo multidisciplinario especializado, donde la rehabilitación adquiera vital importancia en el seguimiento y tratamiento de las complicaciones que lleva asociadas a dicha enfermedad.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

NJNG participó en la conceptualización y la redacción- revisión y edición del artículo. RJRM contribuyó en la metodología, el análisis formal y la redacción del borrador original de la investigación. TLGAA participó en la supervisión y validación del manuscrito.

FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo del presente artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Álvarez A, Aristizábal L, Chaparro LE, Ramírez LJ, Sarassa V. Indiferencia congénita al dolor. Rev. Col. Anest. [Internet]. 2011 [citado 18/01/2020];38(4):[aprox. 6 p.]. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0120-3347\(10\)84009-2](https://doi.org/10.1016/S0120-3347(10)84009-2).
2. Delniotis I, Leidinger B. A 10-year follow-up of asymptomatic Charcot hip joints caused by Congenital Insensitivity to Pain with Anhidrosis syndrome with failure of any surgical reconstructive treatment. J Surg Case Rep. [Internet]. 2019 [citado 20/01/2020];18(2):[aprox. 14 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6537910/>
3. Romero Guillén LP, Pavia Vega S, Saquelares Rodriguez B, Hurtado Reyes IC, Rojas Zarco EM, Sánchez Tapia MA, et al. Síndrome de Insensibilidad Congénita al Dolor: Sufriendo sin dolor. Rev. Anest. Mex [Internet]. 2017 [citado 12/01/2020]; 29(3): [aprox. 12 p.]. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/am/v29n3/2448-8771-am-29-03-42.pdf>.
4. Nagasako EM, Oaklander AL, Dworkin RH. Congenital insensitivity to pain: an update. Pain [Internet]. 2003 [citado 22/01/2020]: 20(5): [aprox. 10 p.]. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(02\)00482-7](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(02)00482-7).
5. Ruíz Mejía O, Oribio Gallegos JA, Pimentel Rangel J, Valle De Lascurain G. Analgesia congénita: reporte de dos casos. Act Ortop Mex [Internet]. 2018 [citado 23/01/2020]: 32(2): [aprox. 11 p.]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/ortope/or-2018/or182j.pdf>
6. Schon K, Parker A, Woods CG. Congenital Insensitivity to Pain Overview. GeneReviews [Internet]. 2018 [citado 20/01/2020];10(2): [aprox. 12 p.]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK481553/#_NBK481553_pubdet_
7. Pérez López LM, Cabrera González M, Gutiérrez de la Iglesia D, Ricart S, Knörr Giménez G. Update Review and Clínica Presentation in Congenital Insensitivity to Pain and Anhidrosis. Hindawi Jour [Internet]. 2016 [citado 14/01/2020]: 30(5) [aprox. 19 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2015/589852>.
8. Albuja Echeverría BO, Alvear Lozano MB, Ordóñez Paredes CP. Insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis, diagnóstico clínico, evolución y complicaciones. Arch Argent Pediatr [Internet]. 2014 [citado 20/01/2020]: 112(5) [aprox. 19 p.]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2014.e200>
9. Zhang S, Malik Sharif S, Chen YC, Valente EM, Ahmed M, Sheridan E, et al. Clinical features for diagnosis and management of patients with PRDM12 congenital insensitivity to pain. J Med Genet. [Internet]. 2016 [citado 19/01/2020]: 53 (8) [aprox. 19 p.] Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/jmedgenet-2015-103646>.
10. Mifsud M, Spiteri M, Abela M. The Orthopedic Manifestations of Congenital Insensitivity to Pain: A Population-based Study. Indian J Orthop. [Internet]. 2019 [citado 18/01/2020]: 53 (5). [aprox. 20 p.]. PMID: 31488938 Disponible en: https://doi.org/10.4103/ortho.IJOrtho_378_18.
11. Shields SD, Deng L, Resse RM, Dourado M, Tao J, Foreman O, et al. Insensitivity to Pain upon Adult-Onset Deletion of Nav1.7 or Its Blockade with Selective Inhibitors. J Neurosci [Internet]. 2018 [citado 14/01/2020]: 38(47) [aprox. 19 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1049-18.2018>.
12. Abdella MH, Andrei L, Okorokov, Cox J, Bras JT, Hill MN, et al. Microdeletion in a FAAH pseudogene identified in a patient with high anandamide concentrations and pain insensitivity. Br J Anaesth [Internet]. 2019 [citado 14/01/2020]: 123(2) [aprox. 14 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.02.019>

13. Cutillas Ruiz R, Sanz Ayán P, Mora Girón M, Martí Ciruelos R. Insensibilidad congénita al dolor: abordaje rehabilitador. *Rehabilitación* [Internet]. 2018 [citado 22/01/2020]; 20(4) [aprox. 15 p.]. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0048-7120\(08\)73609-0](https://doi.org/10.1016/S0048-7120(08)73609-0).
14. Navarrete Enríquez AD, Panzeri Piras M, Moctezuma Ramírez L. Síndrome de insensibilidad congénita al dolor y anhidrosis: caso clínico. *Rev Hosp JuaMex* [Internet]. 2017 [citado 20/01/2020];84(1): [aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/juarez/ju-2017/ju171i.pdf>
15. Pérez Cruz N, Martínez Torres MC, Díaz Mato I. Canalopatías, un novedoso enfoque en la fisiopatología del dolor. *Rev Cubana Pediatr* [Internet]. 2017 [citado 15/01/2020];89(3): [aprox. 12 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312017000300011&lng=es.
16. Adam M, Ardinger H, Pagon R, Wallace S. *Molecular Genetics: Lora JH Bean and Karen Stephens. Anne Amemiya, Genetic Counseling.* [Internet]. 2018 [citado 21/01/2020];34(3): [aprox. 14 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/?report=reader>
17. Destegul D, Kocaöz F, Sarı AS. Anesthetic management of two siblings with congenital insensitivity to pain with anhidrosis syndrome. *Agri.* [Internet]. 2019 [citado 20/01/2020];31(4): [aprox. 12 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.14744/agri.2019.91297>
18. Wang WB, Cao YJ, Lyu SS, Zuo RT, Zhang ZL, Kang QL. Identification of a novel mutation of the NTRK1 gene in patients with congenital insensitivity to pain with anhidrosis (CIPA). *J. Gene.* [Internet]. 2018 [citado 13/01/2020]; 679(2): [aprox. 15 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.09.009>.
19. Kayani B, Sewell MD, Platinum J, Olivier A, Briggs TWR, Eastwood DM. Orthopaedic manifestations of congenital indifference to pain with anhidrosis (Hereditary Sensory and Autonomic Neuropathy type IV). *Eur J Paediatr Neurol* [Internet]. 2017 [citado 22/01/2020]; 21(2): [aprox. 16 p.]. PMID: 27637569 Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2016.08.009>.
20. Wang R, Liu Y, Zhou YY, Wang JY, Xu ZJ, Chen SY, et al. Postoperative redislocation of the hip in a patient with congenital insensitivity to pain with anhidrosis: A case report and review of the literature. *World J Clin Cases* [Internet]. 2018; [citado 21/01/2020]; 6(14): [aprox. 18 p.]. PMID: 30510952. Disponible en: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v6.i14.836>.
21. Schwartzlow C, Kazamel M. Hereditary Sensory and Autonomic Neuropathies: Adding More to the Classification. *Curr Neurol Neurosci Rep.* [Internet]. 2019 [citado 14/01/2020] 19(8): [aprox. 18 p.]. PMID: 31222456. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11910-019-0974-3>.
22. Dib-Hajj SD, Waxman SG. Sodium Channels in Human Pain Disorders: Genetics and Pharmacogenomics. *Annu Rev Neurosci.* [Internet]. 2019 [citado 13/01/2020]; 42(8): [aprox. 17 p.]. PMID: 30702961. Disponible en: <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-070918-050144>.
23. Habib AM, Matsuyama A, Okorokov AL, Santana-Varela S, Bras JT, Aloisi AM, et al. A novel human pain insensitivity disorder caused by a point mutation in ZFH2. *Brain.* [Internet]. 2018 [citado 19/01/2020]; 141(2): [aprox. 20 p.]. PMID:29253101; PMID: PMC5837393. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/brain/awx326>.
24. Nabyev V, Kara A, Aksoy MC. Multidisciplinary assessment of congenital insensitivity to pain syndrome. *Childs Nerv Syst.* [Internet]. 2016 [citado 19/01/2020];32(9): [aprox. 16 p.]. PMID: 27000762. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00381-016-3059-5>.
25. Ravichandra KS, Kandregula CR, Koya S, Lakhotia D. Congenital Insensitivity to Pain and Anhidrosis: Diagnostic and Therapeutic Dilemmas revisited. *Int J Clin Pediatr Dent.* [Internet]. 2015 [citado 20/01/2020]; 8(1): [aprox. 18 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10005-1288>.