

Avances neurofisiológicos en el síndrome del túnel del carpo: proceso de sensibilización central o neuropatía local

Ricardo Ortega-Santiago, Ana I. de-la-Llave-Rincón, Sofía Laguarta-Val, Almudena Martínez-Pérez, Juan A. Pareja, César Fernández-de-las-Peñas

Departamento de Fisioterapia, Terapia Ocupacional, Rehabilitación y Medicina Física (R. Ortega-Santiago, A.I. de-la-Llave-Rincón, S. Laguarta-Val, C. Fernández-de-las-Peñas); Laboratorio de Estesiología (R. Ortega-Santiago, A.I. de-la-Llave-Rincón, A. Martínez-Pérez, J.A. Pareja, C. Fernández-de-las-Peñas); Universidad Rey Juan Carlos. Departamento de Neurología y Neurofisiología; Hospital Universitario Fundación Alcorcón (A. Martínez-Pérez, J.A. Pareja). Alcorcón, Madrid, España.

Correspondencia:

Dr. Ricardo Ortega Santiago.
Departamento de Fisioterapia,
Departamental II. Facultad de
Ciencias de la Salud. Universidad
Rey Juan Carlos. Avda. Atenas, s/n.
E-28922 Alcorcón (Madrid).

E-mail:

ricardo.ortega@urjc.es

Aceptado tras revisión externa:
23.01.12.

Cómo citar este artículo:
Ortega-Santiago R, De-la-Llave-Rincón AI, Laguarta-Val S, Martínez-Pérez A, Pareja JA, Fernández-de-las-Peñas C. Avances neurofisiológicos en el síndrome del túnel del carpo: proceso de sensibilización central o neuropatía local. Rev Neurol 2012; 54: 490-6.

© 2012 Revista de Neurología

Introducción. El síndrome del túnel del carpo (STC) se considera como un 'simple' atrapamiento del nervio mediano en el túnel del carpo. En la última década, varios estudios han revelado la existencia de distintos mecanismos de sensibilización periférica y central dentro de este síndrome.

Objetivo. Revisar la neurofisiología de la sensibilización central y periférica aplicada en el STC y sus repercusiones clínicas.

Desarrollo. Diversos estudios han mostrado que sujetos con STC presentan alteraciones somatosensoriales y de conducción tanto en zonas inervadas por el nervio mediano como en zonas no relacionadas con el nervio: los pacientes con STC muestran una hiperalgesia mecánica y térmica generalizada y bilateral, incluso con síntomas unilaterales. A su vez, también muestran alteraciones generalizadas en la percepción de vibración (parestesia), alteraciones en la función motora fina y cambios en la corteza somatosensorial. Estas evidencias corroboran la presencia de un proceso complejo de sensibilización periférica y central en el STC, lo que podría constituir un factor pronóstico negativo para su correcto abordaje terapéutico.

Conclusiones. Los avances en neurociencias de los últimos años confirman la presencia de un proceso de sensibilización central en el STC, lo cual justificará la necesidad de un replanteamiento de los programas de tratamiento, tanto conservador como quirúrgico. A su vez, este proceso de sensibilización central podría desempeñar un papel determinante como factor pronóstico en el abordaje de estos pacientes.

Palabras clave. Dolor. Sensibilización central. Sensibilización periférica. Síndrome del túnel del carpo.

Introducción

El síndrome del túnel del carpo (STC) es un proceso doloroso complejo que se caracteriza por signos y síntomas asociados a la compresión del nervio mediano entre los que destacan dolor o parestesias en el área de la mano inervada por el nervio mediano, empeoramiento de los síntomas durante la noche y pérdida de fuerza [1].

Atroshi et al encontraron una incidencia del STC de 1-5 casos por 1.000 personas por año [2]. Papapnicolaou et al hallaron una prevalencia de este síndrome de un 3,7% en la población estadounidense [3]. Bongers et al han comprobado recientemente que la incidencia del STC es 1,8/1.000 [4]. En hombres la incidencia fue de un 0,9, y en mujeres, de un 2,8 (ratio mujer/hombre: 3 a 1) [4]. Recientemente, la *Guía clínica americana de diagnóstico del síndrome del túnel del carpo* ha estimado la incidencia en Estados Unidos de 1-3 casos por cada 1.000 sujetos por año, con una prevalencia de 50 casos en 1.000 sujetos al año [5]. Foley et al encontraron que el coste anual generado por un paciente con STC ascien-

de a 45.000-89.000 dólares [6]. Estos datos reflejan que el STC constituye un problema de salud importante y relevante para la sociedad.

Clásicamente, el STC se asociaba a ocupaciones que desarrollan una alta presión o fuerza, trabajos repetitivos o vibración; sin embargo, los datos no son concluyentes [7]. Debemos señalar que en los últimos años ha crecido el interés por la patogenia del STC y de los mecanismos nociceptivos responsables de la transmisión del dolor. Así, varias teorías han tratado de explicar los síntomas y las alteraciones en la conducción nerviosa [7]. Las teorías más populares son, entre otras, el mecanismo de compresión del nervio, la insuficiencia microvascular y la teoría sobre vibración. Según un análisis reciente de la evidencia científica publicada [8], la etiología de este síndrome es en gran parte estructural, genética y biológica, e incluye factores profesionales y ambientales.

El STC se considera como un 'simple' atrapamiento del nervio mediano en el túnel del carpo. No obstante, el hecho de que numerosos pacientes empiecen con síntomas unilaterales, que con el tiem-

po progresan a bilaterales, pone en duda que la sintomatología tan compleja de este síndrome se deba únicamente y exclusivamente a un atrapamiento del nervio en una zona concreta del cuerpo. Un estudio realizado en animales sugiere que el dolor unilateral causa sensibilización contralateral, lo que da lugar a la aparición de manifestaciones bilaterales [9]. En la última década, varios estudios han revelado la existencia de mecanismos de sensibilización periférica y central dentro de este síndrome [10-13]. El objetivo del presente artículo es revisar la neurofisiología fundamental de la sensibilización central y periférica aplicada en el STC y sus posibles repercusiones clínicas.

Sensibilización de nociceptores periféricos

La sensibilización describe los cambios en las neuronas nociceptivas tras una lesión tisular y se define como una respuesta incrementada de las neuronas a la entrada de señales nociceptivas. Las neuronas sensitivas en el asta dorsal que reciben impulsos aferentes de los distintos tejidos pueden clasificarse como neuronas mecanosensibles de alto umbral (que requieren un estímulo aferente nociceptivo para su activación) o neuronas mecanosensibles de bajo umbral (que son activadas por estímulos inocuos). Yu y Mense demostraron que las neuronas mecanosensibles de alto umbral ofrecen una respuesta exponencial estímulo-respuesta, mientras que las neuronas de bajo umbral tienen una respuesta lineal estímulo-respuesta [14]. En diversos estudios se ha demostrado que la persistencia de impulsos nociceptivos originados en los tejidos periféricos es capaz de sensibilizar y excitar las neuronas del asta dorsal, lo que hace que las neuronas mecanosensibles de bajo umbral sean capaces de mediar respuestas de dolor [15,16].

La liberación de mediadores químicos en la periferia constituye un fenómeno capaz de sensibilizar las terminaciones nerviosas libres. Babenko et al determinaron que la liberación combinada de serotonina y bradicinina induce una mayor excitación de las terminaciones nerviosas libres que la liberación aislada de cada una de ellas [17]. Por ello, el dolor de origen nociceptivo puede estar originado en los estímulos nocivos que inducen síntesis y posterior liberación de distintas sustancias endógenas algógenas. Este estímulo causa una liberación antídromica de neuropéptidos, tales como neurocinina A, sustancia P o péptido relacionado con el gen de la calcitonina, desde las terminaciones nerviosas libres [18]. Así, esta sensibilización de los nociceptores periféri-

cos produciría una descarga neuronal ectópica que disminuiría de esta forma los umbrales necesarios para la transmisión del dolor, por lo que determinados estímulos que anteriormente no generaban dolor pasarían a percibirse como dolorosos.

El dolor de tronco nervioso se atribuye a un aumento de la sensibilidad de los nociceptores dentro del *nervi nervorum* (nervio que inerva las capas de tejido conjuntivo del nervio) [19,20]. Parte de este *nervi nervorum* tiene una función nociceptiva y contiene neuropéptidos, lo que puede conllevar una inflamación neurogénica [21]. El dolor sobre el nervio mediano, particularmente en la región sobre el túnel del carpo, podría estar causado (y relacionado) por la inflamación neurogénica del *nervi nervorum* producida por la compresión del nervio en el túnel. Stecco et al han encontrado que el ligamento transverso del carpo tiene menos terminaciones nerviosas que la estructura del retináculo flexor; por tanto, el ligamento transverso puede desempeñar un papel mecánico-estructural, mientras que el retináculo flexor puede tener un papel proprioceptivo y nociceptivo a la altura de la muñeca [22]. Por ello, la información nociceptiva aferente transmitida por estas estructuras puede contribuir al dolor o sensibilización asociada con el STC [22]. De esta forma, el dolor percibido por estos pacientes estaría producido por la liberación de mediadores químicos del *nervi nervorum* del propio nervio mediano.

Sensibilización del sistema nervioso central

El procesamiento de la información nociceptiva y el dolor en el sistema nervioso central es complejo, e involucra múltiples vías anatómicas y áreas corticales. Estas vías incluyen respuestas que se coordinan dentro de la médula espinal, por vías ascendentes nociceptivas, vías facilitadoras descendentes y vías inhibitorias descendentes.

La sensibilización central se define como una excitación del sistema nervioso central, particularmente de las neuronas del asta posterior medular (de segundo orden), que también puede involucrar a neuronas de tercer orden, las cuales van a responder de forma anómala a los estímulos externos. Parece ser que este proceso de sensibilización central está originado por la llegada de impulsos nociceptivos procedentes de los tejidos periféricos [23]. Este mecanismo es particularmente importante en pacientes con dolor crónico, ya que los impulsos aferentes originados en los nociceptores profundos (nervio) son capaces de inducir cambios más pro-

longados en el comportamiento de las neuronas de segundo orden que los impulsos aferentes originados en los nociceptores cutáneos [24]. Esto se debe a que la información nociceptiva profunda predomina en la lámina I del asta posterior de la médula, mientras que los nociceptores cutáneos tienen más densidad de proyección en la lámina II [25-28].

Durante el proceso de sensibilización central, las neuronas de segundo orden del asta dorsal se hacen hiperexcitables en respuesta a los estímulos aferentes originados en los tejidos profundos [29]. Los estímulos nocivos prolongados facilitarán la expansión de campos receptivos, lo que dará lugar a la aparición de dolor referido (dolor en lugares anatómicamente distantes), gracias a la sensibilización de niveles medulares adyacentes, lo que puede explicar por qué en un mismo paciente se desarrolla STC bilateral [9].

En este estado de sensibilización, las fibras A β , que en condiciones normales se encuentran inactivas, se activarían de forma que transmitirían impulsos nociceptivos hacia el sistema nervioso central [30]. En esta situación, las fibras A β serían las encargadas de responder ante estímulos inocuos, lo que daría lugar a la presencia de alodinia (dolor ante estímulos no dolorosos) [31]. A su vez, si el fenómeno de excitabilidad afectara también a las fibras A δ y C, se produciría el fenómeno de hiperalgesia, es decir, la percepción dolorosa exagerada ante un estímulo parcialmente doloroso.

En este estado de sensibilización central, la inhibición que las fibras A β ejercen normalmente sobre la información vehiculizada por las fibras A δ y C se podría afectar, lo que provocaría una amplificación de la señal nociceptiva en el asta posterior medular y favorecería así la creación de nuevas terminaciones neurales en el asta dorsal [32]. De esta manera, la señal nociceptiva aferente que recibirían las estructuras supraespinales se vería incrementada en intensidad y, si la señal se mantiene en el tiempo, las estructuras suprasegmentarias también entrarian en este estado de hiperexcitabilidad [33]. De hecho, la disminución de los mecanismos inhibitorios del dolor o facilitación de los mecanismos inducidores del dolor producirían el fenómeno de hiperalgesia segmentaria (en la zona sintomática) y extrasegmentaria (en zonas no sintomáticas), es decir, una hiperalgesia generalizada [34].

El incremento de presión que sufre el nervio mediano a su paso por el túnel del carpo o de otras estructuras podría provocar descargas espontáneas originadas en las fibras sensoriales del nervio [19], y así inducir descargas ectópicas en el ganglio dorsal de la raíz [35,36]. Esta actividad ectópica puede cau-

sar cambios plásticos en el asta dorsal medular y contribuir a la extensión del dolor fuera del territorio inervado por el nervio mediano [37,38]. Además, los mecanismos supraespinales del dolor podrían inducir cambios plásticos en estructuras corticales relacionadas con el procesamiento nociceptivo [39]. De hecho se han encontrado alteraciones corticales en el tálamo [40] y la corteza somatosensorial [41,42] en pacientes con dolor neuropático y en sujetos con STC.

Sensibilización central en el síndrome del túnel del carpo

En los últimos años ha existido un incremento por el interés en la compresión de los mecanismos nociceptivos en pacientes con STC. Para el análisis de los mecanismos nociceptivos se emplean generalmente los llamados tests sensoriales cuantitativos [43], los cuales permiten evaluar la conducción de las fibras C (dolor, presión y calor), las A δ (frío y dolor superficial) y A β (vibración).

Diversos estudios que han analizado los umbrales de vibración han hallado déficits bilaterales en la percepción de la vibración en sujetos con distintos síndromes dolorosos del miembro superior, lo que refleja una posible alteración del procesamiento nociceptivo del sistema nervioso central [44-46]. No obstante, fue el estudio de Tucker et al el que aportó la primera evidencia de una alteración en el sistema nervioso central en pacientes con STC [12]. Tucker et al [12] analizaron bilateralmente los umbrales de vibración en tres localizaciones en sujetos con STC: cara dorsal del segundo metacarpiano (inervación del nervio radial), cara dorsal del quinto metacarpiano (inervación del nervio cubital) y cara palmar del primer y segundo metacarpianos (inervación del nervio mediano). Los sujetos con STC presentaron umbrales de vibración elevados en todas las localizaciones en comparación con sujetos sanos, respondiendo a una alteración del sistema nervioso central [12].

Existen algunos estudios realizados sobre pacientes con STC que han indagado en los mecanismos de transmisión del dolor mediante el análisis de la función de las fibras termosensibles nociceptivas C y A δ mediante análisis de los umbrales térmicos [47]. Arendt-Nielsen et al encontraron umbrales elevados de percepción al calor y al frío en el tercer dedo (hipoestesia térmica), pero no en el quinto, en sujetos con STC [48]. Westerman y Delaney también observaron umbrales de detección al frío más altos en la palma de la mano afecta en sujetos con

STC en comparación con personas sanas [49]. Sin embargo, Goadsby y Burke hallaron umbrales de dolor (hiperalgesia), pero no de percepción, tanto al frío como al calor elevados en el quinto y segundo dedo de la mano afectada en pacientes con STC [50]. Por su parte, Lang et al encontraron umbrales de percepción más altos (hipoestesia) y umbrales de dolor más bajos (hiperalgesia), tanto al calor como al frío en la cara palmar del dedo índice (inervado por el nervio mediano) y meñique (inervado por el nervio cubital) en sujetos con STC en comparación con sanos [51]. Finalmente, De-la-Llave-Rincón et al apreciaron una hiperalgesia, no una hipoestesia, bilateral en mujeres con STC estrictamente unilateral en comparación con sujetos sanos [52]. Estos hallazgos revelan la presencia de un déficit en la conducción térmica de las fibras C (calor) y A_D (frío) en el STC. Sin embargo, debido a que la alteración térmica se halló bilateralmente y en zonas extrasegmentarias al nervio mediano, esto confirmaría la existencia de una alteración del sistema nervioso central, es decir, un proceso de sensibilización central en pacientes con STC.

Otros estudios han investigado la sensibilidad mecánica mediante los umbrales de dolor a la presión en pacientes con STC [53,54]. Zanette et al encontraron umbrales de dolor a la presión menores (hiperalgesia mecánica) en zonas no relacionadas con el nervio mediano y de forma bilateral, como signo de sensibilización central en pacientes con STC unilateral [55]. Estos autores también observaron que los pacientes con STC exhibían una suma-tión temporal de los estímulos mecánicos en mayor medida que los sujetos sanos [55]. Fernández-de-las-Peñas et al hallaron una disminución de los umbrales de dolor a la presión tanto en puntos relacionados con el nervio mediano como no relacionados (músculo tibial anterior) en mujeres con STC unilateral, de nuevo sugiriendo un proceso de sensibilización central [56]. De hecho, un estudio reciente ha confirmado que la hiperalgesia mecánica y térmica bilateral presente en pacientes con STC es similar en pacientes con STC leve, moderado o grave, e independiente de la presencia de síntomas unilaterales o bilaterales, lo cual confirmaría que la presencia del proceso de sensibilización central aparece de forma precoz en el STC [57]. El hallazgo de una hiperalgesia mecánica generalizada coincide con los obtenidos en patologías crónicas, tales como el síndrome de latigazo cervical [58], la cefalea de tipo tensional [59], la migraña [60], la epicondilalgia [61], el dolor de hombro [62], el dolor temporomandibular [63] o la artrosis de rodilla [64]. Es posible que el proceso de sensibilización central sea

una alteración común en distintos cuadros dolorosos [65].

Por otra parte, Zanette et al encontraron que el 45% de los pacientes con STC presentaban un dolor a lo largo del miembro superior que puede estar relacionado con alteraciones en el sistema nervioso central [66]. Además, la extensión de los síntomas al cuello y al miembro superior en algunos pacientes con STC podría estar relacionada con mecanismos de expresión de sensibilización central [13]. Diferentes estudios realizados con magnetoencefalografía apreciaron cambios en la representación de la mano en la corteza somatosensorial en el STC, lo que sugeriría la sensibilización de las neuronas de tercer orden [10,11]. Estos cambios plásticos estuvieron relacionados con la intensidad del dolor y las parestesias que presentaban los pacientes, lo que confirmaría la presencia de una alteración cortical y, por tanto, de una alteración del sistema nervioso central en estos pacientes [10,11].

En relación con estos hallazgos, se ha descubierto en estudios con animales que el movimiento estereotipado repetitivo produce cambios plásticos de la corteza somatosensorial, lo cual podría inducir una alteración de la fuerza [67]. Resulta frecuente que los pacientes con STC describan déficits de fuerza en la pinza manual, sensación de torpeza en los dedos durante sus actividades de la vida cotidiana y dificultades para agarrar objetos pequeños [68]. No obstante, pocos estudios han investigado el desempeño motriz en pacientes que presentan dolor en el miembro superior. Fernández-de-las-Peñas et al encontraron que pacientes con STC unilateral de carácter moderado presentaban déficits bilaterales en la habilidad motora fina y en la fuerza de agarre en comparación con sujetos sanos [69]. En un estudio posterior se encontró que los déficits motores bilaterales, al igual que ocurrió con los problemas sensitivos, también eran similares en pacientes con STC leve, moderado o grave [70]. Lowe y Freivalds observaron que pacientes con STC pierden la capacidad de coordinar eficazmente la fuerza de la pinza manual y, por tanto, tienen la necesidad de ejercer más fuerza durante los trabajos manuales [71]. Estos resultados concuerdan con los de otros autores que han identificado una disminución en el tiempo de reacción y velocidad de movimiento del miembro superior [72,73], así como déficits de coordinación motora [74] en pacientes con dolor musculoesquelético. Estos datos sugieren que los pacientes con STC manifiestan alteraciones del control motor fino bilaterales, en las cuales también pueden estar involucrados mecanismos centrales.

Consideraciones clínicas

La presencia de un proceso de sensibilización en sujetos con STC conlleva una serie de repercusiones clínicas y conceptuales importantes:

- El STC debería dejar de considerarse un simple atrapamiento del nervio mediano en el túnel del carpo y pasar a considerarse un cuadro de dolor neuropático que muestra un proceso de sensibilización central. De hecho, este proceso de sensibilización central podría explicar la discrepancia de correlación entre signos clínicos y electrodiagnósticos. Así, algunos autores han propuesto el empleo del reflejo cutáneo plantar como posible herramienta accesoria en el diagnóstico del STC en aquellos pacientes con clínica leve o moderada, en los cuales el estudio electrodiagnóstico no es sensible [75].
- Este proceso podría explicar la evolución natural de los síntomas del STC, de un adormecimiento y dolor localizados en la zona inervada por el nervio mediano, un dolor que asciende por el miembro superior hasta el cuello [66] y que se torna bilateral.
- La presencia de una sensibilización central podría explicar aquellos casos en los que la cirugía no obtiene los resultados deseados.
- Una de las consideraciones clínicas más relevantes sería que la presencia de este cuadro de sensibilización representa un factor pronóstico negativo, al menos en pacientes con latigazo cervical [76].

A este respecto, Fernández-de-las-Peñas et al [77] analizaron si la presencia de este proceso de sensibilización central constitúa un factor pronóstico para pacientes con STC que recibieron tratamiento fisioterápico. En este estudio se encontró que la sensibilización central no representa un factor pronóstico negativo en aquellos pacientes con STC que reciben tratamiento fisioterápico [77]. Sería importante analizar si este proceso de sensibilización central constituye un factor pronóstico negativo para el abordaje quirúrgico de los pacientes con STC, ya que ayudaría a explicar por qué no todos los pacientes responden de la forma esperada.

Conclusiones

Los avances en neurociencias de los últimos años confirman la presencia de un proceso de sensibilización central en pacientes con STC, lo cual justificaría la necesidad de un replanteamiento de los pro-

gramas de tratamiento, tanto conservador como quirúrgico, al dejar de considerar al STC como un simple atrapamiento local del nervio mediano. La presencia del proceso de sensibilización central podría desempeñar un papel determinante como factor pronóstico en el abordaje de estos pacientes.

Bibliografía

1. Atroshi I, Gummesson C, Jonson R, Sprinchorn A. Symptoms, disability, and quality of life in patients with carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg [Am]* 1999; 24: 398-404.
2. Atroshi I, Gummesson C, Jonson R, Ornstein E, Ranstam J, Rosén I. Prevalence of carpal tunnel syndrome in a general population. *JAMA* 1999; 282: 153-8.
3. Papanicolaou GD, McCabe SJ, Firrell J. The prevalence and characteristics of nerve compression symptoms in the general population. *J Hand Surg [Am]* 2001; 26: 460-6.
4. Bongers F, Schellevis F, Van den Bosch W, Van der Zee J. Carpal tunnel syndrome in general practice (1987 and 2001): incidence and the role of occupational and non-occupational factors. *Br J Gen Pract* 2007; 57: 36-9.
5. Keith MW, Masear V, Chung KC, Maupin K, Andary M, Amadio PC, et al. American Academy of Orthopaedic Surgeons Clinical Practice Guideline on diagnosis of carpal tunnel syndrome. *J Bone Joint Surg Am* 2009; 91: 2478-9.
6. Foley M, Silverstein B, Polissar N. The economic burden of carpal tunnel syndrome: long-term earnings of CTS claimants in Washington State. *Am J Ind Med* 2007; 50: 155-72.
7. Aroori S, Spence RA. Carpal tunnel syndrome. *Ulster Med J* 2008; 77: 6-17.
8. Lozano-Calderón S, Anthony S, Ring D. The quality and strength of evidence for etiology: example of carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg [Am]* 2008; 33: 525-38.
9. Sluka KA, Kalra A, Moore SA. Unilateral intramuscular injections of acidic saline produce a bilateral, long-lasting hyperalgesia. *Muscle Nerve* 2001; 24: 37-46.
10. Tecchio F, Padua L, Aprile I, Rossini PM. Carpal tunnel syndrome modifies sensory hand cortical somatotopy: a MEG study. *Human Brain Mapping* 2002; 17: 28-36.
11. Napadow V, Kettner N, Ryan A, Kwong KK, Audette J, Hui KK. Somatosensory cortical plasticity in carpal tunnel syndrome—a cross-sectional fMRI evaluation. *Neuroimage* 2006; 31: 520-30.
12. Tucker AT, White PD, Kosek E, Pearson RM, Henderson M, Coldrick AR, et al. Comparison of vibration perception thresholds in individuals with diffuse upper limb pain and carpal tunnel syndrome. *Pain* 2007; 127: 263-9.
13. Zanette G, Marani S, Tamburin S. Proximal pain in patients with carpal tunnel syndrome: a clinical neuro-physiological study. *J Peripher Nerv Syst* 2007; 12: 91-7.
14. Yu XM, Mense S. Response properties and descending control of rat dorsal horn neurons with deep receptive fields. *Neuroscience* 1990; 39: 823-31.
15. Woolf CJ. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature* 1983; 15: 686-8.
16. McMahon SB, Lewin GR, Wall PD. Central hyper-excitability triggered by noxious inputs. *Curr Opin Neurobiol* 1993; 3: 602-10.
17. Babenko V, Graven-Nielsen T, Svenson P, Drewes MA, Jensen TS, Arendt-Nielsen L. Experimental human muscle pain and muscular hyperalgesia induced by combinations of serotonin and bradykinin. *Pain* 1999; 82: 1-8.
18. O'Brien C, Woolf CJ, Fitzgerald M, Lindsay RM, Molander C. Differences in the chemical expression of rat primary afferent neurons which innervate skin, muscle or joint. *Neuroscience* 1989; 32: 493-502.
19. Sunderland S. Nerves and nerve injury. 2 ed. London: Churchill Livingstone; 1978.

20. Asbury AK, Fields HL. Pain due to peripheral nerve damage: an hypothesis. *Neurology* 1984; 34: 1178-86.
21. Bove G, Light A. The nervi nervorum: missing link for neuropathic pain? *Pain Forum* 1997; 6: 181-90.
22. Stecco C, Macchi V, Lancerotto L, Tiengo C, Porzionato A, De Caro R. Comparison of transverse carpal ligament and flexor retinaculum terminology for the wrist. *J Hand Surg [Am]* 2010; 35: 746-53.
23. Mendell LM, Wall PD. Responses of single dorsal cord cells to peripheral cutaneous unmyelinated fibres. *Nature* 1965; 206: 97-9.
24. Wall PD, Woolf CJ. Muscle but not cutaneous C-afferent input produces prolonged increases in the excitability of the flexion reflex in the rat. *J Physiol* 1984; 356: 443-58.
25. Craig AD, Heppenmann B, Schaible HG. The projection of the medial and posterior articular nerves of the cat's knee to the spinal cord. *J Comp Neurol* 1988; 276: 279-88.
26. Mense S, Craig A. Spinal and supraspinal terminations of primary afferent fibers from the gastrocnemius-soleus muscle in the cat. *Neuroscience* 1988; 26: 1023-35.
27. Mense S. Peripheral mechanisms of muscle nociception and local muscle pain. *Journal of Musculoskeletal Pain* 1993; 1: 133-70.
28. Schaible H, Grubb BD. Afferent and spinal mechanisms of joint pain. *Pain* 1993; 5: 5-54.
29. Hu JW, Vernon H, Tatourian I. Changes in neck electromyography associated with meningeal noxious stimulation. *J Manipulative Physiol Ther* 1995; 18: 577-81.
30. Woolf CJ, Thompson SW. The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation; implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain* 1991; 44: 293-9.
31. Woolf CJ, Doubell TP. The patho-physiology of chronic pain increased sensitivity to low threshold A beta-fibre inputs. *Curr Opin Neurobiol* 1994; 4: 525-34.
- 32.Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL, Melzack R. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain* 1993; 52: 259-85.
33. Lamour Y, Guilbaud G, Willer JC. Altered properties and laminar distribution of neuronal responses to peripheral stimulation in the SI cortex of the arthritic rat. *Brain Res* 1983; 22: 183-7.
34. Wall PD, Devor M. The effect of peripheral nerve injury on dorsal root potentials and on transmission of afferent signals into the spinal cord. *Brain Res* 1981; 23: 95-111.
35. Bridges D, Thompson S, Rice ASC. Mechanisms of neuropathic pain. *Br J Anaesth* 2001; 87: 12-26.
36. Hansson P. Difficulties in stratifying neuropathic pain by mechanisms. *Eur J Pain* 2003; 7: 353-7.
37. Malan TP, Ossipov MH, Gardell LR, Ibrahim M, Bian D, Lai J, et al. Extraterritorial neuropathic pain correlates with multi-segmental elevation of spinal dynorphin in nerve-injured rats. *Pain* 2000; 86: 185-94.
38. Chacur M, Milligan ED, Gazda LS, Armstrong C, Wang H, Tracey KJ, et al. A new model of sciatic inflammatory neuritis (SIN): induction of unilateral and bilateral mechanical allodynia following acute unilateral perisciatic immune activation in rats. *Pain* 2001; 94: 231-44.
39. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science* 2000; 288: 1765-8.
40. Lenz FA, Kwan HC, Dostrovsky J, Tasker RR. Characteristics of the bursting pattern of action potential that occurs in the thalamus of patients with central pain. *Brain Res* 1989; 496: 357-60.
41. Maihöfner C, Handwerker HO, Neundörfer B, Birklein F. Patterns of cortical reorganization in complex regional pain syndrome. *Neurology* 2003; 61: 1707-15.
42. Forss N, Kirveskari E, Goockel M. Mirror-like spread of chronic pain. *Neurology* 2005; 65: 748-50.
43. Shy M, Frohman E, So Y, Aezzo JC, Cornblath DR, Giuliani MJ, et al. Quantitative sensory testing report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2003; 60: 898-904.
44. Jensen BR, Pilegaard M, Momsen A. Vibrotactile sense and mechanical functional state of the arm and hand among computer users compared with a control group. *Int Arch Occup Environ Health* 2002; 75: 332-40.
45. Greening J, Lynn B, Leary R. Sensory and autonomic function in the hands of patients with non-specific arm pain and asymptomatic office workers. *Pain* 2003; 104: 275-81.
46. Laursen LH, Jepsen JR, Sjogaard G. Vibrotactile sense in patients with different upper limb disorders compared with a control group. *Int Arch Occup Environ Health* 2006; 79: 593-601.
47. Edwards RR, Sarlani E, Wesselmann U, Fillingim RB. Quantitative assessment of experimental pain perception: multiple domains of clinical relevance. *Pain* 2005; 114: 315-9.
48. Arendt-Nielsen L, Gregersen H, Toft E, Bjerring P. Involvement of thin afferents in carpal tunnel syndrome: evaluated quantitatively by argon laser stimulation. *Muscle Nerve* 1991; 14: 508-14.
49. Westerman RA, Delaney CA. Palmar cold threshold test and median nerve electromyography in carpal tunnel compression neuropathy. *Clin Exp Neurol* 1991; 28: 154-67.
50. Goadsby P, Burke D. Deficit in the function of small and large afferent fibres in confirmed cases of carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve* 1994; 17: 614-22.
51. Lang E, Claus D, Neundörfer B, Handwerker H. Parameters of thick and thin nerve-fibres functions as predictors of pain in carpal tunnel syndrome. *Pain* 1995; 60: 295-302.
52. De-la-Llave-Rincón AI, Fernández-de-las-Peñas C, Fernández-Carnero J, Padua L, Arendt-Nielsen L, Pareja JA. Bilateral hand/wrist head and cold hyperalgesia, but not hypoesthesia, in unilateral carpal tunnel syndrome. *Exp Brain Res* 2009; 198: 455-63.
53. Chesterton LS, Barlas P, Foster NE, Baxter GD, Wright CC. Gender differences in pressure pain threshold in healthy humans. *Pain* 2003; 101: 259-66.
54. Rolke R, Andrews Campbell K, Magerl W, Treede RD. Deep pain thresholds in the distal limbs of healthy human subjects. *Eur J Pain* 2005; 9: 39-48.
55. Zanette G, Cacciatori C, Tamburin S. Central sensitization in carpal tunnel syndrome with extraterritorial spread of sensory symptoms. *Pain* 2010; 148: 227-36.
56. Fernández-de-las-Peñas C, De-la-Llave-Rincón AI, Fernández-Carnero J, Cuadrado ML, Arendt-Nielsen L, Pareja JA. Bilateral widespread mechanical pain sensitivity in carpal tunnel syndrome: evidence of central processing in unilateral neuropathy. *Brain* 2009; 132: 1472-9.
57. De-la-Llave-Rincón AI, Fernández-de-las-Peñas C, Laguarda-Val S, Alonso-Blanco C, Martínez-Pérez A, Arendt-Nielsen L, et al. Increased pain sensitivity is not associated with electrodiagnostic findings in women with carpal tunnel syndrome. *Clin J Pain* 2011; 27: 747-54.
58. Sterling M, Treleaven J, Edwards S, Jull G. Pressure pain thresholds in chronic whiplash associated disorder: further evidence of altered central pain processing. *Journal of Musculoskeletal Pain* 2002; 10: 69-81.
59. Fernández-de-las-Peñas C, Coppiepers MW, Cuadrado ML, Pareja JA. Patients with chronic tension type headache demonstrate increased mechano-sensitivity of the supra-orbital nerve. *Headache* 2008; 48: 570-7.
60. Fernández-de-las-Peñas C, Madeleine P, Cuadrado ML, Ge HY, Arendt-Nielsen L, Pareja JA. Pressure pain sensitivity mapping of the temporalis muscle revealed bilateral pressure hyperalgesia in patients with strictly unilateral migraine. *Cephalgia* 2009; 29: 670-6.
61. Fernández-Carnero J, Fernández-de-las-Peñas C, De-la-Llave-Rincón AI, Ge HY, Arendt-Nielsen L. Widespread mechanical pain hyper-sensitivity as sign of central sensitization in unilateral lateral epicondylalgia: a blinded, controlled study. *Clin J Pain* 2009; 24: 106-12.
62. Hidalgo-Lozano A, Fernández-de-las-Peñas C, Alonso-Blanco C, Ge HY, Arendt-Nielsen L, Arroyo-Morales M. Muscle trigger points and pressure pain hyperalgesia in the shoulder muscles in patients with unilateral shoulder impingement: a blinded, controlled study. *Exp Brain Res* 2010; 202: 915-25.

63. Fernández-de-las-Peñas C, Galán-Del Río F, Fernández-Carnero J, Pesquera J, Arendt-Nielsen L, Svensson P. Bilateral widespread mechanical pain sensitivity in myofascial temporomandibular disorder: evidence of impairment in central nociceptive processing. *J Pain* 2009; 10: 1170-8.
64. O'Neill S, Manniche C, Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L. Generalized deep-tissue hyperalgesia in patients with chronic low-back pain. *Eur J Pain* 2007; 11: 415-20.
65. Yunus MB. Central sensitivity syndromes: an overview. *Journal of Musculoskeletal Pain* 2009; 17: 400-8.
66. Zanette G, Marani S, Tamburin S. Extra-median spread of sensory symptoms in carpal tunnel syndrome suggests the presence of pain-related mechanisms. *Pain* 2006; 122: 264-70.
67. Byl N, Melnick M. The neural consequences of repetition: clinical implications of a learning hypothesis. *J Hand Ther* 1997; 10: 160-74.
68. You H, Simmons Z, Freivalds A, Kothari MJ, Naidu SH. Relationships between clinical symptom severity scales and nerve conduction measures in carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve* 1999; 22: 497-501.
69. Fernández-de-las-Peñas C, Pérez de Heredia-Torres M, Martínez-Piédrola R, De-la-Llave-Rincón AI, Cleland JA. Bilateral deficits in fine motor control and pinch grip force in patients with unilateral carpal tunnel syndrome. *Exp Brain Res* 2009; 194: 29-37.
70. De-la-Llave-Rincón AI, Fernández-de-las-Peñas C, Pérez de Heredia-Torres M, Martínez-Pérez A, Valencia MC, Pareja JA. Bilateral deficits in fine motor control and pinch grip force are not associated with electrodiagnostic findings in women carpal tunnel syndrome. *Am J Phys Med Rehabil* 2011; 90: 443-51.
71. Lowe BD, Freivalds A. Effect of carpal tunnel syndrome on grip force coordination on hand tools. *Ergonomics* 1999; 42: 550-64.
72. Pienimaki T, Kauranen K, Vanharanta H. Bilaterally decreased motor performance of arms in patients with chronic unilateral tennis elbow. *Arch Phys Med Rehabil* 1997; 78: 1092-5.
73. Bisset LM, Russell T, Bradley S, Ha B, Vicenzino BT. Bilateral sensory-motor abnormalities in unilateral lateral epicondylalgia. *Arch Phys Med Rehabil* 2006; 87: 490-5.
74. Skinner DK, Curwin S. Assessment of fine motor control in patients with occupation-related lateral epicondylitis. *Man Ther* 2007; 12: 249-55.
75. Teijeira-Azcona A, Valentín-Huete A, Ayuga-Loro F, López-Reneo R, Teijeira-Álvarez JM. Valor del reflejo cutáneo plantar en el diagnóstico del síndrome del túnel del carpo idiopático. *Rev Neurol* 2011; 53: 463-9.
76. Jull G, Sterling M, Kenardy J, Beller E. Does the presence of sensory hypersensitivity influence outcomes of physical rehabilitation for chronic whiplash? A preliminary RCT. *Pain* 2007; 129: 28-34.
77. Fernández-de-las-Peñas C, Cleland JA, Ortega-Santiago R, De-la-Llave-Rincón AI, Martínez-Pérez A, Pareja JA. Central sensitization does not identify patients with carpal tunnel syndrome who are likely to achieve short-term success with physical therapy. *Exp Brain Res* 2010; 207: 85-94.

Neurophysiological advances in carpal tunnel syndrome: process of central sensitisation or local neuropathy

Introduction. Carpal tunnel syndrome (CTS) is considered a simple entrapment of the median nerve at the carpal tunnel. In the last years, several studies have demonstrated the presence of peripheral and central sensitization mechanisms.

Aim. To review the basis neurophysiology of peripheral and central sensitization by applying them to CTS and to determine their clinical repercussions.

Development. Several studies have revealed that patients with CTS exhibit somato-sensory changes in areas innervated by the median nerve and also in areas non-related with the median nerve. Individuals with CTS exhibited widespread mechanical and thermal pain hyperalgesia, although they suffered from unilateral symptoms. Further, patients also showed widespread impairments in vibration conduction, deficits in fine motor control and changes in the somato-sensory cortex. These evidences support the presence of a complex process of peripheral and central sensitization in patients with CTS which may constitute a negative prognosis factor for the management of these patients.

Conclusions. The advances in neurosciences in the last years support the presence of peripheral and central sensitization mechanisms in CTS. These mechanisms justify the necessity of conceptual changes and in the management, both conservative and surgical, of this syndrome. Additionally, central sensitization can also play a relevant role in the prognosis of CTS since it can constitute a negative prognosis factor for its treatment.

Key words. Carpal tunnel syndrome. Central sensitization. Pain. Peripheral sensitization.