



## Neuropatía trigeminal traumática dolorosa

**E**l perfil del paciente en clínicas de dolor orofacial apunta a una creciente prevalencia de neuropatías traumáticas dolorosas que afectan al nervio trigeminal. Este crecimiento en la prevalencia se puede deber en parte al carácter crecientemente invasivo de la odontología, a las mejoras en la

### Clasificación

El problema de la clasificación del dolor neuropático sigue siendo polémico. Los científicos han tomados diversos enfoques; algunos prefieren aquellos basados en mecanismos, mientras que otros se decantan por enfoques ontológicos. A continuación, se presenta el pensamiento



### El perfil del paciente en clínicas de dolor orofacial apunta a una creciente prevalencia de neuropatías traumáticas dolorosas que afectan al nervio trigeminal.

concienciación de los clínicos y el diagnóstico de dichas afecciones y, posiblemente, al mayor riesgo actual de accidentes de tráfico y altercados violentos. Los indicios de que la neuropatía traumática trigeminal es especialmente resistente al tratamiento farmacológico convencional<sup>1</sup> sugieren la necesidad de investigación adicional lo que, a su vez, hace necesaria una definición clara del fenotipo clínico y su adopción por parte de los investigadores. En el pasado, los autores han empleado una serie de términos con criterios ligeramente diferentes, incluidos anestesia dolorosa, dolor facial atípico, odontalgia atípica y dolor fantasma, lo que imposibilita los metanálisis y la comparación de datos.

#### Rafael Benoliel, BDS Gary M. Heir, DMD

Rutgers School of Dental Medicine  
110 Bergen Street, Newark, N.J. 07101 EE. UU.  
rafael.benoliel@rutgers.edu  
heirm@sdm.rutgers.edu

#### Dr. Eli Eliav, DMD

Eastman Institute for Oral Health  
University of Rochester Medical Center  
625 Elmwood Avenue, Box 683  
Rochester, N.Y. 14620 EE. UU.  
eli\_eliav@urmc.rochester.edu

de uno de estos grupos. El trabajo de dos grupos<sup>2,3</sup> ha dado lugar a una caracterización más precisa del fenotipo clínico de lo que se ha denominado "neuropatía trigeminal traumática dolorosa" (NTTD)<sup>2</sup>. Los criterios sugeridos para la NTTD<sup>2</sup> se basan en enfoques de clasificación aceptados para el dolor neuropático<sup>4</sup>. En 2013, la Sociedad Internacional de Cefaleas (International Headache Society, IHS) adoptó la terminología y los criterios propuestos<sup>2</sup> y abandonó el uso del término histórico "anestesia dolorosa"<sup>5</sup>. La clasificación de la NTTD aún no goza de aceptación universal y se espera la introducción de cambios a medida que continúa el debate.

Además, la clasificación de la IHS está en fase beta, a la espera de la recogida de

datos. Concretamente, en la actualidad, la clasificación se refiere únicamente al dolor que sigue a la lesión de la rama periférica del nervio. Será necesario abordar el dolor producido por la lesión del soma en el ganglio trigeminal (ganglionopatía) y la rama central (raíz nerviosa trigeminal). No obstante, esta clasificación sienta las bases para una investigación coherente y para la futura recopilación de datos.

Una característica crucial de la NTTD es que su factor de inicio es un dolor continuo urente o punzante en una zona que tiene un historial claro de traumatismo. Asimismo, las modalidades de diagnóstico neurofisiológico, psicofísico y por imágenes deben apoyar los daños al sistema somatosensorial. Desde el punto de vista clínico, puede haber signos y síntomas neurológicos positivos o negativos, que son el sello distintivo de la NTTD<sup>2</sup>. De modo similar a lo que sucede en otras neuropatías periféricas dolorosas, un bloqueo anestésico local en la zona dolorosa ofrece resultados ambiguos y no es totalmente eficaz a la hora de eliminar el dolor.

**El problema de la clasificación del dolor neuropático sigue siendo polémico. Los científicos han tomados diversos enfoques; algunos prefieren aquellos basados en mecanismos, mientras que otros se decantan por enfoques ontológicos.**

## Consejo editorial

Jefe de redacción

**Dra. Jane C. Ballantyne, FRCA**  
Anestesiología y medicina del dolor  
EE. UU.

Comité asesor

**Dr. Michael J. Cousins, DSC**  
Medicina del dolor y medicina paliativa  
Australia

**Dra. Maria Adele Giamberardino**  
Medicina interna y fisiología  
Italia

**Dr. Robert N. Jamison**  
Psicología y evaluación del dolor  
EE. UU.

**Dra. Patricia A. McGrath**  
Psicología y dolor pediátrico  
Canadá

**Dr. M. R. Rajagopal**  
Medicina del dolor y medicina paliativa  
India

**Dra. Maree T. Smith**  
Farmacología  
Australia

**Dra. Claudia Sommer**  
Neurología  
Alemania

**Dra. Harriët M. Wittink, PT**  
Fisioterapia  
Países Bajos

Edición

**Daniel J. Levin**, Director de publicaciones  
**Elizabeth Endres**, Asesora editorial

Se han seleccionado asuntos de interés relacionados con la investigación y el tratamiento del dolor para su publicación, pero la información y las opiniones ofrecidas no han implicado la verificación de los hallazgos, conclusiones y opiniones por parte de IASP. Por consiguiente, las opiniones expresadas en la revista *Pain: Clinical Updates* no reflejan necesariamente las opiniones de IASP, de sus consejeros ni de sus asesores. La IASP no asume responsabilidad alguna por daños y/o perjuicios a las personas o bienes por motivos de responsabilidad civil, negligencia o derivados del uso de los métodos, productos, instrucciones o ideas incluidos en la presente información.

Debido a los rápidos avances de las ciencias médicas, el editor recomienda la verificación independiente de los diagnósticos y las pautas posológicas de los fármacos.

© Copyright International Association for the Study of Pain (Asociación Internacional para el Estudio del Dolor), 2014 Todos los derechos reservados.

Si desea obtener permiso para reimprimir o traducir este artículo, póngase en contacto con:  
International Association  
for the Study of Pain  
1510 H Street NW, Suite 600,  
Washington, D.C. 20005-1020, EE. UU.  
Tel.: +1-202-524-5300  
Fax: +1-202-524-5301  
Correo electrónico: [iaspdesk@iasp-pain.org](mailto:iaspdesk@iasp-pain.org)  
[www.iasp-pain.org](http://www.iasp-pain.org)

El perfil sensorial cuantitativo en pacientes de NTTD es una mezcla de ganancia y pérdida sensoriales<sup>6,7</sup>. Normalmente, no existen diferencias entre controles y pacientes de NTTD en cuanto a umbrales de detección del calor<sup>6</sup>, y un estudio exhaustivo en pacientes de NTTD no encontró diferencias en cuanto a umbrales de detección del calor y del dolor<sup>7</sup>. Los estudios realizados sobre el tallo cerebral en NTTD muestran consistentemente reflejos de parpadeo anormales<sup>8</sup>, lo que sugiere una disfunción de los aferentes entrantes o un efecto de amortiguación en el nivel del tallo cerebral.

## Acontecimientos iniciadores

Resulta interesante tener en cuenta que la práctica odontológica rutinaria con frecuencia produce daños en pequeños aferentes sensoriales. Cada extracción dental, junto con todas las terapias de endodoncia y procedimientos quirúrgicos, puede provocar daños neuronales. El uso de agentes analgésicos locales es casi universal y, aunque poco frecuentes, se han observado casos de neuropatía tras lesiones provocadas por perforaciones con agujas o uso de anestésicos locales.

Probablemente, las intervenciones dentales están tras la mayoría de acontecimientos que conducen a la NTTD. Los implantes dentales, que han pasado a gozar de gran popularidad, conllevan el riesgo de traumatismo a los nervios adyacentes. Las complicaciones neuronales frecuentes tras la inserción de un implante y el daño a los nervios adyacentes incluye la

implantes se colocan sobre hueso esponjoso, que está escasamente innervado, se plantea la cuestión de dónde se origina exactamente el dolor neuropático. Sin embargo, las evidencias sugieren un innervado extenso periimplante<sup>11</sup>, por lo que, en teoría, es posible que ese sea el lugar donde se origina el dolor neuropático. Además, la inflamación perineural, en ausencia de lesión directa, puede inducir lesiones nerviosas secundarias por acumulación de presión, lo que provoca neuropatía. Esta posibilidad es particularmente relevante en los espacios cerrados alrededor del nervio trigeminal, y, en experimentos con animales, se pueden obtener evidencias indirectas de este tipo de lesión trigeminal inducida por inflamación<sup>12</sup>.

La extracción de los terceros molares mandibulares conlleva el riesgo de provocar daños en el nervio alveolar inferior, que pasa cerca de las puntas radiculares y del nervio lingual que pasa por la parte media del tercer molar. La neuropatía posextracción puede permanecer en estos nervios durante periodos de duración variada y se ha encontrado en entre un 0,3 % y un 1 % de los casos<sup>13</sup>. La incidencia de la NTTD no está clara, pero la afección parece infrecuente; el seguimiento de más de 1900 pacientes no permitió identificar ningún caso de dolor neuropático<sup>14</sup>. La neuropatía no dolorosa es más infrecuente en el nervio lingual que en el nervio alveolar inferior<sup>15</sup>, pero, con las técnicas de extracción que emplean la retracción del nervio, la incidencia puede alcanzar el 4 %<sup>16</sup>. No obstante, la disestesia lingual puede permanecer en un pequeño grupo de pacientes (0,5 %) <sup>16,17</sup>. De entre los

## Los implantes dentales, que han pasado a gozar de gran popularidad, conllevan el riesgo de traumatismo a los nervios adyacentes. Entre las complicaciones neuronales frecuentes tras insertar implantes y dañar los nervios adyacentes, se encuentran la neuropatía sensorial y el dolor neuropático.

neuropatía sensorial y el dolor neuropático<sup>9</sup>. La incidencia de la neuropatía varía entre el 0,6 % y el 36 %<sup>10</sup>, pero la incidencia de la NTTD sigue sin estar clara. Dado que los

pacientes que buscan tratamiento para la neuropatía trigeminal relacionada con la extracción, alrededor de un 70 % tenía dolor comórbido<sup>18</sup>. Si bien está claro que

la neuropatía dolorosa relacionada con la extracción en los nervios alveolar inferior y lingual ocurren, esos casos son sumamente infrecuentes.

El tratamiento de endodoncia implica la extracción del tejido en el diente, que tiene una inervación alta. Esto induce axotomía en el nivel del ápice del diente. Este es probablemente el modelo más normalizado de lesión nerviosa iatrogénica, y el dolor persistente tras un tratamiento de endodoncia satisfactorio ocurre en entre el 3% y el 13% de los pacientes<sup>19</sup>. Un resultado de extirpación de la pulpa y la obturación del canal es la formación de un grupo desorganizado de brote y ramificación de axones que tiene algunas características en común con los neuromas<sup>20</sup>, y este proceso puede ser el origen del dolor neuropático.

Tras una lesión considerable de las ramas nerviosas trigeminales, como una lesión por aplastamiento a consecuencia de fracturas de los huesos faciales, el dolor crónico se desarrolla en alrededor del 3% al 5% de pacientes<sup>21,22</sup>.

## Factores de riesgo

Los factores asociados significativamente con la NTTD tras un tratamiento de endodoncia incluyen un historial de tratamientos dolorosos en la región orofacial y en el género femenino<sup>23</sup>. Además, los pronosticadores significativos de la NTTD incluyen larga duración del dolor preoperatorio, síntomas preoperatorios en el diente que requiere la endodoncia y problemas anteriores de dolor crónico. Los parámetros preoperatorios sugieren la posibilidad de que ocurra algún tipo de sensibilización que incremente la posibilidad del dolor crónico, mientras que la presencia de dolor comórbido sugiere una predisposición del paciente al desarrollo de dolor crónico. Los efectos del dolor continuo en el sistema nervioso pueden incrementar la tendencia de desarrollar síndromes de dolor adicionales.

Los motivos exactos por los que algunos pacientes desarrollan dolor persistente tras una lesión menor de los nervios no están aún claros. Uno de los candidatos es un fallo

en el sistema modulador del dolor endógeno. La modulación del dolor es diferente en pacientes con varias afecciones de dolor crónico<sup>24,25</sup>, y algunos expertos sugieren que el sistema modulador del dolor puede afectar a la susceptibilidad del dolor crónico<sup>26,27</sup>. Sirviéndose del paradigma experimental de modulación condicionada del dolor (MCD) para examinar la eficacia de la inhibición del dolor, los estudios de nuestro laboratorio (datos no publicados) demuestran que los pacientes con NTTD producida por un tratamiento de endodoncia muestran una MCD reducida en comparación con controles sanos. Estos estudios sugieren que la medición preoperatoria del MCD puede ayudar a identificar a pacientes "en riesgo" de desarrollar dolor crónico postraumático.

En efecto, los pacientes que se someten a una toracotomía y que presentan modulación alterada del dolor son más propensos a desarrollar dolores crónicos posquirúrgicos<sup>28</sup>. Además, los fármacos que mejoran la inhibición descendente pueden ser particularmente útiles en pacientes con MCD reducida y, asimismo, la MCD menos eficiente en pacientes con neuropatía diabética dolorosa está asociada a un mayor beneficio del tratamiento con duloxetine<sup>29</sup>.

También descubrimos que el desarrollo de la NTTD en este grupo de pacientes en situación de riesgo estaba asociado considerablemente a una serie de polimorfismos de un solo nucleótido (PSN). La modulación del dolor en controles sanos (sin dolor) mostró una asociación clara con halotipos en los genes *GCH1* y *COMT* conocidos como halotipos de "baja

del nervio trigeminal es baja, entre el 3% y el 5%, y no parece estar directamente relacionada con la gravedad de los daños nerviosos. Sin embargo, los indicios de los estudios con animales sugieren que la naturaleza de la lesión puede afectar considerablemente a la incidencia de la NTTD<sup>30</sup>, pero la verificación requiere estudios clínicos. Esta baja incidencia se compara con entre un 5% y un 17% en otras partes del cuerpo<sup>31</sup>, lo que sugiere que el nervio trigeminal puede reaccionar de modo diferente a lesiones relacionadas con los nervios raquídeos.

## ¿Es diferente el nervio trigeminal?

El nervio trigeminal parece mostrar algunos síndromes de dolor únicos desconocidos en otros lugares anatómicos. Estos síndromes incluyen neuralgia trigeminal, migrañas y cefaleas trigeminales autonómicas. Este nervio también parece reaccionar de modo diferente a los traumatismos (con menor actividad electrofisiológica en el nivel del neuroma)<sup>32</sup>, muestra una incidencia más baja de dolor neuropático<sup>21</sup> y no muestra ninguna relación simpática-sensorial en el nivel del ganglio de la raíz dorsal, a diferencia de aquellas observadas en el nervio ciático<sup>33,34</sup>. Además, hay una incidencia significativamente más baja de otros síndromes dolorosos, como un síndrome complejo de dolor regional y neuropatía diabética dolorosa.

Los factores que pueden estar implicados incluyen el abundante

## El nervio trigeminal parece mostrar algunos síndromes de dolor únicos desconocidos en otros lugares anatómicos.

sensibilidad al dolor" (o "protectores") (datos no publicados). Considerados en conjunto, estos resultados indican una relación entre el genotipo que está probablemente implicado en el fenotipo clínico compuesto de MCD deteriorado y el aumento del riesgo de desarrollar NTTD.

En resumen, la incidencia de la NTTD

suministro de sangre en la cabeza y el cuello. Además, el nervio trigeminal es el único que se "desaferenta" espontáneamente; esta desaferentación ocurre en el lugar de cada diente de leche que se desprende en preparación para el diente permanente en erupción con su nueva fuente de inervación.

## Imágenes

En el dolor neuropático, las imágenes han permitido la identificación de áreas cerebrales implicadas en los procesos sensoriales, emocionales, cognitivos y modulatorios<sup>35</sup>. El dolor neuropático que se origina desde la lesión nerviosa puede resultar en una disminución del volumen de materia gris contralateral talámica<sup>36</sup>, así como en una reorganización cortical<sup>37</sup>. Los cambios en la materia gris talámica se correlacionaron positivamente con la longitud del periodo posterior a la lesión e implicaron el tálamo en la NTTD.

En un paciente con NTTD<sup>38</sup>, la estimulación ligera mecánica y térmica (45 °C) activó el núcleo y el tálamo del tracto raquídeo trigeminal. La estimulación mecánica resultó en una activación en el rostro del núcleo del tracto raquídeo trigeminal que la estimulación térmica. Este interesante descubrimiento apunta al control diferencial de las características del dolor neuropático y está en concordancia con otros estudios<sup>39</sup>.

Los cambios en el grosor cortical en pacientes con dolor neuropático trigeminal frecuentemente están colocalizados y correlacionados con las activaciones funcionales inducidas mediante alodinia experimental. Los cambios en el grosor cortical sugieren una plasticidad cerebral dinámica y dirigida funcionalmente<sup>40</sup>. Los cambios estructurales se correlacionan con la duración del dolor, la edad a la que tuvo

## El dolor neuropático que se origina de lesiones nerviosas puede resultar en una disminución del volumen de materia gris contralateral talámica, así como en una reorganización cortical.

lugar la aparición, la intensidad del dolor y la actividad cortical. El procesamiento sensorial en pacientes con dolor neuropático trigeminal está asociado con patrones distinguidos de activación coherentes con la sensibilización dentro y fuera de la ruta sensorial principal<sup>41</sup> y tanto los circuitos sensoriales como los emocionales muestran cambios. Los datos apuntan a la posibilidad de que se pueda identificar un patrón de diagnóstico para el dolor neuropático<sup>40,41</sup>. Además, estos datos y hallazgos de control diferencial de las características del dolor pueden aclarar objetivos específicos para intervenciones terapéuticas.

### Tratamiento de la NTTD

El tratamiento farmacológico de la NTTD se basa en protocolos farmacológicos normalizados recomendados para otros síndromes de dolor neuropático, como la neuralgia posherpética (NPH) y la neuropatía diabética dolorosa (NDD)<sup>42</sup>. Estos protocolos se fundamentan principalmente en antidepresivos tricíclicos, inhibidores de recaptación de serotonina-norepinefrina y los nuevos antiepilépticos gabapentina y pregabalina. Los índices de respuesta a estos fármacos para NPH, NDD y neuropatías

traumáticas raquídeas dolorosas se encuentran entre el 20 % y el 40 %<sup>43</sup>, pero son menores para la NTTD, alrededor del 10 %<sup>1</sup>. No está claro porqué el índice de respuesta en la NTTD es menor, pero se puede deber al origen traumático frente al origen "basado en una enfermedad", como en la NDD y la NPH. Sin duda, estas cifras acentúan la necesidad de fármacos nuevos y mejores para el dolor neuropático. Además, el tratamiento multimodal puede ofrecer mejores resultados, aunque un metanálisis no mostró un efecto significativo de terapia cognitivo conductual en la intensidad del dolor y las medidas de calidad de vida en el dolor crónico neuropático<sup>44</sup>.

### Conclusiones

Con el establecimiento de un fenotipo clínico más claro y capacidades avanzadas neurofisiológicas, por imágenes y de genotipificación, estamos en posición de estudiar con fiabilidad el riesgo y los factores de perpetuación implicados en la NTTD y, en última instancia, proporcionar opciones mejoradas de prevención y tratamiento.

Clasificación internacional de cefaleas (ICHD)		
Neuropatía trigeminal postraumática dolorosa		
	Criterio	Comentarios
A	Dolor unilateral facial u oral en cumplimiento de los criterios C	
B	Historial de un acontecimiento traumático identificable en el nervio trigeminal, con signos clínicamente evidentes positivos (hiperalgesia, alodinia) y/o negativos (hipoestesia, hipoalgesia) de disfunción del nervio trigeminal	El evento traumático puede ser mecánico, químico, térmico o provocado por radiación ionizante.
C	Evidencia de causalidad demostrada por las dos condiciones siguientes: 1. El dolor está localizado en la distribución del mismo nervio trigeminal 2. El dolor se ha desarrollado en un periodo de entre 3 y 6 meses desde el evento traumático	La duración del dolor oscila ampliamente entre paroxismal y constante, y puede variar. Tras lesiones nerviosas inducidas por radiación, la neuropatía puede aparecer después de más de 3 meses.
D	No indica la presencia de otro diagnóstico ICHD-3	Tenga en cuenta que la mayoría de las lesiones nerviosas no resulta en dolor neuropático.

## Referencias bibliográficas

1. Haviv Y, Zadik Y, Sharav Y, Benoliel R. Painful traumatic trigeminal neuropathy: an open study on the pharmacotherapeutic response to stepped treatment. *J Oral Facial Pain Headache* 2014;28:52-60.
2. Benoliel R, Zadik Y, Eliav E, Sharav Y. Peripheral painful traumatic trigeminal neuropathy: clinical features in 91 cases and proposal of novel diagnostic criteria. *J Orofac Pain* 2012;26:49-58.
3. Woda A, Tubert-Jeannin S, Bouhassira D, Attal N, Fleiter B, Goulet JP, Gremeau-Richard C, Navez ML, Picard P, Pionchon P, Albuissou E. Towards a new taxonomy of idiopathic orofacial pain. *Pain* 2005;116:396-406.
4. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, Hansson P, Hughes R, Nurmikko T, Serra J. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008;70:1630-5.
5. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013;33:629-808.
6. List T, Leijon G, Svensson P. Somatosensory abnormalities in atypical odontalgia: a case-control study. *Pain* 2008;139:333-41.
7. Baad-Hansen L, Pigg M, Ivanovic SE, Faris H, List T, Drangsholt M, Svensson P. Intraoral somatosensory abnormalities in patients with atypical odontalgia: a controlled multicenter quantitative sensory testing study. *Pain* 2013;154:1287-94.
8. Jaaskelainen SK, Forssell H, Tenovuo O. Electrophysiological testing of the trigeminofacial system: aid in the diagnosis of atypical facial pain. *Pain* 1999;80:191-200.
9. Renton T, Thexton A, Hankins M, McGurk M. Quantitative thermosensory testing of the lingual and inferior alveolar nerves in health and after iatrogenic injury. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2003;41:36-42.
10. Gregg JM. Neuropathic complications of mandibular implant surgery: review and case presentations. *Ann R Australas Coll Dent Surg* 2000;15:176-80.
11. Huang Y, Jacobs R, Van Dessel J, Bornstein MM, Lambrechts I, Politis C. A systematic review on the innervation of peri-implant tissues with special emphasis on the influence of implant placement and loading protocols. *Clin Oral Implants Res* 2014; Epub Feb 6.
12. Benoliel R, Wilensky A, Tal M, Eliav E. Application of a pro-inflammatory agent to the orbital portion of the rat infraorbital nerve induces changes indicative of ongoing trigeminal pain. *Pain* 2002;99:567-78.
13. Valmaseda-Castellon E, Berini-Ayres L, Gay-Escoda C. Inferior alveolar nerve damage after lower third molar surgical extraction: a prospective study of 1117 surgical extractions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001;92:377-83.
14. Valmaseda-Castellon E, Berini-Ayres L, Gay-Escoda C. Lingual nerve damage after third lower molar surgical extraction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000;90:567-73.
15. Queral-Godoy E, Figueiredo R, Valmaseda-Castellon E, Berini-Ayres L, Gay-Escoda C. Frequency and evolution of lingual nerve lesions following lower third molar extraction. *J Oral Maxillofac Surg* 2006;64:402-7.
16. Fried K, Bongenhielm U, Boissonade FM, Robinson PP. Nerve injury-induced pain in the trigeminal system. *Neuroscientist* 2001;7:155-65.
17. Vora AR, Loescher AR, Boissonade FM, Robinson PP. Ultrastructural characteristics of axons in traumatic neuromas of the human lingual nerve. *J Orofac Pain* 2005;19:22-33.
18. Renton T, Yilmaz Z, Gaballah K. Evaluation of trigeminal nerve injuries in relation to third molar surgery in a prospective patient cohort. Recommendations for prevention. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2012;41:1509-18.
19. Polycarpou N, Ng YL, Canavan D, Moles DR, Gulabivala K. Prevalence of persistent pain after endodontic treatment and factors affecting its occurrence in cases with complete radiographic healing. *Int Endod J* 2005;38:169-78.
20. Holland GR. Periapical neural changes after pulpectomy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995;80:726-34.
21. Benoliel R, Birenboim R, Regev E, Eliav E. Neurosensory changes in the infraorbital nerve following zygomatic fractures. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;99:657-65.
22. Jaaskelainen SK, Teerijoki-Oksa T, Virtanen A, Tenovuo O, Forssell H. Sensory regeneration following intraoperatively verified trigeminal nerve injury. *Neurology* 2004;62:1951-7.
23. Nixdorf DR, Moana-Filho EJ, Law AS, McGuire LA, Hodges JS, John MT. Frequency of persistent tooth pain after root canal therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Endod* 2010;36:224-30.
24. Lautenbacher S, Rollman GB. Possible deficiencies of pain modulation in fibromyalgia. *Clin J Pain* 1997;13:189-96.
25. Kosek E, Hansson P. Modulatory influence on somatosensory perception from vibration and heterotopic noxious conditioning stimulation (HNCS) in fibromyalgia patients and healthy subjects. *Pain* 1997;70:41-51.
26. Yarnitsky D. Conditioned pain modulation (the diffuse noxious inhibitory control-like effect): its relevance for acute and chronic pain states. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010;23:611-5.
27. Staud R. Abnormal endogenous pain modulation is a shared characteristic of many chronic pain conditions. *Expert Rev Neurother* 2012;12:577-85.
28. Yarnitsky D, Crispel Y, Eisenberg E, Granovsky Y, Ben-Nun A, Sprecher E, Best LA, Granot M. Prediction of chronic post-operative pain: pre-operative DNIC testing identifies patients at risk. *Pain* 2008;138:22-8.
29. Yarnitsky D, Granot M, Nahman-Averbuch H, Khamaisi M, Granovsky Y. Conditioned pain modulation predicts duloxetine efficacy in painful diabetic neuropathy. *Pain* 2012;153:1193-8.
30. Zeltser R, Beilin B, Zaslansky R, Seltzer Z. Comparison of autotomy behavior induced in rats by various clinically-used neurectomy methods. *Pain* 2000;89:19-24.
31. Macrae WA. Chronic pain after surgery. *Br J Anaesth* 2001;87:88-98.
32. Tal M, Devor M. Ectopic discharge in injured nerves: comparison of trigeminal and somatic afferents. *Brain Res* 1992;579:148-51.
33. Benoliel R, Eliav E, Tal M. No sympathetic nerve sprouting in rat trigeminal ganglion following painful and non-painful infraorbital nerve neuropathy. *Neurosci Lett* 2001;297:151-4.
34. Bongenhielm U, Boissonade FM, Westermark A, Robinson PP, Fried K. Sympathetic nerve sprouting fails to occur in the trigeminal ganglion after peripheral nerve injury in the rat. *Pain* 1999;82:283-8.
35. Borsook D, Becerra L. How close are we in utilizing functional neuroimaging in routine clinical diagnosis of neuropathic pain? *Curr Pain Headache Rep* 2011;15:223-9.
36. Draganski B, Moser T, Lummel N, Gänssbauer S, Bogdahn U, Haas F, May A. Decrease of thalamic gray matter following limb amputation. *Neuroimage* 2006;31:951-7.
37. Flor H, Denke C, Schaefer M, Grusser S. Effect of sensory discrimination training on cortical reorganisation and phantom limb pain. *Lancet* 2001;357:1763-4.
38. Borsook D, Burstein R, Becerra L. Functional imaging of the human trigeminal system: opportunities for new insights into pain processing in health and disease. *J Neurobiol* 2004;61:107-25.
39. Maihofner C, Handwerker HO. Differential coding of hyperalgesia in the human brain: a functional MRI study. *Neuroimage* 2005;28:996-1006.
40. DaSilva AF, Becerra L, Pendse G, Chizh B, Tully S, Borsook D. Colocalized structural and functional changes in the cortex of patients with trigeminal neuropathic pain. *PLoS One* 2008;3:e3396.
41. Becerra L, Morris S, Bazes S, Gostic R, Sherman S, Gostic J, Pendse G, Moulton E, Scivani S, Keith D, Chizh B, Borsook D. Trigeminal neuropathic pain alters responses in CNS circuits to mechanical (brush) and thermal (cold and heat) stimuli. *J Neurosci* 2006;26:10646-57.
42. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T; European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010;17:1113-88.
43. McQuay HJ, Tramer M, Nye BA, Carroll D, Wiffen PJ, Moore RA. A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain* 1996;68:217-27.
44. Wetering EJ, Lemmens KM, Nieboer AP, Huijsman R. Cognitive and behavioral interventions for the management of chronic neuropathic pain in adults: a systematic review. *Eur J Pain* 2010;14:670-81.