

El papel de la fisioterapia en el dolor neuropático periférico: Neuropatías por atrapamiento

The role of physiotherapy in peripheral neuropathic pain: Entrapment neuropathies

Luis Matesanz-García ¹

1. CranioSPain Research Group. Centro Superior de Estudios Universitarios La Salle. Universidad Autónoma de Madrid. 28023 Madrid (España).

Correspondencia:

Luis Matesanz García, PhD.
Facultad de Ciencias de la Salud, CSEU La Salle.
Universidad Autónoma de Madrid.
Calle La Salle, nº 10. 28023 Madrid, España.
Teléfono: (+34) 91 740 19 80 EXT 504
E-mail: luis.matesanz@lasallecampus.es

Conflicto de Intereses:

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses. Este proyecto no ha sido presentado en ningún evento científico.

Financiación:

El autor declara no haber recibido financiación/compensación para el desarrollo de esta investigación.

DOI: 10.37382/jomts.v5i1.914

Recepción del Manuscrito:

16-Mayo-2023

Aceptación del Manuscrito:

5-Julio-2023

Licensed under:
CC BY-NC-SA 4.0



Access the summary of the license

RESUMEN

La prevalencia exacta del dolor neuropático periférico es desconocida. La complejidad y las múltiples presentaciones clínicas dificultan su abordaje. Por ello, se antoja necesario conocer los mecanismos patobiológicos que acontecen en los pacientes con este tipo de afección. La fisioterapia ha emergido en los últimos años como una alternativa o complemento a los tratamientos médicos convencionales. En este trabajo, se introducen aspectos fundamentales del dolor neuropático y las neuropatías por atrapamiento, y se revisa el conocimiento relacionado con los mecanismos de acción de las distintas técnicas de fisioterapia sobre el dolor neuropático y el proceso fisiopatológico de las neuropatías por atrapamiento.

Palabras clave: Dolor neuropático, Fisioterapia, Neuropatía por atrapamiento, Neurofisiología.

ABSTRACT

The exact prevalence of peripheral neuropathic pain is unknown. The complexity and the multiple clinical presentations make it challenging to approach. Consequently, it is necessary to understand the pathobiological mechanisms that occur in patients with this type of condition. Physiotherapy has emerged in recent years as an alternative or complement to conventional medical treatments. This paper introduces fundamental aspects of neuropathic pain and entrapment neuropathies, as well as reviewing the knowledge related to the mechanisms of action of different physiotherapy techniques on neuropathic pain and the pathophysiological process of entrapment neuropathies.

Keywords: Neuropathic pain, Physiotherapy, Entrapment neuropathy, Neurophysiology.

DOLOR NEUROPÁTICO

El dolor neuropático (DN) se define, según la IASP (Asociación Internacional para el Estudio del Dolor) como " dolor causado por una lesión o enfermedad del sistema somatosensorial" (Jensen et al., 2011).

Normalmente, tras una afectación en los tejidos, se pueden producir cambios adaptativos en el sistema nervioso sensorial que pueden conducir a una hipersensibilidad al dolor, mecanismo de protección para garantizar la cicatrización. En cambio, puede haber ciertas situaciones en las que el tejido afecto sea el propio sistema nervioso, generando hipersensibilidad, dolor espontáneo o descenso de umbrales sensitivos, pudiendo provocar que estímulos inocuos como una caricia produzcan sensación de dolor, en definitiva, manifestaciones propias de DN (von Hehn et al., 2012).

Prevalencia

Aunque la prevalencia exacta del DN es desconocida, se estima que puede afectar entre un 6,9 y 10% de la población general (Van Hecke et al., 2014; Song et al., 2017). En Europa, se calcula que en torno a un 20% de la población sufre dolor crónico, de ellos entorno al 7% encajaría con un dolor crónico con características neuropáticas. De los pacientes afectados, entre el 40-60% llegarían a alcanzar un alivio adecuado del mismo (Dieleman et al., 2008). El dolor neuropático periférico se está volviendo más prevalente debido al envejecimiento de la población mundial, el impacto de la diabetes y por el aumento de la supervivencia al cáncer debido a la quimioterapia (Colloca et al., 2017).

Mecanismos del dolor neuropático periférico

El dolor neuropático periférico (DNP) responde a una afectación de las fibras nerviosas C, A δ y A β (Finnerup et al., 2016). Es común que una vez que se manifiesta el DNP, persista aun cuando la causa etiológica original haya desaparecido hace tiempo. No obstante, el síndrome puede progresar si la enfermedad primaria sigue dañando el sistema nervioso. El dolor asociado a una lesión neural aguda solo suele convertirse en DN crónico en una minoría de los pacientes. Esta transición a la cronicidad es más

evidente tras las lesiones nerviosas quirúrgicas (Kehlet et al., 2006; Michael Costigan, Joachim Scholz, 2009).

El dolor espontáneo, fenómeno frecuente en el DNP, surge como resultado de la generación de potenciales de acción ectópicos dentro de las vías nociceptivas y no se origina en los terminales periféricos en respuesta a un estímulo (Michael Costigan, Joachim Scholz, 2009).

El aumento de la sensibilidad de las neuronas sensoriales lesionadas a los estímulos térmicos y químicos endógenos puede iniciar un dolor espontáneo, mientras que el aumento de la sensibilidad mecánica puede provocar disestesia o dolor en respuesta a la percusión de un nervio lesionado (signo de Tinel) (Michael Costigan, Joachim Scholz, 2009).

NEUROPATÍAS POR ATRAPAMIENTO

La etiología de las neuropatías por atrapamiento sigue siendo en gran medida desconocida. Comparten varios factores de riesgo, como el aumento del índice de masa corporal, factores laborales o físicos y enfermedades sistémicas predisponentes, como la mencionada diabetes o el hipotiroidismo. Recientemente, la predisposición genética está emergiendo como uno de los factores de riesgo más fuertes para neuropatías por atrapamiento (Kozak et al., 2015; Lemmelä et al., 2016; Parreira et al., 2018; Pourmemari, Shiri, 2016; Wiberg et al., 2019).

Gracias a modelos animales de neuropatías por atrapamiento, ha quedado clara la influencia de la neuroinflamación en el lugar de la lesión, mediada por los linfocitos T y los macrófagos, en el mantenimiento del DN (Austin, Moalem-Taylor, 2010; Moalem et al., 2004; Moalem, Tracey, 2006). La presencia de citoquinas reduce el umbral de disparo e inducen la actividad ectópica de las neuronas mecanosensibles y nociceptivas (Sorkin et al., 1997). Dicha inflamación también puede extenderse al ganglio de la raíz dorsal, donde las células del sistema inmune, junto con las células gliales, pueden seguir aumentando la señal eléctrica (Hu, McLachlan, 2002). Estos cambios a nivel bioquímico también han sido medidos en humanos, presentando cambios similares a los modelos de dolor animal, es decir aumento de las sustancias pro- nociceptivas y disminución de las citoquinas anti-inflamatorias (Held et al., 2019).

Por otra parte, la isquemia intraneural es típica de las neuropatías por atrapamiento leves (Schmid et al., 2020). En animales, se ha demostrado que presiones extraneurales tan bajas como 20 a 30 mmHg interrumpen la circulación venosa intraneural (Rydevik et al., 1981). En humanos, también se han registrado cambios neurales provocados por los cambios de presión. Por ejemplo, se han registrado alteraciones en la presión dentro del túnel del carpo, en diferentes posiciones de muñeca. El mayor aumento de presión dentro del túnel del carpo se asocia a posiciones que impliquen una flexión dorsal de muñeca, pudiendo alcanzar hasta 110 mmHg, cuando los valores registrados en posiciones neutras de muñeca están en torno a 2,5 mmHg (Gelberman et al., 1981). También se han registrado valores altos en la prueba ortopédica clásica de phalen 100-150mmHg (Williams et al., 1992).

La compresión de los nervios periféricos junto con la posible neuroinflamación puede llegar a bloquear el nervio, provocando un aumento de la mecano-sensibilidad asociado al aumento de los canales iónicos en el lugar de la lesión (Ando, 1990; Armstrong et al., 2004; Dilley, Bove, 2008).

EL PAPEL DE LA FISIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR NEUROPÁTICO

El tratamiento del DNP suele centrarse en manejar la sintomatología de los pacientes. Los tratamientos conservadores siguen siendo la primera opción terapéutica. Entre ellas, el Grupo de Interés Especial en el Dolor Neuropático de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor recomienda la farmacología como tratamiento de primera línea (Haanpää et al., 2009). Sin embargo, la eficacia es limitada, con efectos secundarios a menudo inaceptables (Finnerup et al., 2010, 2018).

La fisioterapia se ha ido posicionando como opción terapéutica de relevancia en el tratamiento del DNP de diversa etiología (Jesson et al., 2020), incluidas las lesiones traumáticas, las lesiones por atrapamiento (National Institute for Health and Care Excellence, 2016) así como en las derivadas de otras enfermedades o tratamientos como puede ser la neuropatía post-quirúrgica (Loprinzi et al., 2020).

La mayoría de los estudios sobre fisioterapia y DNP se han centrado en su influencia sobre la mejora en la percepción del dolor, calidad de vida y mejora de la discapacidad (Cleland et al., 2006; Fernández-de-las Peñas et al., 2015). Recientemente, ha habido un incremento de la publicación de revisiones sistemáticas que han intentado explicar por medio de qué mecanismos pueden influir las distintas técnicas de fisioterapia. Debe tenerse en cuenta que los estudios primarios están basados en modelos animales de lesiones focales de nervio periférico (Matesanz-García et al., 2022).

Entre las distintas intervenciones, el ejercicio terapéutico, en especial el ejercicio aeróbico, ha ido cobrando especial interés. Pese a contar con una base de investigación pre-clínica relativamente sólida (Guo et al., 2019; Matesanz-García et al., 2022, 2023; Sleijser-Koehorst et al., 2023), se sigue sin conocer la dosis exacta ni el tipo de ejercicio más efectivo para los pacientes (Hansford et al., 2022). Pese a ello, tres revisiones recientes destacan su papel a la hora de mejorar tanto los biomarcadores relacionados con dolor neuropático como las alteraciones somatosensoriales (Guo et al., 2019; Matesanz-García et al., 2023; Sleijser-Koehorst et al., 2023). Lamentablemente, los estudios con intervenciones de ejercicio en pacientes con lesión focal de nervio periférico, como la afectación del nervio ciático, siguen siendo limitados (Zhang et al., 2021).

Por otro lado, las movilizaciones neurales han demostrado su eficacia en ensayos con pacientes con dolor referido de origen neural en piernas o brazos (Basson et al., 2019). Sin embargo, en lesiones por atrapamiento, como en el caso del síndrome del túnel del carpo, han arrojado resultados contradictorios (Basson et al., 2019; Fernández-de-las-Peñas et al., 2017). En línea con modelos animales (Santos et al., 2018), las movilizaciones neurales mejoran la hiperalgesia mecánica en pacientes diagnosticados con síndrome del túnel del carpo (Bialosky Joel E et al., 2009). A nivel fisiológico, se ha propuesto que las movilizaciones neurales pueden ejercer su efecto beneficioso a través de la modulación de la neuroinflamación, el sistema opioide y las neurotrofinas (Matesanz-García et al., 2022). La capacidad de la movilización neural para dispersar fluidos se ha

descrito también en modelos cadavéricos (Boudier-Revéret et al., 2017). En pacientes, también hay indicios de que la neuro-inflamación puede ser un objetivo. En esta línea, Schmid et al informaron de una reducción del edema intraneural tras 1 semana de movilización neural en pacientes con síndrome del túnel carpiano (Schmid et al., 2012).

En menor medida, las movilizaciones articulares han sido utilizadas para tratar el dolor neuropático, pese a su evidente efecto analgésico a corto plazo (Bialosky Joel E. et al., 2009; Schmid et al., 2008). A nivel fisiológico esta técnica puede modular la concentración de células gliales, citoquinas, así como de vías opioides (Matesanz-García et al., 2022).

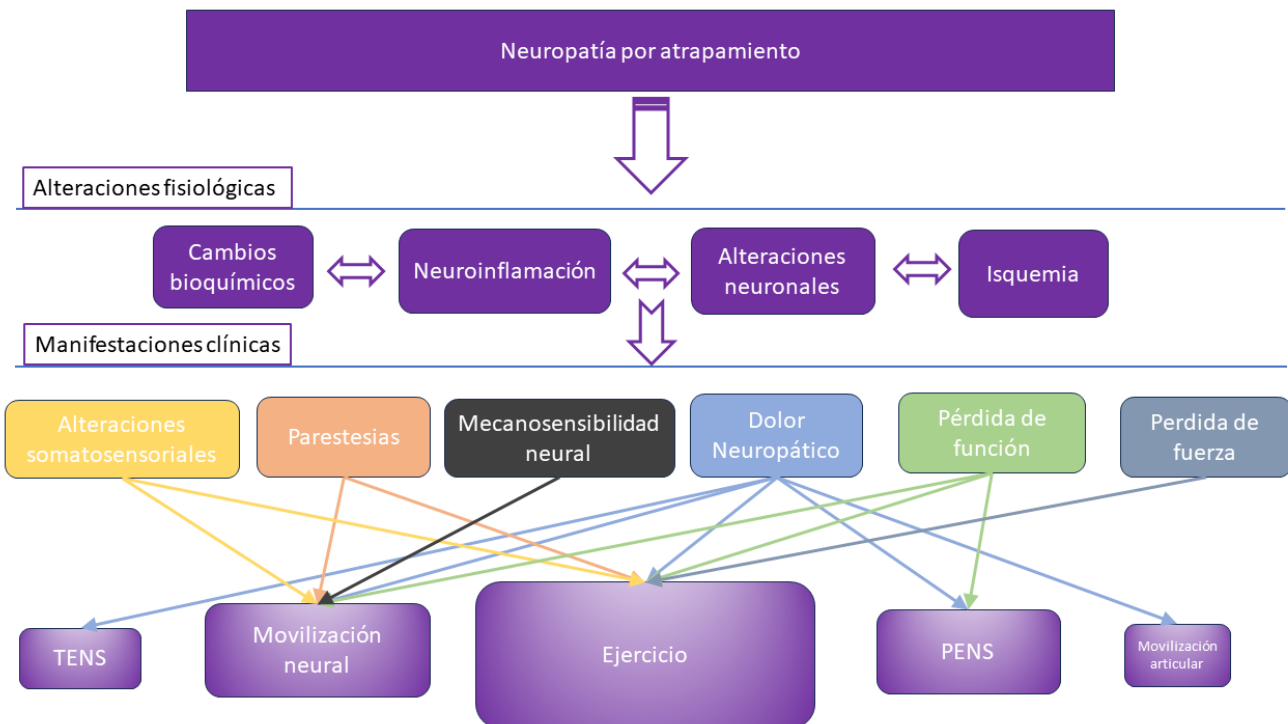
El uso de agentes físicos para tratar el DN sigue siendo contradictorio. Una revisión Cochrane sobre el uso de electroestimulación transcutánea (TENS) en adultos con dolor neuropático no pudo extraer conclusiones firmes debido a la muy baja calidad de las pruebas (Gibson et al., 2017). En esta línea, Akyuz et al. concluyen que las terapias físicas tales como el ultrasonido o el láser no son eficaces para el

tratamiento del dolor neuropático cuando se aplican solas (Akyuz, Kenis, 2014).

Las pruebas en humanos del efecto de la electroestimulación percutánea sobre el dolor neuropático siguen siendo controvertidas. Penza et al. no observaron mejoría del dolor tras el tratamiento con electroestimulación percutánea en pacientes con dolor neuropático (Penza et al., 2011), mientras que, De las Peñas et al., en un ensayo clínico en pacientes con síndrome del túnel del carpo publicado recientemente, reportan resultados positivos a corto plazo (Fernández-de-las-Peñas et al., 2023). En modelos animales, ha demostrado ser eficaz en la regulación de neurotransmisores, reducir las concentraciones de ATP y la actividad de receptores TRPV1. Así como de activar vías opioides mediante el aumento de encefalinas y β -endorfinas (Matesanz-García et al., 2022).

Pese a los resultados prometedores que ha mostrado la fisioterapia en el manejo de estos pacientes, todavía quedan obstáculos y limitaciones por salvar. Entre las cuales cabe destacar: la dificultad

Figura 1. Propuesta de tratamiento en función de la sintomatología del paciente. El tamaño de las técnicas hace referencia al número de artículos que hablan sobre dicho efecto.



de interpretar los resultados en animales, dado que en los estudios preclínicos la mayoría de los animales son machos, mientras que en humanos el DNP es más prevalente en mujeres. El segundo obstáculo sería el estudio del tratamiento individualizado a los fenotipos específicos de cada paciente. En esta línea se propone una manera de elección de técnicas en la [figura 1](#).

Si bien es cierto que queda mucho camino por recorrer, la fisioterapia avanza en consolidarse como una buena alternativa o complemento a la terapia farmacológica, a la hora de modular el dolor de los pacientes y revertir los procesos fisiológicos subyacentes al DN.

FRASES DESTACADAS

- La fisioterapia puede ser una alternativa viable para el tratamiento de dolor neuropático.
- El ejercicio es la terapia que más evidencia acumula para revertir los cambios provocados por el dolor neuropático.

HIGHLIGHTS

- Physiotherapy may be a viable alternative for the treatment of neuropathic pain.
- Exercise is the most evidence-based therapy for overturning the changes caused by neuropathic pain.

REFERENCIAS

- Akyuz G, Kenis O. Physical therapy modalities and rehabilitation techniques in the management of neuropathic pain. *Am J Phys Med Rehabil.* 2014;93(3):253–259. DOI:<https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000000037>.
- Ando Y. [Experimental study on chronic entrapment neuropathy]. *Nihon Seikeigeka Gakkai Zasshi.* 1990;64(7):633–647.
- Armstrong BD, Hu Z, Abad C, Yamamoto M, Rodriguez WI, Cheng J, Lee M, Chhith S, Gomariz RP, Waschek JA. Induction of neuropeptide gene expression and blockade of retrograde transport in facial motor neurons following local peripheral nerve inflammation in severe combined immunodeficiency and BALB/C mice. *Neuroscience.* 2004;129(1):93–99. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2004.06.085>.
- Austin PJ, Moalem-Taylor G. The neuro-immune balance in neuropathic pain: Involvement of inflammatory immune cells, immune-like glial cells and cytokines. *J Neuroimmunol.* 2010;229(1–2):26–50. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2010.08.013>.
- Basson CA, Stewart A, Mudzi W, Musenge E. Effect of Neural Mobilization on Nerve-Related Neck and Arm Pain: A Randomized Controlled Trial. *Physiotherapy Canada.* 2019;72(4):408–419. DOI:<https://doi.org/10.3138/ptc-2018-0056>.
- Bialosky Joel E, Bishop MD, Price DD, Robinson ME, Vincent KR, George SZ. A Randomized Sham-Controlled Trial of a Neurodynamic Technique in the Treatment of Carpal Tunnel Syndrome. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy.* 2009;39(10):709–723. DOI:<https://doi.org/10.2519/jospt.2009.3117>.
- Bialosky Joel E., Bishop MD, Robinson ME, Zeppieri G, George SZ. Spinal manipulative therapy has an immediate effect on thermal pain sensitivity in people with low back pain: A randomized controlled trial. *Phys Ther.* 2009;89(12):1292–1303. DOI:<https://doi.org/10.2522/ptj.20090058>.
- Boudier-Revéret M, Gilbert KK, Allégué DR, Moussadyk M, Brismée JM, Sizer PS, Feipel V, Dugailly PM, Sobczak S. Effect of neurodynamic mobilization on fluid dispersion in median nerve at the level of the carpal tunnel: A cadaveric study. *Musculoskelet Sci Pract.* 2017;31:45–51. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.msksp.2017.07.004>.
- Cleland JA, Childs JD, Palmer JA, Eberhart S. Slump stretching in the management of non-radicular low back pain: A pilot clinical trial. *Man Ther.* 2006;11(4):279–286. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.math.2005.07.002>.
- Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, Freeman R, Truini A, Attal N, Finnerup NB, Eccleston C, Kalso E, Bennett DL, Dworkin RH, Raja SN. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:1–20. DOI:<https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.2>.
- Dieleman JP, Kerklaan J, Huygen FJPM, Bouma PAD, Sturkenboom MCJM. Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population. *Pain.* 2008;137(3):681–688. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.03.002>.
- Dilley A, Bove GM. Disruption of axoplasmic transport induces mechanical sensitivity in intact rat C-fibre nociceptor axons. *J Physiol.* 2008;586(2):593–604. DOI:<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2007.144105>.
- Fernández-de-las Peñas C, Ortega-Santiago R, de la Llave-Rincón AI, Martínez-Perez A, Fahandezh-Saddi Díaz H, Martínez-Martín J, Pareja JA, Cuadrado-Pérez ML. Manual

- Physical Therapy Versus Surgery for Carpal Tunnel Syndrome: A Randomized Parallel-Group Trial. *J Pain*. 2015;16(11):1087–1094. DOI:<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.07.012>.
- Fernández-de-las-Peñas C, Cleland J, Palacios-Ceña M, Fuensalida-Novo S, Pareja JA, Alonso-Blanco C. The Effectiveness of Manual Therapy Versus Surgery on Self-reported Function, Cervical Range of Motion, and Pinch Grip Force in Carpal Tunnel Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*. 2017;47(3):151–161. DOI:<https://doi.org/10.2519/jospt.2017.7090>.
- Fernández-de-las-Peñas C, Ortega-Santiago R, De-la-Llave-Rincón AI, Cleland JA, Pareja JA, Fahandezh-Saddi-Díaz H, Arias-Buría JL. Ultrasound-guided percutaneous electrical nerve stimulation versus surgery for women with unilateral carpal tunnel syndrome: A randomized parallel-group trial. *European Journal of Pain*. 2023;n/a(n/a). DOI:<https://doi.org/https://doi.org/10.1002/ejp.2117>.
- Finnerup NB, Haroutounian S, Baron R, Dworkin RH, Gilron I, Haanpää M, Jensen TS, Kamerman PR, Mcnicol E, Moore A, Raja SN, Andersen NT, Sena ES, Smith BH, Rice ASC. Neuropathic pain clinical trials: factors associated with decreases in estimated drug efficacy. *Pain*. 2018;159(July 2015):2339–2346. DOI:<https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001340>. Neuropathic.
- Finnerup NB, Haroutounian S, Kamenman P, Baron R, Bennett DLH, Bouhassira D, Cruccu G, Freeman R, Hansson P, Nurmikko T, Raja SN, Rice ASC, Serra J, Smith BH, Treede R-D, Jensen TS. Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. *Pain*. 2016;157(8):1599–1606. DOI:<https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000492>.
- Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain*. 2010;150(3):573–581. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.06.019>.
- Gelberman RH, Hergenroeder PT, Hargens AR, Lundborg GN, Akeson WH. The carpal tunnel syndrome. A study of carpal canal pressures. *J Bone Joint Surg Am*. 1981;63(3):380–383. Available at: <http://europepmc.org/abstract/MED/7204435>.
- Gibson W, Wand BM, O'Connell NE. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;2017(9). DOI:<https://doi.org/10.1002/14651858.CD011976.pub2>.
- Guo JB, Chen BL, Wang Y, Zhu Y, Song G, Yang Z, Zheng YL, Wang XQ, Chen PJ. Meta-analysis of the effect of exercise on neuropathic pain induced by peripheral nerve injury in rat models. *Front Neurol*. 2019;10(JUN):1–12. DOI:<https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00636>.
- Haanpää ML, Backonja M-M, Bennett MI, Bouhassira D, Cruccu G, Hansson PT, Jensen TS, Kauppila T, Rice ASC, Smith BH, Treede R-D, Baron R. Assessment of Neuropathic Pain in Primary Care. *Am J Med*. 2009;122(10):S13–S21. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.04.006>.
- Hansford HJ, Wewege MA, Cashin AG, Hagstrom AD, Clifford BK, McAuley JH, Jones MD. If exercise is medicine, why don't we know the dose? An overview of systematic reviews assessing reporting quality of exercise interventions in health and disease. *Br J Sports Med*. 2022;bjsports-2021-104977. DOI:<https://doi.org/10.1136/bjsports-2021-104977>.
- Van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N. Neuropathic pain in the general population: A systematic review of epidemiological studies". *Pain*. 2014;155(4):654–662. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.06.006>.
- von Hehn CA, Baron R, Woolf CJ. Deconstructing the Neuropathic Pain Phenotype to Reveal Neural Mechanisms. *Neuron*. 2012;73(4):638–652. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.02.008>.
- Held M, Karl F, Vlckova E, Rajdova A, Escolano-Lozano F, Stetter C, Bharti R, Förstner KU, Leinders M, Dušek L, Birklein F, Bednarik J, Sommer C, Üçeyler N. Sensory profiles and immune-related expression patterns of patients with and without neuropathic pain after peripheral nerve lesion. *Pain*. 2019;160(10):2316–2327. DOI:<https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001623>.
- Hu P, McLachlan EM. Macrophage and lymphocyte invasion of dorsal root ganglia after peripheral nerve lesions in the rat. *Neuroscience*. 2002;112(1):23–38. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(02\)00065-9](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(02)00065-9).
- Jensen TS, Baron R, Haanpää M, Kalso E, Loeser JD, Rice ASC, Treede RD. A new definition of neuropathic pain. *Pain*. 2011;152(10):2204–2205. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.06.017>.
- Jesson T, Runge N, Schmid AB. Physiotherapy for people with painful peripheral neuropathies: a narrative review of its efficacy and safety. *Pain Rep*. 2020;5(5):1-e834. DOI:<https://doi.org/10.1097/pr9.0000000000000834>.
- Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet*. 2006;367(9522):1618–1625. DOI:[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(06\)68700-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(06)68700-x).
- Kozak A, Schedlbauer G, Wirth T, Euler U, Westermann C, Nienhaus A. Association between work-related biomechanical risk factors and the occurrence of carpal tunnel syndrome: an overview of systematic reviews and a meta-analysis of current research. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015;16:231. DOI:<https://doi.org/10.1186/s12891-015-0685-0>.
- Lemmelä S, Solovieva S, Shiri R, Benner C, Heliövaara M, Kettunen J, Anttila V, Ripatti S, Perola M, Seppälä I, Juonala M, Kähönen M, Salomaa V, Viikari J, Raitakari OT, Lehtimäki T, Palotie A, Viikari-Juntura E, Husgafvel-Pursiainen K. Genome-Wide Meta-Analysis of Sciatica in Finnish Population. *PLoS One*. 2016;11(10):e0163877. DOI:<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163877>.
- Loprinzi CL, Lacchetti C, Bleeker J, Cavaletti G, Chauhan C, Hertz DL, Kelley MR, Lavino A, Lustberg MB, Paice JA,

- Schneider BP, Lavoie Smith EM, Smith M Lou, Smith TJ, Wagner-Johnston N, Hershman DL. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: ASCO guideline update. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(28):3325–3348. DOI:<https://doi.org/10.1200/JCO.20.01399>.
- Matesanz-García L, Billerot C, Fundaun J, Schmid AB. Effect of Type and Dose of Exercise on Neuropathic Pain After Experimental Sciatic Nerve Injury: A Preclinical Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain*. 2023. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2023.01.011>.
- Matesanz-García L, Schmid AB, Cáceres-Pajuelo JE, Cuenca-Martínez F, Arribas-Romano A, González-Zamorano Y, Goicoechea-García C, Fernández-Carnero J. Effect of Physiotherapeutic Interventions on Biomarkers of Neuropathic Pain: A Systematic Review of Preclinical Literature. *J Pain*. 2022;23(11):1833–1855. DOI:<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jpain.2022.06.007>.
- Michael Costigan, Joachim Scholz and CJW. Neuropathic Pain: A Maladaptive Response of the Nervous System to Damage. *Annu Rev Neurosci*. 2009;32:1–32. DOI:<https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.051508.135531>.
- Moalem G, Tracey DJ. Immune and inflammatory mechanisms in neuropathic pain. *Brain Res Rev*. 2006;51(2):240–264. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2005.11.004>.
- Moalem G, Xu K, Yu L. T lymphocytes play a role in neuropathic pain following peripheral nerve injury in rats. *Neuroscience*. 2004;129(3):767–777. DOI:<https://doi.org/10.1016/J.NEUROSCIENCE.2004.08.035>.
- National Institute for Health and Care Excellence. Low back pain and sciatica in over 16s: assessment and management (NG59). Nice. 2016;(November 2016):1–18.
- Parreira P, Maher CG, Steffens D, Hancock MJ, Ferreira ML. Risk factors for low back pain and sciatica: an umbrella review. *Spine J*. 2018;18(9):1715–1721. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.spinee.2018.05.018>.
- Penza P, Bricchi M, Scola A, Campanella A, Lauria G. Electroacupuncture Is Not Effective in Chronic Painful Neuropathies. *Pain Medicine*. 2011;12(12):1819–1823. DOI:<https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2011.01230.x>.
- Pourmemari MH, Shiri R. Diabetes as a risk factor for carpal tunnel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2016;33(1):10–16. DOI:<https://doi.org/10.1111/dme.12855>.
- Rydevik B, Lundborg G, Bagge U. Effects of graded compression on intraneural blood flow. An in vivo study on rabbit tibial nerve. *J Hand Surg Am*. 1981;6(1):3–12. DOI:[https://doi.org/10.1016/s0363-5023\(81\)80003-2](https://doi.org/10.1016/s0363-5023(81)80003-2).
- Santos FM, Silva JT, Rocha IRC, Martins DO, Chacur M. Non-pharmacological treatment affects neuropeptide expression in neuropathic pain model. *Brain Res*. 2018;1687:60–65. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.02.034>.
- Schmid A, Brunner F, Wright A, Bachmann LM. Paradigm shift in manual therapy? Evidence for a central nervous system component in the response to passive cervical joint mobilisation. *Man Ther*. 2008;13(5):387–396. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.math.2007.12.007>.
- Schmid AB, Elliott JM, Strudwick MW, Little M, Coppieters MW. Effect of splinting and exercise on intraneural edema of the median nerve in carpal tunnel syndrome—an MRI study to reveal therapeutic mechanisms. *Journal of Orthopaedic Research*. 2012;30(8):1343–1350. DOI:<https://doi.org/10.1002/jor.22064>.
- Schmid AB, Fundaun J, Tampin B. Entrapment neuropathies: A contemporary approach to pathophysiology, clinical assessment, and management. *Pain Rep*. 2020;5(4). DOI:<https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000000829>.
- Sleijser-Koehorst MLS, Koop MA, Coppieters MW, Lutke Schipholt IJ, Radisic N, Hooijmans CR, Scholten-Peeters GGM. The effects of aerobic exercise on neuroimmune responses in animals with traumatic peripheral nerve injury: a systematic review with meta-analyses. *J Neuroinflammation*. 2023;20(1):104. DOI:<https://doi.org/10.1186/s12974-023-02777-y>.
- Song SJ, Min J, Suh SY, Jung SH, Hahn HJ, Im SA, Lee JY. Incidence of taxane-induced peripheral neuropathy receiving treatment and prescription patterns in patients with breast cancer. *Supportive Care in Cancer*. 2017;25(7):2241–2248. DOI:<https://doi.org/10.1007/s00520-017-3631-x>.
- Sorkin LS, Xiao WH, Wagner R, Myers RR. Tumour necrosis factor- α induces ectopic activity in nociceptive primary afferent fibres. *Neuroscience*. 1997;81(1):255–262. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(97\)00147-4](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(97)00147-4).
- Wiberg A, Ng M, Schmid AB, Smillie RW, Baskozos G, Holmes M V, Künnapu K, Mägi R, Bennett DL, Furniss D. A genome-wide association analysis identifies 16 novel susceptibility loci for carpal tunnel syndrome. *Nat Commun*. 2019;10(1):1030. DOI:<https://doi.org/10.1038/s41467-019-08993-6>.
- Williams TM, Mackinnon SE, Novak CB, McCabe S, Kelly Luise. Verification of the Pressure Provocative Test in Carpal Tunnel Syndrome. *Ann Plast Surg*. 1992;29(1):8–11.
- Zhang Y-H, Hu H-Y, Xiong Y-C, Peng C, Hu L, Kong Y-Z, Wang Y-L, Guo J-B, Bi S, Li T-S, Ao L-J, Wang C-H, Bai Y-L, Fang L, Ma C, Liao L-R, Liu H, Zhu Y, Zhang Z-J, Liu C-L, Fang G-E, Wang X-Q. Exercise for Neuropathic Pain: A Systematic Review and Expert Consensus. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8(November):1–16. DOI:<https://doi.org/10.3389/fmed.2021.756940>.
- <https://doi.org/10.22201/ceiich.24485691e.2014.12.49710>