

GUIES MÈDIQUES DE LA SOCIETAT CATALANA DE NEUROLOGIA

07

Protocol de tractament

Diagnòstic i tractament del dolor neuropàtic



Societat Catalana
de Neurologia

Guia oficial de diagnòstic i tractament del dolor neuropàtic de la Societat Catalana de Neurologia

Coordinadors

Jordi Montero
Helena Quesada
Enric Sospedra

Índex

1. Introducció	363
2. El dolor neuropàtic	365
3. Polineuropatia dolorosa	365
4. Neuràlgia postherpètica	368
5. Neuràlgia del trigemin	369
6. Dolor central	370
7. Altres tipus de dolor neuropàtic	371
8. Limitacions de la majoria d'assajos terapèutics controlats amb antiepilèptics en el dolor neuropàtic	372
Bibliografia	373

Diagnòstic i tractament del dolor neuropàtic

1.

Introducció

El **dolor** és una experiència sensorial desagradable, associada a dany tissular real o potencial o que és viscuda como a tal dany. Té dos components constitutius, però clarament dissociables: un aspecte purament sensorial, localitzador, que li dóna identitat com a mecanisme de defensa; i un segon aspecte emocional, responsable que sigui viscut como a desagradable i neuromoduli la resta de funcions cerebrals. El dolor com a

percepció (com a *significat*) és per tant un fenomen purament cognitiu. És, en realitat, l'avaluació cognitiva de la sensació de dany.

El dolor nociocèptiu, per excitació dels receptors i de les vies perifèriques i centrals que transporten la sensació de dany és habitualment agut. És necessari per a la continuïtat de la vida de qualsevol animal, ja que permet apartar-se de tot el que pot lesionar els teixits, alhora que ens avisa de qualsevol atac perillós i és capaç d'assenyalar la seva exacta localització, qualitat i intensitat. D'altra banda, la inflamació, que és el centre de tots els mecanismes de defensa d'arrel immune, activa receptors nociocèptius fins aleshores *silents*, com és el cas predominant de les vísceres. Inflamació i dolor formen els mecanismes bàsics de defensa de l'animal davant l'agressió.

El **dolor agut**, *sistema de defensa*, es posa en marxa predominantment en receptors específics i es vehicula per fibres nervioses amielíniques o poc mielinitzades cap al fascicle espinotalàmic o vies polisinàptiques centromedul·lars, fins al tronc cerebral per induir respostes programades de fugida i de defensa. La seva projecció talamocortical, és responsable de la sensació de dany i dels fenòmens *perceptius-cognitius* que constitueixen el fenomen del dolor. L'animal llavors pot planificar conductes de resposta adequada. Alhora, incorpora l'experiència sensorial en els sistemes cognitius talamocorticals on els components límbics tenen un paper fonamental. És inevitable la constitució de *memòria* i l'activació de l'amígdala, en el centre del sistema límbic, associant el fenomen neurobiològic de la *por* en tot el complex cognitiu que l'animal humà denomina *dolor*.

Les sinapsis implicades en la transmissió del dolor nociocèptiu poden ésser influïdes de manera intensa per diverses substàncies químiques i fàrmacs. El més important i conegut és l'efecte de determinades endorfines o dels opiacis sobre els receptors "μ". De fet, l'èxit de la farmacologia en el tractament del dolor nociocèptiu és un dels grans avenços de la humanitat en la segona meitat del segle XX. El dolor agut *persistent* que pateixen malalts amb càncer o malalties inflamàtores cròniques, per exemple, pot ésser tractat amb força eficàcia amb els fàrmacs analgèsics convencionals que utilitzem per al dolor agut. Només cal vigilar acuradament els efectes secundaris i les interaccions que un tractament perllongat en el context que una malaltia crònica comporta.

El problema és el **dolor crònic**. El dolor com a *malaltia* en si mateix. És el dolor no relacionat directament amb el dany. Dit amb paraules planes: *la sirena de bombers sense incendi*. Aquest tipus de dolor és el que motiva el més gran nombre de consultes mèdiques. Habitualment ha estat desencadenat per un dolor nociocèptiu intens ini-

cial i després ha persistit. Els factors emocionals hi tenen sempre molt a veure. El fet és que les tècniques de neuroimatge funcional (Ressonància Magnètica Funcional o Tomografia per Emissió de Positrons) demostren en aquests pacients activitat cerebral en les àrees que estan relacionades amb la sensació de dany i, sobretot, en les implicades en la percepció i emoció doloroses. Cada cop és més clar que cal relacionar el dolor crònic *somatoforme* amb *memòria* de dolor lligada a la creació de potenciació a llarg termini (*long term potentiation*) a les xarxes neuronals medul·lars i límbic-talamocorticals relacionades amb la sensació de dany. No cal emfatitzar l'escàs èxit del tractament farmacològic en aquesta mena de dolor de generació fonamentalment cognitiva. En qualsevol cas, el col·lectiu de pacients amb **dolor crònic** són una càrrega feixuga per al sistema sanitari públic; un grup de gran importància social i humana i un clar objectiu econòmic per als sistemes que envolten tot el que estigui relacionat amb la salut i el benestar.

2.

El dolor neuropàtic

Reben aquest nom els símptomes neurològics que corresponen a un estat d'excitació anormal dels receptors sensorials o de les vies nervioses aferents, centrals o perifèriques. Es defineix oficialment com aquell *dolor* que està causat per una lesió o malaltia que afecta el sistema somatosensorial. Tots hem patit *en el nostre cervell* la sensació desagradable de *descàrrega* en el territori d'un nervi després de colpejar-lo o comprimir-lo. Les parestèsies ocasionades per una síndrome del túnel carpià, per exemple, són una de les queixes més freqüents en la consulta diària. És degut a descàrregues ectòpiques (*epilèptiques*) brusques i massives dels axons més grossos. Més desagradable encara és la descàrrega de tota mena d'axons (petits i grossos) que es produeix a la part proximal del gangli de Gasser en la **neuràlgia del trigemin**. Molts pacients amb poli-neuropatia, diabètica o d'altres causes, pateixen símptomes per hiperexcitabilitat de receptors i de la part distal dels axons incloent-hi a vegades fenòmens d'*inflamació neurògena* derivada de l'excitació axonal antidròmica. Els pacients amb **herpes zòster, traumatismes dels nervis i els amputats** tenen també sensacions anormals i desagradables en les seves àrees somatosensorials i en els circuits emocionals com a conseqüència de la generació d'impulsos en els troncs nerviosos lesionats. Les lesions medul·lars, com els tumors, traumatismes o la siringomièlia i del Sistema Nerviós Central, així com alguns accidents vasculars isquèmics o hemorràgics, poden ser també causa d'hiperexcitabilitat de les vies aferents o de distorsió en les característiques de les sensacions. És el denominat **dolor neuropàtic central**.

En la major part de casos, el dolor *neuropàtic* es barreja amb altres causes de sensacions viscudes com a doloroses. El cas paradigmàtic és la lumàlgia aguda per hèrnia discal, on se sumen fets nociocèptius traumàtics (ruptura discal, etc), inflamatoris (fenòmens autoimmunes per proteïnes discals alliberades), factors emocionals (laborals, impotència funcional) i els pròpiament neuropàtics per hiperexcitabilitat de l'arrel nerviosa comprimida.

El tractament del dolor ja comença amb una bona **història clínica**: sempre és així, i cal fer-la en qualsevol mena de dolor. Les exploracions complementàries, encara que sofisticades, no poden substituir un bon interrogatori i un coneixement profund de la situació personal i emocional del pacient. En el cas del dolor neuropàtic, cal establir els mecanismes fisiopatològics amb la màxima precisió. Aquesta és la base del tractament. A vegades poden ser útils els estudis neurofisiològics. En tots els casos cal delimitar l'origen de la hiperexcitabilitat nerviosa i la resta de factors implicats. Un cop perfilat el tipus d'hiperexcitabilitat que està produint el dolor neuropàtic, els fàrmacs antiepilèptics tenen un sentit fisiopatològic en el tractament d'aquests símptomes. Cal entendre què significa fisiopatològicament l'*alodínia*, la *hiperalgèsia*, les *molèsties paroxístiques*, el *dolor cremant*, l'*eritràlgia* i tants altres símptomes i signes que no són més que l'expressió de fenòmens *epilèptics* a las vies aferents. La pega és la relativa limitació a l'eficàcia i la dificultat de trobar els fàrmacs i dosificacions adequades. També cal entendre que el dolor neuropàtic és un símptoma, no una malaltia, i que per tant, els fàrmacs podran resoldre millor o pitjor aquests símptomes; però la situació morbosa ha d'ésser enfocada en un sentit global, gairabé humanístic.

3.

Polineuropatia

El patró clàssic per a la polineuropatia (PNP) dolorosa és la **polineuropatia diabètica**, la forma més freqüent de neuropatia dolorosa. Per la seva freqüència, és la més estudiada en protocols terapèutics, perquè es considera que comparteix amb altres polineuropaties doloro-

ses, tant la clínica com la resposta farmacològica. Clínicament es caracteritza per símptomes predominantment sensitius en una distribució distal, de nervis llargs i afecta més a extremitats inferiors que superiors. Els símptomes poden ser tant *negatius*, en forma d'hipoestèsia, com *positius*, en forma de dolor espontani i a la pressió, parestèsies, disestèsies i alodinia. Amb freqüència es troba un component autonòmic associat, a causa de l'afectació de fibres neuronals fines. La patogènia d'aquest tipus de neuropatia no està aclarida malgrat que es coneixen molts factors implicats de tipus estructural, metabòlic i disimmunitari.

A la taula 1 s'exposen els fàrmacs, antiepilèptics i d'altres tipus, que són efectius en la polineuropatia diabètica.

La GBP (gabapentina) i la pregabalina són els antiepilèptics amb major evidència de millora de la PNP dolorosa diabètica. L'eficàcia dels dos fàrmacs es considera similar. Els estudis comparatius amb amitriptilina no han estat conclouents, ni per eficàcia ni per tolerabilitat, a causa de ser de mostra insuficient. En un estudi no publicat comparant PG, amitriptilina i placebo, només l'amitriptilina era significativament millor que el placebo; però l'estudi podria estar esbiaixat a causa de diferències significatives entre els grups de tractament (**estudis classe II**). Existeixen estudis que descriuen efectes significatius de CBZ, però daten d'uns 30 anys i la seva metodologia no arriba als estàndars de recomanació actuals. En un recent estudi, l'OXCZ mostra una eficàcia modesta, però significativa. Les dades prèvies a aquest estudi eren equívocues, amb alguns estudis negatius, que no van ser publicats. La LTG (lamotrigina) ha demostrat eficàcia i el topiramamat només ha trobat un efecte marginal sense trobar-se eficàcia en 3 grans assajos controlats. Les dades fins al moment respecte al valproat són controvertides, amb dos estudis (**estudis classe II**) amb resultat molt positiu i un de negatiu (**estudi classe I**), motiu pel qual es considera que cal incrementar la recerca al respecte.

En resum, es **recomanen els antidepressius tricíclics o la gabapentina/pregabalina com a primera opció terapèutica**, juntament amb els antidepressius tricíclics que haurien de ser estrictament vigilats en pacients cardíacs. La **duloxetina i la venlafaxina** es consideren com a **segona opció terapèutica**, ja que si bé tenen un perfil bastant segur quant a potencials efectes adversos, només mostren una eficàcia moderada. Finalment es consideren de **tercera línia d'indicació terapèutica** tant els **opioides** com la **lamotrigina**. La resta de tractaments estarien escassament indicats, bé per poca eficàcia, bé per problemes de seguretat.

Taula I.

Fàrmacs d'elecció en la polineuropatia dolorosa diabètica

Recomanació	Principi actiu	NNT	Nivell d'evidència
Primera elecció	Antidepressius tricíclics	2.1 (IC 1.8-2.6)	A (estudis Classe I i II)
	GBP i PG	3.9 (IC 3.2-5.1)	A (estudis Classe I)
Segona elecció	Venlafaxina	4.6 (IC 2.9-10.6)	A (estudis Classe I)
	Duloxetina	5.2 (IC 3.7-8.5)	A (estudis Classe I)
Tercera elecció	LTG	4.0 (IC 2.1-42)	B (estudis Classe I)
	Topiramamat	7.4 (IC 4.3-28-5)	A (estudis Classe I)
	Oxicodona	2.6 (IC 1.9-4.1)	A (estudis Classe I)
	Tramadol	3.4 (IC 2.3-6.4)	A (estudis Classe I)
Altres	OXCZ	5.9 (IC 3.2-42.2)	C (estudis Classe II)
	CZP		C (estudis Classe III)
Controvertit	Valproat	1.5 (IC 1.2-2.2)	B (estudis Classe I i II)

GBP: gabapentina; PG: pregabalina; LTG: lamotrigina; OXCZ: oxcarbamacepina; CZP: carbamacepina.

4.

Neuràlgia postherpètica

Es coneix com a **neuràlgia postherpètica** el dolor que persisteix més enllà de 4 mesos de l'inici del rash. No se'n coneix la patogènia exacta, però se sap que hi ha fenòmens de sensibilització perifèrica (descàrregues espontànies i hiperexcitabilitat en les fibres aferents lesionades), i sensibilització central; ja que la desafferentització per degeneració de fibres C de les neurones sensitives de l'asta medul·lar dorsal, porta a connexions aberrants d'altres tipus de fibres, que condueixen a l'aparició d'*alodinia*. La neuràlgia postherpètica presenta una incidència variable en funció de l'edat: en menors de 50 anys és del 3% i en majors de 70 anys del 24% als 3 mesos. Són factors de risc coneguts el sexe femení, tenir fase prodròmica, dolor agut

intens i lesions cutànies greus, i una situació emocional adversa en el moment del rash. A la Taula 2 es mostren els fàrmacs efectius en la neuràlgia postherpètica.

Es recomanen com a **primera línia els antidepressius tricíclics, la gabapentina i la pregabalina**. Malgrat que els estudis realitzats amb **pegats de lidocaïna eren de curta durada o eren anàlisis post-hoc d'estudis més grans, és recomanable la seva indicació, especialment en ancians** per la seva gran tolerància. **Els opioides forts s'han de considerar de segona elecció**, en cas de ser necessaris han demostrat efectivitat.

Recentment ha estat introduït el tractament amb pegats de lidocaïna al 5%, amb la finalitat de causar pèrdua de la sensibilitat al dolor en territoris on s'està produint activitat anormal de receptors o d'axons. És acceptada la indicació a la neuràlgia postherpètica, però probablement s'estendrà en el futur la seva utilitat en l'eritràlgia i, sobretot, en traumatismes de nervi o dolor neuropàtic després d'amputacions.

Taula II.

Fàrmacs d'elecció en la neuràlgia postherpètica

Recomanació	Principi actiu	NNT	Nivell d'evidència
Primera elecció	Antidepressius tricíclics	2.6 (IC 2.1-3.5)	A (estudis Classe I i II)
	GPT	4.4 (IC 3.3-6.1)	A (estudis Classe I)
	PG	4.9 (IC 3.7-7.6)	A (estudis Classe I)
	Pegat de lidocaïna 5%	B (estudis Classe II)	
Segona elecció	Opioides forts	2.7	A (estudis Classe I i II)

GBP: gabapentina; PG: pregabalina.

5.

Neuràlgia del trigemin

La **neuràlgia del trigemin** és un dolor facial unilateral intens, agut, superficial o lancinant, inferior a 2 minuts de duració, que afecta una o varies branques del nervi trigemin. En més de la mitat dels casos es troba una *zona gallet*, on estímuls lleus desencadenen descàrregues de dolor, i l'exploració neurològica és normal. S'associa a edat avançada i a hipertensió arterial, factors que es relacionen amb l'esclerosi de vasos arterials, que podrien afectar el nervi per contigüitat en la seva sortida a nivell de la protuberància. S'associa també a l'esclerosi múltiple, generalment ja establerta. Sembla que la neuràlgia s'inicia a nivell perifèric, probablement a la zona de transició de la mielina formada pels oligodendrocits i la formada per les cèl·lules de Schwann. En aquest punt es produiria una zona de desmielinització focal, que afavoriria impulsos efàptics entre diferents fibres del nervi, i desencadenaria excitacions massives dels axons trigeminals. El dolor lancinant causat per aquesta lesió perifèrica produiria una sèrie de canvis a nivell central, amb un estat d'hiperexcitabilitat a nivell del tronc cerebral, que emetria impulsos a freqüències similars a les dels estímuls dolorosos i de forma repetida, amb memorització del dolor a nivell talamocortical. Aquest doble mecanisme central i perifèric explicaria fenòmens com l'*alodinia*, la *sumació* (vàries descàrregues doloroses després d'un estímul), els *períodes refractaris* i la *resposta a tractament amb mecanisme central*. Els fàrmacs assajats amb més èxit són:

1.- Antiepilèptics: la fenitoïna va ser la primera droga utilitzada amb eficàcia, i precisament aquest fet ha motivat que només hi hagi **estudis**

classe IV. Però va ésser la carbamacepina (CZP) la que, ja a la dècada dels 70, va demostrar el seu extraordinari efecte beneficiós sobre aquesta malaltia. Actualment, la major part dels neuròlegs consideren la resposta a aquest fàrmac com un índex diagnòstic de neuràlgia del trigemin. La **carbamazepina** és el tractament d'elecció. Ha estat llargament estudiada, amb una NNT 1.8 (1.3-2.2) (**estudis classe II i III, recomanació classe A**), amb millora tant de la intensitat com de la freqüència del dolor. Els seus efectes adversos, i la seva farmacocinètica, fan que la **oxcarbamazepina** (OXCZ) sigui una alternativa terapèutica, ja que no mostra diferències significatives en efectivitat en un estudi comparatiu amb carbamazepina (**estudis classe II, recomanació classe B**). L'eficàcia de la CBZ i de la OXCZ disminueix amb el temps. La lamotrigina també ha demostrat eficàcia potencial (**estudis classe II, recomanació classe C**).

2.- Altres fàrmacs: s'ha reportat que el **baclofen** és efectiu en la reducció d'atacs (**estudis classe II, recomanació classe B**). La tocaïnida i el pimozone, que es consideraven efectius, ja no són utilitzats. En el cas de neuràlgia simptomàtica a esclerosi múltiple, s'ha descrit eficàcia en **estudis de classe IV** amb LTG, GBP i Topiramate. En neuràlgia secundària a masses a fossa posterior, la indicació és quirúrgica.

Per tant es recomana utilitzar la **carbamacepina** (**grau de recomanació A**) o la oxcarbamacepina (**grau de recomanació B**) com a primera línia terapèutica. El **baclofen** i la **lamotrigina** tenen un **grau de recomanació C**. **En el cas de neuràlgia del trigemin rebel al tractament farmacològic es recomana la indicació de tractament quirúrgic.**

6.

Dolor central

Es coneix com a **dolor central** aquell dolor produït per una lesió en el sistema nerviós central. L'etiologia és variable, i són freqüents l'ictus, l'esclerosi múltiple, les lesions medul·lars, entre d'altres. S'han realitzat pocs estudis i amb mostres petites de pacients en relació al dolor central. Els fàrmacs més estudiats s'exposen a la Taula 3.

La LTG ha demostrat eficàcia en un estudi classe I en pacients amb dolor postictal, sense aconseguir demostrar-la en lesions medul·lars, tot i que una anàlisi *post hoc*, sí que ho feia en lesions medul·lars incompletes. En canvi, sí que han demostrat **eficàcia en lesions medul·lars** tant la **GBP (estudis classe II)** com la pregabalina (**estudis classe I**). El Valproat no ha aconseguit demostrar eficàcia en el dolor neuropàtic d'etiologia medul·lar.

La recomanació amb **el dolor central** és seguir els mateixos principis que amb el dolor perifèric. Hi ha un **nivell B d'evidència** per a l'ús de **lamotrigina, gabapentina, pregabalina i antidepressius tricíclics, tant per al do-**

lor postictus com per al dolor de les lesions medul·lars, i un nivell C per als opioides. En el **dolor central**, en el context de l'esclerosi múltiple hi ha **evidència A a favor dels cannabinoides**; però, encara no es coneix el perfil de seguretat definitiu que ofereixen, motiu pel qual és preferible intentar primer els altres fàrmacs recomanats.

7.

Altres tipus de dolor neuropàtic

En la **infiltració tumoral dels nervis, tant la GPT en associació a opioides (estudis classe I)** com l'**amitriptilina** a dosis baixes **associada a opioides (estudis classe II)** han mostrat un benefici modest.

En el **dolor posttraumàtic de nervi** s'ha assajat l'**amitriptilina** amb eficàcia (**estudis classe II**); però, la sortida de malalts per efectes adversos va ser important, i la majoria no van continuar el tractament després.

En tots els casos, s'ha de pensar que el dolor neuropàtic és un grup de símptomes neurològics per hiperexcitabilitat. Cal intentar delimitar la fisiopatologia i aplicar el tractament adequat, generalment amb **fàrmacs antièpi-lèptics**. No existeixen estudis controlats que portin del *simptoma al tractament*; però, la pràctica clínica porta a utilitzar diferents fàrmacs durant un període de prova, per tal de buscar un benefici directe. Així, l'existència de dolor lancinant, per exemple, orienta a indicar la CZP. En general, tots els símptomes que puguem relacionar amb hiperexcitabilitat axonal perifèrica (*parestèsies, disestèsies, dolor cremant, eritralgia...*) poden beneficiar-se d'antiepilèptics relacionats amb bloqueig de canals. En els casos en els quals s'intueixen fenòmens de sensibilització i d'amplificació central de les molèsties, la GPT i la PG poden ésser útils. En tot cas, una bona **història clínica i l'exploració general i neurològica** han de servir per reconèixer altres components afegits en el dolor (*nocicep-*

Taula III.

Fàrmacs d'elecció en el dolor central

Recomanació	Principi actiu	NNT	Nivell d'evidència
Primera elecció	LTG (dolor postictal)	1.8	B (estudis Classe I)
	GBP (lesió medul·lar)		B (estudis Classe II)
	PG (lesió medul·lar)		B (estudis Classe I)
	Antidepressius tricíclics (postictal)	1.7 (IC 1.2-3.1)	B (estudis Classe I)
Segona elecció	Opioides (levorfanolol)		C (estudis Classe III)
Altres	Dronabinol (esclerosi múltiple)	3.4 (IC 1.8-23.4)	A (estudis Classe I)

GBP: gabapentina; PG: pregabalina; LTG: lamotrigina; OXCZ: oxcarbamacepina; CZP: carbamacepina.

tiu, *somatoforme*) i els símptomes desagradables (*depressió, por, sensació de greuge...*) que ens orientin sobre les mesures correctes a prendre en cada pacient.

8.

Limitacions de la majoria d'assajos terapèutics controlats d'antiepilèptics en el dolor neuropàtic

- 1- Predomini absolut de la selecció de pacients amb **neuràlgia postherpètica** i amb **neuropatia diabètica dolorosa**. El resultat són extrapolats al dolor neuropàtic d'altres causes en el qual els mecanismes fisiopatològics poden ésser diferents.
- 2- Variabilitat en la metodologia. Escassos estudis comparatius de dos tractaments diferents en el mateix pacient.
- 3- Estudis predominants en dolor neuropàtic greu. Poc coneixement dels efectes en pacients amb dolor lleuger o moderat.
- 4- Poca durada del període de control. Desconeixement dels efectes a llarg termini.
- 5- S'ha estudiat sempre seleccionant pacients per malalties, mai per símptomes específics, que són la base fisiopatològica del que s'anomena **dolor neuropàtic**.

Bibliografia

ATTAL N, CRUCCU G, HAANPÄÄ M, HANSSON P, JENSEN TS, NURMIKKO T, et al; *EFNS Task Force*. *EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain*. Eur J Neurol 2006; 13(11): 1153-69

BARON R, MAYORAL V, LEIJON G, BINDER A, STEIGERWALD I, SERPELL M. *Efficacy and safety of 5% lidocaine (lignocaine) medicated plaster in comparison with pregabalin in patients with postherpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy: interim analysis from an open-label, two-stage adaptive, randomized, controlled trial*. Clin Drug Investig. 2009;29(4): 231-41

BRAININ M, BARNES M, BARON JC, et al; *Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces-revised recommendations 2004*. Eur J Neurol 2004 (11): 577-81

DWORKIN RH, O'CONNOR AB, BACKONJA M, FARRAR JT, FINNERUP NB, JENSEN TS et al. *Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations*. Pain. 2007; 132(3): 237-51.

SERRA J. *Concepto de Dolor Neuropático*. En *Tratado de Dolor Neuropático*. Serra Catafau J. (Ed). Madrid. Editorial Médica Panamericana 2007; pp17-26

TREEDERD, 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: 1630-35.

