

<https://doi.org/10.24245/mim.v38iS2.8270>

## Conceptos actuales para el tratamiento del dolor basado en la fisiopatología

Alberto José Mimenza-Alvarado,<sup>1</sup> Manuel Duarte-Vega,<sup>3</sup> Sara Gloria Aguilar-Navarro<sup>2</sup>

### Resumen

La nueva taxonomía del dolor propuesta por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP, por sus siglas en inglés) incorporó el concepto de dolor nociplástico, además del neuropático y nociceptivo. Es fundamental identificar las características clínicas y fisiopatológicas de cada uno de estos tipos de dolor, para seleccionar e iniciar el tratamiento correcto. Aunque no reconocido por la IASP, existe un tipo de dolor que es el resultado de la combinación de alguno de los tres tipos mencionados. Este dolor, mixto, comparte un espectro de manifestaciones clínicas de por lo menos dos tipos de dolor. A pesar de que clásicamente el dolor de espalda baja o el relacionado con osteoartritis se han considerado nociceptivo, comparten un espectro fisiopatológico y clínico combinado (nociceptivo y neuropático) que hoy se consideran dolor mixto y que, por tanto, requieren la combinación de fármacos que actúen en distintos niveles del proceso fisiopatológico. Por otra parte, sin lugar a dudas, el dolor neuropático tiene su máxima representación en la neuropatía diabética dolorosa. El objetivo de este artículo es analizar las características fisiopatológicas de los tipos de dolor, algunas de las causas más comunes, así como proporcionar una propuesta de algoritmo de tratamiento, basado en la fisiopatología e incorporando nuevas alternativas de tratamiento combinado contra las formas mixtas de dolor.

**PALABRAS CLAVE:** Dolor; dolor nociceptivo; dolor neuropático; dolor de espalda baja; osteoartritis; neuropatía diabética.

### Abstract

The new taxonomy of pain proposed by the International Association for the Study of Pain (IASP) incorporated the concept of nociplastic pain, in addition to neuropathic and nociceptive pain. It is essential to identify the clinical and pathophysiological characteristics of each type of pain, in order to select and initiate the correct treatment. Although not recognized by the IASP, there is a type of pain, which is the result of the combination of some of the three types mentioned. This mixed pain shares a spectrum of clinical manifestations of at least two types of pain. Although low back pain or pain related to osteoarthritis have traditionally been considered nociceptive, they share a combined pathophysiological and clinical spectrum (nociceptive and neuropathic) that today are considered mixed pain, and therefore require the combination of drugs that act at different levels of the pathophysiological process. On the other hand, without a doubt, neuropathic pain has its maximum representation in painful diabetic neuropathy. The objective of this article is to analyze the pathophysiological characteristics of the types of pain, some of the most common causes, as well as a proposal for a treatment algorithm, based on the pathophysiology and incorporating new combined treatment alternatives of mixed forms of pain.

**KEYWORDS:** Pain; Nociceptive pain; Neuropathic pain; Low back pain; Osteoarthritis; Diabetic neuropathy.

<sup>1</sup> Neurología, Neurofisiología.

<sup>2</sup> Geriátría, Medicina Interna. Programa de Geriátría Neurológica, Servicio de Geriátría, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México.

<sup>3</sup> Medicina Interna, División de Medicina Interna, Hospital Civil Juan I Menchaca, Guadalajara, Jalisco, México.

**Recibido:** 10 de octubre 2022

**Aceptado:** 28 de octubre 2022

### Correspondencia

Alberto José Mimenza Alvarado  
a.mimenza@hotmail.com

**Este artículo debe citarse como:** Mimenza-Alvarado AJ, Duarte-Vega M, Aguilar-Navarro SG. Conceptos actuales para el tratamiento del dolor basado en la fisiopatología. Med Int Méx 2022; 38 (Supl. 2): S1-S10.

## ANTECEDENTES

El dolor, de acuerdo con la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP), se define como “una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con, o similar a la asociada con, daño tisular real o potencial”.<sup>1</sup>

Desde el punto de vista cronológico, el dolor puede clasificarse en agudo y crónico. El primero permite identificar un estímulo potencialmente dañino o situaciones peligrosas, lo que permite prevenir el contacto con esos estímulos y proteger al tejido dañado mientras éste se recupera. Sin embargo, en la forma crónica, tiene un efecto negativo, que repercute en la persona que lo padece y en la sociedad.<sup>2</sup>

El dolor representa la causa más común por la que las personas buscan atención médica, las tres causas más frecuentes son: la osteoartritis (OAD), dolor de espalda baja (DEB) y cefaleas.<sup>2</sup> La prevalencia del dolor crónico varía entre un 11 y un 40%. Un estudio en Reino Unido reportó una prevalencia del 43.5%, de moderado a severo entre 10 y 14%.<sup>3</sup>

## DOLOR CRÓNICO

Es aquél que afecta una o más regiones anatómicas, que persiste o recurre por más de tres meses, asociado con estrés emocional significativo o discapacidad funcional y que no puede relacionarse con alguna otra condición dolorosa crónica.<sup>4</sup> Es conveniente considerar que, independientemente de la cronología del mismo, debe establecerse su intensidad, es decir, si es leve (menos de 4 puntos en la escala visual análoga, EVA), moderado (de 4 a 7 puntos) y severo (más de 7 puntos).<sup>5</sup>

Se clasifica en nociceptivo, neuropático y nociplástico. A continuación, se define cada uno de estos conceptos.<sup>4</sup>

*Nociceptivo:* Es el resultado de la actividad en vías neurales (daño a tejido no neural), secundario a un estímulo real o un estímulo que potencialmente podría dañar al tejido. Es la forma más común de dolor crónico (dolor óseo, por ejemplo, artritis).<sup>2</sup>

*Neuropático:* Dolor causado por daño o enfermedad que afecta al sistema somatosensorial.<sup>1</sup>

*Nociplástico:* Dolor que surge del procesamiento anormal de las señales dolorosas, sin ninguna evidencia clara de daño a tejido o con enfermedad leve que afecta al sistema somatosensorial.<sup>1</sup>

Algunas condiciones que producen dolor, especialmente el cáncer y las lesiones espinales, tienen un fenotipo de dolor combinado o mixto (no caen netamente en una categoría).<sup>6</sup> Sin embargo, aunque este concepto aún no es reconocido en la taxonomía del dolor por parte de la IASP,<sup>7</sup> algunos investigadores y clínicos lo reconocen como: “una superposición compleja de los diferentes tipos de dolor conocidos (nociceptivo, neuropático, nociplástico) en cualquier combinación, que actúan simultánea o concurrentemente para causar dolor en la misma zona del cuerpo. El dolor mixto puede ser agudo o crónico.”<sup>7</sup>

## Fisiopatología

El proceso fisiopatológico del dolor crónico tiene un mecanismo de sensibilización periférica y central. El modelo mejor estudiado de dolor crónico es el neuropático, que consta de varios mecanismos: actividad ectópica, sensibilización periférica y central, deterioro en la modulación inhibitoria y activación de la microglía.

Si bien, con frecuencia el proceso de sensibilización periférica puede no detectarse o, si lo es, no siempre explica la severidad reportada por el paciente, la discapacidad o los síntomas

asociados. La sensibilización central, definida como la amplificación de la señalización neural dentro del sistema nervioso central (SNC), es la causa de manifestaciones clínicas, como por ejemplo la alodinia, hiperalgesia, incremento en la sumación temporal e hiperalgesia secundaria.<sup>8</sup> Los mecanismos propuestos para esta sensibilización central incluyen cambios fenotípicos en las fibras A-beta, que posteriormente expresan concentraciones elevadas de neuropéptidos, como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina y la sustancia P, así como también aumento en la actividad de aminoácidos excitatorios (vía receptor N- metil-D aspartato).<sup>2</sup>

### Etiología

El **Cuadro 1** muestra las principales causas de dolor nociplástico. Los **Cuadros 2 y 3** muestran las causas del tipo neuropático y nociceptivo.

### Tratamiento

De forma general, se considera que, para el tratamiento del dolor nociceptivo, la administración de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y opioides menores representa la primera línea de tratamiento.

Es conveniente mencionar que, de forma independiente, este dolor tendrá siempre una etapa aguda, por lo que aún en la forma neuropática existirá un periodo agudo, que en ocasiones suele ser difícil de definir por parte del paciente.

A continuación, describiremos las opciones disponibles en México para tratar cada una de las formas de dolor.

## NEUROPÁTICO

### Neuropatía diabética dolorosa (NDD)

Con base en la guía de la Academia Americana de Neurología (AAN, por sus siglas en inglés), esencialmente se recomiendan cuatro grupos de fármacos para administración por vía oral o tópica: gabapentinoides, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la recaptura de serotonina o noradrenalina, además de los bloqueadores de los canales de sodio. El **Cuadro 4** muestra los fármacos recomendados por la AAN.

Un aspecto relevante de la guía es que, como consecuencia de la eficacia similar entre los cuatro grupos de fármacos (las estimaciones del tamaño del efecto y los intervalos de confianza son comparables para los cuatro grupos), los clínicos deberían considerar otros factores además de la eficacia, como el potencial de eventos adversos, comorbilidades del paciente, costo e, incluso, las preferencias del paciente.<sup>9</sup>

La terapia combinada puede ser una alternativa de acuerdo con la recomendación de la AAN.<sup>9</sup> Un principio básico de la terapia combinada es prescribir fármacos con mecanismo de acción y perfil de eventos adversos diferentes. La combinación de gabapentina más vitaminas del complejo B (B<sub>1</sub> y B<sub>12</sub>) ha demostrado eficacia en

**Cuadro 1.** Causas de dolor nociplástico

Causas	Alteración
Fibromialgia	Sensibilización periférica y central
Síndrome de intestino irritable	Disminución de la inhibición descendente
Cistitis	Activación glial (activación inmunitaria)
Síndrome doloroso regional complejo tipo 1	
Disfunción temporomandibular	

**Cuadro 2.** Dolor neuropático

Causa	Alteración
<p><b>Central</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Daño medular</li> <li>Infarto cerebral</li> <li>Enfermedad de Parkinson</li> <li>Autoinmunitaria (esclerosis múltiple)</li> <li>Inflamatoria (mielitis transversa)</li> </ul> <p><b>Periférica</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Infecciones (VIH, herpes zoster o neuralgia postherpética)</li> <li>Compresión (síndrome del túnel del carpo)</li> <li>Trauma (síndrome doloroso regional complejo tipo 2)</li> <li>Metabólico (amiloidosis, deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>, B<sub>6</sub>)</li> <li>Isquémico (enfermedad vascular periférica, diabetes)</li> <li>Tóxica (inducida por quimioterapia)</li> <li>Autoinmunitaria (síndrome de Guillain-Barré)</li> <li>Genética (neuropatía hereditaria)</li> </ul>	<p>Caracterizado por:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li><i>Actividad ectópica:</i> posterior al daño en el nervio, la hiperexcitabilidad lleva a potenciales de acción ectópicos en neuronas aferentes primarias y algunas veces a sus proyecciones centrales. Además, cambios en canales de sodio operados por voltaje (Na<sub>v1.3</sub>, Na<sub>v1.6</sub>, Na<sub>v1.9</sub>) y de potasio (KCNQ K<sub>v7</sub>), entre otros</li> <li><i>Sensibilización periférica:</i> hiperexcitabilidad y reducción en el umbral de activación de neuronas aferentes primarias</li> <li><i>Sensibilización central:</i> cambios fenotípicos en las fibras A-beta, las cuales posteriormente expresan concentraciones elevadas de neuropéptidos como gen relacionado con el gen de la calcitonina y sustancia P, así como también aumento en la actividad de aminoácidos excitatorios (vía receptor N-metil-D aspartato)</li> <li><i>Deterioro en la modulación inhibitoria:</i> apoptosis de interneuronas espinales inhibitorias GABAérgicas.</li> <li><i>Activación microglial:</i> fosforilación de proteínas cinasas activadas por mitógeno, sobreexpresión de receptores de quimiocinas y descarga de citocinas y factores de crecimiento</li> </ol>

**Cuadro 3.** Dolor nociceptivo

Causa	Alteración
<p><b>Somática</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ósea (fractura, metástasis)</li> <li>Músculo (disonía, espasmo muscular)</li> <li>Articular (osteoartritis degenerativa)</li> <li>Piel (dolor posoperatorio, quemadura)</li> </ul> <p><b>Visceral</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Daño a la mucosa (úlceras)</li> <li>Distensión capsular u obstrucción (litiasis vesicular, renal)</li> <li>Isquemia (angina, isquemia mesentérica)</li> <li>Daño al tejido (cáncer, cirrosis)</li> </ul>	<p>Resultado de actividad en vías neurales (daño a tejido no neural), secundario a un estímulo real o un estímulo que potencialmente podría dañar al tejido</p>

la reducción de la intensidad del dolor neuropático. Un estudio que comparó la eficacia de gabapentina más B<sub>1</sub>/B<sub>12</sub> versus pregabalina en pacientes con NDD moderada a severa demostró que ambos fármacos redujeron la intensidad del dolor, pero con dosis de 1800 mg de gabapentina/B<sub>1</sub>/B<sub>12</sub> en comparación con la dosis máxima de pregabalina se redujo, además, la aparición de vértigo y mareo.<sup>10</sup>

## NOCICEPTIVO

### Osteoartritis degenerativa (OAD)

Representa la causa más frecuente de dolor nociceptivo. La recomendación del Colegio Americano de Reumatología (2019) se basa en la administración de acetaminofén para casos de dolor leve a moderado, AINE tóxico, este-

**Cuadro 4.** Fármacos para el tratamiento de la NDD, dosis y duración de éste

Clase de medicación	Medicación	Dosis (mg/día)	Duración, semanas
IRSN	Duloxetina	40-60	12
IRSN	Venlafaxina	150-225	6
IRSN	Desvenlafaxina	200	13
Gabapentinoídes	Gabapentina	900-3600	4-8
Gabapentinoídes	Pregabalina	300-600	5-12
Gabapentinoídes	Mirogabalina	15-30	5
Antagonista del canal de sodio	Oxcarbazepina	1400-1800	16
Antagonista del canal de sodio	Lamotrigina	200-400	6
Antagonista del canal de sodio	Lacosamida	400	12
Bloqueador del canal de sodio	Ácido valproico	1000-1200 o 20 mg/kg/d	4-12
ATC	Amitriptilina	75-150	6
Capsaicina	Capsaicina	8% durante 30 min/aplicación o 0.075% 4 veces al día	12

IRSN: inhibidor de la recaptación de serotonina-norepinefrina; ATC: antidepresivo tricíclico.

roides intraarticulares, tramadol y duloxetina según la zona articular afectada (mano, rodilla o cadera).<sup>11</sup> El **Cuadro 5** muestra los fármacos recomendados para tratar esta enfermedad.

En casos de dolor agudo (inicio súbito y de corta duración, habitualmente menos de tres meses) y de intensidad leve a moderada, es posible la administración de diclofenaco (50 mg) más

**Cuadro 5.** Fármacos recomendados para el tratamiento de la osteoartritis degenerativa

Fármacos	Vía de administración
AINE	Oral
AINE	Tópica
Esteroides	Intraarticular
Acetaminofén	Oral
Tramadol	Oral
Duloxetina	Oral
Capsaicina	Tópica

La mayor parte de las opciones son para tratar osteoartritis degenerativa en manos y pies (la opción tópica no se recomienda para tratar osteoartritis degenerativa de cadera).

complejo B (B<sub>1</sub> 50 mg, B<sub>6</sub> 50 mg y B<sub>12</sub> 0.25 mg) por vía oral durante cinco a siete días.

La administración de esteroides (dexametasona) en el tratamiento de las enfermedades dolorosas inflamatorias puede ofrecer un beneficio en la reducción de la intensidad del dolor, esto asociado con su efecto antiinflamatorio. La combinación de dexametasona 4 mg, B<sub>1</sub> 100 mg, B<sub>6</sub> 100 mg y 5000 mg de B<sub>12</sub> intramuscular y por un ciclo de tres días puede ayudar a disminuir la intensidad del dolor. Los efectos antiinflamatorios de la combinación se han demostrado en pacientes con problemas odontológicos.<sup>12</sup> Por otra parte, se demostró que en pacientes que fueron sometidos a artroplastia total de rodilla dos dosis de dexametasona disminuyeron el consumo de opioides en el posoperatorio, en comparación con aquellos que no la recibieron. El efecto analgésico de los glucocorticoides es a través de su acción antiinflamatoria, que incluye la supresión de citocinas proinflamatorias e inducción de antiinflamatorias, disminución de la síntesis de prostaglandinas, además de un posible efecto en

la disminución en el umbral de excitabilidad de las células nerviosas.<sup>13,14</sup>

El potencial de riesgo de sangrado, hipertensión y nefropatía asociado con la administración de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) es alto. El riesgo relativo (RR) relacionado con sangrado de tubo digestivo es de 2.7 (ibuprofeno) hasta 5.6 (naproxeno).<sup>15</sup>

La importancia de considerar los eventos adversos justifica la prescripción de presentaciones que combinan un AINE con un medicamento coadyuvante, por ejemplo, las vitaminas del complejo B. En el caso del dolor nociceptivo agudo y de intensidad leve a moderada, es posible la administración de diclofenaco (50 mg) más B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub> por vía oral durante tres días. Además, con base en su efecto antiinflamatorio, podría valorarse la administración de dexametasona (4 mg) más complejo B durante uno a tres días. En caso del dolor moderado a severo, es posible administrar diclofenaco (75 mg) más B<sub>1</sub> y B<sub>6</sub> por vía intramuscular durante tres días y posteriormente continuar, según la respuesta, un nuevo ciclo de tratamiento.<sup>13,14,16</sup>

Otra opción de tratamiento es la administración de diclofenaco (100 mg) en su forma retardada más complejo B por vía oral durante 5 a 10 días.

Un estudio reciente, que incluyó 130 pacientes con OAD, demostró reducción en la intensidad del dolor con la administración de diclofenaco (75 mg) y complejo B al día, durante 8 semanas. Es importante mencionar la ausencia de efectos adversos severos posterior a las 8 semanas del estudio.<sup>16</sup>

### Dolor de espalda baja

Es causa frecuente de dolor nociceptivo, aunque con frecuencia se considera dolor de tipo mixto.

Las recomendaciones de tratamiento farmacológico contra el dolor de espalda baja incluyen acetaminofén, AINE o relajantes musculares como primera línea de tratamiento; tramadol o duloxetina como segunda línea y como última línea a los opioides mayores. El **Cuadro 6** muestra los fármacos recomendados por la *North American Spine Society*.<sup>17,18</sup>

A pesar de que la recomendación para tratar este dolor considera la administración de acetaminofén,<sup>18</sup> es posible la administración de diclofenaco (50 mg) más B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub> por vía oral durante 10 días (en caso de dolor nociceptivo agudo y de intensidad leve a moderada). Además, con base en su efecto antiinflamatorio, podría valorarse la administración de dexametasona (4 mg) más complejo B durante uno a tres días. En caso de dolor moderado a severo, es posible la administración de diclofenaco (100 mg) más B<sub>1</sub> y B<sub>6</sub> por vía intramuscular durante tres días y posteriormente continuar, según la respuesta, un nuevo ciclo de tratamiento.<sup>13,14,16</sup>

## NOCIPLÁSTICO

### Fibromialgia

Síndrome caracterizado por dolor músculo-esquelético diseminado, frecuentemente acompañado por otros síntomas, como fatiga, trastorno intestinal y alteraciones en el sueño y estado de ánimo. Se calcula que entre el 2 y el 8% de la población mundial está afectada por fibromialgia. Característicamente se acompaña de sensibilización central (alteraciones en la percepción, transmisión y procesamiento de estímulos aferentes nociceptivos), con la prevalente manifestación de dolor a nivel del sistema locomotor.

El tratamiento farmacológico incluye la administración de antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la recaptura de serotonina (IRSS), inhibidores

**Cuadro 6.** Fármacos recomendados para el tratamiento del dolor de espalda baja

Acetaminofén	No se recomienda	No se recomienda
Antiinflamatorios no esteroides	Opción de tratamiento de segunda línea o complementario	Opción de tratamiento de segunda línea o complementario
Relajantes del músculo esquelético	Administración limitada en pacientes seleccionados	Evidencia insuficiente
Inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina	Evidencia insuficiente	Opción de tratamiento de segunda línea o complementario
Medicamentos anticonvulsivos	Evidencia insuficiente	Papel incierto
Opioides	Administración limitada en pacientes seleccionados, prescribir con precaución	Administración limitada en pacientes seleccionados, prescribir con precaución

duales (duloxetina), neuromoduladores (pregabalina y gabapentina), tramadol y milnacipran. Todos ellos con efectos cuestionables, por lo que es recomendable, como en todas las formas de dolor, el abordaje multidisciplinario (fisioterapia, apoyo psicológico-psiquiátrico).<sup>19</sup>

## MIXTO

Aunque en la taxonomía del dolor avalada por la IASP aún no figura este concepto, es una realidad que varias enfermedades se relacionan con una combinación de dolor (neuropático más nociceptivo). Es claro que existen afecciones en las que los pacientes cursan con síntomas y signos superpuestos, o quienes no tienen signos o síntomas de un daño al tejido real o potencial, sin evidencia de lesión o enfermedad del sistema somatosensorial.<sup>7</sup>

Por ejemplo, el dolor oncológico, dolor de espalda baja, posquirúrgico, OAD, entre otros, comparten el espectro de dos formas de dolor.

Los estudios que evalúan la prevalencia de dolor mixto en dolor de espalda baja crónico demuestran que entre del 20 al 55% de los pacientes con esta enfermedad tuvieron un 90% de probabilidad de tener un componente neuropático.<sup>20</sup> En cuanto a la OAD, los estudios demuestran que entre un 23 y 34% refirieron componentes de dolor neuropático.<sup>21,22</sup>

La **Figura 1** muestra cada una de las causas de dolor, de acuerdo con la IASP, y la sobreposición posible entre estas diversas causas.

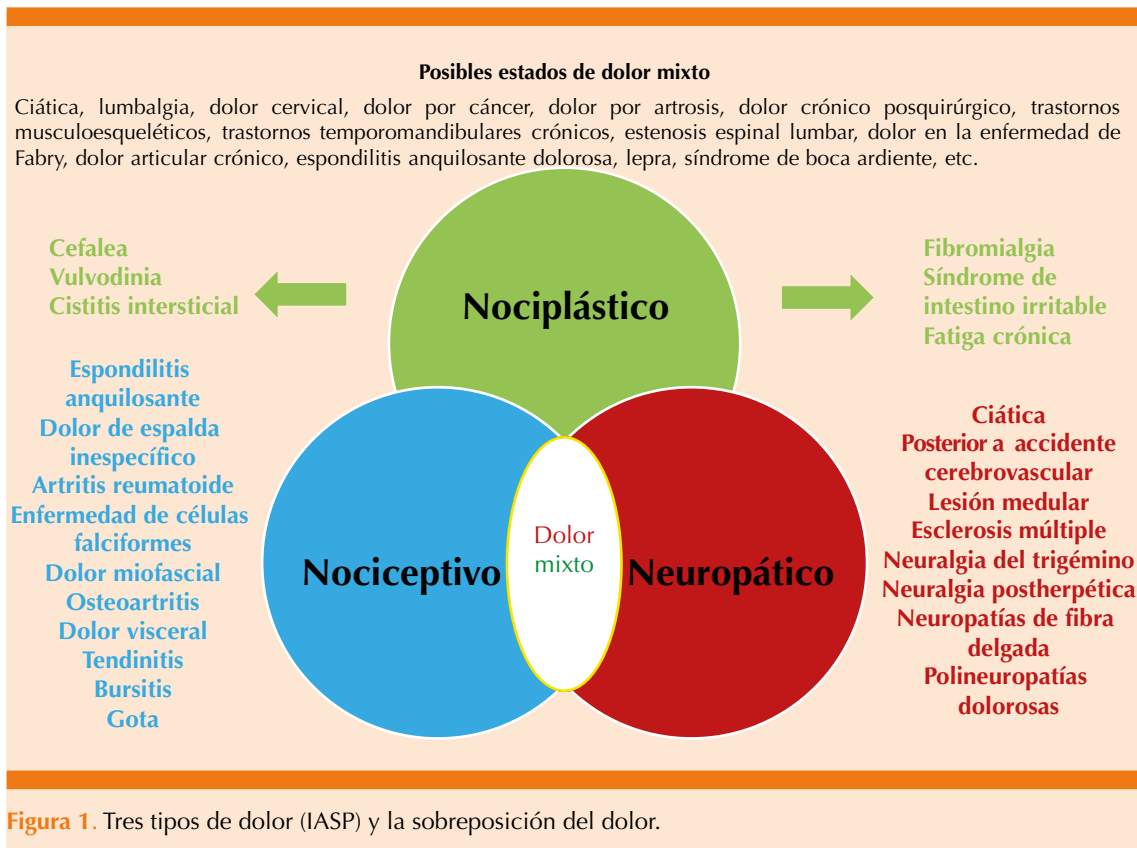
La **Figura 2** muestra un algoritmo sugerido para el tratamiento del dolor de acuerdo con su cronología y clasificación taxonómica.

## CONCLUSIONES

El tratamiento correcto del dolor debe incluir: la realización de una historia clínica amplia para llegar al diagnóstico adecuado, ya que esto permite identificar la causa. Posterior a ello, y una vez identificada la intensidad y la duración, deberá seleccionarse el tratamiento farmacológico.

En el caso del dolor, la combinación de fármacos permite optimizar la dosis de un AINE o neuromodulador, lo que podría representar una alternativa segura y eficaz, por ejemplo, diclofenaco o gabapentina más vitaminas del complejo B.

Solo comprendiendo la necesidad y posibilidad de la combinación de fármacos para el tratamiento del dolor será posible, en los casos de falla de la monoterapia, intentar lograr la disminución en la intensidad del dolor, lo que, sin duda, tiene un enorme beneficio en la calidad de



vida de las personas afectadas y sus familias. Es importante resaltar la necesidad de medidas no

farmacológicas que complementen el abordaje integral del paciente con dolor.

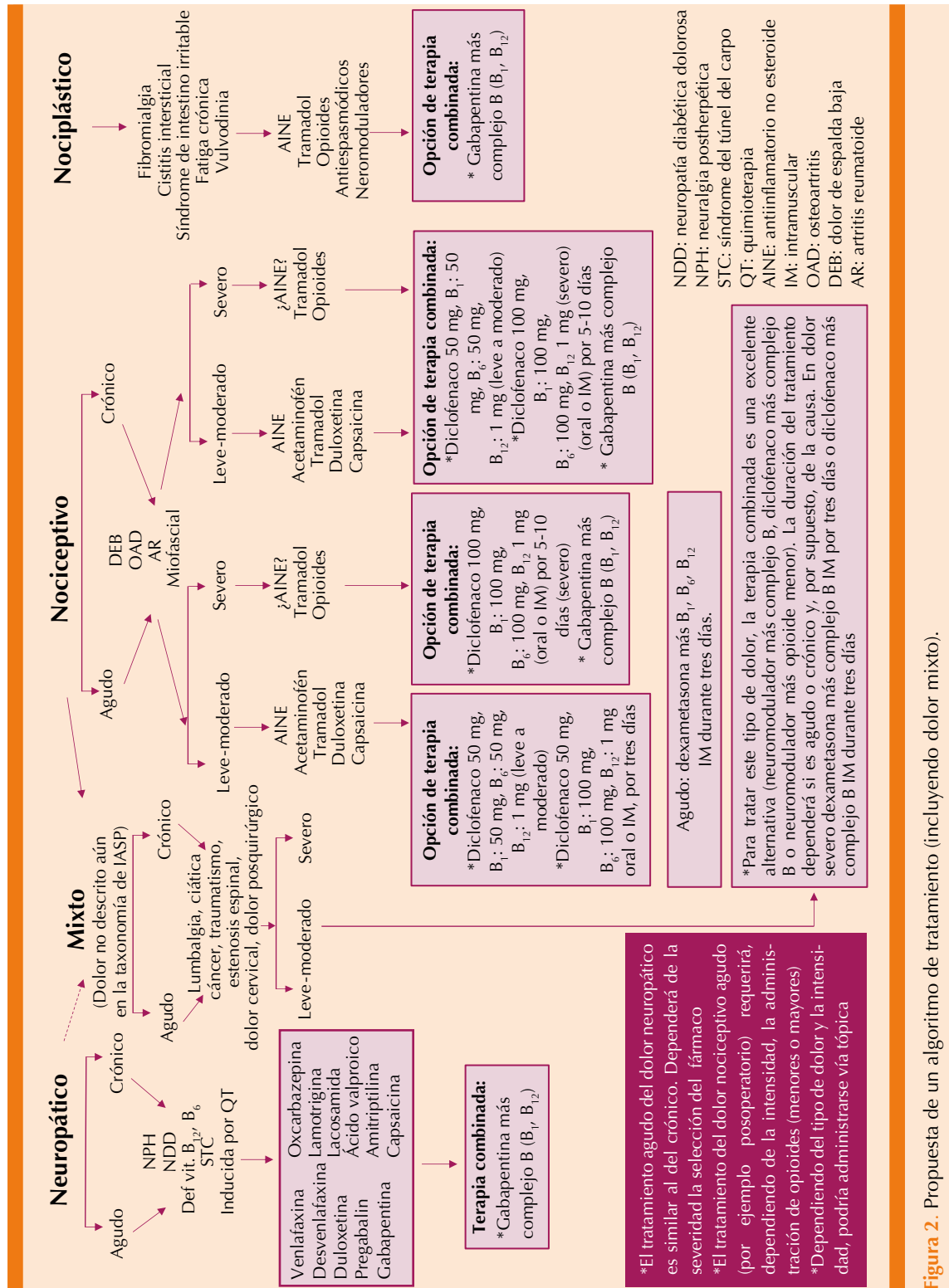


Figura 2. Propuesta de un algoritmo de tratamiento (incluyendo dolor mixto).

## REFERENCIAS

1. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain* 2020; 1-7. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001939.
2. Nijs J, George SZ, Clauw DJ, Fernández-de-las-Peñas C, Kosek E, Ickmans K, et al. Central sensitisation in chronic pain conditions: latest discoveries and their potential for precision medicine. *Lancet Rheumatol* 2021; 3: e383-92. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(21\)00032-1](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00032-1).
3. Fayaz A, Croft P, Langford RM, Donaldson LJ, Jones GT. Prevalence of chronic pain in the UK: a systematic review and meta-analysis of population studies. *BMJ Open* 2016; 6: e010364. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010364.
4. Detlef-Treede R, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain* 2019; 160: 19-27. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001384.
5. Serlin RC, Mendoza TR, Nakamura Y, Edwards KR, Cleeland CS. When is cancer pain mild, moderate or severe? Grading pain severity by its interference with function. *Pain* 1995; 61 (2): 277-84. doi: 10.1016/0304-3959(94)00178-H.
6. Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *Lancet* 2021; 397: 2082-97. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00393-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00393-7).
7. Freynhagen R, Arevalo-Parada H, Calderon-Ospina CA, Chen J, Rakhmawati-Emril D, Fernandez-Villacorta F, et al. Current understanding of the mixed pain concept: a brief narrative review. *Curr Med Res Opin* 2019; 35 (6): 1011-1018. doi: 10.1080/03007995.2018.1552042.
8. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain* 2011; 152 (suppl): S2-S15. doi: 10.1016/j.pain.2010.09.030.
9. Price, Smith, Franklin, Gronseth, Pignone, David, et al. Oral and topical treatment of painful diabetic polyneuropathy: Practice Guideline Update Summary. Report of the AAN Guideline Subcommittee. *Neurology* 2022; 98: 31-43. DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000013038>.
10. Mimenza-Alvarado A, Aguilar-Navarro S. Clinical trial assessing the efficacy of gabapentin plus B complex (B1/B12) versus pregabalin for treating painful diabetic neuropathy. *J Diabetes Res* 2016; 1-8. doi: 10.1155/2016/4078695.
11. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C, Guyatt G, Block J, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2020; 72 (2): 149-162. doi: 10.1002/acr.24131.
12. Reátegui-Navarro M, Gálvez-Cubas G, Arbildo-Vega H. Efectividad antiinflamatoria de la dexametasona más complejo B en la cirugía de terceros molares inferiores. Un ensayo clínico controlado aleatorizado paralelo a doble ciego. *Rev Esp Cir Oral Maxilofac* 2019; 41 (3): 120-125. <https://dx.doi.org/10.20986/recom.2019.1025/2019>.
13. Gazoni F, Malezan W, Santos FC. B complex vitamins for analgesic therapy. *Rev Dor São Paulo* 2016; 17 (1): 52-6. DOI 10.5935/1806-0013.20160013.
14. Smidt-Gasbjerg, Hägi-Pedersen, Haxholdt-Lunn, Cleveland-Laursen, Holmqvist M, Ørts-Vinstrup L, et al. Effect of dexamethasone as an analgesic adjuvant to multimodal pain treatment after total knee arthroplasty: randomised clinical trial. *BMJ* 2022; 376: e067325. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-067325>.
15. Foong-Way DT, McAlindon ME. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the gastrointestinal tract. *Clin Med (Lond)* 2021; 21: 131-4. <https://doi.org/10.7861%2Fclinmed.2021-0039>.
16. Kaur J, Rani, Gulia A, Bhutani G, Kumar S, Narwat A. Role of vitamin B complex as an add-on therapy to diclofenac in patients with primary osteoarthritis of the knee. *J Pharmacol Pharmacother* 2021; 12: 68-72. DOI: 10.4103/jpp.jpp\_32\_21.
17. Kreiner D, Matz P, Chutkan NB, Lipson AC, Lisi AJ, Reinsel TE, et al. Evidence-Based Clinical Guidelines for Multidisciplinary Spine Care: diagnosis & treatment of low back pain. 2020 North American Spine Society; 1-215.
18. Foster NE, Anema JR, Cherkin D, Chou R, Cohen SP, Gross DP, et al. Prevention and treatment of low back pain: evidence, challenges, and promising directions. *Lancet* 2018; 391: 2368-2383. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30489-6.
19. Siracusa R, Di Paola R, Cuzzocrea S, Impellizzeri D. Fibromyalgia: Pathogenesis, mechanisms, diagnosis and treatment options update. *Int J Mol Sci* 2021; 3891: 1-31. doi: 10.3390/ijms22083891.
20. Romanó CL, Romanó D, Lacerenza M. Antineuropathic and antinociceptive drugs combination in patients with chronic low back pain: a systematic review. *Pain Res Treat* 2012; 154781. doi: 10.1155/2012/154781.
21. Hochman JR, French MR, Bermingham SL, Hawker GA. The nerve of osteoarthritis pain. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 1019-1023. doi: 10.1002/acr.20142.
22. French HP, Smart KM, Doyle F. Prevalence of neuropathic pain in knee or hip osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2017; 47: 1-8. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.02.008.