

# Tratamiento de la neuropatía sensitiva dolorosa asociada al VIH

## Treatment of painful hiv-associated sensory neuropathy

Natalia-Hernández-Beltrán (1), Carlos B. Moreno (2), John Hernández (3)

### RESUMEN

Se presenta una revisión de los estudios aleatorizados a doble ciego y controlados con placebo, publicados en la literatura científica sobre el tratamiento farmacológico y con terapias complementarias de la neuropatía periférica dolorosa, asociada al virus de la inmunodeficiencia humana adquirida (VIH), publicados entre enero de 1996 y octubre de 2015. Se localizaron 219 artículos y se seleccionaron para análisis 20 estudios.

Los 20 estudios seleccionados incluyeron 2.246 pacientes con neuropatía sensitiva distal asociada a HIV (HIV-SN) característicamente dolorosa, en la forma de polineuropatía sensitiva distal (DSP) o neuropatía por antiretrovirales (ATN) y correspondieron a estudios controlados.

Los resultados de esta revisión muestran la eficacia de la capsaicina al 8%, el cannabis fumado y el factor de crecimiento neural recombinante humano (rhNGF) en el manejo del dolor de la DSP. La lamotrigina y la acetilcarnitina son medicaciones prometedoras en la ATN de los pacientes con HIV. Sin embargo, es necesaria la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas en el manejo de la DSP y la ATN.

PALABRAS CLAVE: VIH. Neuropatía periférica sensitiva. Tratamiento (DeCS).

### SUMMARY

We present a systematic of the randomized, double-blind, placebo-controlled studies published in the scientific literature concerning the pharmacological treatment and complementary therapies of the painful peripheral neuropathy associated with the human acquired immunodeficiency virus (HIV), between January, 1996 and octubre, 2015. The analysis comprises 20 studies selected from a total of 219 articles located.

The 20 controlled studies selected included 2246 patients with HIV-associated distal sensory neuropathy (HIV-SN), characteristically painful, in the form of distal sensory polyneuropathy (DSP) or antiretroviral neuropathy (ATN).

The results of this revision show the efficacy of 8% capsaicin, smoked cannabis and recombinant human neural growth factor (rhNGF) in pain management of DSP. Lamotrigine and Acetyl-L carnitine are promising medications in the ATN of HIV patients. Notwithstanding, a search for new therapeutic strategies for the management of DSP and ATN is still necessary.

KEY WORDS. HIV. Sensory peripheral neuropathy. Treatment (MeSH).

## INTRODUCCIÓN

La HIV-SN dolorosa fue reconocida inicialmente en la pandemia del HIV previo a la introducción del tratamiento antirretroviral (ARV) (1). En pacientes sin ARV, la prevalencia de HIV-SN es aproximadamente del 14%

en pacientes ambulatorios en todos los estadios de la enfermedad, aumentando al 40-60% en los que reciben ARV. De manera importante, en estos pacientes el 70-90% experimentan dolor a menudo incapacitante (2) por lo que el HIV-SN representa un problema importante y creciente de salud mundial.

(1) Médica-Residente de neurología de III año. Fundación Cardioinfantil. Universidad del Rosario. Bogotá.

(2) Médico neurofisiólogo, Unidad de Neurociencia, Grupo de investigación Neuros, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario. Bogotá.

(3) Médico neurocirujano, algesiólogo y paliativista. MEDERI Grupo de investigación Neuros, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario. Bogotá.

El beneficio clínico de los diversos agentes en el tratamiento de la neuropatía periférica dolorosa asociada al HIV ha sido controvertido (3, 6). La eficacia de una medicación no necesariamente puede ser aplicada en distintas enfermedades, dado el fenómeno de heterogeneidad del dolor neuropático y las condiciones particulares subyacentes asociadas a HIV (7, 8). En el tratamiento de la HIV-SN acompañada de dolor neuropático se han usado medicamentos con diferente mecanismo de acción, entre los que se encuentran, anticonvulsivantes, antiarrítmicos, anestésicos locales, bloqueantes de canales de sodio, voltaje dependiente, antidepressivos tricíclicos (9) y recientemente, parches de capsaicina y cannabis fumada, entre otros (10).

En este artículo se hace una revisión de la evidencia existente en la literatura científica de tratamientos farmacológicos y complementarios de la HIV-SN dolorosa asociada con HIV entre enero de 1996 y octubre de 2015.

## METODOLOGÍA

Se realizó la búsqueda de artículos científicos en diferentes bases de datos (Web of Knowledge, Medic Latina, EBSCO Host, BVS Biblioteca Virtual de la Salud, Pubmed, Science Direct, Dynamed) y la búsqueda manual de las referencias de los artículos escogidos. Se usaron las siguientes palabras clave: HIV, *Sensory Peripheral Neuropathy and treatment*. Los criterios de inclusión de la búsqueda fueron estudios clínicos aleatorizados y controlados con placebo en el tratamiento del dolor de la HIV-SN, con mediciones objetivas de este síntoma; la búsqueda se realizó desde 1996, fecha de la que data el primer estudio de este tipo (11) hasta octubre de 2015. Se obtuvieron inicialmente 219 artículos posibles de la neuropatía periférica sensitiva asociada al HIV; de estos se excluyeron 199. Al final, tras la depuración de la información, se seleccionaron 20 artículos que cumplieran con los criterios de inclusión por ser estudios aleatorizados a doble ciego, controlados con placebo y con mediciones del dolor a través de escalas.

## RESULTADOS

En la presente revisión se encontraron 20 artículos que evaluaron en estudios controlados distintos medicamentos y/o estrategias terapéuticas en el manejo del dolor de la DSP o la ATN. Entre ellos se encuentran los fármacos: péptido T (11), acetil carnitina ALC (12), mexiletina (13), amitriptilina comparado con acupuntura (14), mexiletina comparado con amitriptilina (15), nimodipino (16), tres estudios de lamotrigina (17-19), factor de crecimiento neural recombinante humano (20), capsaicina en crema (21), capsaicina en parche en concentraciones altas y bajas (22, 23), gabapentin (24), lidocaína en gel (25), prosaptide (26), memantina (27), dos estudios de cannabis fumado (28, 29) y pregabalina (30). La Tabla 1 resume los estudios mencionados.

## DISCUSIÓN

La HIV-SN dolorosa, es una polineuropatía axonal simétrica que incluye dos tipos de neuropatías sensitivas, afectan principalmente las fibras nerviosas sensitivas no mielinizadas, una ocasionada por la infección por HIV propiamente dicha, (DSP) (31, 32) y la otra como resultado de los efectos neurotóxicos del tratamiento antirretroviral, (ATN) con estavudina, didanosina y zalcitabina (33, 34).

El tratamiento del dolor para estas entidades aún no está bien definido, e implica aproximaciones farmacológicas y no farmacológicas. En esta revisión se incluyeron 20 estudios que cumplieron los criterios de inclusión (11, 30). En éstos se encontró eficacia en la mejoría del dolor con rhNGF, parches de capsaicina en concentraciones altas (8%) y cannabis fumado.

El factor de crecimiento neural recombinante humano (NGF) es una importante neurotrofina que modula la actividad de las fibras nerviosas sensitivas pequeñas y estimula la regeneración de las fibras nerviosas afectadas (35); por eso es un blanco terapéutico en la intervención de la DSP asociada a HIV. Dos estudios han evaluado su efectividad; en uno de ellos los resultados evidenciaron que las diferentes dosis de rhNGF produjeron significativa mejoría en el promedio y el máximo dolor diario con superioridad sobre el placebo, sin diferencias en el tratamiento con respecto al uso de otros analgésicos (20). De esta manera el rhNGF es una medicación con superioridad en el control del dolor para los pacientes con DSP asociada a HIV con diferencias estadísticamente significativa, que apoyan su uso, sin embargo, hay limitaciones en la disponibilidad actual y de rutina con esta terapia.

La capsaicina actúa como agonista selectivo para los receptores de potencial transitorio vaniloide 1 (TRPV1), un canal dependiente del ligando de catión no selectivo, expresado preferencialmente en neuronas aferentes primarias especializadas en la detección de estímulos nocivos (36, 37). Tres estudios (21, 23), han confirmado su eficacia en el tratamiento de la DSP asociada a HIV, con diferencias según las concentraciones usadas; así en uno de los estudios (21) se sugiere que la capsaicina en crema en bajas concentraciones (0.075%) es inefectiva en la mejoría del dolor asociada a DSP en pacientes con VIH. Por su parte, uno de los estudios controlados (22) mostró mayor eficacia del parche al 8% (NGX-4010) en la reducción del dolor promedio comparado con el uso de capsaicina en concentración más baja de 0.04%, con superioridad contra el placebo para NGX-4010. Con otra escala de evaluación de dolor, NPRS (escala numérica de severidad de dolor), en un estudio controlado, se mostró que en la PGIC (impresión global de cambio) una mayor cantidad de pacientes se sintieron mejor para el grupo de NGX-4010 comparado con el control (23). Un metaa-

**Tabla 1. Estudios de tratamiento de la neuropatía dolorosa asociada al HIV**

Estudio	Referencia	Tipo de estudio	Tratamiento	Número de participantes	Dosis máxima	Resultados
1	Simpson DM, et al, 1996	Ensayo controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego.	Péptido T intranasal, 6 mg día o placebo por 12 semanas.	104	6 mg/día intranasal	Cambio promedio en escala GP a la semana 12, sin diferencias con placebo.
2	Youle M, et al, 2007	Ensayo doble ciego aleatorizado, controlado con placebo.	Acetil carnitina L por 2 semanas a 500 mg/ intramuscular.	90	1000 mg/intramuscular	Reducción de dolor en escala VAS.
3	Kemper CA et al, 1998	Aleatorizado controlado.	Mexiletina a dosis iniciales de 150 mg/día comparado con placebo, escalonado en dosis, durante 6 semanas y con tratamiento cruzado.	22	600 mg/día	Mexiletina fue moderadamente bien tolerada, sin superioridad e DSP con HIV medido en la escala VAS.
4	Shaley J, et al, 1998	Ensayo clínico, multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo.	Régimen de acupuntura estandarizada vs. puntos controles. Y Amitriptilina 75 mg/día vs. placebo o ambos por 14 semanas.	250	75 mg día de amitriptilina. Régimen de acupuntura estandarizada cada 2 v/semana hasta semana 6, 1 v/semana siguientes 8 semanas.	Reducción en el puntaje de dolor en la semana 6 y en la semana 14, en todos los grupos comparados al valor de base.
5	Kiebertz K, et al, 1998	Ensayo doble ciego aleatorizado.	Amitriptilina 25 mg, mexiletina 150 mg o placebo inactivo o placebo activo con benztropina 0,125 mg durante 8 semanas.	145	Mexiletina 300 mg día, amitriptilina 100 mg día.	Cambios en la escala de dolor de mexiletina y de amitriptilina, no es significativamente diferente a la del placebo (0, 20-0, 30).
6	Navia BA, et al, 1998	Ensayo controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado.	Nimodipino 60 mg 5 v/día, 30 mg 3 v/día, o placebo por 20 semanas.	41 pacientes con ADC y 19 de ellos con neuropatía.	Nimodipino 60 mg, 5 v/día, 30 mg 3 v/día.	Tendencia a la estabilización en neuropatía comparado con nimodipino y con placebo.
7	Simpson DM, et al, 2000	Ensayo controlado con placebo, multicéntrico, doble ciego.	Lamotrigina 25 mg iniciales y placebo por 14 semanas.	42	Lamotrigina 300 mg día.	Reducción significativa (p=0,33) en el puntaje del dolor de base comparado al final de tratamiento mayor con lamotrigina que con placebo.

Tabla 1. Estudios de tratamiento de la neuropatía dolorosa asociada al HIV

Estudio	Referencia	Tipo de estudio	Tratamiento	Número de participantes	Dosis máxima	Resultados
8	Simpson DM, et al, 2003	Estudio doble ciego, aleatorizado.	Lamotrigina 25 mg/día dosis escalonada o placebo.	92 recibiendo NRT Y 135 no recibiendo NRT.	Lamotrigina 600 mg día	La pendiente de cambio de dolor en GP mayor con lamotrigina que con placebo en el grupo que recibía ART p= 0,004 así como en VAS y en el cuestionario de Mc Gil.
9	Silver et al, 2007	Aleatorizado controlado con placebo.	Lamotrigina desde 200mg vs. placebo, adicionado a gabapentin, tricilicos u opiodes.	210	600 mg/dl	No diferencias en lamotrigina y placebo
10	Mc Arthur JC, et al, 2000	Ensayo multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo.	0.1 µg/kg de rhNGF, o 0.3 µg/kg rhNGF por inyección cutánea 2 v/semana por 18 semanas.	270	0.1 µg/kg de rhNGF, o 0.3 µg/kg rhNGF por inyección cutánea 2v/semana por 18 semanas,	Ambas dosis de rhNGF, dan mejoría en el promedio del dolor y en el dolor máximo diario comparado con el placebo. Efectos positivos en seguimiento del dolor global p=0.001.
11	Paice JA, 2000	Controlado con placebo, aleatorizado.	Capsaicina en crema al 0.075% adicionado a analgésicos.	26	4 veces al día por 4 semanas.	No diferencias entre capsaicina y placebo.
12	Simpson DM, et al, 2008	Ensayo aleatorizado, doble ciego.	Parche dérmico con alta concentración de capsaicina 8%(NGX 4010) y control con parche a bajas dosis por 30, 60 o 90 minutos después de anestésico tópico en dosis única por 12 semanas.	307	8% por 90 minutos.	Reducción media de dolor de 22,8% durante las semanas 2 a 12, comparado a 10,7% para el control. Un tercio de pacientes reporto una reducción mayor de dolor de 30% con NGX4010 comparado a 18% de controles.
13	Clifford D, et al, 2012	Aleatorizado, controlado, doble ciego.	Parche de capsaicina NGX-4010 al 8% comparado con la concentración de 0.04%.	494	Aplicación única por 30 o 60 minutos.	La impresión global de cambio del paciente fue significativamente mejor a la semana 12, en el minuto 60 y en el minuto 30 en el grupo con NGX-4010 comparado con el control.

**Tabla 1. Estudios de tratamiento de la neuropatía dolorosa asociada al HIV**

Estudio	Referencia	Tipo de estudio	Tratamiento	Número de participantes	Dosis máxima	Resultados
14	Hahn K, et al 2004	Controlado, multicéntrico, prospectivo.	Gabapentin desde 400 mg por 4 semanas comparado con placebo.	26	3600 mg	Reducción de dolor sin diferencias estadísticamente significativas.
15	Estanislao L, et al, 2004	Controlado con placebo, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego.	Gel de lidocaína al 5% aplicación diaria por 2 semanas.	64	Aplicación diaria.	Lidocaína es segura pero inefectiva comparada con placebo.
16	Schifitto G, et al, 2006	Aleatorizado, multicéntrico controlado con placebo, no cruzado.	Memantina 10 mg durante 16 semanas.	45	40 mg	Seguridad sin diferencias en mejoría de dolor comparado con placebo.
17	Evan SR, et al, 2007	Aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo.	Prosaptide 2, 4, 8 mg administración subcutánea por 6 semanas.	237	16mg	No diferencias en la reducción de dolor comparado con placebo.
18	Abrams DI, et al, 2007	Ensayo aleatorizado controlado con placebo.	Cannabis fumado (3.56% tetrahydrocannabinol) 3v/día por 5 días vs. cigarrillos placebo.	50	Cannabis fumado (3.56% tetrahydrocannabinol) 3v/día por 5 días vs. cigarrillos placebo.	Cannabis fumado redujo el dolor diario en VAS en un 34% comparado a un 17% con placebo, Disminución de dolor crónico y de hiperalgesia inducida.
19	Ellis RJ, et al, 2009	Controlado, aleatorizado, doble ciego y cruzado.	Cannabis fumado en paciente refractario a analgésicos al 1-8% comparado a placebo cuatro veces al día por 5 días consecutivos.	34	8%	Cambio en la descripción de dolor en 3.3 puntos y una mejoría de al menos 30% de dolor con cannabis comparado con placebo estadísticamente significativo 36.
20	Simpson DM, 2010	Aleatorizado, doble ciego, paralelo, controlado.	Pregabalina comprada con placebo 150-600 mg/día por 14 semanas.	302	1200	No superioridad de pregabalina comparada con placebo.

nálisis de Qutenza (parche de capsaicina al 8%) confirmó su efectividad en el tratamiento de neuralgia postherpética y neuropatía dolorosa asociada a VIH comparado con los parches de bajas dosis de 0.04% (38).

Los efectos analgésicos de los cannabinoides exógenos se deben a su acción en el sistema canabinoide endógeno involucrado en la modulación del dolor (39). En voluntarios humanos, el cannabis fumado produce un incremento en el umbral del dolor (40); por su parte los cannabinoides sistémicos son efectivos en modelos animales de dolor térmico,

mecánico agudo, inflamación e hiperalgesia así como lesión del nervio (41). A la fecha hay evidencia creciente de que los cannabinoides son efectivos para el dolor crónico refractario en condiciones de dolor neuropático que incluyen esclerosis múltiple, neuropatía periférica y otras como artritis reumatoidea (42). Los estudios controlados con cannabis fumado demostraron su superioridad comparado con placebo en los cambios en la escala VAS (análoga visual del dolor) y en escala DDS (escala de descripción diferencial) (28, 29), en el primero de ellos hubo igualmente reducción de la hiperalgesia inducida.

En la presente revisión, en varios estudios controlados, no hubo superioridad con respecto al placebo para varios medicamentos, entre ellos se incluyen: péptido T, ALC, gabapentin, prosaptide, lidocaína tópica, mexiletina, memantina, ni con tratamientos no convencionales como acupuntura. Por otra parte, en la revisión se encontraron otros estudios que intentaron evaluar la eficacia de la medicación combinada de agentes analgésicos con distintos mecanismos de acción en el tratamiento de la HIV-SN sin encontrar superioridad con esta conducta, solamente en el caso del cannabis fumado hubo mayor efectividad cuando se adicionó a la terapia analgésica concomitante con opiodes y analgésicos no esteroideos en pacientes con dolor neuropático debido a DSP en VIH refractario al tratamiento médico.

Los resultados de la revisión están de acuerdo con lo propuesto en las guías actuales del tratamiento farmacológico de dolor neuropático para el caso de neuropatía por HIV (43, 44). En ellas se reconoce con evidencia A de eficacia, a los parches de capsaicina al 8% y al cannabis fumado y con nivel de evidencia B a la lamotrigina. Por su parte, en el nivel A/B de ineficacia/pobre eficacia o resultados discrepantes se encuentran: amitriptilina, crema de capsaicina, gabapentin y memantina (45).

## CONCLUSIONES

La neuropatía periférica es la complicación neurológica más común en los pacientes con HIV y el dolor en el contexto de dicha neuropatía es un problema común (46). Se ha aceptado que la optimización de la terapia antirretroviral reduce la carga viral plasmática, pero este control virológico no se asocia necesariamente con mejoría clínica de la neu-

ropatía (22). El tratamiento de la HIV-SN dolorosa tiene controversias, dada la carencia de eficacia comparada con placebo de muchos agentes que son aceptados en el manejo de otras condiciones de dolor neuropático (47, 48, 49) (54, 66, 67), como evidencia de que el dolor neuropático no puede ser considerado como un único síntoma con única patogénesis (50).

En la presente revisión se deja de manifiesto la mayor eficacia sobre el placebo en el manejo de la DSP de los parches de capsaicina al 8% (22, 23), del cannabis fumado (28, 29) y del rhNGF (20); así como la utilidad prometedora de lamotrigina en ATN (18). Otros agentes han mostrado eficacia y en algunos estudios superioridad al placebo, pero la muestra pequeña limita la generalización de los resultados obtenidos. Los medicamentos como parches de lidocaína, memantina, crema de capsaicina en bajas concentraciones, nimodipino, antiarrítmicos como mexiletina, agentes neurodegenerativos como prosaptide y péptido T no tienen eficacia demostrada (11, 15, 16, 21, 22, 26). Los resultados de los estudios que utilizan medicación combinada son controversiales, en la medida en que unos demuestran efectividad de esta conducta y en otros no hubo mejoría en las escalas de dolor evaluadas (19, 21, 30).

Los pacientes y los profesionales de la salud necesitan ser educados sobre la severidad y la alta frecuencia de la HIV-SN, así como en los efectos en la calidad de vida por el dolor como síntoma acompañante; por ello, es necesario el desarrollo de estudios que evalúen las estrategias basadas en la evidencia para encontrar los objetivos terapéuticos en el abordaje de esta condición médica.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## REFERENCIAS

- CORNBLATH DR, MCARTHUR JC. Predominantly sensory neuropathy patients with AIDS and AIDS-related complex. *Neurology*. 1988; 38(5):794-796.
- SMYTH K, AFFANDI JS, MCARTHUR JC, BOWTELL-HARRIS C, MIJCH AM, WATSON K, ET AL. Prevalence of and risk factors for HIV-associated neuropathy in Melbourne, Australia 1993-2006. *HIV Med*. 2007; 8(6):367-373.
- THALER H, PORTENOY RK. The undertreatment of pain in ambulatory AIDS patients. *Pain*. 1996;65(2-3):243-249.
- BREITBART W, PASSIK S, MCDONALD MV. Patient related barriers to pain management in ambulatory AIDS patients. *Pain*. 1998;76(5):9-16.
- FRICH LM, BORGBJERG FM. Pain and pain treatment in AIDS patients: a longitudinal study. *J Pain Symptom Manage*. 2000;19(5):339-347.
- VERMA S, ESTANISLAO L, MINTZ L. Controlling neuropathic pain in HIV. *Curr Infect Dis Rep*. 2004; 6(3):237-242.
- ELLIS RJ, ROSARIO D, CLIFFORD DB, MCARTHUR JC, SIMPSON D, ALEXANDER T, ET AL. Continued high prevalence and adverse clinical impact of human immunodeficiency virus-associated sensory neuropathy in the era of combination antiretroviral therapy: The charter study. *Arch Neurol*. 2010; 67(5):552-558.
- MARITZ J, BENATAR M, DAVE JA, HARRISON TB, BADRI M, LEVITT NS, ET AL. HIV neuropathy in South Africans: Frequency, characteristics, and risk factors. *Muscle Nerve*. 2010; 41(5):599-606.
- BELACHEW D, SCHALLER B, ZENEBE G. Distal symmetric polyneuropathy and toxic neuropathy in HIV patients. *Ann Trop Med Public Health*. 2010; 3(1):1-8.

10. PHILLIPS TJ, CHERRY CL, COX S, MARSHALL SJ, RICE AS. Pharmacological treatment of painful HIV-associated sensory neuropathy: A systematic review and metaanalysis of randomised controlled trials. *PLoS One*. 2010; 5:e14433.
11. SIMPSON DM, DORFMAN D, OLNEY RK, MCKINLEY G. Peptide T in the treatment of painful distal neuropathy associated with AIDS: results of a placebo-controlled trial. The Peptide T Neuropathy Study Group. *Neurology*. 1996;47(5):1254–1259.
12. YOULE M, OSIO M. A double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre study of acetyl L-carnitine in the symptomatic treatment of antiretroviral toxic neuropathy in patients with HIV-1 infection. *HIV Med*. 2007;8(4):241–250.
13. KEMPER CA, KENT G, BURTON S, DERESINSKI SC. Mexiletine for HIV-infected patients with painful peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled, crossover treatment trial. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retroviro*. 1998;19(4):367–372.
14. SHLAY JC, CHALONER K, MAX MB, FLAWS B. Acupuncture and amitriptyline for pain due to HIV-related peripheral neuropathy: a randomized controlled trial. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. *JAMA*. 1998;280(18):1590–1595.
15. KIEBURTZ K, SIMPSON D, YIANNOUTSOS C, MAX MB. A randomized trial of amitriptyline and mexiletine for painful neuropathy in HIV infection. AIDS Clinical Trial Group 242 Protocol Team. *Neurology*. 1998;51(6):1682–1688.
16. NAVIA BA, DAFNI U, SIMPSON D, TUCKER T. A phase I/II trial of nimodipine for HIV-related neurologic complications. *Neurology*. 1998;51:221–228.
17. SIMPSON DM, OLNEY R, MCARTHUR JC, KHAN A, GODBOLD J. A placebo-controlled trial of lamotrigine for painful HIV-associated neuropathy. *Neurology*. 2000;54(11):2115–2119.
18. Simpson DM, McArthur JC, Olney R, Clifford D, So Y. Lamotrigine for HIV-associated painful sensory neuropathies: a placebo controlled trial. *Neurology*. 2003;60(9):1508–1514.
19. SILVER M, BLUM D, GRAINGER J, HAMMER AE, QUESSY S. Double-blind, placebo-controlled trial of lamotrigine in combination with other medications for neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage*. 2007;34(4): 446–454.
20. MCARTHUR JC, YIANNOUTSOS C, SIMPSON DM, ADORNATO BT, SINGER EJ, ET AL. A phase II trial of nerve growth factor for sensory neuropathy associated with HIV infection. AIDS Clinical Trials Group Team 291. *Neurology*. 2000;54(5): 1080–1088.
21. PAICE JA, FERRANS CE, LASHLEY FR, SHOTT S, VIZGIRDA V, ET AL. Topical capsaicin in the management of HIV-associated peripheral neuropathy. *J Pain Symptom Manage*. 2000;19(1):45–52.
22. SIMPSON DM, BROWN S, TOBIAS J. NGX-4010 C107 Study Group. Controlled trial of high-concentration capsaicin patch for treatment of painful HIV neuropathy. *Neurology*. 2008;70(24):2305–2313.
23. CLIFFORD D, SIMPSON D, BROWN S, MOYLE G, BREW B. A multicenter, randomized, double-blind, controlled study of NGX-4010 (Qutenza<sup>®</sup>), a high concentration capsaicin patch for the treatment of HIV-associated distal sensory polyneuropathy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;1;59(2):126–33.
24. HAHN K, ARENDT G, BRAUN JS, VON GIESEN HJ, HUSSTEDT IW, ET AL. A placebo-controlled trial of gabapentin for painful HIV-associated sensory neuropathies. *J Neurol*. 2004; 251(10):1260–1266.
25. ESTANISLAO L, CARTER K, MCARTHUR J, OLNEY R, SIMPSON D. Lidoderm-HIV Neuropathy Group. A randomized controlled trial of 5% lidocaine gel for HIV-associated distal symmetric polyneuropathy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;37(5):1584–1586.
26. SCHIFITTO G, YIANNOUTSOS CT, SIMPSON DM, MARRA CM, SINGER EJ. A placebo-controlled study of memantine for the treatment of human immunodeficiency virus-associated sensory neuropathy. *J Neurovirol*. 2006;12(4):328–331.
27. EVANS SR, SIMPSON DM, KITCH DW, KING A, CLIFFORD DB, ET AL. A randomized trial evaluating ProSaptide for HIV-associated sensory neuropathies: use of an electronic diary to record neuropathic pain. *PLoS one*. 2007; 2:e551.
28. ABRAMS DI, JAY CA, SHADE SB, VIZOSO H, REDA H, ET AL. Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial. *Neurology*. 2007;68(7):515–521.
29. ELLIS RJ, TOPEROFF W, VAIDA F, VAN DEN BRANDE G, GONZALES J. Smoked medicinal cannabis for neuropathic pain in HIV: a randomized, crossover clinical trial. *Neuropsychopharmacology*. 2009;34(3):672–680.
30. SIMPSON DM, SCHIFITTO G, CLIFFORD DB, MURPHY TK, DURSO-DE, CRUZ E, ET AL. Pregabalin for painful HIV neuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*. 2010;74(5):413–420.
31. KESWANI SC, PARDO CA, CHERRY CL, HOKE A, MCARTHUR JC. HIV-associated sensory neuropathies. *AIDS*. 2002;16(16):2105–2117.
32. GONZALEZ-DUARTE A, ROBINSON-PAPP J, SIMPSON DM. Diagnosis and management of HIV-associated neuropathy. *Neurol Clin*. 2008;26:821– 832.
33. MOYLE G. Clinical manifestations and management of antiretroviral nucleoside analog-related mitochondrial toxicity. *Clin Ther*. 2000; 22(8):911-936; discussion 898.
34. CHILDS EA, LYLES RH, SELNES OD. Plasma viral load and CD4 lymphocytes predict HIV-associated dementia and sensory neuropathy. *Neurology*.1999;52(3):607–613.
35. LEVI-MONTALCINI R, SKAPER SD, DAL TOSO R, PETRELLI L, LEON A. Nerve growth factor: from neurotrophin to neurokin. *Trends Neurosci*. 1996;19(11):514–520.
36. PETERSEN KL, FIELDS HL, BRENNUM J, SANDRONI P, ROWBOTHAM MC. Capsaicin evoked pain and allodynia in post-herpetic neuralgia. *Pain*. 2000; 88: 125e133.
37. CORTRIGHT DN, SZALLASI A. Biochemical pharmacology of the vanilloid receptor TRPV1. An update. *Eur J Biochem*. 2004;271(10):1814e1819.
38. MOU J, PAILLARD F, TURNBULL B, TRUDEAU J. Efficacy of Qutenza<sup>®</sup> (capsaicin) 8% patch for neuropathic pain: A meta-analysis of the Qutenza Clinical Trials Database. *Pain* 2013;154(9):1632-9.
39. WALKER JM, HUANG SM. Cannabinoid analgesia. *Pharmacol Ther*. 2002; 95:127–135.
40. MILSTEIN SL, MACCANNELL K, KARR G, CLARK S. Cannabis-produced changes in pain tolerance. Experienced and non-experienced subjects. *Int Pharmacopsychiatry*. 1975;10(3):177–182.
41. HERZBERG U, ELIAV E, BENNETT GJ, KOPIN IJ. The analgesic effect of R (-)-WIN 55,212-2 mesylate, a high affinity cannabinoid agonist, in a rat model of neuropathic pain. *Neurosci Lett*. 1997; 221:157–160.
42. BEAULIEU P, WARE M. Reassessment of the role of cannabinoids in the management of pain. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2007;20(5):473–477.

43. FINNERUP NB, SINDRUP SH, JENSEN TS. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain*. 2010;150(3):573–581.
44. DWORKIN RH, O'CONNOR AB, BACKONJA M, FARRAR JT, FINNERUP NB. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain*. 2007;132(3):237–251.
45. ATTAL N, CRUCCU G, BARON R, HAANPAA M, HANSSON P, JENSEN T, ET AL. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *European Journal of neurology*. 2010;17(9):1113-1123.
46. WIEBE L, PHILLIPS T, LI J. Pain in HIV: An Evolving Epidemic. *The Journal of Pain*. 2011;12(6): 619-624.
47. MILSTEIN SL, MACCANNELL K, KARR G, CLARK S. Cannabis-produced changes in pain tolerance. Experienced and non-experienced subjects. *Int Pharmacopsychiatry*. 1975;10(3):177–182.
48. ATTAL N, CRUCCU G, BARON R, HAANPAA M, HANSSON P, JENSEN T, ET AL. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol*. 2010;17(9):1113-1123.
49. BARON R, TOLLE TR, GOCKEL U, BROSZ M, FREYNHAGEN R. A cross-sectional cohort survey in 2100 patients with painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: Differences in demographic data and sensory symptoms. *Pain*. 2009; 146(1-2):34–40.
50. SCHOLZ J, MANNION RJ, HORD DE, GRIFFIN RS, RAWAL B, ET AL. A novel tool for the assessment of pain: validation in low back pain. *PLoS Med*. 2009;6 e1000047.