

# Hiperpatía: Ser o no ser: esa es la cuestión

## *Hyperpathia: “to be or not to be: that is the question”*

Artículo original: PAIN 2018;159:1.005-9 Traducción: Dr. Federico Toneró

**Robert Darrel Helme<sup>1</sup>, Nanna Brix Finnerup<sup>2,3</sup>, Troels Staehelin Jensen<sup>2,3</sup>**

<sup>1</sup> Departamento de Medicina, Universidad de Melbourne, Australia,

<sup>2</sup> Departamento de Clínica Médica, Danish Pain Research Center, Universidad de Aarhus, Dinamarca

<sup>3</sup> Departamento de Neurología, Hospital Universitario de Aarhus Aarhus, Dinamarca

### INTRODUCCIÓN

El dolor neuropático es el causado por una lesión o enfermedad del sistema nervioso somatosensitivo.<sup>11</sup> En pacientes con dolor neuropático, el dolor que se genera representa una paradoja, ya que la patología que afecta el sistema nervioso se esperaría resulte en una reducción o pérdida de la sensibilidad al dolor. En 1979 la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) publicó una lista de términos de dolor que incluyó definiciones para las diferentes categorías de dolor provocado: hiperalgesia, alodinia e hiperpatía.<sup>20</sup> Desde entonces hubo un rápido incremento en la literatura refiriéndose a la hiperalgesia y alodinia tanto para situaciones de dolor nociceptivo como dolor neuropático.<sup>4,12,25,30</sup> En contraste, estudios de hiperpatía rara vez han sido reportados. Sin embargo, la hiperpatía solo ocurre en situaciones de dolor neuropático y solo por ello podría tener un valor heurístico. El objetivo de esta revisión es analizar en forma crítica el rol de la hiperpatía en la taxonomía y pedagogía del dolor. Esperamos que el lector encuentre futuros estudios sobre el fenómeno de hiperpatía que le resulten de interés y utilidad.

### DEFINICIÓN Y DESCRIPCIÓN

En la taxonomía de la IASP de 1994, la hiperpatía se describe como síndrome doloroso caracterizado por una respuesta anormalmente dolorosa a un estímulo, especialmente un estímulo repetitivo, así como un umbral aumentado. Aunque encomiablemente breve, esta definición plantea preguntas sobre qué protocolos de estimulación y registro deben utilizarse para caracterizar el “síndrome” en un paciente. Por ejemplo, ¿el umbral se refiere a la detección o al límite del dolor? El sitio de prueba para la hiperpatía tampoco está claro. La nota adjunta en la definición IASP de 1994 establece que puede producirse hiperpatía con alodinia, hiperestesia, hiperalgesia, o disestesia. También puede haber dificultad en la identificación (desajuste modal) y localización del estímulo, retraso, sensación de irradiación, persistencia,

y “el dolor es a menudo de carácter explosivo”.

Históricamente, el término hiperpatía fue introducido y detallado por Foerster en 1927.<sup>7</sup> Foerster declaró (p. 14-15):

Después de la recuperación de una lesión nerviosa, se desarrollan pequeñas áreas de preservación del dolor (manchas de dolor) donde solo hay sensación de dolor y no hay sensación térmica o mecánica. En estas áreas hay un alto umbral de dolor, se requiere un estímulo de larga duración o sumación para obtener respuesta, hay latencia (un estado de aparente inactividad, como la que ocurre entre el instante de estimulación y el inicio de la respuesta), una sensación intensa explosiva y muy desagradable (justo por encima del umbral), fuertes reflejos de retirada y respuestas vasomotoras, falta de relación entre la estimulación y la sensación, persistencia del dolor, ausencia de discriminación espacial, diseminación del dolor, y no hay identificación del dolor ya sea mecánico, térmico, químico o eléctrico.

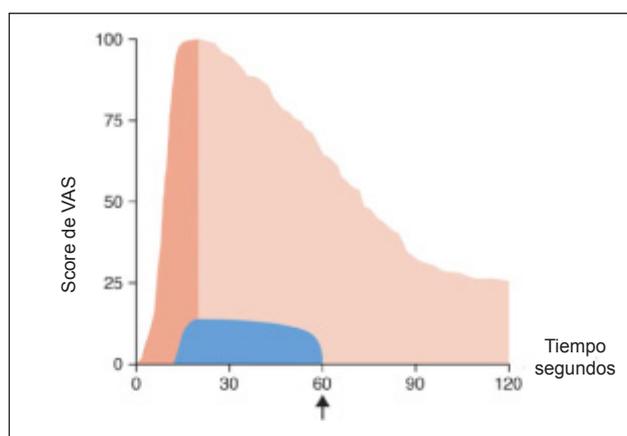
Foerster agrega: “Durante la recuperación el número de manchas de dolor se incrementa y la hiperpatía se vuelve cada vez más pronunciada. El umbral de dolor decrece y eventualmente se vuelve subnormal, caso en el cual se denomina hiperalgesia. Mientras el proceso de regeneración solo involucre a la sensación de dolor, el síntoma característico de hiperpatía persiste. Luego, cuando las otras modalidades de sensación, en particular el tacto, presión y propiocepción regresan, las características de las manchas dolorosas cambian: el umbral de dolor disminuido regresa al normal y todas las características de hiperpatía desaparecen. Esto sugiere que el sistema doloroso, en condiciones normales, es regulado a través de la estimulación concomitante del Sistema de Bienvenida” (probablemente un sistema sensitivo más que doloroso) de manera que el sistema doloroso no solo es inhibido, sino también refinado”.

En base a lo descripto, el examen de cada paciente con sospecha de síndrome de hiperpatía debería en primer término confirmar la presencia de un área de hiperestesia consistente con la lesión del sistema nervioso sospechada usando para ello la escala de filamentos de Von Frey, seguido por la confirmación de un incremento del umbral del dolor en el sitio de máximo dolor; sin un incremento en el umbral del dolor no se

puede considerar la presencia de hiperpatía.<sup>7,9,11,15,26</sup> Pinchazos en forma repetitiva o la estimulación calórica en rampa pueden utilizarse en el sitio de máximo dolor para elucidar los demás fenómenos asociados con la hiperestesia (ver más arriba). Otros sitios de estimulación pueden ser testeados si se considera necesario, pero esto debe ocurrir siempre dentro de la misma región de hiperestesia con reconfirmación del incremento del umbral del dolor.

La naturaleza explosiva del dolor merece un comentario aparte. Reconocemos la dificultad de definir en forma precisa el significado de explosivo, que es fácilmente comprendido por el médico y el paciente en el momento, pero representa un desafío a la hora de realizar una medición, al menos cuando se utilizan las escalas convencionales de respuesta a estímulos<sup>14</sup>.

La experiencia generalmente se reporta como un dolor de inicio bien localizado que después de una breve latencia rápidamente “explota” en magnitud: lo que significa un rápido aumento en el espacio, el tiempo y la severidad más allá de lo esperado, a pesar del cese del estímulo. Luego disminuye rápidamente, usualmente en segundos, pero puede llegar a tardar horas hasta desaparecer completamente. Un incremento masivo desde la ausencia de dolor hasta un dolor de 100 en la escala análoga visual durante un intervalo de estimulación repetitiva de 60 segundos de duración en un caso ejemplo,<sup>10</sup> destaca en la literatura como evidencia convincente del síndrome en dicho paciente. El mismo presentó además una latencia de 15 segundos hasta obtener la respuesta. Similares hallazgos se encuentran ilustrados en el caso presentado en la Figura 1.



**Figura 1.** Ejemplo de dolor evocado luego de la estimulación con un filamento de Van Frey (125,9 g 1236 mN) a 0,2 Hz (azul) o 2 Hz (naranja oscura) en un paciente con dolor neuropático periférico. La estimulación comienza en 0 y termina en 60 seg. o hasta que se produzca un dolor intolerable. La persistencia de la sensación luego de la estimulación se marca en naranja claro. (los registros se terminaron a los 120. seg. VAS Escala analógica visual).

Los demás descriptores espaciales, temporales y cualitativos de la hiperpatía rara vez han sido sometidos a algo más que una descripción superficial, y se requieren más trabajos antes que cualquier técnica de medida estandarizada pueda ser aplicada a componentes tales como irradiación, sensación persistente, sumación espacial, adaptación y habituación, que podrían ayudar a diferenciar la hiperpatía de otros hallazgos ocasionales pero menos marcados observados en la hiperalgesia.<sup>10,14,15</sup> Las reacciones vasomotoras rara vez son mencionadas, aunque la causalgia ha sido considerada durante mucho tiempo como una causa del síndrome hiperpático.<sup>11,27,28</sup> Sin embargo, en nuestra opinión, es el cotejo de síntomas y signos como un síndrome, lo que establece un lugar único para la hiperpatía en la taxonomía del dolor.

En resumen, la literatura proporciona muy pocos estudios del síndrome de hiperpatía que incluyan una descripción completa de sus múltiples manifestaciones. Esto hace que la interpretación de estudios pasados sea muchas veces problemática.

## PRUEBAS NEUROFISIOLÓGICAS

En la práctica, la estimulación puntual repetitiva mínimamente por encima del umbral a una frecuencia de 2 Hz durante 60 segundos o una rampa de calor prolongada desde 32 a 50°C a 2°C/segundo<sup>19,31,32</sup> se utiliza para la búsqueda de hiperpatía. Los métodos de estimulación termal en rampa y repetitiva<sup>8</sup> se encuentran bien documentados en la literatura, pero no son de fácil disponibilidad y acceso en la práctica para la mayoría de los médicos. Por otro lado, la estimulación mecánica repetitiva puede ser fácilmente aprendida y adaptada a la práctica clínica habitual. Desafortunadamente las frecuencias, la intensidad y la duración reportadas varían, lo que limita la comparación entre los estudios.

Las pruebas neurofisiológicas de examinación en pacientes con dolor evocado, incluida la hiperpatía, se reportaron en forma creciente en los encuentros y congresos al final del siglo XX, usualmente en pacientes con lesiones en nervios periféricos,<sup>15,18</sup> pero también en stroke<sup>13</sup> y neuralgia postherpética.<sup>29</sup> Sin embargo, la aparente rareza de la condición y la severidad del dolor limitan la investigación científica por razones prácticas y éticas. No es infrecuente la intolerancia a los protocolos de pruebas<sup>1,10,14</sup> y necesita ser abordada mediante la aplicación de nuevas técnicas que rápidamente atenúen el síndrome hiperpático inducido por la examinación, tanto en el examen de laboratorio como en la práctica clínica.

Los estudios de prevalencia de hiperpatía dentro de las diferentes causas de dolor neuropático son

generalmente pequeñas muestras. Estudios representativos de lesiones de nervios periféricos después de una cirugía<sup>1,26</sup> han reportado tasas de prevalencia de 27% y 43% luego de cirugía de hernias (n=46) y mastectomía (n=53) respectivamente. Estos pacientes tuvieron hallazgos clínicos y neurofisiológicos concordantes con la definición de hiperpatía de la ISAP, pero los detalles proporcionados fueron limitados y se encontraron descripciones de dolor similares en el grupo no operado, por lo que se requiere precaución en la interpretación.<sup>1,9</sup> Otro estudio de pacientes con neuralgia postherpética encontró que el 24% de 200 pacientes presentaba hiperpatía<sup>29</sup>, pero el método de evaluación no fue especificado. Estas tasas de prevalencia reportadas parecieran ser altas, teniendo en cuenta que los textos de dolor actuales<sup>17</sup> y las revisiones de tests sensoriales cuantitativos en pacientes con dolor neuropático<sup>2,3,23</sup> no mencionan el término hiperpatía.

Entre el 5% y 10% de los pacientes reportados por la Red Alemana para la investigación de dolor neuropático (DFNS) parecieran mostrar evidencia de sumación temporal según el wind-up ratio, pero el inicio explosivo del dolor, sello característico del síndrome hiperpático, nunca se menciona. La razón de la discrepancia no es clara. Es posible, sin embargo, que el carácter explosivo del dolor hubiese sido evidente si se hubiese utilizado una temperatura de corte mayor de 52°C en los estudios de DFNS.

La frecuencia de los estímulos podría llegar a ser de relevancia, ya que los estudios más recientes de hiperpatía encontraron que una estimulación mecánica a 2 Hz durante al menos 30 segundos<sup>1,8,9,26</sup> es más confiable que la estimulación a 1 Hz, y la larga latencia en el inicio del dolor puede en muchos casos eludir el reporte del dolor cuando la duración de la estimulación se limita a 10 segundos (Figura 1). Un alto nivel en el umbral del dolor también puede disminuir la tasa de reporte, o quizás ¿la sensibilización central es más relevante para la hiperpatía que la sumación temporal?

Las mediciones que han sido repetidas en pacientes con hiperpatía, sin embargo, generalmente brindan seguridad de que pueden ser reproducidas en forma confiable en intervalos dentro del mismo día<sup>14</sup> y hasta años,<sup>15,18</sup> si bien un examen cuidadoso puede revelar variabilidad incluso dentro de un pequeño sitio de prueba durante una evaluación única.<sup>16</sup> Es claro que existe una considerable inconsistencia en la interpretación de la prevalencia en estudios pasados debido a las variabilidades en la definición de hiperpatía y a la documentación limitada de los métodos de medición.

Esto debería ser abordado en estudios futuros, para poder apreciar el papel de la hiperpatía en el dolor neuropático.

## FISIOPATOLOGÍA

Los mecanismos de la hiperpatía son desconocidos, pero muy probablemente involucran múltiples factores. Una injuria en el sistema nervioso periférico o central es un prerrequisito aceptado para la ocurrencia de la hiperpatía, pero fue Patrick Wall<sup>27</sup> quien hábilmente incorporó todos los aspectos descriptivos del síndrome para apoyar la hipótesis de que tanto el sistema nervioso periférico como el central contribuyen a las manifestaciones en cada caso. El comienzo de la hiperpatía luego de una injuria nerviosa puede ocurrir en horas<sup>13,18</sup> o puede retrasarse por meses,<sup>19,31</sup> pero ocurre mayormente dentro de las pocas semanas, sugiriendo que el proceso regenerativo y de reparación desempeña un rol, lo que también fue propuesto por Forrester.<sup>7</sup> El motivo por el cual la hiperpatía solo se presenta en una minoría de los casos de dolor neuropático es aún desconocido.

Como fue sugerido por Forrester,<sup>7</sup> la hiperpatía puede desencadenarse por la desinhibición debida a la pérdida de las funciones de las fibras gruesas. Impulsos disfuncionales aferentes y altamente selectivos que generen una excitabilidad eléctrica desde focos ectópicos electrogénicos, podrían desempeñar un mecanismo esencial,<sup>5</sup> que a su vez conlleva a la amplificación central. Existe soporte histológico que muestra el desequilibrio de las fibras nerviosas en sitios periféricos asociados con hiperpatía, y el retardo en el comienzo de los síntomas en la mayoría de los casos sugiere regeneración aberrante a partir de aferentes colaterales íntimamente asociados con el tejido cicatrizal. Estudios recientes que utilizaron modelos experimentales de dolor sugieren que la pérdida de la inhibición lateral de las redes aferentes locales en los límites de la zona de injuria,<sup>22</sup> el peor sitio del dolor, o en la zona del nervio dañado, podrían también contribuir. Estudios recientes también han determinado el rol de la población neuronal, basados en mecanismos en los que subyacen la sumación espacial y la irradiación del dolor. La intensidad del dolor evocado se debe probablemente al desequilibrio de la actividad en las fibras aferentes remanentes disfuncionales (delgadas y gruesas) que actúan en forma ascendente sobre un sistema nervioso central intacto.

La elevación del umbral en el dolor hiperpático muestra claramente que la desaferentación, parcial o total, es necesaria para el síndrome de hiperpatía. Por otro lado, la configuración espacial, temporal y los otros componentes cualitativos del dolor en los casos descritos, se ajustan más a un patrón de sensibilización central.<sup>25,30</sup> La disminución de la inhibición central<sup>19,27</sup> y quizás un aumento de la facilitación, podrían ser también mecanismos contribuyentes. ¿Es posible que el normal funcionamiento de los mecanismos de sensibilización

periférica y central se vea inducido y sobrepasado por las aferencias disfuncionales a niveles cercanos a la tolerancia del sistema?

La transmisión efáptica y la desmielinización son posibles factores contribuyentes adicionales cuando la hiperpatía se presenta luego de una lesión central en el neuroeje.

Estudios en paralelo funcionales y estructurales de las vías periféricas y centrales podrían llegar a brindar evidencia contemporánea que sustente las bases y mecanismos combinados del síndrome. La pregunta final es si existe algún elemento psicológico en el fenómeno hiperpático. Por ejemplo, en un paciente con pérdida sensorial parcial a los estímulos de calor, la falta de una señal de advertencia ante una temperatura creciente podría resultar en una respuesta de excitación repentina cuando se alcanza un rango de temperatura nocivo. Esto potencialmente podría explicar el carácter explosivo del dolor. No existe en la literatura evidencia u otro argumento para sustentar esta noción de un componente psicológico en la hiperpatía. Sin embargo, sería necesario un estudio desde esta perspectiva.

Todo lo antedicho destaca la investigación clínica como una parte fundamental en la clarificación de los mecanismos fisiopatológicos. Sin embargo, existe también una necesidad de estudios preclínicos, por ejemplo, electrofisiológicos y del comportamiento, para poder elucidar algunos de los mecanismos detrás de la hiperpatía (Tabla 1).

En resumen: ¿El síndrome hiperpático debe tener un lugar dentro de la ciencia del dolor o debería ser subsumido como una variante de manifestación poco común y mal comprendida de la hiperalgesia asociada a desaferentación parcial?

## CONCLUSIONES

Nuestro argumento es que se emprendan más estudios sobre la hiperpatía antes de que el término sea eliminado de los textos y la taxonomía, como parece ser la dirección que está tomando la principal literatura corriente. Hay suficientes estudios que sugieren que la hiperpatía existe como un síndrome separado con propiedades únicas y que debería formar parte del armamento de los médicos especializados en dolor y encontrarse disponible en forma selectiva para ayudar en el manejo del paciente.<sup>24</sup> Sin embargo, también es evidente que se requiere un esfuerzo consensuado para aclarar los métodos de documentación de un fenotipo consistente. Los estudios sobre la hiperpatía, ya sean clínicos o experimentales, plantean cuestiones éticas obvias por el mero hecho de que estamos tratando con la percepción de estímulos que se encuentran dentro del rango nocivo y ocasionalmente por encima de este.

Por ejemplo, ¿es aceptable estudiar la percepción de estímulos que dan lugar a una experiencia de dolor súbita e intolerable? ¿Cuánto debería durar dicha

### *Criterio de hiperpatía*

Consenso sobre criterios diagnósticos.

Mayor comprensión de los factores que provocaron la hiperpatía (tipo de estímulo, duración, intervalo, ubicación, etc.)

Diferencias y similitudes entre la hiperpatía y, por ejemplo, la neuralgia del trigémino y el trastorno de dolor extremo paroxístico.

### *Hallazgos clínicos*

Estudios de prevalencia en el dolor neuropático periférico, por ejemplo, dolor neuropático posquirúrgico, polineuropatía dolorosa y neuralgia posherpética.

Estudios de prevalencia en el dolor neuropático central, por ejemplo, dolor central después de un accidente cerebrovascular y dolor por lesión de la médula espinal.

Identificar los síntomas y signos que pueden coexistir con la hiperpatía.

Estudios prospectivos para determinar el posible papel predictivo de la hiperpatía en el dolor neuropático.

### *Evaluación preclínica de hiperpatía*

Desarrollar evaluaciones de hiperpatía en modelos animales. *Fisiopatología*

Técnicas histológicas.

Técnicas electrofisiológicas.

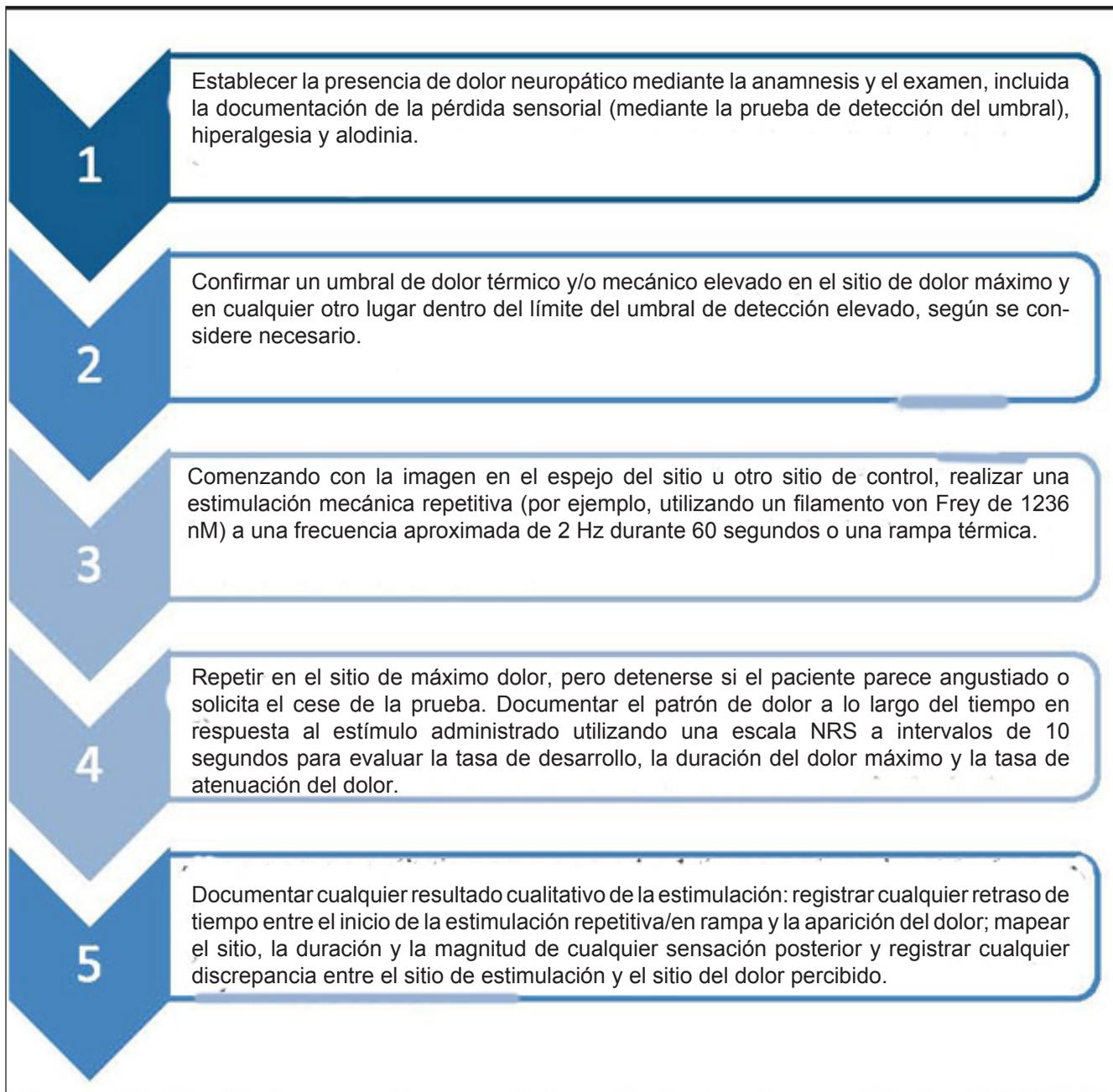
Estudios de imagen.

Estudios genéticos.

### *Gestión y cuestiones éticas*

Comprender la persistencia del dolor evocado en la evaluación de la hiperpatía.

Atenuación experimental y clínica a corto plazo de la hiperpatía inducida experimentalmente.



**Figura 2.** Una forma de examinar la hiperpatía. Los parámetros de simulación sugeridos son estimaciones basadas en literatura reciente (#Ref. 10; \*Ref. 31: este último se usa principalmente después de una lesión del sistema nervioso central). Actualmente no existe un método aceptado para ponderar/sopesar las respuestas anteriores para determinar la presencia, ausencia o clasificación intermedia del síndrome hiperpático. NRS: escala de calificación numérica.

estimulación? ¿Es aceptable llevar a cabo estudios electrofisiológicos o de comportamiento en animales sometidos a estímulos de alto umbral que en la práctica clínica provocarían una respuesta hiperpática? Estas y otras cuestiones éticas deben ser tenidas en cuenta. Tal vez un comité de expertos podría ser convocado a través de la ISAP o el Grupo de Interés Especial en el Dolor Neuropático de la ISAP, para considerar como

podrían ser llevados a cabo los estudios en la práctica. La figura 2. Ilustra un enfoque clínico simple para el diagnóstico del síndrome hiperpático. Una vez acordada la metodología, esperamos que surjan una serie de preguntas relevantes que podrían ser exploradas: una lista corta de posibles temas que podrían promover mayor discusión se sugiere en la Tabla 1. Por ejemplo, sugerimos que la hiperpatía puede representar un fenó-

tipo clínico de dolor actualmente no identificado<sup>6</sup> y que puede predecir el inicio retardado del dolor neuropático luego de semanas de una injuria del sistema nervioso.<sup>31</sup> Todo lo expuesto son razones suficientes para mantener el síndrome de hiperpatía de momento, ya que sin este quizás no lleguemos a apreciar completamente la experiencia real del dolor que afecta a los pacientes.

## REFERENCIAS

1. Aasvang EK, Brandsborg B, Christensen B, Jensen TS, Kehlet H. Neurophysiological characterization of postherniotomy pain. *PAIN* 2008;137:173-81.
2. Backonja MM, Attal N, Baron R, Bouhassira D, Drangholt M, Dyck PJ, Edwards RR, Freeman R, Gracely R, Haanpaa MH, Hansson P, Hatem SM, Krumova EK, Jensen TS, Maier C, Mick G, Rice AS, Rolke R, Treede RD, Serra J, Toelle T, Tugnoli V, Walk D, Wallace MS, Ware M, Yarnitsky D, Ziegler D. Value of quantitative sensory testing in neurological and pain disorders: NeuPSIG consensus. *PAIN* 2013; 154:1.807-9.
3. Baron R, Maier C, Attal N, Baron R, Binder A, Bouhassira D, Crucca G, Finnerup NB, Haanpaa M, Hansson P, Hulleman P, Jensen TS, Freynhagen R, Kennedy JD, Magerl W, Mainka T, Reimer M, Rice ASC, Segerdahl M, Serra J, Sindrup S, Sommer C, Tolle T, Vollert J, Treede RD. Peripheral neuropathic pain: a mechanism-related organizing principle based on sensory profiles. *PAIN* 2017;158:261-72.
4. Bennett GJ. What is spontaneous pain and who has it? *J Pain* 2012;13:921-9.
5. Devor M. Neuropathic pain: pathophysiological response of nerve to injury. In: McMahon SB, Koltzenburg M, Tracey I, Turk DC, editors. *Wall and Melzack's textbook of pain* 6th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2013. p. 861-88.
6. Dworkin RH, Edwards RR. Phenotypes and treatment response: it's difficult to make predictions, especially about the future. *PAIN* 2017;158:187-9.
7. Foerster O. Die Leitungsbahnen des Schmerzgefühls und die chirurgische behandlung der schmerzzustände. Berlin und Wien, Germany: Urban und Schwartzberg, 1927:1-360.
8. Gottrup H, Nielsoen J, Arendt-Nielsen L, Jensen TS. The relationship between sensory thresholds and mechanical hyperalgesia in nerve injury. *PAIN* 1998;75:321-9.
9. Gottrup H, Andersen J, Arendt-Nielsen L, Jensen TS. Psychophysical examination in patients with post-mastectomy pain. *PAIN* 2000;87:275-84.
10. Gottrup H, Kristensen AD, Bach FW, Jensen TS. Aftersensations in experimental and clinical hypersensitivity. *PAIN* 2003;103:57-64.
11. IASP-pain.org/Taxonomy. Classification of chronic pain. In: Merskey H, Bogduk N, editors. *IASP task force on taxonomy*. 2nd ed. Seattle: IASP Press, 1994.
12. Jensen TS, Finnerup NB. Allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: clinical manifestations and mechanisms. *Lancet Neurol* 2014;13:924-35.
13. Leijon G, Boivie J, Johansson I. Central post stroke pain-neurological symptoms and pain character. *PAIN* 1989;36:13-25.
14. Lindblom U. Analysis of abnormal touch, pain, and temperature sensation in patients. In: Boivie J, Hansson P, editors. *Touch, temperature and pain in health and disease. Mechanisms and assessments*. Progress in brain research. IASP Press. Vol. 3, 1994. p. 63-84.
15. Lindblom U, Verrillo RT. Sensory functions in chronic neuralgia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1979;42:422-35.
16. Lourie H, King RB. Sensory and neurohistochemical correlates of cutaneous hyperpathia. *Arch Neurol* 1966;14:313-20.
17. McMahon SB, Koltzenburg M, Tracey I, Turk DC, Editors. *Wall and Melzack's textbook of pain* 6th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2013.
18. Noordenbos W, Wall PD. Implications of the failure of nerve resection and graft to cure chronic pain produced by nerve lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1981;44:1.068-73.
19. Ofek H, Defrin R. The characteristics of chronic central pain after traumatic brain injury. *PAIN* 2007;13:330-40.
20. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. *PAIN* 1979;6:249-52.
21. Quevedo AS, Coghill RC. Filling-in, spatial summation and radiation of pain, evidence for a neural population code in the nociceptive system. *J Neurophysiol* 2009;102:3.544-53.
22. Quevedo AS, Morch CD, Andersen OK, Coghill RC. Lateral inhibition during nociceptive processing. *PAIN* 2017;158:1046-52.
23. Rolke R, Baron R, Maier C, Tolle TR, Treede DR, Beyer A, Binder A, Birbaumer N, Birklein F, Botefur IC, Braune S, Flor H, Hugel V, Klug R, Landwehrmeyer GB, Magerl W, Maihofner C, Rolko C, Schaub C, Scherrens A, Sprenger T, Valet M, Wasserka B. Quantitative sensory testing in the German research network on neuropathic pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *PAIN* 2006;123:231-43.
24. Scadding JW. Hyperpathia. In: Gebhart GF, Schmidt RF, editors. *Encyclopedia of pain*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2013:1.524-27.
25. Treede RF. Gain control mechanisms in the nociceptive system. *PAIN* 2016;157:1.199-204.
26. Vilholm OJ, Cold S, Rasmussen L, Sindrup SH. Sensory function and pain in a population of patients treated for breast cancer. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009;53:800-6.
27. Wall PD. The hyperpathic syndrome: a challenge to specificity theory. In: von Euler C, Franzen O, Lindblom U, Ottoson D, editors. *Somatosensory mechanisms*. London: MacMillan Press, 1984. p. 327-37.
28. Walters A. The differentiation of causalgia and hyperpathia. *Can Med Assoc J* 1959;80:105-9.
29. Watson CPN, Evans RJ, Watt VR, Birkett N. Post-herpetic neuralgia: 208 cases. *PAIN* 1988;35:289-97.
30. Woolf CJ. Central sensitisation: implications for the diagnosis and treatment of pain. *PAIN* 2011;152(suppl 3):S2-S15.
31. Zeilig G, Enosh S, Rubin-Asher D, Lehr B, Defrin R. The nature and course of sensory changes following spinal cord injury: predictive properties and implications on the mechanism of central pain. *Brain* 2012;135:418-30.
32. Zeilig G, Michal R, Weingarden H, Gaidoukov E, Defrin R. Hemiplegic shoulder pain: evidence of a neuropathic origin. *PAIN* 2013;154:263-71.