

Retos en la Evaluación del dolor neuropático

MARTA FERRÁNDIZ MACH*

RESUMEN

El dolor neuropático es un reto para los terapeutas del dolor y un problema de salud internacional. Es heterogéneo y no existe una herramienta de diagnóstico que nos conduzca directamente a un tratamiento. Las anomalías sensoriales coexisten con el dolor y cada paciente puede presentar una combinación de síntomas en el tiempo. Una correcta historia clínica, exploración y observación del paciente nos llevará a una óptima evaluación individual de este. Para llegar a ello disponemos de herramientas como una buena anamnesis, cuestionarios específicos y exploraciones complementarias específicas.

Palabras clave: Dolor neuropático. Alodinia. Sensorial. Evaluación.

ABSTRACT

Neuropathic pain is a challenge for pain therapists and an international health issue. It is heterogeneous and there is no diagnostic tool that leads us directly to treatment. Sensory abnormalities coexist with pain and each patient may present a combination of symptoms over time. A correct clinical history, examination and observation of the patient will lead us to an optimal Individual Evaluation of him. To achieve this we have some tools such as a good anamnesis, specific questionnaires and specific complementary examinations. (DOLOR. 2021;36:136-43)

Key words: Neuropathic pain. Alodinia. Sensory. Evaluation.

Corresponding author: Marta Ferrándiz Mach, mferrandiz@santpau.cat

INTRODUCCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA DEL DOLOR NEUROPÁTICO

Pese al transcurso del tiempo y al esfuerzo de los especialistas en dolor, el dolor neuropático (DN) sigue siendo de difícil manejo y tratamiento. El dolor crónico con características neuropáticas se considera un problema de salud internacional y un verdadero «reto» para los terapeutas del dolor.

Diferentes definiciones de DN han sido utilizadas durante años. En 1994, la *International Association for the Study of Pain* (IASP) definió el dolor neuropático como «aquel dolor iniciado o causado por una lesión primaria o disfunción del sistema nervioso»¹.

En el 2008, un equipo de trabajo de la IASP (*Special Interest Group on Neuropathic Pain*, NeuPSIG) señaló la necesidad de distinguir el DN del dolor nociceptivo basándose en aquellos trastornos neurológicos y condiciones de dolor con cambios neuroplásticos secundarios que ocurren en el sistema nociceptivo. Propusieron, pues, una nueva definición, que obviaba el término de «disfunción y el de primaria»: «DN es aquel dolor que aparece como consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta al sistema somatosensorial»¹⁻³. En el 2011, Jensen, et al.⁴ acotan aún más la definición de DN: «**dolor causado por una lesión o enfermedad del sistema somatosensorial**». Esta definición es la que prevalece en la actualidad y es la más extensamente utilizada.

En esta nueva definición, el término «disfunción» se ve reemplazado por el de «enfermedad» para distinguir el DN del dolor causado por cambios neuroplásticos en respuesta a una fuerte estimulación nociceptiva. El término «sistema nervioso» se reemplaza por el de «sistema somatosensorial» para distinguir el DN del dolor causado por lesiones en otras partes del sistema nervioso, por ejemplo, dolor asociado con la espasticidad muscular asociada con lesiones de las vías motoras centrales⁵. El término «enfermedad» se refiere a procesos patológicos específicos como, por ejemplo, inflamación o enfermedades autoinmunes, y en cambio la palabra «lesión» se refiere a un daño macroscópicamente o microscópicamente identificable^{2,5}.

Mientras que el dolor nociceptivo ocurre como resultado de una lesión o enfermedad tisular en presencia de un sistema nerviosos intacto, el DN es consecuencia de una lesión del sistema nervioso por sí solo².

Diferentes enfermedades se asocian al DN, como la neuralgia postherpética (NPH), la neuralgia del trigémino, la radiculopatía dolorosa, la neuropatía diabética, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, la infección por la lepra, el dolor postamputación, el dolor poslesión de nervio periférico y el dolor secundario al accidente vascular cerebral (AVC)².

La estimación de la incidencia y prevalencia del DN ha sido muy difícil, debido en parte a la falta de un simple diagnóstico clínico en las grandes encuestas epidemiológicas de la población general. Así pues, la prevalencia del DN entre la población con dolor crónico ha sido mayormente calculada basándose en estudios dirigidos por centros especializados y con un enfoque concreto en entidades como la NPH, la polineuropatía diabética dolorosa, el DN posquirúrgico, la esclerosis múltiple, las lesiones medulares, los AVC y el cáncer².

En Europa, la prevalencia de dolor crónico es del 25-30%. Se estima que una quinta parte de la población que refiere tener dolor crónico tiene predominantemente DN^{2,6}.

La prevalencia exacta del DN no está bien definida. Sin embargo, se acepta que en la población general un gran número de pacientes con lesiones o enfermedades heterogéneas del sistema nervioso experimentan DN, el cual tiene un impacto negativo con repercusiones en la funcionalidad del paciente y en su calidad de vida⁷.

Pero no todos los pacientes con una neuropatía periférica o con una lesión del sistema nervioso central desarrollan DN. En un estudio amplio de cohorte de pacientes con diabetes *mellitus*, se objetivó que la prevalencia media de sintomatología de DN fue del 21% en pacientes con neuropatía clínica¹.

El 2-3% de la población de los países desarrollados puede desarrollar DN. Sin embargo, estudios recientes que han utilizado cuestionarios específicos estiman una prevalencia mayor de dolor crónico con características neuropáticas en adultos en un rango entre el **7-10%** de la población. Si a esto se sumara el dolor radicular producido por una lesión del raquis, por ejemplo, la prevalencia aumentaría hasta el 30%⁸.

El dolor crónico neuropático es más frecuente en mujeres que en hombres (8% mujeres vs. 5,7% en hombres), y en pacientes mayores de 50 años de edad (8,9 vs. 5,6% en pacientes < 49 años de edad), y también afecta con más frecuencia a la zona lumbar y extremidades inferiores, así como al cuello y a

las extremidades superiores. No todos los pacientes con neuropatías periféricas o lesiones del sistema nervioso central desarrollan DN; sin embargo, la prevalencia de DN puede alcanzar un 60% en pacientes con neuropatías severas⁸.

El DN es más angustiante que el dolor nociceptivo, con un mayor impacto en la vida y la salud, siendo este impacto más dependiente de la gravedad e intensidad, que de su causa subyacente. Según Smith y Raja, el 17% de las personas con DN calificaron el impacto de su DN en la calidad de vida como «peor que la muerte»⁹.

Aunque las herramientas de detección y diagnóstico se han vuelto cada vez más disponibles y eficaces, el DN se considera una condición infradiagnosticada porque hasta hace poco no existía una clasificación clara y completa. Según Finnerup, et al., el DN ya no se llama «dolor crónico intratable», pero su manejo sigue siendo difícil: con los conceptos farmacológicos actuales recomendados por las guías internacionales, solo el 30% de los pacientes experimentan una reducción del dolor de aproximadamente un 30%¹⁰.

El DN puede clasificarse según la lesión o enfermedad subyacente (Scholz, et al., 2019) o según el fenotipo clínico (Vollert, et al., 2018)¹⁰. Si bien el fenotipo clínico puede ser útil para el futuro manejo personalizado del DN, la 11.ª edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-11) diferencia DN de origen periférico y central, que comprende nueve condiciones típicas asociadas con persistencia o no de dolor recurrente. También existen códigos de extensión para la gravedad del dolor que combinan intensidad, angustia y discapacidad, características temporales y factores psicológicos o sociales¹⁰.

DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN DEL DOLOR NEUROPÁTICO

La evaluación clínica del DN requiere una historia completa y un examen físico para identificar los signos y síntomas característicos. En muchos casos, otras investigaciones de laboratorio y pruebas neurofisiológicas clínicas pueden ayudar a identificar la etiología subyacente y guiar la selección del tratamiento. Los tratamientos disponibles proporcionan únicamente alivio sintomático y pueden incluir terapias no farmacológicas, farmacológicas e intervencionistas¹¹.

La evidencia científica más extensa referente al DN está disponible en lo que incumbe a su tratamiento farmacológico. Actualmente los tratamientos recomendados de primera línea incluyen antidepresivos (tricíclicos e inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina) y anticonvulsivantes (gabapentina y pregabalina)¹².

La atención individualizada multidisciplinaria del paciente se ve facilitada considerando la discapacidad relacionada con el dolor (p. ej., la depresión y el absentismo laboral), así como la educación del paciente, y los tratamientos físicos y psicológicos. En un futuro se espera que la investigación y el desarrollo preclínico y clínico continuados, conduzcan a mayores avances en el diagnóstico y tratamiento del DN¹².

Diagnóstico de dolor neuropático definido^{1,3,10,12}

El NeuPSIG de la IASP elaboró unos criterios de diagnóstico para el DN (Sistema de Graduación del Dolor Neuropático), desarrollados para determinar el nivel de certeza que tiene el dolor de un paciente: si es de naturaleza neuropática o si tiene un componente neuropático en el caso de los síndromes de dolor mixto^{1,3,8}.

Al no existir un patrón diagnóstico específico de DN se propuso la introducción de los términos de DN «definido», «probable» y «posible». El DN definido o probable requieren un examen neurológico para confirmar su evidencia y el DN posible se establece como una hipótesis de trabajo.

Nuevo sistema de calificación de la IASP

1. Dolor en un área definida neuroanatómicamente (p. ej., área que se corresponde con un territorio inervado periférico o central).
2. Una historia de enfermedad o lesión relevante en el SN que se relaciona temporalmente con el desarrollo del dolor.
3. Una pérdida sensorial parcial o completa en toda o parte del área dolorosa.
4. Confirmación de una lesión o enfermedad por una prueba específica como es una evidencia quirúrgica, una imagen, una exploración específica como sería la neurofisiología clínica o una biopsia.

De este modo, puede definirse el DN que aqueja al paciente según si cumple o no estas propiedades (Fig. 1):

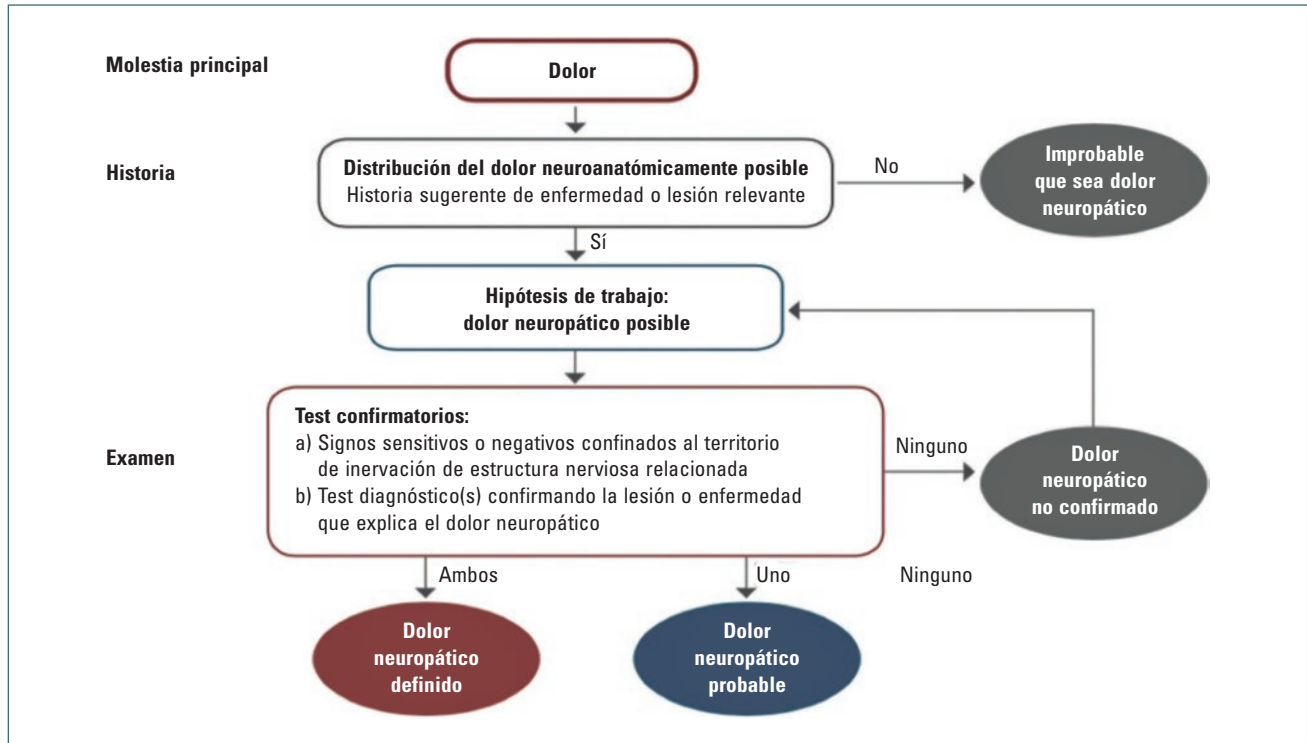


Figura 1. Diagrama de flujo para sistema de gradación en dolor neuropático (adaptada de Rincón Carvajal, et al., 2018¹³; Treede, et al., 2008⁹; Correa-Illanes, 2014⁸).

Tabla 1. Calificación del DN según la IASP

– DN improbable: ninguna de las 4 propiedades
– DN no confirmado o posible: propiedades 1 y 2. Se establece una hipótesis de trabajo
– DN probable: 1, 2 + 3/4 de las propiedades
– DN definido: las 4 propiedades

Siguiendo esta clasificación, en una reciente revisión se objetivó que menos de un 20% de los pacientes que acuden a una unidad del dolor multidisciplinaria cumplen los criterios de DN. Finnerup, et al.¹ hacen hincapié en que el DN «definido» es un dolor totalmente compatible con el DN, pero no establece necesariamente la causalidad de este:

- El nivel «probable» debería ser suficiente para iniciar el tratamiento de acuerdo con las pautas de DN.
- El nivel «definido» es útil en contextos especializados y cuando el tratamiento causal de la lesión o enfermedad subyacente es una opción terapéutica. En algunos casos, los signos sensoriales en el área álgida pueden ser difíciles de demostrar,

aunque se confirma la naturaleza de la lesión o enfermedad (p. ej., neuralgia del trigémino, radiculopatías, NPH...). En estos casos, el nivel «probable» continúa siendo apropiado si una prueba de diagnóstico confirma la lesión o enfermedad del sistema nervioso somatosensorial¹.

Evaluación del dolor neuropático definido

En la evaluación del DN son de máxima importancia la historia clínica, el examen físico, incluido un examen neurológico adecuado, y las pruebas diagnósticas complementarias^{1,8}.

Anamnesis y exploración física

La anamnesis en el DN incluye: localización, intensidad actual y media (medida por una escala visual analógica), duración, características (quemazón, corriente, etc.), que se pueden medir con cuestionarios de dolor, territorio nervioso afectado y extensión extraterritorial recogidos en un dibujo anatómico, si es posible.

Si bien siempre debe realizarse una exploración neurológica general, el examen neurológico en pacien-

tes con DN debe centrarse especialmente en el sistema motor, el sistema nervioso autónomo y el examen somatosensorial. El examen somatosensorial puede realizarse en la consulta médica con unos instrumentos sencillos y hay que valorar lo siguiente:

- Síntomas y signos sensoriales: positivos y negativos.
- Otros signos: edema, cambios en la coloración de la piel, hiperhidrosis, hipohidrosis, cambios tróficos...

Los síntomas que se encontrarán al realizar al paciente una anamnesis y una exploración física completa se describen a continuación.

SÍNTOMAS DESCRITOS POR EL PACIENTE

- Dolor lancinante o paroxístico, expresado como «corriente eléctrica», «calambres» o «latigazos».
- Parestesia: sensación anormal dinámica o estática espontánea, desagradable o no, que recorre un territorio metamérico.
- Dolor quemante o urente continuo, expresado como «quemazón», «ardor» o «escozor».
- Disestesia: sensación anormal desagradable ante un estímulo no nocivo (parestesia molesta). Generalmente suele ser espontánea, aunque también puede ser provocada (alodinia, hiperalgesia).

SÍNTOMAS OBSERVADOS EN LA EXPLORACIÓN FÍSICA

Se trata de un dolor que aparece ante una estimulación mecánica, térmica o química.

- Hiperalgesia: percepción aumentada de dolor ante un estímulo nocivo. Sensación exagerada ante los siguientes estímulos:
 - Táctil: la presión digital intensa de la piel produce un dolor agudo superficial (hiperalgesia mecánica).
 - Térmico: el contacto de la piel con sustancias frías o calientes provoca una sensación quemante dolorosa (hiperalgesia térmica).
 - Físico: al presionar la piel con un alfiler se produce una sensación aguda de dolor superficial (hiperalgesia al pinchazo).
- Alodinia: percepción de dolor que se desencadena con un estímulo no nocivo o de baja intensidad; dolor desencadenado por un estímulo que normalmente no provoca dolor. Según el tipo de estímulo, se habla de:

- Alodinia mecánica estática, dinámica o al pinchazo: al presionar la piel suavemente con los dedos, con el movimiento de un algodón o con un alfiler aparece un dolor superficial y agudo.
- Alodinia térmica: al aplicar sobre la piel una sustancia ligeramente fría o poco caliente aparece una sensación dolorosa quemante.

También se debe observar la presencia de los siguientes síntomas:

- «Positivos», debidos a una hiperactividad sensitiva, como el dolor espontáneo, la alodinia, la hiperalgesia, la disestesia y la parestesia.
- «Negativos», debidos a un déficit sensitivo, como la anestesia, la hipoestesia, la analgesia y la hipotalgesia.

Concluimos pues, que las anomalías sensoriales coexisten con el dolor y cada paciente podría presentar una combinación de síntomas variables en el tiempo, incluso en una misma entidad.

Por regla general, los síntomas positivos se acompañan de mayor dolor, pero el pronóstico de la lesión acostumbra a ser mejor.

Cuestionarios^{8,10}

Estos instrumentos alcanzan valores de sensibilidad y especificidad de hasta el 80%, lo que prueba su fiabilidad y validez:

- *Neurophatic Pain Scale* (Galer, 1997).
- *Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs* (LANSS) (Bennet, 2001).
- *Neuropathic Pain Questionnaire* (NPQ) (Krause, 2003).
- *Neuropathic Pain Symptom Inventory* (NPSI) (Bouhassira, 2004).
- *Douleur Neuropathique en 4 questions* (DN4) (Bouhassira, 2005).
- *Neuropathic Pain Screening Questionnaire* (ID Pain) (Portenoy 2006).
- *Pain DETECT* (Baron, 2009).
- *Screening Tool* (Mick, 2014).

La mayoría de los pacientes con posible DN serán evaluados, al menos inicialmente, por un médico de atención primaria, y es allí donde se inicia la evaluación y el manejo del dolor, teniendo en cuenta que la farmacoterapia con agentes de pri-

mera línea es simple y adecuada para médicos no especialistas¹³.

Sin embargo, las Guías de Práctica Clínica sobre el Tratamiento del DN deberían hacer recomendaciones sobre la investigación de ensayos clínicos, priorizando qué combinaciones farmacológicas se deben analizar¹³⁻¹⁴.

Algunos de estos cuestionarios (p. ej., el DN4 y el PainDETECT) pueden cumplimentarse casi en su totalidad en la sala de espera, lo que permite al médico de atención primaria ahorrar tiempo de consulta.

La utilidad de los términos descriptores en el diagnóstico del DN se multiplica con el uso de instrumentos de cribado. Si bien estos instrumentos de cribado han sido concebidos y validados por separado, todos ellos hacen uso de términos comunes, y se consideran una valiosa orientación para los facultativos¹⁰⁻¹³.

Exploraciones específicas

Cuando la exploración física es dudosa o no concluyente (p. ej., cuando cualquier forma de contacto cutáneo produce dolor), se deben realizar exploraciones específicas, que se pueden dividir en: exploraciones estructurales (biopsia de nervio, biopsia cutánea en *punch*, microscopia confocal corneal) y pruebas funcionales (pruebas sensoriales cuantitativas, técnicas neurofisiológicas...)

Estas exploraciones se utilizarán principalmente en entornos de investigación o en el diagnóstico de pacientes con una presentación clínica atípica.

- Test sensorial cuantitativo (TSC O QST)^{8,15}. En el 2013 se estableció el primer consenso para su uso clínico elaborado por el grupo NeuPSIG de la IASP. Se propuso una batería de pruebas sensoriales cuantitativas de 13 parámetros para identificar los fenotipos sensoriales de pacientes con DN.

El QST es particularmente apropiado para cuantificar los fenómenos sensoriales positivos, como alodinia mecánica y térmica e hiperalgesia, cuantificando, asimismo, los efectos de los diferentes tratamientos sobre esta sintomatología (grado A de evidencia)

Son un conjunto de pruebas que permiten evaluar de forma integral el sistema nociceptivo y obtener información más objetiva de cómo se percibe el dolor. Utiliza estímulos térmicos y mecánicos estandarizados para probar y evaluar la pérdida y la ganancia en la función de las fibras A β , A δ y C.

Se utiliza pues, para valorar la función de las fibras nerviosas finas y gruesas y también permite al profesional clínico la evaluación del tratamiento prescrito.

En un estudio de Baron, et al. publicado recientemente, utilizaron el QST e identificaron tres subgrupos diferentes de pacientes con perfiles sensoriales característicos:

- El grupo 1 (pérdida sensorial, 42%) mostró una pérdida de la función de las fibras pequeñas y grandes en combinación con sensaciones de calor paradójicas.
- El grupo 2 (hiperalgesia térmica, 33%) se caracterizó por funciones sensoriales conservadas en combinación con la hiperalgesia por calor y frío y la alodinia mecánica dinámica leve.
- El grupo 3 (hiperalgesia mecánica, 24%) se caracterizó por una pérdida de la función de la fibra pequeña en combinación con la hiperalgesia por pinchazo y la alodinia mecánica dinámica.

Los autores concluyen que se trata de un nuevo enfoque de subgrupos de pacientes con DN periférico de diferentes etiologías, en relación con perfiles sensoriales intrínsecos, que podría estar relacionado y/o asociado a mecanismos fisiopatológicos concretos que podrían conducir finalmente a asociar perfiles sensoriales con respondedores/no respondedores de tratamientos.

Otras exploraciones que deben valorarse o realizarse, dependiendo del tipo de dolor y/o ubicación territorial del paciente del paciente, son:

- Microneurografía: cuantifica los fenómenos sensoriales positivos mediados por las siguientes fibras:
 - Fibras mielinizadas de gran tamaño: parestias táctiles y disestesias.
 - Fibras mielinizadas de pequeño tamaño y fibras no mielinizadas: dolor espontáneo.
- Potenciales evocados por láser (LEP): se considera la herramienta neurofisiológica más fiable para evaluar las funciones nociceptivas. Los LEP activan selectivamente los nociceptores A δ y C en las capas superficiales de la piel.
- Biopsia de la piel: es la herramienta más sensible para diagnosticar las neuropatías de fibra peque-

ña (fibras C y fibras Aδ). La piel tiene fibras amielínicas C y fibras mielinizadas pequeñas Aδ que pierden su vaina de mielina y llegan a la epidermis como terminaciones nerviosas libres. Sin embargo, los datos que correlacionan la biopsia de piel y el DN no son aún del todo concluyentes.

- Microscopia confocal corneal: es una técnica no invasiva que estudia y cuantifica el daño de la fibra nerviosa corneal Aδ y C en pacientes con neuropatías periféricas. Es de alto coste y reducida disponibilidad.
- Modulación condicionada por el dolor (CPM)^{8,16}: es una medida experimental psicofísica de la vía inhibitoria del dolor endógeno en humanos. Se cree que la CPM representa el comportamiento humano correlacionado con el control inhibitorio difuso. Estudios electrofisiológicos en animales y estudios farmacológicos en humanos han demostrado que las influencias descendentes sobre el procesamiento nociceptivo espinal involucran a la médula rostral ventromedial, a la sustancia gris periacueductal y al subnúcleo *reticularis* dorsal, lo que lleva a la descripción de esta vía de modulación del dolor descendente como un circuito espino-bulbo-espinal.

Los modelos de CPM consisten en la evaluación de un «estímulo de prueba doloroso» seguido de una segunda evaluación, ya sea al mismo tiempo como un «estímulo condicionante doloroso distante» (modelo en paralelo) o en serie, después de que el estímulo condicionante doloroso haya sido retirado (modelo secuencial). Aunque la inhibición del dolor no es universal, en la mayoría de los sujetos, la intensidad del dolor experimentado con el estímulo de prueba se reducirá durante o inmediatamente después de la exposición al estímulo condicionante.

La CPM es una medida fiable; sin embargo, el grado de fiabilidad depende en gran medida de los parámetros de estimulación y de la metodología del estudio. Debe considerarse el diseñar más estudios aleatorizados.

DOLOR NEURÓPÁTICO LOCALIZADO

Recientemente, la identificación de un subgrupo de condiciones neuropáticas en las cuales el dolor descrito está localizado en una zona determinada ha conducido a la necesidad de una definición de este más concisa. Con el propósito de conseguir una

definición de consenso del DN más localizado, se propusieron diferentes términos y frases.

Finalmente, el dolor neuropático localizado (DNL) ha sido definido por diferentes autores como un subtipo de DN que se caracteriza por un área (o áreas) circunscrita de máximo dolor, asociado con signos sensitivos positivos o negativos y/o sintomatología espontánea característica del DN. Tiene una prevalencia estimada del 60% de los pacientes con DN^{7,8}.

REFLEXIONES Y RETOS EN EL DOLOR NEURÓPÁTICO

En resumen, el DN es heterogéneo, hay controversias en su definición, no existe un *gold standar* para su diagnóstico, los mecanismos etiopatogénicos se conocen de forma incompleta, cada paciente puede presentar varios síntomas y el tratamiento que existe es insuficiente.

El envejecimiento de la población, el aumento de las tasas de obesidad y el aumento de la supervivencia de los pacientes oncológicos que tras ser intervenidos tienen DN, entre otros, hacen predecir un aumento de prevalencia del DN en el futuro.

Los mayores avances farmacológicos han tenido lugar en el DNL, lo que no ha ocurrido con el DN central.

El progreso reciente en el diagnóstico, la evaluación y la comprensión de los mecanismos del DN ofrece la perspectiva de un manejo terapéutico más racional, que debería obtener como resultado una mayor eficiencia terapéutica.

- Debemos historiar, explorar, escuchar y observar a los pacientes y realizar una **evaluación individual** de cada uno de ellos.
- El DN es un síndrome y puede aparecer como único síntoma.
- El DN supone un impacto físico, psicológico y social con un deterioro importante en la calidad de vida del paciente, así como una demanda asistencial muy importante. El correcto diagnóstico puede paliar estas dificultades.
- Las interacciones neuroinmunitarias y los perfiles sensitivos son una nueva luz en el horizonte de la evaluación del DN.
- El DN continúa siendo un reto para los terapeutas del dolor y un problema de salud internacional.

BIBLIOGRAFÍA

1. Finnerup N, Haroutounian S, Kamerman P, Baron R, Bennett DLH, Bouhassira D, et al. Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. *Pain*. 2016;157(8):1599-606.
2. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson A, Yarnitsky D, et al. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17002.
3. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008;70(18):1630-5.
4. Jensen TS, Baron R, Haanpää M, Kalso E, Loeser JD, Rice AS, et al. A new definition of neuropathic pain. *Pain*. 2011;152(10):2204-5.
5. Haanpää M, Attal N, Backonja M, Baron R, Bennet M, Bouhassira D, et al. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain*. 2011;152(1):14-27.
6. Cohen SP, Mao J. Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications. *BMJ*. 2014;348:f7656.
7. Mick G, Baron R, Correa-Illanes G, Hans G, Mayoral V, Frias X, et al. Is an easy and reliable diagnosis of localized neuropathic pain (LNP) possible in general practice? Development of a screening tool based on IASP criteria. *Curr Med Res Opin*. 2014;30(7):1357-66.
8. Ferrándiz M, Català E. Dolor neuropático I. Generalidades. En: Català E, Ferrándiz M, Genové M, Revuelta M, Santeularia MT, editores. *Manual de tratamiento del dolor*. 4.ª Edición. Barcelona: Publicaciones Permanyer; 2020. pp. 349-366.
9. Smith BH, Raja N. NeuPSIG: investing in solutions to the growing global challenge of neuropathic pain. *Br J Anaesth*. 2017;119(4):705-8.
10. Rosenberg DC, Blechschmidt V, Timmerman H, Wolff A, Treede RD. Challenges of neuropathic pain: focus on diabetic neuropathy. *J Neural Transm (Vienna)*. 2020;127:589-624.
11. Gilron I, Baron R, Jensen T. Neuropathic pain: Principles of diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(4):532-45.
12. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurology*. 2015;14(2):162-73.
13. Rincón Carvajal AM, Olaya Osorio LA, Martínez Rojas S, Bernal I. Recomendaciones basadas en la evidencia para el manejo del dolor neuropático (revisión de la literatura). *Rev Soc Esp Dolor*. 2018;25(6):349-58.
14. Serrano A, Carnaval T, Videla S. Combination therapy for Neuropathic Pain: A review of recent evidence. *J Clin Med*. 2021;10:3533-58.
15. Avellanal M, Riquelme I, Díaz-Regañón G. Tests sensitivos ("Quantitative Sensory Testing") en el diagnóstico y tratamiento del dolor. Breve revisión y propuesta de protocolización de empleo. *Rev Esp Anestesiología Reanimación*. 2020;67(4):187-94.
16. Kennedy DL, Kemp HI, Ridout D, Yarnitsky D, Rice ASC. Reliability of conditioned pain modulation: a systematic review. *Pain*. 2016;157(11):2410-9.