

# Manejo farmacológico del dolor neuropático en el paciente oncológico en México

María del Rocío Guillen Nuñez<sup>1</sup>, Rodrigo Arteaga Alfaro<sup>2</sup>

## Referencias

<sup>1</sup> Médico Algólogo Intervencionista  
Clínica del dolor. Instituto Nacional de  
Cancerología.

<sup>2</sup> Residente Curso de Postgrado de  
Alta Especialidad en Algología Instituto  
Nacional de Cancerología.

## Título en inglés

Pharmacological Management Of  
Neuropathic Pain In Mexican Cancer  
Patients.

## Correspondencia

María del Rocío Guillen Nuñez

## Correo electrónico

roca8gnz@gmail.com

## Patrocina



## Resumen

### Introducción

El dolor neuropático se define como aquel dolor originado como consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta al sistema somato sensorial. La prevalencia a nivel mundial se estima entre 3.3 a 10 %; y en latinoamérica se estima alrededor del 2 % de la población total. Siendo la lumbalgia con componente neuropático la más común de las afecciones encontrándose en un 34.2 % de estos pacientes. El tratamiento se divide de acuerdo al nivel de evidencia sobre su efectividad para el manejo del dolor neuropático; como primera línea de tratamiento se encuentran los antidepresivos tricíclicos, los ligandos  $\alpha 2\delta$  como la pregabalina y gabapentina, los inhibidores de la recaptura de serotonina/noradrenalina como la duloxetina o venlafaxina.

### Objetivo

Nuestro objetivo fue identificar las tendencias de prescripción en la terapia farmacológica para el dolor neuropático en pacientes oncológicos atendidos por la Clínica del Dolor del Instituto Nacional de Cancerología en México.

### Material y métodos

El presente es un estudio retrospectivo, descriptivo, transversal; se revisó el expediente electrónico de 302 pacientes atendidos en Clínica de Dolor del Instituto Nacional de Cancerología en el periodo entre 01 de marzo de 2016 al 28 de febrero de 2021 que haya sido diagnosticado y tratado por dolor neuropático. Identificando el tratamiento farmacológico utilizado para el manejo de este.

### Resultados

El tratamiento de primera elección más utilizado, encontramos a la pregabalina en 44.7 % de los pacientes, seguido por la gabapentina en 39.1 %. La combinación más utilizada de fármacos fue de pregabalina con amitriptilina 16.5 % de los pacientes a lo largo de todo el tratamiento. En el 5.6 % de los pacientes se encontró hasta un total de 5 cambios durante todo su tratamiento farmacológico dependiendo de la evolución y respuesta farmacológica

### Conclusión

El tratamiento farmacológico de primera elección establecido en la población estudiada sigue con lo estipulado en las guías de manejo de las diferentes sociedades a nivel nacional e internacional de manejo de dolor.

#### Palabras claves

Dolor Neuropático, Pregabalina, Antidepresivos Tricíclicos

## Summary

### Introduction

Neuropathic pain is defined as the pain originated as a consequence of an injury or disease of the nervous system. Its world prevalence is estimated in 3.3 to 10 %; while in Latin America is estimated around 2 % of total population. Lumbosacral radicular pain is the most common clinical presentation, about 34.2 % of the patients. The first line treatment consisted in Tricyclic Antidepressants, Gabapentinoids, such Pregabalin and Gabapentin, and the antidepressants Duloxetine and Venlafaxine.

### Objective

Our goal was to identify prescription tendencies of pharmacological therapy for neuropathic pain in a population of cancer patients of the Pain Clinic, Instituto Nacional de Cancerología, México.

### Methods

This is a retrospective, descriptive and transversal study. The charts of 302 patients with neuropathic pain, treated in the Pain Clinic, Instituto Nacional de Cancerología, México were revised, between March first, 2016 and February 28. The pharmacological treatment in every case was recorded.

### Results

The first choice treatment most frequently utilized was Pregabalin in 44,7% of the patients, followed by Gabapentin in 39,1%. The most frequent combination of agents prescribed was Pregabalin with Amitriptyline in 16,5%. In 5.6 % of the patients, the treatment was changed up to 5 times, in relation with clinical evolution and pharmacological response.

### Conclusions

First choice pharmacological treatments utilized in the studied patient population, is consequent with the different guidelines for neuropathic pain treatment, present in different national and international pain management societies.

### Keywords

Neuropathic Pain, Pregabalin, Tricyclic Antidepressant

## Introducción

De acuerdo con lo establecido en el año 2011 en la guía de la Asociación internacional para el estudio del dolor, IASP por sus siglas en inglés, define al dolor neuropático (DN) como el dolor originado como consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta al sistema somato sensorial (1).

Puede ser clasificado de acuerdo a su localización en DN central y periférico, por su distribución en localizado o difuso, y de acuerdo a su agente etiológico en modelos de origen oncológico y una diversidad de síndromes dolorosos no oncológicos (2,3).

La prevalencia global estimada a nivel mundial se encuentra entre el rango de 3.3 a 8.2 % o 6.9 a 10 % (2), llegando a tener un impacto económico al sistema de salud de hasta 10 mil millones de dólares por año según cifras reportadas de Estados Unidos (1,4).

Se calcula que en Latinoamérica la prevalencia se encuentra en un 2% de la población total, en donde la lumbalgia con componente neuropático es la más común, al encontrarse en un 34.2 % de los pacientes con dolor neuropático, seguido de la neuropatía diabética con un 30.4 %, la neuropatía post herpética en un 8,7 % y el dolor neuropático quirúrgico en un 6.1 % (5). Estos modelos de dolor neuropático pueden observarse en la población oncológica incluso de forma más frecuente, debido a factores causantes y/o exacerbantes como el mismo proceso tumoral, así como las terapias antineoplásicas como la quimioterapia, radioterapia o el antecedente de cirugía con fines diagnósticos, terapéuticos y/o paliativos (6).

La fisiopatología implicada en el dolor neuropático va más allá de la implicada en su definición como una lesión o enfermedad del sistema somato sensorial, ya que involucra cambios a nivel celular y molecular, así como variantes dependiendo del sitio afectado.

En diferentes modelos dolor neuropático de origen periférico, se involucran a las fibras C desmielinizadas y a las fibras A $\beta$  y A $\delta$  mielinizadas, observándose mayor prevalencia en personas de edad avanzada y/o con mayor riesgo a ciertas patologías como diabetes y cáncer. En este último grupo de pacientes, los abordajes diagnósticos y/o terapéuticos pueden generar modelos de DN neuropático periférico (7,8). Por otra parte, el dolor neuropático de origen central, el cual puede asociarse a lesiones de la médula espinal (ya sea por eventos traumáticos, infecciosos o bien por lesiones tumorales primarias o metastásicas) o en el sistema supra espinal, como consecuencia de desórdenes neurológicos o bien por eventos vasculares isquémicos o hemorrágicos, generan cuadros clínicos muy floridos en los pacientes que lo aquejan.

Actualmente dentro de la población oncológica y considerando la prevalencia global de DN (ya sea como síndrome doloroso principal o como componente asociado de dolor en un paciente dado) el aborda-

je terapéutico constituye un reto para el clínico que los atiende, por lo cual es importante identificar los esquemas farmacológicos que se emplean en la población oncológica que es atendida por la Clínica del Dolor del Instituto Nacional de Cancerología en México.

El dolor neuropático representa una de las afecciones más comunes referidas por el paciente con algún tipo de diagnóstico oncológico en la consulta de la Clínica de Dolor del Instituto Nacional de Cancerología, requiriendo de mayor número de visitas a la consulta externa, así como la dispensación de diferentes grupos farmacológicos e incluso de la realización de procedimientos intervencionistas para brindar un control adecuado a los pacientes que los padecen.

En nuestro instituto no se cuenta con la información reciente fármaco-epidemiológica sobre las tendencias de prescripción en el manejo del dolor neuropático en el paciente oncológico, a pesar de brindar atención a un gran número de pacientes con este padecimiento cada día. El objetivo del presente estudio fue obtener esta información para establecer el marco de referencia con el cual podremos determinar el abordaje más frecuente junto con su respuesta terapéutica, con lo cual esperamos implementar mejoras en el manejo que actualmente se brinda, así como estandarizar el abordaje terapéutico ideal para poder otorgar a los pacientes y sus familiares los mejores resultados y con ello mejorar su calidad de vida.

## Material y métodos

Estudio retrospectivo, descriptivo, observacional, realizado en la Clínica de dolor del Instituto Nacional de Cancerología en la Ciudad de México, revisando un total de 302 expedientes electrónicos de pacientes que acudieron con el diagnóstico de Dolor Neuropático, ambos géneros, en los cuales se haya utilizado algún tipo de tratamiento farmacológico para DN, en el periodo comprendido entre el 01 de marzo de 2016 al 28 de febrero de 2021. Para el manejo y análisis de datos se utilizó el programa SPSS 21.0 (IBM) para Windows.

## Resultados

En el periodo comprendido entre el 01 de marzo de 2016 y 28 de febrero de 2021, en el Instituto Nacional de Cancerología se consultaron pacientes con diagnóstico de dolor neuropático, con una muestra de 302 pacientes, de los cuales 115 (38.8%) fueron de género masculino y 187 (61.92%) de género femenino. El rango de edad de los pacientes fue entre 21 y 98 años, los dividimos en rangos de 10 años, siendo el de 61 a 70 años más prevalente con un 33.4% del total de los pacientes. Como diagnósticos oncológicos los principales fueron cáncer de mama con 22.5%, seguido de cáncer hematológico con 18.9% y cán-

cer de piel y partes blandas con 18.2%. Evaluamos los diagnósticos algológicos de tipo Neuropático de los pacientes estudiados, de los cuales obtuvimos DN por actividad tumoral con un 18.5%, neuropatía post-quimioterapia con 11.9%, DN de tipo periférico con 10.9% y DN de origen central con un 6 %, como los principales diagnósticos algológicos. Dentro de los neuromoduladores usados como parte de esquema analgésico para dolor de tipo Neuropático, tenemos que los gabapentinoides son los más usados con un 83.8 %, los antidepresivos tricíclicos con un 10%, y anticonvulsivantes (Carbamacepina y Oxcarbamacepina) 1.6%, así como también encontramos la combinación de los grupos mencionados. Se observó al menos un cambio de tratamiento en 147 (48.7 %) de los pacientes desde el inicio del tratamiento farmacológico hasta el término del mismo, encontrando hasta en 17 (5.6 %) de los pacientes un quinto cambio. El opioide más utilizado de forma concomitante en pacientes con DN fue tramadol en un 44.4% de los pacientes y morfina en un 30.1% del tamaño de la muestra. El opioide más utilizado de forma concomitante al del tratamiento de DN fue el tramadol en con un 44.4%, seguido de morfina en un 30.1 % de los pacientes. En el 93% de los pacientes no se utilizó AINEs o Inhibidores Selectivos COX2 como adyuvante al tratamiento, solo en

**Tabla 1.**

Variable	Resultado	
Genero	Masculino 115 (38.1%)	Femenino 187 (61,9%)
Edad	De 61 a 70 años 101 (33,4%)	
Diagnóstico oncológico	Cancer de mama 68 (22,5%)	Cancer Hematológico 57 (18,9%)
Diagnóstico algológico	Dolor Neuropatico por actividad tumoral 56 ( 18.5%)	Neuropatia postquimioterapia 36 (11,9%)
Tratamiento Farmacológico Neuropatico	Pregabalina 135 (44.7%)	Gabapentina 118 (39,1%)
Opioide utilizado	Tramadol 134 (44,4%)	Morfina (30,1%)
DN4	Al inicio del tratamiento neuropatico: 4,096	Al termino del tratamiento neuropatico: 2,874
MEDD	Al inicio del tratamiento neuropatico: 30,402mg	Al termino del tratamiento neuropatico: 31,943mg

el 3.3% se usó AINE y en 3.6 % de los pacientes se usó Inhibidores Selectivos COX2. Como tratamientos adyuvantes también se usaron paracetamol en el 29.1% de los pacientes, además de esteroides (0.7) y colutorios (0.3%), sin embargo, en el 69.9% de los pacientes no se usó ninguno de los mencionados.

## Discusión

El algoritmo propuesto la IASP para el diagnóstico de DN, es actualmente el método más utilizado y aceptado, el cual diferencia entre dolor neuropático posible, probable y definitivo. Este debe ser sistematizado, incluyendo una historia clínica completa del paciente, así como la historia del síndrome doloroso, identificando si los descriptores semejan un posible modelo de DN; además, la exploración física es mandatoria incluyendo la evaluación de la sensibilidad, propiocepción, fuerza muscular y reflejos osteotendinosos, para poder identificar posibles déficits sensoriales o motores. Aunado a esto, el empleo de herramientas validadas para DN son de gran utilidad para un diagnóstico clínico definitivo de DN.

De tal forma, se considera DN posible cuando mediante una correcta anamnesis se corrobora historia clínica sugestiva de alguna lesión o enfermedad del sistema somato sensorial relevante, así como una distribución de neuroanatomía del dolor concordante con la misma. Si además mediante un examen neurológico se demuestra algún signo sensorial negativo o positivo en la zona de supuesto daño nervioso, se considerará al dolor neuropático como probable. Y para poder considerarse como definitivo se tendrá que realizar confirmación mediante pruebas neurofisiológicas o a través de estudios de imagen (1,5,9), sin embargo, el tratamiento se considera necesario al corroborar un dolor neuropático probable.

Existen diversos cuestionarios y escalas para evaluar y corroborar el diagnóstico, basados en la descripción verbal del dolor, así como de examinación física; entre las que destacan: LANSS (The Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs, por sus siglas en inglés) el cual consta de 5 incisos para la descripción de síntomas y 2 incisos para la examinación clínica, con un valor otorgado a cada elemento, si se obtiene un valor superior a 12 de un total de 24, es sugerente de dolor neuropático, con una sensibilidad de 82 % y una especificidad del 91 % (1,9).

DN4 (Douleur neuropathique en 4 questions por sus siglas en francés) es una escala ampliamente utilizada ya que ha sido traducida y validada al español. Esta consta de 10 elementos, de los cuales 7 son referentes a los síntomas expresados por el paciente y 3 con la examinación clínica. Se considera dolor neuropático probable cuando el paciente cumple con 4 o más de los 10 elementos aquí expresados (1,9).

PAIN DETECT es un cuestionario que el paciente puede contestar

basado en las características del dolor, así como de la temporalidad o la irradiación de este, éste consta de 9 elementos, dentro de los cuales debe de seleccionar el grado de intensidad, duración o presencia con la que el mismo paciente percibe sus síntomas (1,9).

Todas y cada una de estas escalas son de gran utilidad como parte de la evaluación inicial y para dar seguimiento al paciente y valorar el grado de mejoría en caso de que se haya instaurado un tratamiento, el cual puede variar dependiendo la etiología, estado físico del paciente y sus comorbilidades.

El grupo de interés especial en dolor neuropático de la asociación internacional para el estudio del dolor (NeuPSIG por sus siglas en inglés) así como la Sociedad Canadiense del dolor, recomiendan el uso de diversos fármacos divididos en grupos de acuerdo al nivel de evidencia sobre su efectividad para el manejo del dolor neuropático; como primera línea de tratamiento se encuentran los antidepresivos tricíclicos, los ligandos  $\alpha 2\delta$  como la pregabalina y gabapentina, los inhibidores de la recaptura de serotonina/noradrenalina como la duloxetina o venlafaxina. Los pacientes deben de evaluarse entre dos y cuatro semanas después de iniciado el tratamiento para determinar la respuesta; si esta es deficiente se puede hacer uso de los fármacos de la segunda línea de tratamiento, ya sea como monoterapia o combinados con los diferentes fármacos de la primera línea (1,9,10-13).

Entre los fármacos de la segunda línea de tratamiento se encuentra el tramadol, por su efecto sobre la recaptura de serotonina y noradrenalina. En caso de no obtener mejoría de la sintomatología se puede hacer uso de los analgésicos de la tercera línea de tratamiento, como son, tapentadol, oxicodona, metadona y buprenorfina (1,9,10-13).

En 2018 Chincholkar publicó un artículo de revisión en la revista *British Journal of Anaesthesia*, en el cual describía el mecanismo analgésico de los gabapentinoides y sus efectos en modelos de dolor experimental (14).

De igual manera en el año 2019 Moore y Gaines en un meta análisis donde incluyeron 37 estudios con 5914 pacientes con neuralgia post herpética y neuropatía diabética con gabapentina como único tratamiento concluyeron que ésta, en una dosis al día en 1800 a 3600 mg proveía de buenos niveles de alivio de dolor, así como efectos benéficos los cuales incluían menor grado de interferencia en el sueño, menor fatiga y una disminución de síntomas depresivos (11).

Aiyer y colaboradores en el año 2016, publicaron una revisión sistemática en la que incluían 13 estudios en los que comparaban a la venlafaxina contra placebo para el tratamiento del dolor neuropático, encontrando en todos los casos, una reducción clínica significativa de dolor con el uso de venlafaxina, con dosis máxima de 150 mg al día, siendo esta bien tolerada (15).

En una revisión sistemática y meta-análisis publicado por Finnerup



y colaboradores en el año 2015 en la revista *The Lancet Neurology*; reportaron en un total de 229 estudios seleccionados los NNT (número necesario a tratar para el alivio del dolor del 50%) como medida primaria, obteniendo NNT de 3.6 para antidepresivos tricíclicos, 6.4 para inhibidores de recaptura de serotonina y noradrenalina, 7.7 para pregabalina, 7.2 para gabapentina, 4.7 para tramadol, 4.3 para opioides fuertes, 10.6 para capsaicina al 8% y 1.9 para toxina botulínica A (16).

Del mismo modo en las guías como la canadiense 2017 (13), como segunda línea de tratamiento están los opioides como tramadol, encontrando así mismo el uso del tramadol en un 44.4% de los pacientes al inicio del tratamiento de dolor neuropático. De igual manera la Federación Europea de Sociedades Neurológicas (17), sugiere como la combinación farmacológica entre gabapentinoides y tramadol con mayor nivel de evidencia comparadas con cada fármaco por separado en neuropatía diabética y neuralgia postherpética.

En el presente reporte, se revisaron 302 expedientes de pacientes con dolor neuropático, encontrando una prevalencia de 61.92% para mujeres y de 38.08% para hombres, diferente a lo reportado por Velásquez en 2005 de 52 % para mujeres y 48 % para hombres. Y una edad de prevalencia mayor entre los 61 a 70 años de edad con un 33.4 %.

El diagnóstico oncológico con incidencia más alta fue el cáncer de mama con el 22.5 % de los pacientes. De la misma manera analizamos el origen del dolor neuropático, siendo más prevalente el originado por actividad tumoral con 18.5 %, a diferencia de lo expuesto por Edwards en el año 2019 (18), el cual subdivide la prevalencia del dolor neuropático causado por enfermedad oncológica (66%), causado por el tratamiento oncológico (20%) y del originado por enfermedades concomitantes (10-15%). Únicamente encontramos que el relacionado con el tratamiento oncológico (neuropatía post-quimioterapia) fue en un 12.6 % y por enfermedad concomitantes en un 3.7 % de los pacientes.

El tratamiento de primera elección más utilizado, encontramos a la pregabalina en 44.7 % de los pacientes, seguido por la gabapentina en 39.1 %, siguiendo las guías de tratamiento del dolor, como la pauta por la sociedad Canadiense de dolor en el año 2017, al igual que la Federación Europea de Sociedades Neurológicas en el año 2010, los cuales sugieren el uso de gabapentinoides y antidepresivos tricíclicos como fármacos de primera línea, sin embargo los antidepresivos tricíclicos solo fueron usados como primera línea en el 8.3% de los pacientes.

La combinación más utilizada de fármacos fue de pregabalina con amitriptilina 16.5 % de los pacientes a lo largo de todo el tratamiento, siguiendo el algoritmo de Daniel Bates et al (19), el cual nos muestra que podemos realizar combinaciones de los fármacos.

En el 5.6 % de los pacientes se encontró hasta un total de 5 cambios

durante todo su tratamiento farmacológico dependiendo de la evolución y respuesta farmacológica.

Es posible concluir, por lo tanto, que a nuestros pacientes se les aplicaron las guías disponibles para el tratamiento del dolor neuropático.

## Referencias bibliográficas

1. Haanpää, M., Attal, N., Backonja, M., Baron, R., Bennett, M., Bouhassira, D., Cruccu, G., Hansson, P., Haythornthwaite, J. A., Iannetti, G. D., Jensen, T. S., Kauppila, T., Nurmikko, T. J., Rice, A. S. C., Rowbotham, M., Serra, J., Sommer, C., Smith, B. H., & Treede, R.-D. (2011). NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain*, 152(1), 14–27.
2. St John Smith, E. (2018). Advances in understanding nociception and neuropathic pain. *Journal of Neurology*, 265(2), 231–238.
3. Mick, G., Baron, R., Finnerup, N. B., Hans, G., Kern, K.-U., Brett, B., & Dworkin, R. H. (2012). What is localized neuropathic pain? A first proposal to characterize and define a widely used term. *Pain Management*, 2(1), 71–77.
4. Ruiz-Negrón, N., Menon, J., King, J. B., Ma, J., & Bellows, B. K. (2019). Cost-effectiveness of treatment options for neuropathic pain: A systematic review. *Pharmacoeconomics*, 37(5), 669–688.
5. Lara-Solares, A., Mayoral-Rojas, V., Guíllén-Núñez, M. D. R., Villafaña-Tello, J. de J. S., Cantú-Brito, C., Genis-Rondero, M. Á., Nader-Kawachi, J. A., Tito-Hernández, H., Salado-Ávila, M. M., Paz-Lozano, J. A. D. la, Hernández-Ortiz, A., Flores-Cantisani, J. A., Leyva-Rendón, A., & Hernández-Santos, J. R. (2019). Consenso multidisciplinario de diagnóstico y tratamiento del dolor neuropático periférico y localizado en México. *Gaceta Medica de Mexico*, 155(4), 428–435.
6. Davis, M. P. (2018). Cancer-related neuropathic pain: Review and selective topics. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 32(5), 417–431.
7. Colloca, L., Ludman, T., Bouhassira, D., Baron, R., Dickenson, A. H., Yarnitsky, D., Freeman, R., Truini, A., Attal, N., Finnerup, N. B., Eccleston, C., Kalso, E., Bennett, D. L., Dworkin, R. H., & Raja, S. N. (2017). Neuropathic pain. *Nature Reviews. Disease Primers*, 3(1), 17002.
8. St John Smith, E. (2018). Advances in understanding nociception and neuropathic pain. *Journal of Neurology*, 265(2), 231–238.
9. Finnerup, N. B., Haroutounian, S., Kamerman, P., Baron, R., Bennett, D. L. H., Bouhassira, D., Cruccu, G., Freeman, R., Hansson, P., Nurmikko, T., Raja, S. N., Rice, A. S. C., Serra, J., Smith, B. H., Treede, R.-D., & Jensen, T. S. (2016). Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice: An updated grading system for research and clinical practice. *Pain*, 157(8), 1599–1606.
10. Rincón Carvajal, A. M., Olaya Osorio, C. A., Martínez Rojas, S., & Ibatá Bernal, L. (2018). Recomendaciones basadas en evidencia para el manejo del dolor neuropático en Atención Primaria en Salud (Revisión de la literatura). *Revista de la Sociedad Española del Dolor*. <https://doi.org/10.20986/reesd.2018.3673/2018>
11. Moore, J., & Gaines, C. (2019). Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. *British Journal of Community Nursing*, 24(12), 608–609.
12. Attal, N. (2019). Pharmacological treatments of neuropathic pain: The latest recommendations. *Revue Neurologique*, 175(1–2), 46–50.
13. Mu A, Weinberg E, Moulin DE, Clarke H. Pharmacologic management of chronic neuropathic pain: Review of the Canadian Pain Society consensus statement. *Can Fam Physician*. 2017 Nov;63(11):844-852. PMID: 29138154; PMCID: PMC5685445.
14. Chincholkar, M. (2018). Analgesic mechanisms of gabapentinoids and effects in experimental pain models: a narrative review. *British Journal of Anaesthesia*, 120(6), 1315–1334.
15. Aiyer, R., Barkin, R. L., & Bhatia, A. (2016). Treatment of neuropathic pain with venlafaxine: A systematic review. *Pain Medicine (Malden, Mass.)*, nw261.
16. Finnerup, N. B., Attal, N., Haroutounian, S., McNicol, E., Baron, R., Dworkin, R. H., Gilron, I., Haanpää, M., Hansson, P., Jensen, T. S., Kamerman, P. R., Lund, K., Moore, A., Raja, S. N., Rice, A. S. C., Rowbotham, M., Sena, E., Siddall, P., Smith, B. H., & Wallace, M. (2015). Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurology*, 14(2), 162–173.
17. Attal, N., Cruccu, G., Baron, R., Haanpää, M., Hansson, P., Jensen, T. S., & Nurmikko, T. (2010). EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *European journal of neurology*, 17(9), 1113–e88. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.02999.x>
18. Edwards, H. L., Mulvey, M. R., & Bennett, M. I. (2019). Cancer-Related Neuropathic Pain. *Cancers*, 11(3), 373. <https://doi.org/10.3390/cancers11030373>
19. Bates, D., Schultheis, B. C., Hanes, M. C., Jolly, S. M., Chakravarthy, K. V., Deer, T. R., Levy, R. M., & Hunter, C. W. (2019). A Comprehensive Algorithm for Management of Neuropathic Pain. *Pain medicine (Malden, Mass.)*, 20(Suppl 1), S2–S12. <https://doi.org/10.1093/pm/pnz075>