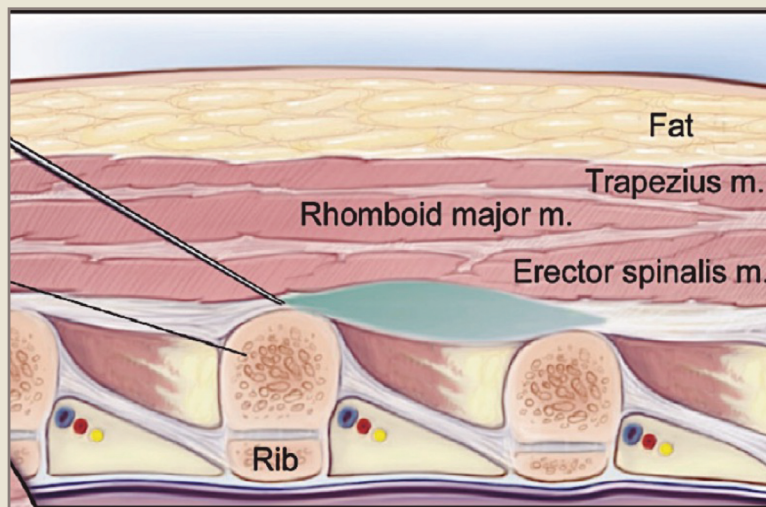
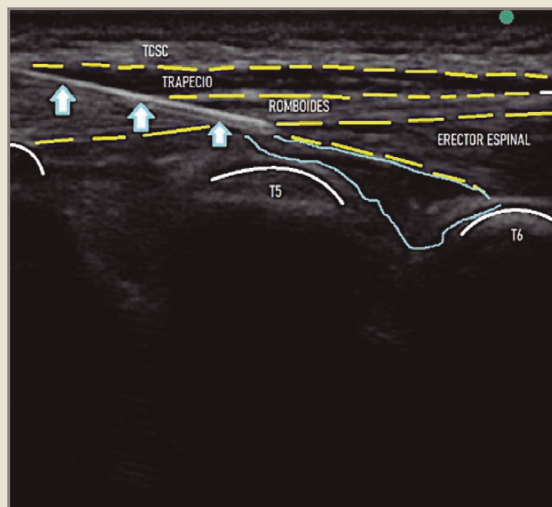




RESED Revista de la Sociedad Española del Dolor



EDITORIAL

Dolor asociado al proceso oncológico: viejos conceptos y nuevos horizontes

AVANCES EN DOLOR

¿El síndrome del intestino irritable es una "alergia" a los alimentos?

El *burnout* del profesional: ¿cómo evolucionará en tiempos de crisis?

ORIGINALES

Implementación y evaluación de un protocolo de analgesia multimodal en el reemplazo total primario de rodilla que incluye bloqueo de canal de aductores guiado por ultrasonografía más infiltración de anestésico local periarticular

Management and perception of therapeutic adherence of breakthrough cancer pain by oncologists in Spain

REVISIONES

Ozono y COVID-19: bases fisiológicas y sus posibilidades terapéuticas según el estadio evolutivo de la infección por SARS-CoV-2

Mediadores inflamatorios: su relación con el dolor crónico y problemas asociados. Revisión bibliográfica

ARTÍCULO ESPECIAL

Transfusiones al final de la vida. Revisión de algunas consideraciones importantes

NOTA CLÍNICA

Bloqueo del plano del erector espinal bilateral para cirugía de *pectus excavatum* en paciente pediátrico

Parsonage-Turner posterior a vacunación antirrábica por mordedura de murciélago: comunicación de un caso



RESED

Revista de la Sociedad Española del Dolor

JUNTA DIRECTIVA DE LA SED

Presidente:

Dr. V. Mayoral Rojals

Presidente Pasado:

Dr. J. A. Micó Segura

Vicepresidenta:

Dra. C. Pérez Hernández

Secretaria

Dra. M. A. Canós Verdecho

Tesorero:

Dr. E. Ortega Ladrón de Cegama

Vocales:

Dr. J. Boceta Osuna

Dr. J. L. Cid Calzada

Dr. G. Fabregat Cid

Dr. M. Herrero Trujillano

Dra. M. Madariaga Muñoz

Dra. M. L. Padilla del Rey

Dra. M. Revuelta Rizo

Dr. P. López Pais

Director Revista de la SED:

Dr. Javier Vidal Fuentes

REVISTA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DEL DOLOR

Órgano Oficial de Expresión de la Sociedad Española del Dolor. Fundada en 1994, por la Sociedad Española del Dolor.

Las reseñas de esta revista se publican periódicamente en: Embase/Excerpta Medica, Scirus, Scopus, IME, Serline, Biomed, Cuiden y Scielo.

Secretaría de la SED: secretaria@sedolor.es

Correspondencia científica: DR. JAVIER VIDAL FUENTES

Unidad de Dolor Reumático. Hospital Universitario de Guadalajara. Profesor Clínico de Medicina UAH. e-mail: javier.vidal@sedolor.es

© 2021 REVISTA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DEL DOLOR.

© 2021 INSPIRA NETWORK.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la Ley. Dirijase a CEDRO (Centro Español de Derechos de Reprográficos, www.cedro.org) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

LOPD: De acuerdo con lo contemplado en la Ley 15/1999, de 13 de diciembre, le informamos que sus datos personales forman parte del fichero automatizado de INSPIRA NETWORK. Ud. tiene la posibilidad de ejercer los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición en los términos establecidos en la legislación vigente, dirigiendo su solicitud por escrito a: INSPIRA NETWORK c/ Irún, 21. 28008 Madrid. Tel.: +34 607 82 53 44. Fax: +34 915 470 570. e-mail: manuel.santiago@inspiranetwork.com

SUSCRIPCIONES: INSPIRA NETWORK. c/ Irún, 21. 28008 Madrid. Tel.: +34 607 82 53 44. Fax: +34 915 470 570. e-mail: manuel.santiago@inspiranetwork.com
6 números al año + suplementos. Tarifa suscripción anual: Profesional: 104,50 €; Empresa e Institución: 385,00 €. Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido Ref. SVR. Núm. 134-R-CM. ISSN 1134-8046. Depósito Legal: M-26411-1994.

Puede enviar sus artículos a través del gestor de envíos de la *Revista de la Sociedad Española del Dolor*: www.gestoreditorial.resed.es
Acceda a la revista a través de www.resed.es



RESED

Revista de la Sociedad Española del Dolor

Editor Jefe / Editor in Chief:

Javier Vidal Fuentes

Unidad de Dolor Reumático. Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Guadalajara

Redactora Jefe / Editora Adjunta /

Managing Editor:

Concepción Pérez Hernández

Unidad del Dolor, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid. Universidad Alfonso X el Sabio (UAX), Madrid

Editores Asociados / Associate Editors:

Ciencias básicas:

Enrique J. Cobos del Moral

Departamento de Farmacología (Facultad de Medicina) e Instituto de Neurociencias (Centro de Investigación Biomédica), Universidad de Granada, Instituto de Investigación Biosanitaria Granada (Ibs.Granada). Instituto Teófilo Hernando de I+D del Medicamento

Clínica:

Luz Cánovas Martínez

Unidad del Dolor, Complejo Hospitalario Universitario de Orense, Orense

Psicología:

Antoni Castel Riu

Unidad del Dolor, Hospital Universitario Joan XXIII, Tarragona

Intervencionismo:

David Abejón González

Departamento de Unidad de Tratamiento del Dolor. Grupo QuirónSalud. Universidad Europea de Madrid

Imagen:

Alejandro Ortega Romero

Unidad del Dolor, Servicio de Anestesiología, Hospital ASEPEYO Coslada, Madrid

Epidemiología:

Inmaculada Failde Martínez

Cátedra de Medicina Preventiva y Salud Pública, Departamento de Biomedicina, Biotecnología y Salud Pública, Universidad de Cádiz

Farmacología:

Carlos Goicoechea García

Cátedra de Farmacología, Ciencias Básicas de la Salud, Universidad Rey Juan Carlos, Alcorcón, Madrid

Comité Editorial:

Acupuntura

R. Cobos (Clínica del Dolor. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla)

Básica

F. Cervero (Director. The Alan Edwards Centre for Research on Pain Professor of Anesthesiology. Faculties of Medicine and Dentistry McGill University. Montreal, Canadá)

Cáncer

O. de León (Vice-Chair for Clinical Affairs and Professor of Anesthesiology [Tenure Track]. Department of Anesthesiology and Professor of Medicine at the University at Buffalo. School of Medicine and Biomedical Sciences. Chief of the Division of Pain Medicine and Professor of Oncology at Roswell Park Cancer Institute. Buffalo, NY, EE. UU.)

Cefaleas

J. A. Pareja (Unidad del Sueño. Hospital Universitario Quirónsalud, Madrid)
M. C. B. Wilson (Director. Unidad de Cefaleas. Universidad de Florida. EE. UU.)

Dolor Crónico

D. Contreras (Unidad del Dolor. Hospital General de Jaén)
J. de Andrés (Servicio de Anestesia y Dolor. Hospital General de Valencia)
R. Gálvez (Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad de Granada)
N. C. Godínez (Clínica del Dolor. Hospital General de México)
C. Margarit (Unidad del Dolor. Hospital General Universitario de Alicante)
A. Montero (Servicio de Anestesiología. Hospital Arnau de Vilanova, Lérida)
J. L. Ortega (Servicio de Anestesia. Hospital Universitario Puerto Real, Cádiz)

F. Rodríguez (Servicio de Anestesia. Hospital de Jerez, Cádiz)

J. L. Rodríguez (Unidad del Dolor. Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Tenerife)

I. Velázquez (Unidad del Dolor. Hospital de Guadix, Granada)

Dolor vascular

R. Arregui (Servicio de Neurocirugía. Hospital MAZ, Zaragoza)

Educación

C. Muriel (Departamento de Cirugía. Universidad de Salamanca)

Epidemiología

J. Almenara (Área de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Cádiz)
A. Salazar (Departamento de Biomedicina, Biotecnología y Salud Pública. Facultad de Enfermería y Fisioterapia. Universidad de Cádiz)

Farmacología

A. Gómez (Servicio de Anestesiología. Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga)
C. Martínez (Departamento de Farmacología. Universidad de Extremadura, Badajoz)
J. A. Micó (Departamento de Neurociencias. Facultad de Medicina. Universidad de Cádiz)
M. Saldaña (Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Puerta del Mar, Cádiz)

Fisioterapia

R. García (Servicio de Fisioterapia. Servicio Andaluz de Salud, Cádiz)
R. Torres (Departamento de Fisioterapia. Universidad de Valencia)

Historia

C. Márquez (Servicio de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor. Hospital SAS La Línea, Cádiz)

Intervencionismo

J. de Andrés (Unidad de Dolor y Anestesia. Hospital Universitario La Paz, Madrid)

J. C. Flores (Servicio de Medicina del Dolor. CAIDBA. Centro de Atención Integral del Dolor B.A. Buenos Aires, Argentina)

M. L. Franco (Unidad del Dolor. Clínica Praxis. Bilbao, Vizcaya)

J. Insausti (Unidad del Dolor. Hospital Universitario HM Puerta del Sur, Madrid)

V. Mayoral (Servicio de Anestesiología. Unidad del Dolor Crónico. Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona)

M. L. Padilla (Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Hospital Universitario José María Morales Meseguer, Murcia)

R. Plancarte (Clínica del Dolor y Cuidados Paliativos, México)

M. J. Rodríguez (Unidad del Dolor. HU Carlos Haya, Málaga)

J. M. Trinidad (Unidad del Dolor. Servicio de Anestesia Reanimación. Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz)

M. Vallejo (Departamento de la Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico. Universidad Nacional de Educación a Distancia, Madrid)

Neurocirugía

J. A. López (Servicio de Neurocirugía y Clínica del Dolor. Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz)

F. Robaina (Unidad del Dolor Crónico y Neurocirugía Funcional. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria)

R. Ruiz (Institut de Columna Vertebral. Clínica del Dolor de Barcelona)

Orofacial

J. L. de la Hoz (Dolor Orofacial. Universidad San Pablo CEU, Madrid)

Paliativos

W. Astudillo (Servicio de Neurología y Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud de Bidebieta. La Paz. San Sebastián)

S. González (Departamento de Fisiología Humana. Universidad de Málaga)

A. Pascual (Unidad de Cuidados Paliativos. Hospital Sant Pau, Barcelona)

Postoperatorio

R. de la Torre (Servicio de Anestesiología. Hospital Regional de Málaga)

A. Martínez (Servicio de Anestesiología Reanimación. Hospital Virgen de las Nieves, Granada)

A. Montes (Servicio de Anestesiología. Hospital del Mar, Barcelona)

Primaria

E. Blanco (Centro de Salud Periurbana Norte, Salamanca)

Psicología

M. I. Comeche (Facultad de Psicología. Universidad Nacional de Educación a Distancia, Madrid)

J. Deus (Departamento de Psicología Clínica y de la Salud. Facultad de Psicología. Universidad Autónoma de Barcelona)

J. Elorza (Departamento de Psiquiatría. Universidad de Cádiz)

J. Miró (Departamento de Psicología. Universidad Rovira i Virgili, Barcelona)

V. Monsalve (Unidad del Dolor. Consorcio Hospital General Universitario, Valencia)

P. Montoya (Departamento de Psicología. Universidad de las Islas Baleares. Palma de Mallorca)

B. Ojeda (Departamento de Psicología. Observatorio del Dolor, Barcelona)

Regional

D. Benitez (Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz)

Rehabilitación

P. Fenollosa (Unidad del Tratamiento del Dolor. Hospital Universitario La Fe, Valencia)



RESED

Revista de la Sociedad Española del Dolor

VOLUMEN 28, N.º 1 ENERO-FEBRERO 2021

SUMARIO

EDITORIAL	1	Dolor asociado al proceso oncológico: viejos conceptos y nuevos horizontes <i>A. Carregal Rañó</i>
------------------	---	---

AVANCES EN DOLOR	5	¿El síndrome del intestino irritable es una “alergia” a los alimentos? <i>E. J. Cobos del Moral</i>
	7	El <i>burnout</i> del profesional: ¿cómo evolucionará en tiempos de crisis? <i>A. Castel Riu</i>

ORIGINALES	9	Implementación y evaluación de un protocolo de analgesia multimodal en el reemplazo total primario de rodilla que incluye bloqueo de canal de aductores guiado por ultrasonografía más infiltración de anestésico local periarticular <i>L. M. Zamudio-Castilla, J. F. González Vera, J. R. Rodríguez-Conde y F. C. Dorado-Velasco</i>
	19	Manejo y percepción de la adherencia al tratamiento del dolor irruptivo oncológico por oncólogos españoles <i>R. López, P. Borrega, A. Antón, E. Aranda, A. Carrato, M. I. Constenla, J. J. Cruz, E. Díaz-Rubio, M. Feyjóo, J. García-Foncillas, P. Gascón, V. Guillem y C. Camps</i>

REVISIONES	27	Ozono y COVID-19: bases fisiológicas y sus posibilidades terapéuticas según el estadio evolutivo de la infección por SARS-CoV-2 <i>M. E. Fernández Cuadros, M. J. Albaladejo Florín, S. Álava Rabasa, D. Peña Lora y O. S. Pérez Moro</i>
	37	Mediadores inflamatorios: su relación con el dolor crónico y problemas asociados. Revisión bibliográfica <i>L. Crespo-Pardo e Y. Taboada-Iglesias</i>

ARTÍCULO ESPECIAL	47	Transfusiones al final de la vida. Revisión de algunas consideraciones importantes <i>A. P. Brome Uribe, M. D. Roldán Tabares, L. Herrera Almanza, L. M. Martínez-Sánchez</i>
--------------------------	----	--

NOTA CLÍNICA	53	Bloqueo del plano del erector espinal bilateral para cirugía de <i>Pectus excavatum</i> en paciente pediátrico <i>J. C. Altamirano Gómez, C. E. Vela Izquierdo, M. Y. Rodríguez Calderón y M. A. Fiestas Bancayán</i>
	57	Parsonage-Turner posterior a vacunación antirrábica por mordedura de murciélago: comunicación de un caso <i>L. Arce Gálvez, J. F. Cantor González y L. M. Rodríguez Vélez</i>



RESED

Revista de la Sociedad Española del Dolor

VOLUME 28, N.º 1 JANUARY-FEBRUARY 2021

CONTENTS

EDITORIAL	1	Pain related to oncologic process: old concepts and new horizons <i>A. Carregal Rañó</i>
------------------	---	---

ADVANCES IN PAIN	5	Is irritable bowel syndrome a food "allergy"? <i>E. J. Cobos del Moral</i>
	7	The professional's burnout: how will it evolve in times of crisis? <i>A. Castel Riu</i>

ORIGINALS	9	Implementation and evaluation of a multimodal analgesia protocol for total knee arthroplasty including ultrasound-guided adductor canal block and periarticular local anesthetic infiltration <i>L. M. Zamudio-Castilla, J. F. González Vera, J. R. Rodríguez-Conde and F. C. Dorado-Velasco</i>
	19	Management and perception of therapeutic adherence of breakthrough cancer pain by oncologists in Spain <i>R. López, P. Borrega, A. Antón, E. Aranda, A. Carrato, M. I. Constenla, J. J. Cruz, E. Díaz-Rubio, M. Fejóo, J. García-Foncillas, P. Gascón, V. Guillem and C. Camps</i>

REVIEWS	27	Ozone and COVID-19: physiological bases and their therapeutic possibilities according to the evolutionary stage in SARS-CoV-2 infection <i>M. E. Fernández Cuadros, M. J. Albaladejo Florín, S. Álava Rabasa, D. Peña Lora and O. S. Pérez Moro</i>
	37	Inflammatory mediators: its connection with chronic pain and associated problems. Review <i>L. Crespo-Pardo and Y. Taboada-Iglesias</i>

SPECIAL ARTICLE	47	Transfusions at the end of life. Review of some important considerations <i>A. P. Brome Uribe, M. D. Roldán Tabares, L. Herrera Almanza and L. M. Martínez-Sánchez</i>
------------------------	----	---

CLINICAL NOTE	53	Bilateral spinal erector plane block for pectus excavatum surgery in pediatric patient <i>J. C. Altamirano Gómez, C. E. Vela Izquierdo, M. Y. Rodríguez Calderón and M. A. Fiestas Bancayán</i>
	57	Parsonage-Turner after rabies vaccination due to bat bite: case report <i>L. Arce Gálvez, J. F. Cantor González and L. M. Rodríguez Vélez</i>



Dolor asociado al proceso oncológico: viejos conceptos y nuevos horizontes

Pain related to oncologic process: old concepts and new horizons

El dolor asociado al proceso oncológico (DAPO) es un fenómeno transversal que afecta, en mayor o menor medida, a la persona que lo padece, a su entorno familiar y a las estructuras sanitarias y de apoyo social.

El paciente sufre directamente los efectos negativos del dolor y ve mermada su calidad de vida y autonomía. Su familia se ve resentida por la angustia e impotencia de una situación que los supera. El sistema sanitario, supuesto garante del bienestar del paciente, aun disponiendo de recursos en países avanzados, se enfrenta con frecuencia a una falta de coordinación que merma su capacidad de resolución. Finalmente, el apoyo social que necesitan estas personas y sus familias, especialmente en las fases más avanzadas del proceso, es en muchas ocasiones insuficiente o no está correctamente integrado.

Las cifras del problema son conocidas. Así en Europa, el estudio más amplio realizado sobre dolor asociado al proceso oncológico (1) describe un panorama inquietante: sobre una muestra de 5084 pacientes, el 56 % indicaba que sufría dolor de moderado a severo de forma mensual. En una submuestra tomada de forma aleatoria de ese grupo, y conformada por 573 pacientes, el 77 % solo tenía prescrito analgésicos y un 41 % tomaba opioides en solitario o asociados a otros fármacos con capacidad analgésica en procesos oncológicos. El 69 % de esta submuestra indicaban dolor asociado a sus actividades diarias y **el 50 % creía que su calidad de vida no era considerada una prioridad por el profesional sanitario encargado de su cuidado**. Pero de forma paradójica, las estadísticas siguen indicando que una gran proporción de pacientes europeos no acceden a una Unidad de Dolor para el control del DAPO (1).

Si lo anterior es inquietante, no lo son menos los datos aportados por dos revisiones sistemáticas realizadas con 10 años de diferencia por el grupo de van den Beuken (2,3), y cuyo resumen se muestra en la Tabla I.

El aumento de nuevos casos diagnosticados de cáncer, junto con el incremento del tiempo de vida medio y el número de personas que sobreviven (4), pueden explicar una parte de los resultados, ya que tanto la propia enfermedad como los tratamientos aplicados para su manejo son factores generadores de DAPO, pero claramente no son la explicación definitiva. La existencia de dolor irruptivo oncológico (DIO), dolor asociado a la quimioterapia o del dolor refractario neuropático asociado a la evolución de la enfermedad, son circunstancias clínicas que favorecen la perpetuación del dolor y que deberán ser identificados y abordados si queremos realizar un tratamiento de calidad del DAPO y mejorar los resultados de los estudios epidemiológicos.

Los opioides, en sus formulaciones de liberación retardada, rápida o transmucosa oral o nasal, son piedras angulares en un tratamiento correcto del DAPO, pero desgraciadamen-

TABLA I
EVOLUCIÓN DEL DOLOR ONCOLÓGICO EN UN PERIODO DE 10 AÑOS

<i>Prevalencia del dolor</i>	<i>Después de tratamiento curativo</i>	<i>Durante tratamiento oncológico</i>	<i>Fases avanzadas, metastásicas o terminales</i>	<i>Pacientes con dolor moderado o severo</i>
Antes 2004 (2)	33 %	59 %	64 %	> 33 %
2005/2014 (3)	39,3 %	55 %	66,4 %	38 %

te tienen una problemática asociada: sus efectos secundarios. Estos pueden afectar a la calidad de vida del paciente, llegando en ocasiones al punto de no ser tolerados. Además tienen el riesgo conocido de complicaciones o muerte por sobredosis. La posibilidad de adicción es otro de los temores referidos tanto por los pacientes y familiares como por los profesionales de la salud (5).

La reflexión a la que nos llevan estos datos es que existe un problema de aplicación de estándares básicos de manejo, una infravaloración del sufrimiento concreto que el dolor impone al paciente dentro de su proceso oncológico global y de forma implícita a la falta de coordinación entre los diferentes actores sociales y sanitarios a la hora de dar una respuesta integrada a las necesidades de un paciente con DAPO.

La persistencia de este panorama, un tanto desalentador, puede deberse en parte a la existencia de "viejos conceptos", o paradigmas obsoletos, cuya inercia hacen que la persona que sufre un proceso oncológico, con o sin dolor, sea visto como algo desconectado y no como un ser que debe ser entendido dentro de una perspectiva global y unificadora, donde esa persona y su principio de autonomía deben ser el centro de las decisiones, y sus necesidades deban ser satisfechas de una forma personalizada e integrada. Este modelo forzosamente requiere un trabajo interdisciplinar y coordinado.

En este sentido es interesante la luz que aporta el trabajo realizado por Jordi Pérez y cols. (6), el cual pone en valor el sentido de la interdisciplinariedad y la visión global en el abordaje de un paciente con DAPO. Entre otros aspectos se resalta la cantidad de intervenciones no farmacológicas que se pueden aplicar para un mejor manejo del DAPO (Tabla II). En ella se aprecia que el espectro de cuidados se amplía al terreno de la psicología y recuperación funcional de la persona. Además, la eficacia de estas medidas está avalada por la evidencia científica y se recomiendan en guías de dolor oncológico actuales (7). En cierto modo esta concepción más holística puede considerarse un ejemplo de los "nuevos horizontes" o cambio de paradigma en el manejo del DAPO.

No menos interesante y relevante es la constatación de una nueva clase emergente de paciente: el que sobrevive a su proceso pero pagará el peaje de un dolor crónico asociado. El perfil de este paciente será el de una persona cada vez más joven y con necesidad desarrollar una vida familiar, laboral y social normalizada (4). Esta población, quizás, sea el mejor ejemplo en el cual aplicar este nuevo paradigma de tratamiento del DAPO, ya que necesitan técnicas analgésicas de mayor eficacia y con menos efectos secundarios para poder desarrollar una vida más plena. Pero no sería justo excluir de este nuevo paradigma de abordaje a ningún paciente con DAPO, sea cual sea su fase evolutiva, ya que el control del dolor y su problemática asociada, de la manera más integrativa y respetuosa con la autonomía del individuo, es un derecho de todo ser humano.

Como decíamos anteriormente, dentro del gran árbol que supone el DAPO, una de sus ramas más conocidas y que es causa de una gran cantidad de sufrimiento e inseguridad a las personas que lo padecen es el DIO. La prevalencia del fenómeno es alta y, según las diferentes definiciones y herramientas diagnósticas aplicadas en los estudios, su valor puede oscilar entre el 30 y el 90 %. Uno de los modelos más empleados para su diagnóstico es el algoritmo de Davis (8). En una elegante revisión de Mercadante y Cuomo (9) se nos indican los 10 mandamientos que deben regir el correcto manejo del DIO. Entre los aspectos que debemos destacar se encuentran la necesidad de un diagnóstico y valoración sistemática de su presencia, el buen control del dolor basal (a menor dolor basal menor incidencia de DIO) y una buena información al paciente y su familia. En nuestro país se han realizado recientemente magníficos estudios sobre DIO, y así, el publicado por Pérez y cols. (10) nos enseña que la incidencia en su muestra, y aplicando el algoritmo diagnóstico de Davis, la cifra es del 48 %, siendo más común en pacientes no hematológicos, concretamente en aquellos con cánceres pancreáticos y colorrectales. El realizado por el grupo de trabajo de la SED (11), y desarrollado en el ámbito de 89 unidades del dolor de todo el país, indica que solo el 30,3 % de los participantes usó el algoritmo de Davis como herramienta diagnóstica, y

TABLA II
INTERVENCIONES NO FARMACOLÓGICAS PARA EL MANEJO DE DOLOR ONCOLÓGICO (6)

Terapias intervencionistas	28,2 %
Intervenciones psicológicas	18,3 %
Radioterapia	12,7 %
Fisioterapia	11,3 %
Terapia ocupacional	4,2 %

que la gran mayoría eligió los fentanilos transmucosa oral para el manejo del DIO. El 77,5 % de los encuestados indicaron la necesidad de un seguimiento precoz (48-72 h). En el estudio realizado por el grupo de oncólogos liderado por Jesús García-Foncillas (12) se nos indica que un 69 % de los pacientes presentaban tanto dolor crónico como DIO, mientras que el 13,8 % solo DIO y el 17,1 % solo dolor crónico. El tiempo medio que sufrieron dolor fue 6,5 meses. Respecto a la calidad de vida, los dominios más afectados fueron: disfrute de la vida, actividad general y estado de ánimo. Otro aspecto relevante de este trabajo nos muestra que el principal profesional sanitario encargado de tratar el dolor fueron los oncólogos (65 %), seguido de atención primaria (11 %), paliativistas (5,1 %), unidad de dolor (4,9 %) y oncólogo radioterapeuta (4,6 %).

En conexión con las anteriores investigaciones sobre DIO realizadas en España, debemos felicitarnos por el artículo incluido en este número de la RESED: "Manejo y percepción de la adherencia al tratamiento del dolor irruptivo oncológico por oncólogos españoles".

En él podemos apreciar la preocupación del colectivo de oncólogos por la calidad de vida de sus pacientes, centrando su investigación en un aspecto clínico tan relevante para la calidad de vida de los mismos, como es el correcto manejo del DIO. En él se constata que los fentanilos de liberación transmucosa oral son los fármacos de elección para su manejo. Se identifican patrones de consumo y adherencia al tratamiento que pueden repercutir negativamente en su buen control. Se aportan datos sobre las preocupaciones de los pacientes por este tipo de tratamientos. Finalmente se realizan propuestas para mejorar su uso y resultados.

A modo de conclusión, me gustaría enumerar algunos de los aspectos del tratamiento del DAPO que deben hacernos reflexionar para avanzar en eficacia y calidad:

1. La persona y su principio de autonomía deben ser el eje central del tratamiento.
2. Los pacientes con DAPO deberán ser considerados y tratados en general, exceptuando quizás las fases finales del proceso, como pacientes afectados por dolor crónico no oncológico, aplicándosele las mismas medidas de calidad y precaución.
3. La interdisciplinariedad y su coordinación en equipos integrados deberán ser un objetivo en el manejo de estos pacientes.
4. No podemos olvidar que los fármacos pueden asociarse a problemas de calidad de vida y adicción.
5. Deberemos ofrecer técnicas no farmacológicas con evidencia siempre que sea posible.

A. Carregal Rañó

Unidade da Dor. Complexo Hospitalario Universitario de Vigo. Pontevedra, España

Correspondencia: Alfonso Carregal Rañó
alfcarregal@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Breivik H, Cherny N, Collett B, de Conno F, Filbet M, Foubert AJ, et al. Cancer-related pain: a pan-European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes. *Ann Oncol.* 2009;20(8):1420-33. DOI: 10.1093/annonc/mdp001.
2. van den Beuken-van Everdingen MHJ, de Rijke JM, Kessels AG, Schouten HC, van Kleef M, Patijn J. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol.* 2007;18(9):1437-49. DOI: 10.1093/annonc/mdm056.
3. van den Beuken-van Everdingen MH, Hochstenbach LM, Joosten EA, Tjan-Heijnen VC, Janssen DJ. Update on Prevalence of Pain in Patients With Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain Symptom Manage.* 2016;51(6):1070-1090.e9. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2015.12.340.
4. Yeh JM, Ward ZJ, Chaudhry A, Liu Q, Yasui Y, Armstrong GT, et al. Life Expectancy of Adult Survivors of Childhood Cancer Over 3 Decades. *JAMA Oncol.* 2020;6(3):350-7. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.5582.
5. Carmichael AN, Morgan L, el Fabbro E. Identifying and assessing the risk of opioid abuse in patients with cancer: an integrative review. *Subst Abuse Rehabil.* 2016;7:71-9. DOI: 10.2147/SAR.S85409.
6. Perez J, Olivier S, Rampakakis E, Borod M, Shir Y. The McGill University Health Centre Cancer Pain Clinic: A Retrospective Analysis of an Interdisciplinary Approach to Cancer Pain Management. *Pain Res Manag.* 2016;2016:2157950. DOI: 10.1155/2016/2157950.
7. Paice JA, Portenoy R, Lacchetti C, Campbell T, Cheville A, Citron M. Management of Chronic Pain in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2016;34(27):3325-45. DOI: 10.1200/JCO.2016.68.5206.

8. Davies AN, Dickman A, Reid C, Stevens AM, Zeppetella G. The management of cancer-related breakthrough pain: recommendations of a task group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. *Eur J Pain*. 2009;13(4):331-8. DOI: 10.1016/j.ejpain.2008.06.014.
9. Mercadante S, Cuomo A. Breakthrough Cancer Pain: Ten Commandments. *Value Health*. 2016;19(5):531-6. DOI: 10.1016/j.jval.2016.03.002.
10. Pérez-Hernández C, Blasco A, Gándara A, Mañas A, Rodríguez-López JM, Martínez V, et al. Prevalence and characterization of breakthrough pain in patients with cancer in Spain: the cARpe-Dio study. *Sci Rep*. 2019;9(1):17701. DOI: 10.1038/s41598-019-54195-x.
11. Estévez FV, Alarcón MDL, Mayoral V, de Madariaga M, Margarit C, Duran JA, et al. Current management of breakthrough cancer pain according to physicians from pain units in Spain. *Clin Transl Oncol*. 2019;21(9):1168-76. DOI: 10.1007/s12094-019-02044-8.
12. García-Foncillas J, Antón-Torres A, Caballero-Martínez F, Campos FJ, Feyjoo M, Gómez de Liaño A, et al. Patient Perspective on the Management of Cancer Pain in Spain. *J Patient Exp*. 2020;7(6):1417-24. DOI: 10.1177/2374373520978872.



¿El síndrome del intestino irritable es una “alergia” a los alimentos?

Is irritable bowel syndrome a food “allergy”?

E. J. Cobos del Moral

Departamento de Farmacología (Facultad de Medicina) e Instituto de Neurociencias (Centro de Investigación Biomédica). Universidad de Granada. Instituto de Investigación Biosanitaria ibs. Granada. Complejo Hospitalario Universitario de Granada/Universidad de Granada. España. Grupo de Trabajo en Ciencias Básicas en Dolor y Analgesia de la Sociedad Española del Dolor

Sin un conocimiento adecuado de la fisiopatología de una enfermedad difícilmente se podrá diseñar de manera racional un tratamiento eficaz. Por desgracia, ese es el caso de varios trastornos dolorosos crónicos, incluyendo el síndrome del intestino irritable (IBS, de sus siglas en inglés *irritable bowel syndrome*). En un artículo reciente publicado en *Nature* por el grupo del Dr. Guy E. Boeckxstaens, de la Facultad de Medicina de la Katholieke Universiteit Leuven (Bélgica), y del cual es primer autor Javier Aguilera-Lizarraga, se da respuesta a (al menos uno de) los mecanismos por el cual se desarrolla el IBS (1).

Los signos y síntomas del IBS, los cuales suelen desencadenarse tras la ingestión de alimentos, incluyen dolor abdominal asociado con estreñimiento, diarrea o ambos, con o sin hinchazón (2). El IBS tiene un curso crónico y es muy prevalente, ya que lo padece aproximadamente el 11 % de la población (2), y a modo de indicador del impacto de esta patología en la calidad de vida del paciente, vale la pena mencionar los resultados de una encuesta reciente, en la que los pacientes con IBS indicaron que serían capaces de sacrificar entre 10 y 15 años de su esperanza de vida restante por una cura inmediata de la enfermedad (3).

En estudios previos se han asociado las infecciones entéricas al desarrollo del IBS, al menos en cierta población de pacientes (2). Por lo tanto, es razonable pensar que los procesos infecciosos intestinales tienen la capacidad de producir algún cambio a nivel local que favorece la aparición de la sintomatología característica del IBS tras la ingesta de alimentos, quizás como si el intestino reaccionara de manera inadecuada a la comida.

¿Cómo se decide si los alimentos son dañinos o inocuos? La respuesta a esta pregunta no es nada sencilla. El funcionamiento del sistema inmunitario en el intestino es particularmente complejo, ya que debe dar una respuesta apropiada a agentes patógenos pero sin disparar una respuesta inmunitaria frente a otro

material antigénico necesario para la supervivencia, como son las proteínas de la dieta. Un individuo adulto puede ingerir más de 100 gramos al día de proteínas heterólogas en su dieta, y si todas ellas desencadenaran una respuesta inmunitaria se pondría en peligro la supervivencia del individuo. De la misma manera, nuestro sistema inmunitario no debe atacar a las bacterias comensales (microbioma) que habitan en todos nosotros. La falta de respuesta del sistema inmunitario a estos antígenos inocuos se denomina tolerancia inmunitaria oral, e involucra la participación de células dendríticas tolerogénicas y una gran diversidad de subtipos linfocitarios alojados en los tejidos linfoides asociados al intestino (4).

El presente estudio de la Katholieke Universiteit Leuven ha estudiado las alteraciones inmunitarias que se producen en el intestino de los ratones tras la infección por *Citrobacter rodentium*. Durante la infección, los ratones ingirieron ovoalbúmina (albúmina de la clara del huevo), la cual es una proteína que se encuentra fácilmente en la dieta. Cuando los ratones se habían recuperado completamente de la infección, y eran expuestos de nuevo a la ingesta de ovoalbúmina, sufrían diarrea y dolor visceral, mientras que los animales que no habían pasado infección alguna no mostraban ninguna sintomatología en respuesta a esta proteína. El dolor visceral se acompañó de la presencia de inmunoglobulina E (IgE) reactiva frente a la ovoalbúmina, indicando que los linfocitos B se habían sensibilizado frente a este antígeno, junto con una sobreactivación local de los mastocitos intestinales.

Cuando se habla de mastocitos e IgE, es inevitable pensar en cómo se produce una reacción alérgica. El mecanismo básico de estas reacciones consiste en que los mastocitos captan las IgE, lo que les da la capacidad de activarse y degranularse en respuesta al antígeno para el cual tenga especificidad esta inmunoglobulina (5). Esta degranulación de los mastocitos conlleva la

liberación de grandes cantidades de histamina, la cual produce los síntomas típicos de las reacciones alérgicas (5). Las neuronas sensoriales tienen receptores para la histamina, en concreto receptores H1. Aguilera-Lizarraga y cols. demuestran, usando varios abordajes experimentales, que la liberación de histamina es la responsable de los episodios dolorosos de los ratones en respuesta a la ovoalbúmina. Es interesante destacar que en este estudio muestran que los animales, tras la infección con *C. rodentium*, no habían adquirido una alergia a nivel global a la albúmina de huevo, sino que la respuesta inmunitaria frente a esta proteína estaba restringida exclusivamente a nivel intestinal. En otras palabras: el consumo de ovoalbúmina durante la infección intestinal produce la pérdida de la tolerancia inmunitaria oral a esta proteína, lo que desemboca en una respuesta inmunitaria exclusivamente intestinal tras su ingesta, y origina en el ratón una sintomatología que recuerda a la del IBS en el humano.

Apoyando parte de estos hallazgos preclínicos, los autores muestran que la instilación intestinal a pacientes humanos con IBS de soluciones enriquecidas en alimentos con alta capacidad antigénica (soja, trigo, gluten y leche) evocó una respuesta edematosa en la mucosa, la cual estuvo acompañada de una mayor actividad local de los mastocitos, demostrado mediante ensayos bioquímicos en muestras de biopsias de estos pacientes. Es interesante destacar también que, en las biopsias intestinales de estos pacientes con IBS, los mastocitos se situaban más próximos a las fibras nerviosas sensoriales que en voluntarios sanos, y esta cercanía correlacionaba con la severidad del dolor abdominal. Por último, apoyando la repercusión funcional de estos hallazgos, merece la pena mencionar un estudio clínico previo de este mismo grupo de investigación, en el que usaron ebastina (un antihistamínico H1 de segunda generación, indicado habitualmente para el tratamiento sintomático de ciertas manifestaciones alérgicas) como una posible terapia frente al dolor del IBS, con resultados muy prometedores (6).

En resumen, aunque todavía no se ha desentrañado completamente la fisiopatología del IBS, este trabajo de investigación (ejemplo de la utilidad de los ensayos preclínicos para orientar la investigación en humanos) sienta las bases para una hipótesis plausible sobre el origen de este trastorno tan complejo: la pérdida de tolerancia inmunitaria oral a ciertos alimentos. A día de hoy no se sabe si es posible recuperar esta tolerancia oral perdida y poder solucionar la raíz de la sintomatología del IBS, pero no cabe la menor duda de que este avance en el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad podría dar lugar a nuevas terapias que puedan tener un impacto positivo a nivel clínico en el futuro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aguilera-Lizarraga J, Florens MV, Viola MF, Jain P, Decraecker L, Appeltans I, et al. Local immune response to food antigens drives meal-induced abdominal pain. *Nature*. 2021;590(7844):151-6. DOI: 10.1038/s41586-020-03118-2.
2. Ford AC, Lacy BE, Talley NJ. Irritable bowel syndrome. *N Engl J Med*. 2017;376(26):2566-78. DOI: 10.1056/NEJMra1607547.
3. Canavan C, West J, Card T. The economic impact of the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(9):1023-34. DOI: 10.1111/apt.12938.
4. Commins SP. Mechanisms of oral tolerance. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62(6):1523-9. DOI: 10.1016/j.pcl.2015.07.013.
5. Galli SJ. The mast cell-IgE paradox: from homeostasis to anaphylaxis. *Am J Pathol*. 2016;186(2):212-24. DOI: 10.1016/j.ajpath.2015.07.025.
6. Wouters MM, Baemans D, Van Wanrooy S, Dooley J, Cibert-Goton V, Alpizar YA, et al. Histamine receptor H1-mediated sensitization of TRPV1 mediates visceral hypersensitivity and symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2016;150(4):875-87.e9. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.12.034.



El burnout del profesional: ¿cómo evolucionará en tiempos de crisis?

The professional's burnout: how will it evolve in times of crisis?

A. Castel Riu

Psicólogo Clínico. Unidad de Dolor. Hospital Universitari Joan XXIII. Tarragona. Grup Multidisciplinari d'Investigació en Dolor. Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili. Tarragona, España

La frecuente exposición al padecimiento de las personas está asociada a una mayor presencia de distrés emocional en los profesionales del ámbito clínico. La aparición de la pandemia COVID-19 (SARS-CoV-2) ha tenido un gran impacto en el sistema sanitario y en los profesionales que trabajan en él.

Esta nueva situación ha generado cambios contextuales que han podido agravar situaciones ya preexistentes, contribuyendo al aumento de la fatiga física y mental, de la ansiedad, del estrés y del agotamiento de los profesionales sanitarios. Concretamente, y vinculados a la aparición de la pandemia, recientes estudios han identificado que entre los factores que pueden incidir en la salud mental de los profesionales sanitarios se encuentran: 1) los recursos limitados en los hospitales, 2) la exposición al virus como amenaza añadida, 3) los turnos más largos, 4) la interrupción de los patrones de sueño, 5) el equilibrio de la vida laboral-vida personal, 6) la presencia de mayores dilemas con respecto a los deberes hacia el paciente *versus* el miedo a la exposición de los miembros de la familia, 7) la desatención de las necesidades personales y familiares por la mayor carga de trabajo, y 8) la falta de comunicación e información actualizada (1).

Por otra parte, la pandemia COVID-19 (SARS-CoV-2) también ha incidido en los pacientes con dolor crónico. Concretamente, se han impuesto grandes limitaciones que han afectado al uso de los espacios públicos, al acceso al trabajo, a la educación o a las instalaciones recreativas, pero también ha limitado el acceso a determinados servicios sanitarios, vitales pero no urgentes, como los que están incluidos en la cartera de servicios, de alta calidad y especializados, que ofrecen la unidades de tratamiento del dolor (2).

Por tanto, este nuevo contexto introduce retos al profesional que ha de tratar al paciente con dolor. Puede aumentar la complejidad psicosocial del propio paciente y el proceso de evaluación y tratamiento se torna más complejo, requiriendo un mayor esfuerzo de ajuste y adaptación.

Entre los profesionales que han de cuidar de la salud, el *síndrome de burnout* (o desgaste profesional) es un síndrome relativamente frecuente. Fue inicialmente conceptualizado por el psiquiatra H. J. Freudenberger a mediados de la década de los setenta, pero no fue hasta 1982 que Maslach y Jackson operativizaron este concepto con la creación del Maslach Burnout Inventory (MBI). Desde su creación, el MBI es el instrumento estandarizado más importante en la determinación del *burnout*.

Maslach y cols. (3) consideran el *burnout* como una respuesta prolongada a estresores crónicos a nivel personal y relacional en el trabajo, determinado a partir de las dimensiones conocidas como agotamiento, cinismo e ineficacia profesional. Por tanto, el *burnout* tiene un carácter tridimensional que afecta a nivel personal (agotamiento: sensación de estar exhausto emocionalmente por las demandas del trabajo), a nivel social (cinismo o despersonalización: actitud distante y fría ante el trabajo, las personas objeto del mismo, así como los compañeros/as de trabajo) y por último, a nivel profesional (ineficacia profesional: sensación de ineficacia, de no hacer adecuadamente las tareas y ser incompetente en el trabajo). Estos componentes aparecen de forma insidiosa, cíclica y pueden repetirse a largo del tiempo, de modo que una persona puede experimentar los tres componentes varias veces en diferentes épocas de su vida y en el mismo o en otro trabajo.

Aunque el *burnout* ha sido objeto de amplia atención en el ámbito de la salud, son muy pocos los trabajos que hayan tenido como objeto a los profesionales que trabajan en unidades de dolor. En nuestro país, Riquelme y cols. (4) publicaron en el año 2018 un interesante trabajo en el que estudiaron la prevalencia de *burnout* entre médicos de diferentes departamentos que abordaban el tratamiento del dolor. Entre ellos había profesionales de unidades de dolor, pero también de otros servicios, como traumatología, rehabilitación, oncología, reumatología o atención primaria. En su estudio encontraron que el 22,6 % de los participantes pre-

sentaba agotamiento, el 22,3 % despersonalización y el 24,9 % sensación de ineficacia profesional.

Ya centrados exclusivamente en profesionales sanitarios vinculados a unidades de dolor, existe un trabajo de reciente aparición realizado por Ashton-James y cols. (5) que examinó la prevalencia del *burnout* entre los profesionales vinculados a unidades multidisciplinarias. La muestra de estudio estuvo formada por médicos, psicólogos, fisioterapeutas, personal de enfermería y terapeutas ocupacionales, entre otros. Aunque no abordó la complejidad surgida a raíz de la pandemia del COVID-19 (SARS-CoV-2), dado que el trabajo de campo es anterior a la eclosión de la misma, sí ayuda a comprender el peso de determinadas variables en la aparición del *burnout*. Asimismo, sugiere posibles acciones a emprender para mitigar su aparición y permite comprender la importancia de estudiar esta problemática en el complejo contexto actual.

La muestra estuvo formada por 178 profesionales (33,5 % de medicina, 17,5 % de psicología, 13,1 % de fisioterapia y 13,1 % de enfermería, como los de mayor representación) pertenecientes a 58 unidades multidisciplinarias del dolor. Además de evaluar el síndrome de *burnout* con el MBI, los investigadores evaluaron otros aspectos. Concretamente, la confianza del profesional en el manejo de las emociones del paciente y la confianza en el manejo de sus propias emociones. Asimismo, se incluyeron tres preguntas abiertas en las que se valoraban las ventajas y desventajas de trabajar en una unidad multidisciplinaria en relación con el estrés y el bienestar.

Los resultados mostraron que el 21,6 % de los participantes presentaba agotamiento emocional, el 14,2 % altos niveles de despersonalización y el 18,8 % sensación de ineficacia profesional. Para determinar posibles factores de predicción del síndrome de *burnout* se introdujeron las siguientes variables: género, rol profesional, años de experiencia, titularidad pública vs. privada del centro de trabajo, área geográfica de la unidad, así como confianza en el manejo de las propias emociones y confianza en el manejo de las emociones de los pacientes. De todas estas variables, solo dos fueron significativas. La falta de confianza en el manejo de las propias emociones predijo el agotamiento emocional y la falta de confianza en el manejo de las emociones de los pacientes predijo la despersonalización. El agotamiento emocional y la despersonalización estuvieron positivamente correlacionados, en tanto que el sentimiento de ineficacia profesional estuvo inversamente correlacionado con las dos variables anteriores.

El análisis de tipo cualitativo permitió valorar aspectos organizativos, entre otros, sobre la complejidad de los pacientes o sobre la interacción con los compañeros de unidad. En relación con los aspectos organiza-

tivos, la falta de recursos y la carga de trabajo aparecieron como factores de estrés para la cuarta parte de los entrevistados. La complejidad de los pacientes era tanto fuente de bienestar como de malestar. En concreto, algunos profesionales valoraban que la complejidad psicosocial del paciente podía representar un reto profesional estimulante y una oportunidad para la creatividad y la innovación. Por el contrario, otros remarcaban la frustración ante esas mismas dificultades. Mayor acuerdo existía en valorar la consecución de resultados terapéuticos como una importante fuente de bienestar. Finalmente, la relación con los colegas, aunque podía ser también fuente de malestar, era considerada por una mayoría como fuente de bienestar emocional, tanto por el apoyo de los colegas como por la riqueza del equipo multidisciplinar.

En conclusión, los hallazgos de este trabajo apuntan sobre la importancia de proporcionar a los clínicos capacitación para mejorar su confianza en el manejo de las emociones, tanto de las propias como de las de los pacientes. Asimismo, subrayan los beneficios de trabajar en equipos cohesionados. El actual contexto de la pandemia COVID-19 (SARS-CoV-2) añade complejidad a la labor del profesional y, tal vez, añade otras variables diferentes a las aquí reseñadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Raudenská J, Steinerová V, Javurková A, Urits I, Kaye AD, Viswanath O, et al. Occupational burnout syndrome and posttraumatic stress among healthcare professionals during the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2020;34(3):553-60. DOI: 10.1016/j.bpa.2020.07.008.
2. Cohen SP, Baber ZP, Buvanendran A, McLean BC, Chen Y, Hooten M, et al. Pain management best practices from multispecialty organizations during the COVID-19 pandemic and public health crises. *Pain Med.* 2020;21(7):1331-46. DOI: 10.1093/pm/pnaa127.
3. Maslach C, Schaufely WB, Leiter MP. Job burnout. *Annu Rev Psychol.* 2001;52:397-422. DOI: 10.1146/annurev.psych.52.1.397.
4. Riquelme I, Chacón JI, Gándara AV, Muro I, Traseira S, Monsalve V, et al. Prevalence of burnout among pain medicine physicians and its potential effect upon clinical outcomes in patients with oncologic pain or chronic pain of nononcologic origin. *Pain Med.* 2018;19(12):2398-407. DOI: 10.1093/pm/pnx335.
5. Ashton-James CE, McNeillage AG, Avery NS, Robson LHE, Costa D. Prevalence and predictors of burnout symptoms in multidisciplinary pain clinics: a mixed-methods study. *Pain.* 2021;162(2):503-13. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000002042.



Implementación y evaluación de un protocolo de analgesia multimodal en el reemplazo total primario de rodilla que incluye bloqueo de canal de aductores guiado por ultrasonografía más infiltración de anestésico local periarticular

Implementation and evaluation of a multimodal analgesia protocol for total knee arthroplasty including ultrasound-guided adductor canal block and periarticular local anesthetic infiltration

L. M. Zamudio-Castilla^{1,2}, J. F. González Vera², J. R. Rodríguez-Conde² y F. C. Dorado-Velasco³

¹Centro de Investigaciones Clínicas. Fundación Valle del Lili. Cali, Colombia. ²Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Icesi. Cali, Colombia. ³Departamento de Anestesiología. Fundación Valle del Lili. Cali, Colombia

RESUMEN

Introducción: La anestesia regional guiada por ultrasonografía es una técnica segura y efectiva para el manejo del dolor postoperatorio. Este estudio evalúa la implementación de un protocolo analgésico para el reemplazo total primario de rodilla (RTPR).

Métodos: Estudio observacional ambispectivo de cohortes no aleatorizado, realizado en un grupo de pacientes llevados a RTPR que recibieron infiltración de anestésico local periarticular más bloqueo del canal de aductores (IAL+BCA) como parte de un nuevo protocolo analgésico, frente a un grupo previo que recibió catéter perineural femoral más bloqueo del nervio ciático (CPF+BNC). La valoración de la intensidad del dolor se realizó utilizando la escala verbal numérica (EVN). El desenlace principal fue el dolor postoperatorio inmediato a las 24 y 48 horas. Se evaluó el cumplimiento de metas de rehabilitación física a las 48 horas como desenlace secundario.

Resultados: Se analizaron 112 pacientes (67 en IAL + BCA y 45 en CPF + BNC). Ambas poblaciones

ABSTRACT

Background: Ultrasound-guided regional anesthesia is a safe and effective technique in postoperative pain management. This study evaluates the implementation of an analgesic protocol for total knee arthroplasty (TKA) including different nerve blocks.

Methods: An observational ambispective non randomized cohort study was performed between a group of patients undergoing TKA who received local infiltration analgesia plus adductor canal block (LIA+ACB) as part of a new analgesic protocol against a previous group who received perineural femoral catheter plus sciatic nerve block (PFC+SNB). The measurement of pain intensity was made using the numerical rating scale (NRS). The main outcome was the immediate postoperative pain, at 24 and 48 hours. The fulfillment of physical rehabilitation goals was evaluated as a secondary outcome.

Results: 112 patients were analyzed (67 in LIA+ACB and 45 in PFC+SNB). Both groups were comparable in demographic characteristics. The median pain at rest on the first and second postoperative days was NRS

fueron comparables en variables demográficas. La mediana del dolor en reposo en el primer y segundo día postoperatorios fue EVN 2/10 para ambos grupos. El promedio del dolor en movimiento en el segundo día postoperatorio fue EVN 5/10 para los pacientes con IAL + BCA y 4/10 para los pacientes con CPF + BNC, $p = 0,073$. El porcentaje de pacientes que cumplieron el 80 % o más de las metas de rehabilitación fue similar en ambos grupos ($p = 0,201$).

Conclusiones: Ambas técnicas son equivalentes en el manejo analgésico postoperatorio del RTPR durante las primeras 48 horas. A pesar de que es conocido que la técnica de IAL + BCA genera menos compromiso motor del cuádriceps, esto no se reflejó en un mejor desempeño durante la rehabilitación física, posiblemente por un insuficiente control analgésico a las 48 horas.

Palabras clave: Artroplastia, rodilla, anestesia y analgesia, dolor posoperatorio, medicina física y rehabilitación.

2/10 for both groups. The average pain on movement on the second postoperative day was NRS 5/10 for patients with IAL+ACB and 4/10 for patients with PFC+SNB, $p=0,073$. The percentage of patients who fulfilled $\geq 80\%$ of the rehabilitation goals was similar in both groups ($p=0,201$).

Conclusions: In the TKA postoperative analgesic management, both techniques are equivalent during the first 48 hours. Although it is known that the IAL+ACB technique generates less motor impairment of the quadriceps muscle, this was not reflected on better performance during physical rehabilitation, possibly due to insufficient analgesic control at 48 hours.

Key words: Arthroplasty, knee, anesthesia and analgesia, postoperative pain, physical and rehabilitation medicine.

INTRODUCCIÓN

El reemplazo total primario de rodilla (RTPR) es un procedimiento cada vez más frecuente para el tratamiento de enfermedad articular degenerativa, en su mayoría de tipo osteoartritis, caracterizada por dolor, limitación funcional y afectación en la calidad de vida principalmente en población mayor de 65 años (1,2). Según Inacio y cols., quienes realizaron una proyección sobre la incidencia de RTPR basada en datos epidemiológicos poblacionales en los Estados Unidos, se prevé un aumento en el número de esta de aproximadamente un 143 % para 2050, en comparación con el año 2012 (3), acorde con el proceso de envejecimiento de la sociedad.

Ante este aumento en la realización de RTPR, y siendo el dolor y la incapacidad los principales síntomas para su indicación, se han canalizado esfuerzos hacia lograr un adecuado control analgésico con una rápida recuperación, maximizando la efectividad y costo-eficiencia de la cirugía (4). Asimismo, es probable la disminución de dolor crónico postoperatorio cuando el dolor agudo después de la cirugía es menos intenso, siendo este un beneficio adicional (5). Usualmente el dolor postoperatorio después de un RTPR es de moderado a intenso (6) y la analgesia multimodal es el estándar de manejo (7). Su objetivo es reducir el uso de opioides y secundariamente sus efectos adversos, como el estado mental alterado, la somnolencia y la depresión respiratoria (8).

Los bloqueos de nervios periféricos guiados por ultrasonografía se han posicionado como medidas seguras y efectivas en el control del dolor postoperatorio, como parte de estrategias de analgesia multimodal (9).

En nuestra institución el uso de técnicas combinadas de anestesia regional con catéter perineural femoral y bloqueo de nervio ciático (CPF + BNC) guiados por ultrasonografía se asoció con menor incidencia de dolor moderado a intenso durante las primeras 48 horas postoperatorias (10), por lo que se consolidó como el manejo analgésico estándar para esta población quirúrgica. De forma adversa, el bloqueo de nervio femoral continuo mediante catéter perineural genera debilidad muscular del cuádriceps (11), por lo que algunos autores lo consideran un factor de riesgo independiente para caídas durante el periodo de recuperación (12). Adicionalmente, el bloqueo del nervio ciático, aunque útil para el control analgésico durante las primeras 24 horas (13), es aún controvertido debido al bloqueo motor concomitante de la pierna y el pie, funcionalidad que es importante para la rehabilitación temprana del paciente (14-16).

Estudios anatómicos recientes han dilucidado los detalles de la innervación sensitiva de la rodilla (17-19), lo que ha llevado a la implementación de procedimientos de anestesia regional más localizada del tipo bloqueo de canal de aductores e infiltración de anestésico local periarticular, que no involucran la innervación motora del músculo cuádriceps y tienen una aparente igual efectividad analgésica (20-22). Se ha visto con su uso alguna mejoría en el cumplimiento de los objetivos de rehabilitación (23,24), sumado a la disminución del riesgo de caídas (25), por lo que mejora la seguridad en el cuidado del paciente y se logra una reincorporación temprana a su cotidianidad. Asimismo, al comparar esta última combinación con técnicas de bloqueo nervioso femoral y ciático más proximales, se demostró mejor desempeño en la marcha durante el primer

día postoperatorio, con mejor control analgésico en el contexto de un esquema oral de analgesia multimodal establecido [26].

Por consiguiente, durante el año 2018 se diseñó e implementó en nuestra institución un plan de manejo analgésico multimodal para pacientes llevados a RTPR, el cual incluyó la combinación de infiltración de anestésico local periarticular (IAL) con el bloqueo del canal de aductores guiado por ultrasonografía (BCA), teniendo en cuenta que su combinación presenta mejores resultados que su uso de forma aislada [27]. Para evaluar el nuevo protocolo analgésico implementado se compararon retrospectivamente el dolor en reposo y en movimiento durante las primeras 48 horas postoperatorias frente a un grupo similar de pacientes a los que se les realizó RTPR durante el año 2017 y que recibieron dentro de su manejo analgésico postoperatorio infusión continua de anestésico local a través de un catéter perineural femoral (CPF) asociada al bloqueo de nervio ciático en dosis única (BNC), guiados ambos por ultrasonografía. El cumplimiento de las metas de rehabilitación física, evaluado según el esquema institucional, se consideró un objetivo secundario a comparar, pensado como una variable dependiente del adecuado control analgésico.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional ambispectivo de cohortes no aleatorizado, realizado en un centro de salud de alta complejidad del suroccidente colombiano. El grupo de pacientes de referencia para realizar la comparación retrospectiva contiene aquellos a los que se les realizó RTPR durante el año 2017 y que recibieron, dentro de su manejo analgésico, catéter femoral perineural con infusión continua de anestésico local durante las primeras 48 horas postoperatorias más bloqueo de nervio ciático dosis única (grupo CPF + BNC). El esquema analgésico intra y postoperatorio fue determinado por el grupo quirúrgico de forma no estandarizada, donde se incluyó el uso de antiinflamatorios no esteroides (AINE) y opioides fuertes de rescate en la unidad de cuidado postanestésico (UCPA) y durante la hospitalización subsecuente. El uso de ketamina en el postoperatorio se usó como estrategia de rescate en UCPA en caso de no mejoría después de una titulación adecuada de opioide fuerte según el protocolo de analgesia institucional.

Durante el año 2018 se implementó un protocolo de analgesia multimodal para la evaluación prospectiva de su impacto en el manejo del dolor postoperatorio en pacientes con RTPR que incluyó el uso de bloqueo de canal de aductores dosis única asociado a infiltración de anestésico local periarticular intraoperatoria (grupo IAL + BCA) más un esquema de analgesia multimodal estandarizado durante la fase pre, intra, y postoperatoria, detallado en la Tabla I.

Los datos poblacionales y clínicos de los pacientes se extrajeron de las historias clínicas incluyendo el registro anestésico y las notas de enfermería respectivas para cada sitio de estancia hospitalaria. Los datos poblacionales incluyeron edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), diagnóstico, antecedentes personales (que incluyó presencia de comorbilidades), uso regular de analgésicos

orales, otros fármacos neuromoduladores o moduladores de ánimo y escala de Oxford (evalúa severidad de alteración funcional secundario a enfermedad articular) [28]. Dentro de los datos clínicos se midió dolor postoperatorio en reposo en UCPA, en hospitalización a las 24 y 48 horas y en movimiento durante la terapia física a las 48 horas como objetivo primario. El uso de opioides intravenosos y número de dosis de rescate, presencia de náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO) durante la hospitalización y el cumplimiento de las metas de rehabilitación física a las 48 horas fueron objetivos secundarios.

Para la valoración del dolor se utilizó la escala verbal numérica (EVN), con puntuaciones de 0 a 10 dependiendo de la intensidad del dolor referido. Se consideró dolor leve de 1 a 3, dolor moderado de 4 a 6 y dolor intenso de 7 a 10. Lo anterior fue evaluado por la clínica de dolor agudo en el seguimiento diario del paciente hospitalizado, con dependencia directa del servicio de anestesiología, que además valoró la realización de actividades básicas de recuperación y la presencia de efectos adversos.

Por otro lado, las metas de rehabilitación temprana para pacientes sometidos a RTPR se encuentran descritas en la guía institucional, realizada por el servicio de fisioterapia y fisioterapia. Para la valoración del cumplimiento de metas se definieron ejercicios para el primer y el segundo día postoperatorio. Los ejercicios del primer día se realizaron en cama con la ayuda del acompañante si el paciente así lo requería, e incluyeron movilización de los tobillos, flexionar la rodilla según tolerancia de dolor, elevación del miembro inferior operado, separación de los miembros inferiores y contracción activa de cuádriceps y glúteos. Los ejercicios del segundo día se realizaron de pie con ayuda de un caminador y bajo supervisión, e incluyeron abducción y extensión activa del miembro inferior operado. El objetivo final de la terapia física fue lograr la deambulacion asistida con caminador por el pasillo. El grado de cumplimiento se valoró en un porcentaje del 0 % al 100 % (Tabla II) según las metas alcanzadas.

Para su comparación, se realizó una revisión retrospectiva de los datos mencionados previamente en aquellos pacientes a los que se les realizó RTPR durante el año 2017 y que recibieron dentro de su manejo analgésico el CPF + BNC.

La información fue registrada en una base de datos en formato electrónico con acceso restringido. Se compararon entre los grupos la mediana de valoración de dolor en los diferentes momentos de la medición del objetivo primario. Adicionalmente, se compararon las proporciones de pacientes con dolor leve, moderado o severo, entendiendo como objetivo analgésico ideal presentar dolor leve durante el seguimiento, tanto en reposo como en movimiento. Las proporciones de pacientes que presentaron rescates de opioide parenteral, y la presencia de efectos secundarios durante el total del tiempo de seguimiento, fueron también desenlaces secundarios comparados. Respecto a las metas de rehabilitación física, en conjunto con el grupo de fisioterapia y fisioterapia, se consideró como objetivo ideal el cumplimiento de más del 80 % de las metas establecidas, es decir, la deambulacion asistida en la habitación de al menos 3 metros. Se compararon entre los grupos las proporciones de pacientes que lograron este objetivo,

TABLA I
ESQUEMAS ANALGÉSICOS UTILIZADOS EN LA INSTITUCIÓN

Año	2017	2018
Tratamiento	Analgesia estándar	Nuevo protocolo de analgesia multimodal
Técnica de anestesia regional	Catéter perineural femoral guiado por ultrasonografía: Bupivacaína 0,125 % 6 ml/h + PCA 4 ml cada 30 minutos a necesidad del paciente	Infiltración de anestésico local: en cápsula posterior, ligamentos colaterales, colgajo capsular, tejido subcutáneo y bordes de la herida Volumen total: 120 ml Levobupivacaína 0,125 % + adrenalina 5 mg/ml + ketorolaco 30 mg
	Bloqueo del nervio ciático guiado por ultrasonografía (dosis única) 20 ml de levobupivacaína 0,5 %	Bloqueo del canal de aductores guiado por ultrasonografía (dosis única) 15 ml de levobupivacaína 0,375 %
Preoperatorio	Técnica anestésica a discreción del anestesiólogo tratante	30 minutos antes de la cirugía: acetaminofeno 1 g v.o. + parecoxib 40 mg i.v.
Intraoperatorio	Antinflamatorios no esteroideos a discreción del grupo quirúrgico	Técnica de anestesia neuroaxial (preferiblemente) Dexametasona 4 mg i.v. Ondansetrón 4 mg i.v. Hidromorfona 0,01 mg/kg i.v. Ketamina 0,3 mg/kg i.v. (2 dosis) Dipirona 1.250 mg i.v. en caso de contraindicación al uso de parecoxib
Unidad de cuidados postanestésicos	Opioides fuertes parenterales de rescate si EVN > 4 Ketamina 0,3 mg/kg (si persiste dolor después de titulación adecuada de opioides)	Hidromorfona i.v. titulada si la EVN > 4 Ketamina 0,3 mg/kg (si persiste dolor después de titulación adecuada de opioides)
Hospitalización en piso	Antinflamatorios no esteroideos a discreción del grupo quirúrgico Opiode fuerte titulado (rescate analgésico si EVN > 4)	Acetaminofeno 1 g v.o. cada 8 h Celecoxib 200 mg v.o. cada 12 h Hidrocodona 5 mg v.o. cada 8 h Hidromorfona i.v. titulada (analgesia de rescate si EVN > 4) Dipirona 1.250 mg i.v. cada 6 horas en caso de contraindicación al uso de celecoxib
Equipo postoperatorio	El seguimiento diario del dolor postoperatorio lo realiza la clínica de dolor agudo	
	El cumplimiento de las metas de rehabilitación física lo evalúan los fisioterapeutas	

EVN: escala verbal numérica; PCA: *patient controlled analgesia*.

TABLA II
CUMPLIMIENTO DE REHABILITACIÓN FÍSICA TEMPRANA

20 %	Realiza ejercicios del primer día y logra posición de sedente largo en la cama
50 %	Realiza ejercicios del primer día y logra transición a sedente en el borde de la cama
60 %	Realiza ejercicios del primer día y logra traslado a silla
80 %	Realiza ejercicios del segundo día y logra marcha en la habitación (prueba de 3 metros)
100 %	Realiza ejercicios del segundo día y marcha en el pasillo (prueba de 6 minutos)

y se realizó un análisis diferencial según otras variables clínicas que pudiesen influenciar su desempeño en el proceso de rehabilitación, tales como presencia de dolor moderado a severo, sexo, edad e IMC.

Ambos procesos se realizaron dentro de los principios éticos propuestos en la declaración de Helsinki. Según la Resolución 008430 del Ministerio de Salud Colombiano, este estudio es una investigación sin riesgo, por lo que se solicitó al Comité de Ética Institucional la exención del consentimiento informado. Por medio del Acta número 20 de 4 de octubre de 2017, el Comité de Ética en Investigación Biomédica dio su aprobación al presente estudio (protocolo número 1189).

Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva. La distribución de las variables cuantitativas se calculó con la prueba de Shapiro-Wilk. Los datos con distribución normal se representaron con promedio y desviación estándar, mientras que los datos con distribución que no cumplió criterios de normalidad se describieron con mediana y rango intercuartílico. Por su parte, las variables cualitativas se presentan con frecuencias absolutas y porcentajes.

La comparación de las variables cuantitativas se realizó con la prueba t de Student (variables con distribución normal) o la prueba U de Mann-Whitney (variables con distribución no normal). Para las variables cualitativas se utilizó la prueba χ^2 o la prueba exacta de Fisher, según la frecuencia esperada menor a 5. Se manejó un nivel de significancia del 5 %.

RESULTADOS

Durante el periodo analizado, 120 pacientes fueron llevados a RTPR, sin embargo 8 pacientes fueron excluidos por pérdida de información.

Se analizaron un total de 112 pacientes, de los cuales 67 recibieron analgesia con IAL + BCA y 45 con CPF + BNC. Los grupos fueron comparables en edad, sexo e IMC. En contraste, se identificaron diferencias en antecedentes personales de diabetes mellitus ($p = 0,011$), uso regular de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) ($p < 0,01$) y uso regular de opioides ($p = 0,026$) (Tabla III).

En la Tabla IV se exponen las condiciones clínicas de los pacientes durante su estancia en la UCPA. Se encontró similitud entre los grupos respecto a intensi-

TABLA III
CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LOS PACIENTES

	Grupo IAL + BCA (n = 67)	Grupo CPF + BNC (n = 45)	Valor p
Edad*	70 (62-76)	70 (65-75)	0,842
Sexo femenino, n (%)	47 (70,2)	30 (66,7)	0,697
Índice de masa corporal	29,3 (26,3-32,8)	28,9 (26,6-32,4)	0,856
Diagnóstico principal, n (%)			
Artrosis	60 (89,6)	42 (93,3)	0,741
Artritis	7 (10,4)	3 (6,7)	
Escala de Oxford*	14 (10-18)	14 (12-20)	0,183
Antecedentes patológicos, n (%)			
Diabetes mellitus	17 (25,4)	3 (6,7)	0,011
Enfermedad cardiovascular	51 (76,1)	28 (62,2)	0,114
Enfermedad renal crónica	6 (9)	2 (4,4)	0,472
Enfermedad cerebrovascular	4 (6)	1 (2,2)	0,646
Ansiedad-depresión	5 (7,5)	0 (0)	-
Antecedentes farmacológicos, n (%)			
Uso regular de AINE	36 (53,7)	7 (15,6)	< 0,01
Uso regular de opioides	15 (22,4)	3 (6,7)	0,026
Uso regular de gabapentinoides	5 (7,5)	0 (0)	-
Uso regular de antidepresivos duales	2 (3)	0 (0)	-
Uso regular de ISRS	4 (6)	1 (2,2)	0,646
Uso regular de benzodiazepinas	1 (1,5)	1 (2,2)	1

*Mediana (rango intercuartílico). AINE: antiinflamatorios no esteroideos. CPF + BNC: catéter perineural femoral más bloqueo del nervio ciático. IAL + BCA: infiltración de anestésico local periarticular más bloqueo del canal de aductores. ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. NA: no aplica.

dad del dolor, requerimiento de ketamina y presencia de NVPO. La proporción de pacientes que usaron opioides fue mayor en el grupo con IAL + BCA (25 [37,3 %] vs. CPF + BNC 6 [13,3 %]; $p < 0,01$); sin embargo, la mediana del número de dosis requeridas de opioides por paciente fue mayor en el grupo con CPF + BNC (3 [2-4] vs. IAL + BCA: 1 [1-1]; $p < 0,01$).

Durante la hospitalización en planta, la mediana del dolor en reposo en el primer y segundo día postoperatorio fue 2/10 para ambos grupos, con valor $p = 0,25$ y $p = 0,463$ respectivamente. El promedio del dolor en movimiento en el segundo día postoperatorio fue 5/10 para los pacientes con IAL + BCA y 4/10 para

los pacientes con CPF + BNC, $p = 0,073$. Respecto al uso de opioides, la proporción fue mayor en el grupo con IAL + BCA (53 [79,1 %] vs. CPF + BNC 23 [51,1 %]; $p < 0,01$), al igual que el número de dosis de rescate con opioides con IAL + BCA (2 [\pm 1] vs. CPF + BNC 1 [\pm 1]; $p < 0,01$). No hubo diferencia estadísticamente significativa en la proporción de pacientes con NVPO (Tabla V).

En lo referente al cumplimiento de las metas de rehabilitación física, en ambos grupos se tiene una proporción similar de pacientes con cumplimiento del 80 % o más de la terapia ($p = 0,201$). Este mismo comportamiento se observó al estratificar por sexo, edad, IMC y dolor en reposo a las 48 horas (Tabla VI).

TABLA IV
VARIABLES CLÍNICAS DE LOS PACIENTES EN LA UNIDAD DE CUIDADOS POSTANESTÉSICOS

	IAL + BCA (n = 67)	CPF + BNC (n = 45)	Valor p
Dolor en reposo			
Leve (EVN 0-3)	57 (85,1)	40 (88,9)	0,561
Intenso (EVN 7-10)	10 (14,9)	5 (11,1)	
Uso de opioides	25 (37,3)	6 (13,3)	< 0,01
Número de dosis de opioides*	1 (1-1)	3 (2-4)	< 0,01
Uso de ketamina	0 (0)	1 (2,2)	-
NVPO	3 (4,5)	1 (2,2)	0,648

*Mediana (rango intercuartílico). CPF + BNC: catéter perineural femoral más bloqueo del nervio ciático. EVN: escala visual numérica. IAL + BCA: infiltración de anestésico local periarticular más bloqueo del canal de aductores. NVPO: náuseas y vómitos postoperatorios.

TABLA V
VARIABLES CLÍNICAS DE LOS PACIENTES DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN EN PLANTA

	Grupo IAL + BCA (n = 67)	Grupo CPF + BNC (n = 45)	Valor p
Dolor en reposo día 1 postoperatorio, n (%)			
Leve (EVN 0-3)	56 (83,6)	35 (77,8)	0,344
Moderado (EVN 4-6)	10 (14,9)	7 (15,5)	
Intenso (EVN 7-10)	1 (1,5)	3 (6,7)	
Dolor en reposo día 2 postoperatorio, n (%)			
Leve (EVN 0-3)	54 (80,6)	40 (88,9)	0,4
Moderado (EVN 4-6)	12 (17,9)	4 (8,9)	
Intenso (EVN 7-10)	1 (1,5)	1 (2,2)	
Dolor en movimiento día 2 postoperatorio, n (%)			
Leve (EVN 0-3)	20 (29,9)	19 (42,2)	0,372
Moderado (EVN 4-6)	36 (53,7)	21 (46,7)	
Intenso (EVN 7-10)	11 (16,4)	5 (11,1)	
Uso de opioides	53 (79,1)	23 (51,1)	< 0,01
Número de dosis de opioides día 1 postoperatorio*	2 (\pm 1)	1 (\pm 1)	< 0,01
NVPO	7 (10,5)	1 (2,2)	0,141

*Promedio (desviación estándar). CPF + BNC: catéter perineural femoral más bloqueo del nervio ciático. EVN: escala visual numérica. IAL + BCA: infiltración de anestésico local periarticular más bloqueo del canal de aductores. NVPO: náuseas y vómitos postoperatorios.

TABLA VI
CUMPLIMIENTO DE METAS DE REHABILITACIÓN FÍSICA

	Grupo IAL + BCA (n = 67)	Grupo CPF +BNC (n = 45)	Valor p
Cumplimiento general			
< 80 %	35 (52,2)	29 (64,4)	0,201
≥ 80 %	32 (47,8)	16 (35,6)	
Clasificación del dolor en reposo día 2 postoperatorio			
Leve			
< 80 %	27 (50)	25 (62,5)	0,228
≥ 80 %	27 (50)	15 (37,5)	
Moderado a intenso			
< 80 %	8 (61,5)	4 (80)	0,615
≥ 80 %	5 (38,5)	1 (20)	
Sexo			
Femenino			
< 80 %	26 (55,3)	18 (60)	0,686
≥ 80 %	21 (44,7)	12 (40)	
Masculino			
< 80 %	9 (45)	11 (73,3)	0,094
≥ 80 %	11 (55)	4 (26,7)	
Grupo etario			
≤ 59 años			
< 80 %	9 (75)	3 (60)	0,6
≥ 80 %	3 (25)	2 (40)	
≥ 60 años			
< 80 %	26 (47,3)	26 (65)	0,087
≥ 80 %	29 (52,7)	14 (35)	
Índice de masa corporal			
Normal			
< 80 %	5 (62,5)	3 (60)	1
≥ 80 %	3 (37,5)	2 (40)	
Sobrepeso			
< 80 %	17 (54,8)	14 (60,9)	0,658
≥ 80 %	14 (45,2)	9 (39,1)	
Obesidad			
< 80 %	13 (46,4)	12 (70,6)	0,114
≥ 80 %	15 (53,6)	5 (29,4)	

CPF + BNC: catéter perineural femoral más bloqueo del nervio ciático. IAL + BCA: infiltración de anestésico local periarticular más bloqueo del canal de aductores.

DISCUSIÓN

En este trabajo se hace una comparación de dos estrategias analgésicas para el manejo del dolor postoperatorio en pacientes a quienes se les realizó RTPR. Se evidenció que la respuesta analgésica al esquema multimodal establecido en el grupo IAL + BCA es similar al grupo CPF + BNC al no encontrarse diferencias significativas en la evaluación del dolor en reposo ni en

movimiento durante su estancia en UCPA, y durante las primeras 48 horas de hospitalización postquirúrgica. Estos hallazgos son acordes a estudios previos similares (25,29). Sin embargo, los pacientes del grupo de IAL + BCA requirieron mayor uso de opioide intravenoso en hospitalización, aunque no es un factor comparable al no estar incluido en el plan de manejo de forma predefinida en el grupo CPF + BNC. De forma similar, en UCPA fueron más pacientes los que requirieron opioides de

rescate en el grupo de IAL+BCA, hallazgo similar a los encontrados en otros estudios (21).

En términos generales los grupos estudiados fueron equivalentes y comparables respecto a las características demográficas y clínicas. Se encontró diferencia estadísticamente significativa en el antecedente de diabetes mellitus en el grupo de IAL + BCA; sin embargo, la relación causal con el desenlace de interés no se considera significativa (30). Asimismo, se encontró mayor uso regular preoperatorio de AINE y opioides en este grupo, aunque podría resultar secundario a un sesgo de información ante la diferencia en la obtención de la misma entre los grupos, la cual fue prospectiva en el grupo de los pacientes sometidos a IAL + BCA y retrospectiva de las historias clínicas en el grupo de control.

Se confirma, acorde con estudios previos (25,29), que ambas estrategias analgésicas son equivalentes, pues no hay diferencias significativas entre los grupos en la evaluación del dolor en reposo ni en movimiento, con un perfil similar de efectos adversos. Los pacientes del grupo de IAL + BCA requirieron mayor uso de opioides intravenosos en hospitalización, aunque no es un factor comparable al no estar incluido en el plan de manejo de forma predefinida en el grupo control, como sí lo estuvo en el protocolo aplicado en el grupo de intervención. De forma similar, en la UCPA fueron más pacientes los que requirieron opioides de rescate en el grupo de IAL + BCA, hallazgo similar a los encontrados en otros estudios (21).

Al evaluar el cumplimiento de los objetivos en las metas de rehabilitación a las 48 horas, se encontró que no hubo diferencia a favor de ningún grupo, contradictoriamente a la naturaleza de la intervención, que promueve el mantenimiento de la fuerza del músculo cuádriceps (31), lo que pudiera reflejarse en un mejor desempeño durante la deambulación como objetivo final de la rehabilitación. En diversos estudios el rango de movimiento, la fuerza del músculo cuádriceps y la habilidad en la movilización y deambulación son mayores en las primeras 24 horas a favor del BCA frente al bloqueo del nervio femoral (BNF) (25,32,33). Debido a que nuestras metas de rehabilitación fueron medidas a las 48 horas, los hallazgos en el presente estudio no son comparables con la información previa. Es posible que con el paso del tiempo, una vez finalizado el efecto del anestésico local del BCA posterior a las primeras 24 horas, el dolor reincidente de intensidad moderada durante la movilización limite el cumplimiento de los objetivos de rehabilitación. Esta teoría se soporta en el estudio realizado por Macrinici y cols. (34), en el cual se evaluaron dos grupos de pacientes que recibieron uno BNF y el otro BCA, para el manejo de dolor posterior a la realización de RTPR; en este segundo grupo se identificó una disminución progresiva del porcentaje de fuerza preservada en el cuádriceps tras el BCA a medida que la intensidad de dolor iba aumentando, lo que posiblemente explica por qué a las 48 horas no hubo diferencia en la prueba Timed Up and Go como medida objetiva de la capacidad para la deambulación.

Aunque hay datos recientes que sugieren que el postergar la infusión continua de anestésico local a través de un catéter en el canal de aductores por 48 horas no representa ventajas en la prevención del dolor postoperatorio intenso comparado con el BCA en

dosis única preoperatoria, sí hay una mayor proporción de pacientes con dolor leve y moderado (35). Otros datos muestran que aunque el BNF y el BCA continuos son equivalentes en cuanto a control analgésico y consumo de opioides durante las primeras 48 horas, los pacientes con BCA continuo lograron realizar la prueba Timed Up and Go y mínimo 30 metros de marcha más tempranamente de forma significativa (25 vs. 42 horas) (36), sin que eso signifique un alta más temprana al tener los mismos requerimientos de opioides fuertes intravenosos.

Confirmamos con este estudio que en nuestra práctica clínica el uso de protocolos de analgesia multimodal con técnicas sencillas de anestesia regional, como lo es el BCA dosis única más IAL periarticular, permite un control adecuado del dolor en reposo durante las primeras 48 horas, equivalente al uso de técnicas avanzadas como lo son el CPF y el BNC proximal que requieren para su realización anestesiólogos con mayor experticia y el uso de instrumentos más especializados (37). Aunque los datos no son concluyentes, hay una tendencia a un mayor consumo y requerimiento de opioides adicionales durante el periodo postoperatorio mediato en el grupo BCA + IAL, sin que esto signifique mayor incidencia de efectos secundarios. Dada la simplicidad y equivalencia analgésica puede facilitarse su aplicación de forma universal como parte de guías clínicas estandarizadas.

Es importante resaltar que el dolor postoperatorio en movimiento a las 48 horas fue moderado (EVN 4-6) en aproximadamente la mitad de la población en ambos grupos, el cual puede ser un factor determinante en el incumplimiento de las metas de rehabilitación postoperatoria propuestas, lo que pudiese orientar hacia la optimización de los esquemas de analgesia multimodal con opciones tales como la inclusión de opioides de liberación prolongada (38) o neuromoduladores tipo duloxetina o pregabalina que, aunque controvertidos, han mostrado ser útiles en algunos esquemas evaluados (39,40), en particular al considerar algunos hallazgos experimentales que evidencian sensibilización central en pacientes con dolor severo por osteoartritis por una menor tolerancia a la presión y temperatura extremos, al compararse con controles sanos y pacientes con osteoartritis con dolor no severo. La sensibilización central, en parte causada por la alteración de los sistemas de control descendente generados por la presencia de dolor crónico, se ha identificado como causa de la hiperalgesia presente en los tejidos circundantes a la articulación de la rodilla en pacientes con osteoartritis (41). Adicionalmente, el consumo previo de opioides, aun a bajas dosis, en pacientes con patologías osteoarticulares crónicas, se ha relacionado con la presencia de hiperalgesia y un mayor consumo de opioides en el periodo postoperatorio (42). Es posible que la identificación de pacientes con sensibilización central antes del procedimiento pueda orientar el uso de neuromoduladores y disminuir la hiperalgesia postoperatoria, siendo este un posible campo de investigación futura.

A pesar de ser un estudio observacional, no aleatorizado, con posibilidad de sesgos en su desarrollo que pueden limitar la validez interna de los resultados, este estudio se desarrolla en una población representativa y cada vez más frecuente de pacientes susceptibles de

RTPR. A partir de este estudio se establece la necesidad de identificar las posibles estrategias que fomenten la prolongación de la analgesia después de 24 horas postoperatorias, con menor compromiso motor y mejor desempeño en las actividades de rehabilitación.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Centro de Investigaciones Clínicas de la Fundación Valle del Lili, especialmente a Diana Marcela Martínez Ruiz, por su colaboración con la sección de metodología. También a Diana Marcela Loaiza Ruiz, MD, por su contribución en la redacción de la discusión. Finalmente, agradecemos al grupo de ortopedistas y anestesiólogos de la Fundación Valle del Lili por su cooperación con la implementación del protocolo.

FINANCIACIÓN

Este estudio fue financiado con recursos de la Fundación Valle del Lili.

BIBLIOGRAFÍA

1. Thomsen MG, Husted H, Otte KS, Orsnes T, Troelsen A. Indications for knee arthroplasty have remained consistent over time. *Dan Med J*. 2012;59(8):A4492.
2. Carr AJ, Robertsson O, Graves S, Price AJ, Arden NK, Judge A, et al. Knee replacement. *Lancet*. 2012; 379(9823):1331-40. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60752-6.
3. Inacio MCS, Paxton EW, Graves SE, Namba RS, Nemes S. Projected increase in total knee arthroplasty in the United States—an alternative projection model. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017;25(11):1797-803. DOI: 10.1016/j.joca.2017.07.022.
4. Kumar L, Kumar AH, Grant SA, Gadsden J. Updates in enhanced recovery pathways for total knee arthroplasty. *Anesthesiol Clin*. 2018;36:375-86. DOI: 10.1016/j.anclin.2018.04.007.
5. Buvanendran A, Della Valle CJ, Kroin JS, Shah M, Moric M, Tuman KJ, et al. Acute postoperative pain is an independent predictor of chronic postsurgical pain following total knee arthroplasty at 6 months: a prospective cohort study. *Reg Anesth Pain Med*. 2019;44:e100036. DOI: 10.1136/rapm-2018-100036.
6. Gerbershagen HJ, Aduckathil S, van Wijck AJ, Peelen LM, Kalkman CJ, Meissner W. Pain intensity on the first day after surgery: a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures. *Anesthesiology*. 2013;118(4):934-44. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31828866b3.
7. Elmallah RK, Chughtai M, Khlopas A, Newman JM, Stearns KL, Roche M, et al. Pain control in total knee arthroplasty. *J Knee Surg*. 2018;31(6):504-13. DOI: 10.1055/s-0037-1604152.
8. Wheeler M, Oderda GM, Ashburn MA, Lipman AG. Adverse events associated with postoperative opioid analgesia: a systematic review. *J Pain*. 2002;3(3):159-80. DOI: 10.1054/jpai.2002.123652.
9. Terkawi AS, Mavridis D, Sessler DI, Nunemaker MS, Doais KS, Terkawi RS, et al. Pain management modalities after total knee arthroplasty: a network meta-analysis of 170 randomized controlled trials. *Anesthesiology*. 2017;126(5):923-37. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001607.
10. Dorado-Velasco FC, Satizábal-Padridín N. Efficacy of different multimodal analgesia techniques to prevent moderate to severe pain in primary total knee arthroplasty. *Rev Colomb Anestesiol*. 2018;46:8-16. DOI: 10.1097/CJ9.000000000000039.
11. Sharma S, Iorio R, Specht LM, Davies-Lepie S, Healy WL. Complications of femoral nerve block for total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2010;468(1):135-40. DOI: 10.1007/s11999-009-1025-1.
12. Wasserstein D, Farlinger C, Brull R, Mahomed N, Gandhi R. Advanced age, obesity and continuous femoral nerve blockade are independent risk factors for inpatient falls after primary total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2013;28(7):1121-4. DOI: 10.1016/j.arth.2012.08.018.
13. Rojas NE, Gómez RJ, Hamaji A, Hamaji MW, Vieira JE. Continuous femoral nerve blockade and single-shot sciatic nerve block promotes better analgesia and lower bleeding for total knee arthroplasty compared to intrathecal morphine: a randomized trial. *BMC Anesthesiol*. 2017;17:64. DOI: 10.1186/s12871-017-0355-x.
14. Abdallah FW, Brull R. Is sciatic nerve block advantageous when combined with femoral nerve block for postoperative analgesia following total knee arthroplasty? A systematic review. *Reg Anesth Pain Med*. 2011;36(5):493-8. DOI: 10.1097/AAP.0b013e318228d5d4.
15. Grape S, Kirkham KR, Baeriswyl M, Albrecht E. The analgesic efficacy of sciatic nerve block in addition to femoral nerve block in patients undergoing total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia*. 2016;71(10):1198-209. DOI: 10.1111/anae.13568.
16. Ilfeld BM, Madison SJ. The sciatic nerve and knee arthroplasty: to block, or not to block—that is the question. *Reg Anesth Pain Med*. 2011;36(5):421-3. DOI: 10.1097/AAP.0b013e31822940d2.
17. Burckett-St Laurant D, Peng P, Girón Arango L, Niazi AU, Chan VW, Agur A, et al. The Nerves of the Adductor Canal and the Innervation of the Knee: An Anatomic Study. *Reg Anesth Pain Med*. 2016;41(3):321-7. DOI: 10.1097/AAP.0000000000000389.
18. Anagnostopoulou S, Anagnostis G, Saranteas T, Mavrogenis AF, Paraskeuopoulos T. Saphenous and Infrapatellar Nerves at the Adductor Canal: Anatomy and Implications in Regional Anesthesia. *Orthopedics*. 2016;39(2):e259-62. DOI: 10.3928/01477447-20160129-03.
19. Tran J, Peng PWH, Lam K, Baig E, Agur AM, Gofeld M. Anatomical Study of the Innervation of Anterior Knee Joint Capsule: Implication for Image-Guided Intervention. *Reg Anesth Pain Med*. 2018;43(4):407-14. DOI: 10.1097/AAP.0000000000000778.
20. Macrinici GI, Murphy C, Christman L, Drescher M, Hughes B, Macrinici V, et al. Prospective, double-blind, randomized study to evaluate single-injection adductor canal nerve block versus femoral nerve block: postoperative functional outcomes after total knee arthroplasty. *Reg Anesth Pain Med*. 2017;42(1):10-6. DOI: 10.1097/AAP.0000000000000507.
21. Amundson AW, Johnson RL, Abdel MP, Mantilla CB, Panchamia JK, Taunton MJ, et al. A three-arm randomized clinical trial comparing continuous femoral plus single-injection sciatic peripheral nerve blocks versus periarticular injection with

- ropivacaine or liposomal bupivacaine for patients undergoing total knee arthroplasty. *Anesthesiology*. 2017;126(6):1139-50. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001586.
22. Guild GN 3rd, Galindo RP, Marino J, Cushner FD, Scuderi GR. Periarticular regional analgesia in total knee arthroplasty: a review of the neuroanatomy and injection technique. *Orthop Clin North Am*. 2015;46(1):1-8. DOI: 10.1016/j.ocl.2014.09.016.
 23. Ellis TA 2nd, Hammoud H, Dela Merced P, Nooli NP, Ghoddoussi F, Kong J, et al. Multimodal clinical pathway with adductor canal block decreases hospital length of stay, improves pain control, and reduces opioid consumption in total knee arthroplasty patients: a retrospective review. *J Arthroplasty*. 2018;33(8):2440-8. DOI: 10.1016/j.arth.2018.03.053.
 24. Drew JM, Neilio J, Kunze L. Contemporary perioperative analgesia in total knee arthroplasty: multimodal protocols, regional anesthesia, and peripheral nerve blockade. *J Knee Surg*. 2018;31(7):600-4. DOI: 10.1055/s-0038-1636835.
 25. Wang D, Yang Y, Li Q, Tang SL, Zeng WN, Xu J, et al. Adductor canal block versus femoral nerve block for total knee arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep*. 2017;7:40721. DOI: 10.1038/srep40721.
 26. Perlas A, Kirkham KR, Billing R, Tse C, Brull R, Gandhi R, et al. The impact of analgesic modality on early ambulation following total knee arthroplasty. *Reg Anesth Pain Med*. 2013;38(4):334-9. DOI: 10.1097/AAP.0b013e318296b6a0.
 27. Ma J, Gao F, Sun W, Guo W, Li Z, Wang W. Combined adductor canal block with periarticular infiltration versus periarticular infiltration for analgesia after total knee arthroplasty. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(52):e5701.
 28. Dawson J, Fitzpatrick R, Murray D, Carr A. Questionnaire on the perceptions of patients about total knee replacement. *J Bone Joint Surg Br*. 1998;80(1):63-9. DOI: 10.1302/0301-620X.80B1.0800063.
 29. Ludwigson JL, Tillmans SD, Galgon RE, Chambers TA, Heiner JP, Schroeder KM. A Comparison of single shot adductor canal block versus femoral nerve catheter for total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2015; 30(9):68-71. DOI: 10.1016/j.arth.2015.03.044.
 30. Wu CL, Raja SN. Treatment of acute postoperative pain. *Lancet*. 2011;377(9784):2215-2225. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60245-6.
 31. Sørensen JK, Jæger P, Dahl JB, Gottschau B, Stephensen SL, Grevstad U. The isolated effect of adductor canal block on quadriceps femoris muscle strength after total knee arthroplasty: a triple-blinded, randomized, placebo-controlled trial with individual patient analysis. *Anesth Analg*. 2016;122(2):553-8. DOI: 10.1213/ANE.0000000000001073.
 32. Gao F, Ma J, Sun W, Guo W, Li Z, Wang W. Adductor canal block versus femoral nerve block for analgesia after total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Pain*. 2017;33(4):356-68. DOI: 10.1097/AJP.0000000000000402.
 33. Tan Z, Kang P, Pei F, Shen B, Zhou Z, Yang J. A comparison of adductor canal block and femoral nerve block after total-knee arthroplasty regarding analgesic effect, effectiveness of early rehabilitation, and lateral knee pain relief in the early stage. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(48):e13391. DOI: 10.1097/MD.00000000000013391.
 34. Macrinici GI, Murphy C, Christman L, Drescher M, Hughes B, Macrinici V, et al. Prospective, double-blind, randomized study to evaluate single-injection adductor canal nerve block versus femoral nerve block: postoperative functional outcomes after total knee arthroplasty. *Reg Anesth Pain Med*. 2017;42(1):10-6. DOI: 10.1097/AAP.0000000000000507.
 35. Elkassabany NM, Cai LF, Badiola I, Kase B, Liu J, Hughes C, et al. A prospective randomized open-label study of single injection versus continuous adductor canal block for postoperative analgesia after total knee arthroplasty. *Bone Joint J*. 2019;101-B(3):340-7. DOI: 10.1302/0301-620X.101B3.BJJ-2018-0852.R2.
 36. Machi AT, Sztajn JF, Kormylo NJ, Madison SJ, Abramson WB, Monahan AM, et al. Discharge readiness after tricompartment knee arthroplasty, adductor canal versus femoral continuous nerve blocks-a dual-center, randomized trial. *Anesthesiology*. 2015;123(2):444-56. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000741.
 37. Sites BD, Chan VW, Neal JM, Weller R, Grau T, Koscielniak-Nielsen ZJ, et al. The American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine and the European Society Of Regional Anaesthesia and Pain Therapy Joint Committee recommendations for education and training in ultrasound-guided regional anesthesia. *Reg Anesth Pain Med*. 2009;34(1):40-6. DOI: 10.1097/AAP.0b013e3181926779.
 38. Cheung CW, Ching Wong SS, Giu Q, Wang X. Oral Oxycodone for Acute Postoperative Pain: A Review of Clinical Trials. *Pain Physician*. 2017;20(2S):SE33-SE52.
 39. Buvanendran A, Kroin J, Della Valle CJ, Kari M, Moric M, Tuman KJ. Perioperative Oral Pregabalin Reduces Chronic Pain After Total Knee Arthroplasty: A Prospective, Randomized, Controlled Trial. *Anesth Analg*. 2010;110(1):199-207. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3181c4273a.
 40. Wang ZY, Shi SY, Li SJ, Chen F, Chen H, Lin HZ, et al. Efficacy and Safety of Duloxetine on Osteoarthritis Knee Pain: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pain Med*. 2015;16(7):1373-85. DOI: 10.1111/pme.12800.
 41. Arendt-Nielsen L, Nie H, Laursen MB, Laursen BS, Madeleine P, Simonsen OH, et al. Sensitization in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain*. 2010;149(3):573-81. DOI: 10.1016/j.pain.2010.04.003.
 42. Hina N, Fletcher D, Poindessous-Jazat F, Martinez V. Hyperalgesia induced by low-dose opioid treatment before orthopaedic surgery: An observational case-control study. *Eur J Anaesthesiol*. 2015;32(4):255-61.



Management and perception of therapeutic adherence of breakthrough cancer pain by oncologists in Spain

Manejo y percepción de la adherencia al tratamiento del dolor irruptivo oncológico por oncólogos españoles

R. López¹, P. Borrega², A. Antón³, E. Aranda⁴, A. Carrato⁵, M.I Constenla⁶, J. J. Cruz⁷, E. Díaz-Rubio⁸, M. Feyjóo⁹, J. García-Foncillas¹⁰, P. Gascón¹¹, V. Guillem¹² y C. Camps¹³

¹Fundación ECO. Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. IDIS. CIBERONC. Santiago de Compostela, España. ²Servicio de Oncología Médica. Hospital San Pedro de Alcántara de Cáceres. Cáceres, España. ³Fundación ECO. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza, España. ⁴Fundación ECO. Servicio de Oncología Médica. Hospital Reina Sofía. Córdoba, España. ⁵Fundación ECO. Servicio de Oncología Médica. Hospital Ramón y Cajal. Madrid, España. ⁶Fundación ECO. Servicio de Oncología Médica. Hospital Provincial de Pontevedra. Pontevedra, España. ⁷Fundación ECO. Servicio de Oncología Médica. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca, España. ⁸Fundación ECO. Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos. Centro de Investigación Biomédica en Red en Oncología. Instituto de Salud Carlos III. Madrid, España. ⁹Fundación ECO. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario La Moraleja. Madrid, España. ¹⁰Fundación ECO. Servicio de Oncología Médica. Fundación Jiménez Díaz. Madrid, España. ¹¹Fundación ECO. Oncología Molecular y traslacional. Institut d'investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer. Barcelona, España. ¹²Fundación ECO. Servicio de Oncología Médica. Instituto Valenciano de Oncología. Valencia, España. ¹³Fundación ECO. Servicio de Oncología Médica. Hospital General de Valencia. Valencia, España

ABSTRACT

Objectives: The objective of this study was to evaluate the perception of oncologists on adherence to opioid treatment for breakthrough cancer pain (BTcP) in current clinical practice. Our study also included an assessment of other aspects of the management of BTcP, such as the reasons for non-adherence, the adequacy of the treatment, or the possible interventions required to improve adherence.

Methods: This observational, multicentric study was carried out in 84 hospitals throughout Spain. Oncologists were surveyed by means of an online questionnaire on their management of background cancer pain and BTcP, and their perception of adherence to the treatments.

RESUMEN

Introducción: El objetivo de este estudio fue evaluar la percepción de los oncólogos sobre la adherencia al tratamiento con opioides para el dolor irruptivo oncológico (DIO) en la práctica clínica real. El estudio también incluyó una evaluación de otros aspectos del manejo del DIO, como las razones de la no adherencia, la adecuación del tratamiento, o las posibles intervenciones necesarias para mejorar la adherencia.

Métodos: Este estudio observacional multicéntrico se realizó en 84 hospitales de toda España. Los oncólogos fueron encuestados por medio de un cuestionario online sobre su manejo del dolor oncológico basal y del DIO, y su percepción de la adherencia a los tratamientos.

Results: Oncologists (N = 97) reported that their first choice for BTcP was fentanyl (various formulations), with high perceived tolerance (> 76 % of patients). Most oncologists (96.8 %) evaluated adherence in their patients but only 69.1 % always prescribed medication to prevent adverse effects of opioids and only 74.2 % always titrated the minimum dose. Most oncologists (51.0 %) perceived that 25-50 % of the patients did not adhere to the treatment for BTcP. Adherence to background pain treatments was high, although many oncologists considered that patients usually stopped taking the medication when feeling better. The main reported reasons for non-adherence were the self-perceived feeling that treatment was unnecessary, perceived inefficacy of the treatment, concerns about potential adverse effects, and lack of family support.

Conclusions: Oncologists perceived that adherence to BTcP treatment can be improved and recommended treatment of adverse effects, better education about pain management to patients and relatives, written prescription instructions, and simplification of drug regimens.

Key words: Opioids, breakthrough cancer pain, therapeutic adherence, palliative care.

Resultados: Los oncólogos (n = 97) indicaron que su primera opción para el DIO fue el fentanilo (varias formulaciones), con alta tolerancia (> 76 % de los pacientes). La mayoría de los oncólogos (96,8 %) evaluaron la adherencia en sus pacientes, pero solo el 69,1 % siempre prescribió medicamentos para prevenir los efectos adversos de los opioides, y solo el 74,2 % siempre tituló la dosis mínima. La mayoría de los oncólogos (51 %) percibieron que el 25-50 % de los pacientes no mostraban buena adherencia al tratamiento para DIO. La adherencia a los tratamientos de dolor basal fue alta, aunque muchos oncólogos consideraron que los pacientes generalmente dejaban de tomar el medicamento cuando se sentían mejor. Las principales razones para la no adherencia fueron la sensación de que el tratamiento era innecesario, la ineficacia percibida del tratamiento, la preocupación por los posibles efectos adversos y la falta de apoyo familiar.

Conclusiones: Los oncólogos percibieron que la adherencia al tratamiento para el DIO puede mejorarse y recomendaron el tratamiento de los efectos adversos de la medicación, una mejor educación sobre el manejo del dolor a los pacientes y familiares, instrucciones escritas de prescripción y simplificación de los regímenes de medicamentos.

Palabras clave: Opioides, dolor irruptivo oncológico, adherencia terapéutica, cuidados paliativos.

INTRODUCTION

It is estimated that 30-40 % of cancer patients present pain at the moment of diagnosis, reaching 70-80 % as the disease progresses (1,2). Even when background cancer pain is adequately managed, brief episodes of acute pain, called breakthrough pain, can severely impact the quality of life of the patient. Breakthrough cancer pain (BTcP) has been defined as "a transient exacerbation of pain that occurs either spontaneously, or in relation to a specific predictable or unpredictable trigger, despite relatively stable and adequately controlled background pain" (3,4). Despite recent major progress in the awareness and treatment of BTcP, it has been estimated that the prevalence of BTcP can reach up to 95 % depending on the type of cancer and the diagnostic criteria, and about 60-90 % of cancer patients eventually die with pain (5-7). BTcP can have negative effects on the patient's physical functions and mood, which can lead to anxiety depression and sleep disorders (2). If not managed adequately, it is also associated with greater use of health services and social services (8).

The recommendations for the treatment of BTcP have been described in numerous studies and guidelines (4,9-12). BTcP should be treated with a powerful analgesic with a rapid onset of action (≤ 10 minutes)

and a short duration of effect (≤ 2 hours), with minimal side effects and easy to administer (comfortable, non-invasive and self-administered) (10). Generally, it is recommended that the management of patients with BTcP should include close monitoring of the patient's state from the very early stages of treatment (< 72 hours from start), during dose titration, and dynamically in subsequent stages of the disease. It was also emphasized that treatment should be individualized to fit each patient's specific needs, and recorded in his/her medical history (10).

Studies aimed at determining the awareness and knowledge of the guidelines for the treatment of BTcP by practicing oncologists show that, despite general agreement on the guidelines' recommendations, compliance is limited and additional efforts are required to enhance its implementation (8,13-16). Success in the management of BTcP episodes will depend on their adequate identification and evaluation, as well as a correct adherence to treatment (17). Some of the reasons for not taking the medication in patients with treatment for BTcP include the lack of perceived efficacy and fears about adverse effects, overdose and addiction (18,19). However, adherence to treatment can be optimized through patient education, improved management patterns and better communication between doctors and patients (20). Although many studies have evaluated

the adherence to treatment for chronic pain in cancer patients, there are no studies on the adherence to opioid treatment directed at BTcP episodes.

The main objective of this study was to evaluate the perception of Spanish oncologists on adherence to opioid treatment for BTcP. Our study also examined how oncologists assess adherence and what interventions for improvement are usually carried out in their usual clinical practice. The analysis of these data will help in the design or improvement of strategies for cancer pain management which ultimately will increase the quality of life of the patient.

MATERIALS AND METHODS

This observational, multicentric study was carried out in 84 hospitals throughout Spain from September to November of 2017. Data was collected with an online questionnaire in which practicing oncologists actively involved in pain management responded to questions relative to their perception of treatment adherence and its management in current clinical practice. All the participating oncologists reported on pain management in patients with a diagnosis of cancer and currently with episodes of BTcP. The participant oncologists were chosen to be representative of all regions of Spain. The survey questions were developed by a Scientific Committee comprised of members from Fundación ECO (Foundation for Excellence and Quality in Oncology), which is composed of expert oncologists. Survey questions were developed for the study by consensus among the members of the Scientific Committee, and were not formally validated.

This study was carried out following the ethical principles established in the current revised version of the Declaration of Helsinki (Ethical Principles for Medical Research in Humans, Seoul 2008) and Good Clinical Practice standards (ICH harmonized tripartite guideline: Guideline for Good Clinical Practice, 1996). The study protocol was approved by the Ethics Commission for Clinical Studies of the Puerta del Hierro Hospital (Madrid, Spain).

Outcome variables

The main variable was the physician's perception of the degree of adherence by their patients of their opioid-based BTcP treatment.

Secondary variables were: a) the physician's perception of the adherence to the opioid-based treatment of background oncologic pain; b) the opioid treatment prescribed to patients with BTcP; c) the clinical consequences of therapeutic non-adherence, and the pharmacologic and non-pharmacologic factors involved in non-adherence; d) determination of how the oncologists evaluate adherence; e) the actions and strategies followed to improve therapeutic adherence in current clinical practice by the participant oncologists; and f), the differences in perception of adherence, type of opioid used, and possible prescription of preventive measures to manage adverse reactions, as a function of the years of practice and specialty of the participating physician.

Study design and data collection

All the data used in this study was collected by means of an online questionnaire which included questions on the demographic information of each of the participating oncologists and 25 questions related to their perception of adherence of the opioid treatment of cancer treatment and their current clinical practice. Of the 25 questions related to the perception of adherence, 20 questions were closed, 2 questions were open, and 3 were questions were to be responded according to a verbal rating scale (VRS). The VRS was used to measure a) the patients perceived efficacy of the opioids used to treat BTcP, b) the perceived concern of the patients about possible adverse effects of the opioids used to treat BTcP, and c) the patients concern about the possibility of addiction caused by the opioids. The questionnaire was designed as simple questions that reflect perceptions about the use of analgesics for the treatment of pain. We did not include questions about quality of life as they would not only reflect pain but also other aspects of the cancer treatment.

Each participating physician recorded the percentage of patients that followed the prescription of BTcP treatment and took the opioids at the doses and recommended intervals. Compliant patients were defined as those that follow the prescription in at least 80 % of BTcP episodes.

The physician also recorded the percentage of patients that follow the prescription for the treatment of background oncologic pain, including patients that sometimes forget to take the prescribed medication, take the medication at the prescribed times, fail to take the medication when they feel well or fail to take the medication if it makes them feel unwell.

Statistical analysis

An analysis of descriptive statistics was presented for all the variables. The continuous variables were summarized by N, mean and standard deviation (SD). The categorical variables were described by N and percentage of each category. All the tables, figures or graphs were calculated from the number of valid cases (N), and this number is the one that was considered for the calculation of percentages or other statistical considerations.

All statistical analyzes were performed using the statistical package SAS® (Statistical Analysis System) for Windows version 9.2 or later.

RESULTS

This study analyzed the perception of adherence to opioid treatments for BTcP of 97 oncologists working in 84 public and private Spanish hospitals (response rate = 70.29 %; 138 oncologists initially approached for the study). Their demographic data is shown in Table I. Most of the participants were women (60.8 %) aged 30-45 years and with 5-15 years of experience in their profession. Oncologists included specialists in all areas of cancer treatment.

TABLE I
DEMOGRAPHIC DATA OF THE ONCOLOGISTS
INTERVIEWED IN THIS STUDY (N = 97)

	N (%)
Gender (women)	59 (60.8)
Age (years)	
< 30	3 (3.1)
30-45	74 (76.3)
> 45	20 (20.6)
Experience (years)	
1-5 years	15 (15.5)
5-15	60 (61.9)
> 15	22 (22.7)

Opioid treatments

The preferred use of opioids for the treatment of cancer-related background pain and of BTcP is shown in Table II. For background pain, most oncologists reported using fentanyl as a first choice, morphine as second choice and oxycodone as third choice. For BTcP, oncologists mostly prescribed sublingual fentanyl as a first choice, nasal fentanyl as a second choice, and oral fentanyl or fast-acting morphine as third choice.

In general tolerance for the specific opioid treatment for BTcP was high, as 59.8 % of the oncologists reported good tolerance for > 76 % of the patients. Medication to prevent opioid-dependent adverse effects was prescribed by 69.1 % of the oncologists, and the rest (29.9 %) reported doing it sometimes. Opioid dose titration to the minimum necessary was also done by most oncologists (74.2 %) but 21.6 % reported doing it only

sometimes and 4.1 % reported never doing it. When BTcP episodes persisted, 95.9 % of the oncologists considered dose adjustments of the BTcP treatment.

Adherence to the opioid treatment

The physicians reported that adherence to therapy was evaluated by a direct interview with the patient (96.8 %) or a specific questionnaire (1.1 %). Only 2.1 % of the oncologists reported that adherence was not measured in their current clinical practice.

The adherence to the treatment for opioids for BTcP or background treatments is shown in Figure 1. Most oncologists (87.5 %) perceived that > 50 % patients followed prescription instructions and took the correct dose of medication at recommended time intervals. However, many oncologists (51.0 %) perceived that a significant fraction of the patients (25-50 %), did not adhere to the treatment. The oncologists reported high adherence for background pain opioids, although most consider that their patients stop taking medication if it makes them feel unwell or if they feel better.

Lack of adherence to opioid treatments

Most oncologists (89.6 %) considered that therapeutic non-adherence significantly worsened the progression of their patients with respect to BTcP, with loss of quality of life as main consequence (87.5 %) and deterioration of family and social relations and prognosis as secondary consequences (Table III).

The main non-pharmacological factors that hindered therapeutic adherence in the patients were, according to the oncologists, the self-perceived feeling that they do not need being treated (35.8 %), the lack of family support (31.6 %), and the lack of disease awareness (26.3 %) (Table III). Conversely, the main pharmacolo-

TABLE II
OPIOID TREATMENTS PREFERRED BY SPANISH ONCOLOGISTS

	1 st choice N (%)	2 nd choice N (%)	3 rd choice N (%)
Background pain treatment ¹			
Fentanyl	52 (53.0)	29 (29.9)	11 (11.6)
Morphine	25 (25.8)	41 (42.3)	18 (18.9)
Oxycodone	12 (12.4)	17 (17.5)	48 (50.5)
Other	8 (8.3)	10 (10.3)	18 (18.7)
BTcP treatment ²			
Sublingual fentanyl	72 (75.0)	19 (19.8)	3 (3.2)
Nasal fentanyl	12 (12.5)	42 (43.8)	19 (20.4)
Oral fentanyl	7 (7.3)	13 (13.5)	28 (30.1)
Fast-acting morphine	5 (5.2)	20 (20.8)	26 (28.0)
Fast-acting oxycodone	0	2 (2.1)	16 (17.2)

¹Data missing: 3rd choice for 2 participants. ²Data missing: 1st and 2nd choice for 1 participant, 3rd choice for 4 participants.

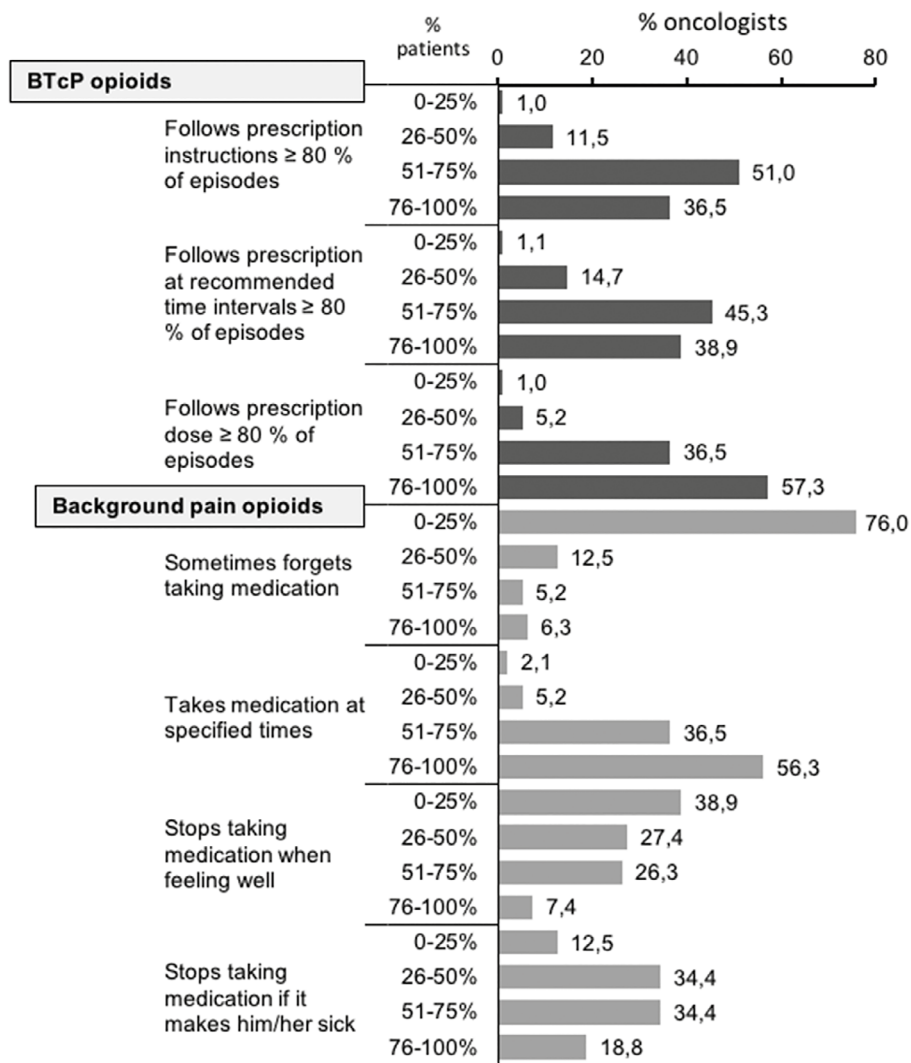


Fig. 1. Evaluation of adherence by the oncologists. The bars represent the percentage of oncologists who perceive a certain behavior in their patients with respect to opioid treatments for BTcP (top panel) or background pain (bottom panel).

gical factors that hindered adherence were perceived inefficacy of the treatment (37.5 %), concern about potential adverse effects (32.3 %), and potential addiction to the opioids (10.4 %), among others (Table III).

Adequacy of the treatment

On a scale of 0-10 (10 = highly effective on a verbal rating scale), the physicians reported that their patients perceived that the efficacy of the opioids used to treat BTcP was (mean \pm SD) 7.51 ± 0.77 . Additionally, on a scale of 0-10 (10 = highly concerned), the oncologists reported that the concern of their patients about possible adverse effects of the opioids used to treat BTcP was 6.69 ± 1.94 . Finally, asked about the possibility of addiction caused by the opioids, the physicians reported

that their patients' concern, on a scale of 0-10 (10 = highly concerned), was 6.0.

Interventions to improve adherence

Most oncologists (79.2 %) indicated that their patients should receive more information on the medications prescribed to manage their pain. When asked about the interventions required to improve adherence to opioid treatment, the oncologists reported several possible options: treatment of adverse effects (88.7 %), education about pain management to patients and relatives (85.6 %), written prescription instructions (85.6 %), and simplification of drug regimens (84.6 %) (Table III).

Most oncologists (> 60 %) reported that the nurses are also involved in the education to patients and

TABLE III
EVALUATION BY ONCOLOGISTS OF CONSEQUENCES OF NON-ADHERENCE, FACTORS THAT CONTRIBUTE TO DECREASE OF ADHERENCE, AND POSSIBLE INTERVENTIONS (N = 96)

	N [%]
Consequences of non-adherence to opioid treatment ¹	
Worsening of the prognosis	6 (6.3)
Worsening of family and social relationships	5 (5.2)
Decrease in quality of life	84 (87.5)
Increase in use of healthcare resources	1 (1.0)
Non-pharmacological factors that decrease adherence ²	
Lack of disease awareness	25 (26.3)
Lack of family support	30 (31.6)
Lack of need for self-perceived treatment	34 (35.8)
Cognitive impairment	3 (3.2)
Difficulty of access to healthcare professionals	1 (1.1)
Poor healthcare professional-patient relationship	2 (2.1)
Pharmacological factors that decrease adherence ¹	
Perceived lack of efficacy of treatment	36 (37.5)
Concern about adverse events	31 (32.3)
Concern about addiction	10 (10.4)
Complicated therapeutic guidelines	15 (15.6)
Routes of administration	2 (2.1)
Interactions with other medication	2 (2.1)
Suggested interventions to improve adherence ^{1,3}	
Education to patients and family about pain and its treatment	83 (85.6)
Written instructions on therapeutic guidelines	83 (85.6)
Motivational strategies	19 (19.6)
Improve physician-patient relationship	62 (63.9)
Simplification of therapeutic guidelines	82 (84.6)
Treatment of side effects	86 (88.7)
Adherence monitoring	61 (62.9)
Other	4 (4.1)

¹N missing = 1. ²N missing = 2. ³Participants could choose more than one option.

relatives, as well as in tasks related to support and guidance of patients.

DISCUSSION

This study evaluated various aspects of management of BTcP and the perception of therapeutic adherence by oncologists working in Spanish hospitals. Our study revealed that, although adherence to the opioid-based treatments for background pain and to BTcP is generally high, several issues require further attention and improvement.

One of the findings of our study was that there is still a significant fraction of oncologists that do not

prescribe preventive treatment of characteristic opioid-related adverse reactions (nausea, vomiting, constipation) when administering opioids for BTcP. This preventive treatment is advised in all current guidelines (3,4,10,21,22). Also recommended in the guides is dose titration, which our study finds that almost 25 % of the participating oncologists do not do or do only occasionally. However, titration can be done rapidly and safely with current formulations of fentanyl (sublingual or nasal) which the oncologists prefer as first choice for the treatment of BTcP (12). Adequate titration of dose could help reduce side effects and reassure the patient that the treatment is effective and individualized for his/her condition.

The pharmacologic profile of fentanyl is the most adequate for the treatment BTcP, but 5.1 % of the oncologists use fast-acting morphine as a first choice. The percentage of Spanish oncologists choosing morphine increased to 25 % when asked for second or third choice of drug for BTcP. However, fast acting morphine, because of its hydrophilic nature, has analgesic effects (slow onset of analgesia and prolonged duration of effect) that correlate poorly with typical BTcP episodes (4,23). Current European Society for Medical Oncology (ESMO) guidelines indicate that transmucosal fentanyl formulations have a role in unpredictable and rapid-onset BTcP (21). It is possible that some patients could stop taking opioids if they feel that the treatment is not effective against their BTcP. Most studies show that transmucosal formulations of fentanyl provided the strongest and fastest pain relief as compared to oral morphine for BTcP (24).

BTcP treatment should be reassessed regularly so that adjustments can be introduced as the disease progresses. This reassessment should not only take into account the analgesia, but also changes in quality of life of the patient, side effects, and patient's satisfaction (12). In this regard, our study showed that the oncologists perceived that patients were generally satisfied with the treatment, although to some extent concerned about side effects or addiction. Characteristic fears of the patients were adverse effects associated with the treatment or the possibility of addiction, as it has been described in other studies (18,19). It is also possible that disease prognosis could influence the adherence to the treatment. In patients with better prognosis perhaps the use and type of BTcP medication should be adapted to the expected length of treatment, therefore limiting the potential adverse effects of longer exposures, such as the possibility of addiction.

Communication skills can also aid the physician improve adherence and critically influence the patient's approach to opioid therapy (19). For example, providing both written and verbal information about pain management plans have been shown to be important (25). A large majority of oncologists emphasized the need for written instructions on BTcP management and better education to patients, stressing the deficiencies in the current process. In our study, although most oncologists advocated giving their patients more information, it was not specified who or when should provide this information. Our study showed that nurses have a significant role in education of patients and relatives, but it is uncertain if they are ready to perform this role or the effectiveness of their participation. In fact, a study of nurses' practices across 12 European countries (but not including Spain) showed that they are often unprepared to deal with BTcP (26). Even if this study was focused on oncologic BTcP exclusively from perspective of oncologists, it should be of interest in future studies to include other professionals involved in Pain Units in Spanish hospitals, thus reflecting their multidisciplinary nature.

One of the limitations of our study was that the oncologist could be biased in his quantitative response of the adherence if he did not keep detailed records of the number of patients with BTcP treated and interviewed on this issue. Also, the details of the interaction with the patient were not specified or standardized. As it is

common with self-reported data, it could also be subject to bias by the 'Hawthorne effect', by which oncologists could have modified their behavior in response to their awareness of being observed (27). However, the strengths of the study include a high number of representative oncologists of all regions of Spain and also that the study was designed to provide insights on the current, real world, practices in Spain.

CONCLUSIONS

Oncologists perceived that adherence to BTcP treatment by their patients could be strengthened by improved treatment of adverse effects, better education about pain management to patients and relatives, providing written prescription instructions, and simplification of drug regimens to improve adherence.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors acknowledge all the oncologists who participated in the survey for their contribution to the study. The authors thank Francisco de López de Saro (Trialance SCCL) for medical writing support.

DATA AVAILABILITY

The data used to support the findings of this study are available from the corresponding author upon request.

FUNDING

This study was funded by Kyowa Kirin Farmacéutica SLU through the Fundación ECO (Foundation for Excellence and Quality in Oncology, Spain).

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

ETHICAL APPROVAL

The study protocol was approved by the Ethics Commission for Clinical Studies of the Puerta del Hierro Hospital (Madrid, Spain).

REFERENCES

1. Breivik H, Cherny N, Collett B, de Conno F, Filbet M, Foubert AJ, et al. Cancer-related pain: a pan-European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes. *Ann Oncol.* 2009;20(8):1420-33. DOI: 10.1093/annonc/mdp001.
2. Greco MT, Roberto A, Corli O, Deandrea S, Bandieri E, Cavuto S, et al. Quality of cancer pain management: an update of a systematic review of undertreatment of patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32(36):4149-54. DOI: 10.1200/JCO.2014.56.0383.

3. Davies AN, Dickman A, Reid C, Stevens AM, Zeppetella G. The management of cancer-related breakthrough pain: recommendations of a task group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. *Eur J Pain*. 2009;13(4):331-8. DOI: 10.1016/j.ejpain.2008.06.014.
4. Jara C, Del Barco S, Gravalos C, Hoyos S, Hernandez B, Munoz M, et al. SEOM clinical guideline for treatment of cancer pain. *Clin Transl Oncol*. 2018;20(1):97-107. DOI: 10.1007/s12094-017-1791-2.
5. Oldenmenger WH, Sillevs Smitt PA, van Dooren S, Stoter G, van der Rijt CC. A systematic review on barriers hindering adequate cancer pain management and interventions to reduce them: a critical appraisal. *Eur J Cancer*. 2009;45(8):1370-80. DOI: 10.1016/j.ejca.2009.01.007.
6. Margarit C, Julia J, Lopez R, Anton A, Escobar Y, Casas A, et al. Breakthrough cancer pain - still a challenge. *J Pain Res*. 2012;5:559-66. DOI: 10.2147/JPR.S36428.
7. Deandrea S, Corli O, Consonni D, Villani W, Greco MT, Apolone G. Prevalence of breakthrough cancer pain: a systematic review and a pooled analysis of published literature. *J Pain Symptom Manage*. 2014;47(1):57-76. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2013.02.015.
8. Davies A, Buchanan A, Zeppetella G, Porta-Sales J, Likar R, Weismayr W, et al. Breakthrough cancer pain: an observational study of 1000 European oncology patients. *J Pain Symptom Manage*. 2013;46(5):619-28. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2012.12.009.
9. Boceta J, De la Torre A, Samper D, Farto M, Sanchez-de la Rosa R. Consensus and controversies in the definition, assessment, treatment and monitoring of BTcP: results of a Delphi study. *Clin Transl Oncol*. 2016;18(11):1088-97. DOI: 10.1007/s12094-016-1490-4.
10. Escobar Y, Biete A, Camba Rodriguez M, Galvez R, Mañas A, Rodriguez Sanchez C, et al. Diagnosis and treatment of breakthrough cancer pain: Consensus recommendations. *Rev Soc Esp Dolor*. 2013;20(2):61-8. DOI: 10.4321/S1134-80462013000200005. DOI: 10.4321/S1134-80462013000200005.
11. Swarm RA, Paice JA, Anghelescu DL, Are M, Bruce JY, Buga S, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Adult Cancer Pain. Version 1.2018. Available at: NCCN.org. Accessed November 14, 2018.
12. Vellucci R, Fanelli G, Pannuti R, Peruselli C, Adamo S, Alongi G, et al. What to Do, and What Not to Do, When Diagnosing and Treating Breakthrough Cancer Pain (BTcP): Expert Opinion. *Drugs*. 2016;76(3):315-30. DOI: 10.1007/s40265-015-0519-2.
13. Bedard G, Davies A, McDonald R, Hawley P, Buchanan A, Popovic M, et al. Breakthrough cancer pain: a comparison of surveys with European and Canadian patients. *Support Care Cancer*. 2015;23(3):791-6. DOI: 10.1007/s00520-014-2426-6.
14. Greco MT, Corli O, Montanari M, Deandrea S, Zagonel V, Apolone G. Epidemiology and pattern of care of breakthrough cancer pain in a longitudinal sample of cancer patients: results from the Cancer Pain Outcome Research Study Group. *Clin J Pain*. 2011;27(1):9-18. DOI: 10.1097/AJP.0b013e3181edc250.
15. Kim DY, Ahn JS, Lee KH, Kim YC, Lee J, Kim SY. A nationwide survey of knowledge of and compliance with cancer pain management guidelines by Korean physicians. *Cancer Res Treat*. 2014;46(2):131-40. DOI: 10.4143/crt.2014.46.2.131.
16. López López R, Camps Herrero C, Khosravi-Shahi P, Guillem Porta V, Carrato Mena A, García-Foncillas J, et al. Oncologist's knowledge and implementation of guidelines for breakthrough cancer pain in Spain: CONOCE study. *Clin Transl Oncol*. 2018;20(5):613-8. DOI: 10.1007/s12094-017-1756-5.
17. Timmerman L, Stronks DL, Groeneweg JG, Huygen FJ. Prevalence and determinants of medication non-adherence in chronic pain patients: a systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2016;60(4):416-31. DOI: 10.1111/aas.12697.
18. Davies AN, Vriens J, Kennett A, McTaggart M. An observational study of oncology patients' utilization of breakthrough pain medication. *J Pain Symptom Manage*. 2008;35(4):406-11. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2007.05.010.
19. Rhiner MI, von Gunten CF. Cancer breakthrough pain in the presence of cancer-related chronic pain: fact versus perceptions of health-care providers and patients. *J Support Oncol*. 2010;8(6):232-8. DOI: 10.1016/j.suponc.2010.10.006.
20. Oldenmenger WH, Sillevs Smitt PAE, de Raaf PJ, van der Rijt CCD. Adherence to Analgesics in Oncology Outpatients: Focus on Taking Analgesics on Time. *Pain Pract*. 2017;17(5):616-24. DOI: 10.1111/papr.12490.
21. Fallon M, Giusti R, Aielli F, Hoskin P, Rolke R, Sharma M, et al. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2018 Oct 1;29(Supplement_4):iv166-iv91. DOI: 10.1093/annonc/mdy152.
22. Mercadante S, Radbruch L, Caraceni A, Cherny N, Kaasa S, Nauck F, et al. Episodic (breakthrough) pain: consensus conference of an expert working group of the European Association for Palliative Care. *Cancer*. 2002;94(3):832-9. DOI: 10.1002/cncr.10249.
23. Vellucci R, Mediati RD, Gasperoni S, Mammucari M, Marinangeli F, Romualdi P. Assessment and treatment of breakthrough cancer pain: from theory to clinical practice. *J Pain Res*. 2017;10:2147-55. DOI: 10.2147/JPR.S135807.
24. Mercadante S. Treating breakthrough pain in oncology. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018;18(5):445-9. DOI: 10.1080/14737140.2018.1443813.
25. Carulla Torrent J, Jara Sanchez C, Sanz Ortiz J, Batista Lopez N, Camps Herrero C, Cassinello Espinosa J, et al. Oncologists' perceptions of cancer pain management in Spain: the real and the ideal. *Eur J Pain*. 2007;11(3):352-9. DOI: 10.1016/j.ejpain.2006.05.006.
26. Rustoen T, Geerling JI, Pappa T, Rundstrom C, Weisse I, Williams SC, et al. A European survey of oncology nurse breakthrough cancer pain practices. *Eur J Oncol Nurs*. 2013;17(1):95-100. DOI: 10.1016/j.ejon.2012.05.005.
27. McCarney R, Warner J, Iliffe S, van Haselen R, Griffin M, Fisher P. The Hawthorne Effect: a randomised, controlled trial. *BMC Med Res Methodol*. 2007;7:30. DOI: 10.1186/1471-2288-7-30.



Ozono y COVID-19: bases fisiológicas y sus posibilidades terapéuticas según el estadio evolutivo de la infección por SARS-CoV-2

Ozone and COVID-19: physiological bases and their therapeutic possibilities according to the evolutionary stage in SARS-CoV-2 infection

M. E. Fernández Cuadros¹, M. J. Albaladejo Florín¹, S. Álava Rabasa¹, D. Peña Lora² y O. S. Pérez Moro¹

¹Medicina Física y Rehabilitación. Hospital Universitario Santa Cristina. Madrid, España. ²Unidad de Geriátrica. Hospital Universitario Santa Cristina, Madrid, España

RESUMEN

No existe a la fecha un tratamiento definitivo para la nueva pandemia SARS-CoV-2. Están reconocidos tres estadios evolutivos en la infección por SARS-CoV-2 (infección temprana, fase pulmonar e hiperinflamación sistémica), con signos y síntomas clínicos característicos. Hay en marcha 80 ensayos experimentales internacionales que buscan un tratamiento efectivo para la pandemia COVID-19. De ellos, solo hay tres que consideran como alternativa de tratamiento la ozonoterapia (autohemoterapia mayor). No existe ningún estudio que evalúe la insuflación rectal de ozono, a pesar de ser una técnica segura, barata, sin riesgos y que es una vía de administración sistémica (oxígeno-ozono 95 %-5 %) y que justifica la realización de ensayos clínicos para validar las propiedades teóricas del ozono en el manejo del SARS-CoV-2, dados los excelentes resultados observados en el manejo del ébola.

El ozono tiene demostradas cuatro propiedades biológicas que podrían ser de potencial utilidad teórica como terapia complementaria en las diferentes fases de la infección por SARS-CoV-2. El ozono podría inactivar el virus por oxidación indirecta (ROS y LOP) y podría estimular el sistema inmune celular y humoral, siendo útil en la fase de infección temprana (estadios 1 y 2a). El ozono puede mejorar el intercambio gaseoso, reducir la inflamación y modular el sistema antioxidante, por lo que sería útil en

ABSTRACT

To date, there is no definitive treatment for the new SARS-CoV-2 pandemic. Three evolutionary stages are recognized in SARS-CoV-2 infection (early infection, pulmonary phase and systemic hyperinflammation), with characteristic clinical signs and symptoms. There are 80 international experimental trials underway seeking an effective treatment for the COVID-19 pandemic. Of them, there are only 3 that consider to Ozone Therapy as an alternative (major auto hemotherapy). There is no study that evaluates Rectal Ozone Insufflation, despite being a safe, cheap, risk-free technique and that it is a systemic administration route (Oxygen-Ozone 95 %-5 %) and that justifies conducting clinical trials to validate the theoretical properties of Ozone in the management of SARS-CoV-2, given the excellent results observed in the management of ebola.

Ozone has 4 proven biological properties that could be of potential theoretical utility as a complementary therapy in the different phases of SARS-CoV-2 infection. Ozone could inactivate the virus by indirect oxidation (ROS and LOP) and could stimulate the cellular and humoral immune system, being useful in the early infection phase (stages 1 and 2a). Ozone can improve gas exchange, reduce inflammation, and modulate the antioxidant system, so it would be useful in the

la fase de hiperinflamación o "tormenta de citocinas", y en la fase de hipoxemia y/o fallo multiorgánico (estadios 2b y estadio 3).

Dada la actual pandemia, urge llevar a cabo un estudio experimental que confirme o descarte las propiedades biológicas del ozono y le permita así ser una terapia complementaria o compasiva para el manejo efectivo de la infección por SARS-CoV-2.

Palabras clave: Coronavirus, pandemia, ozono, SARS-CoV-2, COVID-19.

hyperinflammation or cytokine storm phase, and in the hypoxemia and / or multi-organ failure phase (stages 2b and stage 3).

Given the current pandemic, it is urgent to carry out an experimental study to confirm or rule out the biological properties of Ozone and thus allow it to be a complementary or compassionate therapy for the effective management of SARS-CoV-2 infection.

Key words: Coronavirus, pandemic, ozone, SARS-CoV-2, COVID-19.

INTRODUCCIÓN

Los coronavirus (CoV) son virus ARN grandes que deben su nombre a su forma esférica, de la que sobresalen unas espículas en forma de corona (proteína S, básicamente conformada por cisteína y triptófano). Pueden causar patología en mamíferos, aves y humanos. Los coronavirus humanos se aislaron por primera vez en 1960. Se conocen siete tipos de coronavirus humanos; de ellos cuatro producen resfriado común (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 y HCoV-HKU1). En este siglo XXI han aparecido otros tres nuevos coronavirus cuya patogenidad es mucho más grave y que causan el síndrome respiratorio agudo severo (SARS): el SARS-CoV (China, 2002), el MERS-CoV (Oriente Medio, 2012) y el SARS-CoV-2 (1,2).

En diciembre de 2019, en Wuhan, provincia de Hubei (China), se reportó un brote de casos de neumonía causado por un nuevo coronavirus, el SARS-CoV-2 o COVID-19 (3). Desde China se diseminó en 3 meses a prácticamente todo el mundo, impactando sobre la economía y la salud de los países afectados. Esta pandemia ha generado un impacto sobre los sistemas sanitarios. A día de hoy (27 de diciembre del 2020) hay 81.047.499 casos confirmados en 213 países y más de 1.770.281 muertos (4).

La actual pandemia confirma que el SARS-CoV-2 es un virus de alta infectividad y con una alta capacidad de transmisión. Se transmite a través de las gotitas de Flügge de las secreciones respiratorias de una persona infectada (al exhalar, toser o estornudar), que son capaces de transmitirse a distancias de hasta 2 metros. Al caer estas gotitas de Flügge, se depositan en las superficies, donde pueden infectar a otras personas si tocan esos objetos o superficies con la mano y luego se la llevan a los ojos, la nariz o la boca (5).

A la alta tasa de infectividad se le suma el elevado tiempo de incubación (entre 1 y 14 días), lo que le proporciona una gran transmisibilidad presintomática. Además, tras la curación, la transmisión es también posible (15 días postcuración). Existen casos de transmisión fecal-oral, que ocasiona síntomas digestivos (diarrea). No se han reportado casos de transmisión perinatal ni por la leche materna (6).

No existe hasta la fecha un tratamiento antiviral efectivo contra el SARS-CoV-2. Los fármacos antivirales y corticoides sistémicos utilizados en otras infecciones víricas no han demostrado validez para SARS-CoV-2 (7). Algunos autores destacan el uso de corticoides al inicio de la respuesta hiperinflamatoria y no en fases tempranas, donde su uso precoz podría favorecer la replicación viral (8). Se ha utilizado exitosamente el remdesivir (antiviral ARN) para tratar el primer caso de SARS-CoV-2 en Estados Unidos (9). El remdesivir es el antiviral más prometedor actualmente investigado, aunque ni su eficacia ni su seguridad están establecidas (9). El lopinavir/ritonavir disminuyó significativamente la carga viral en un caso de SARS-CoV-2, aunque la eficacia de esta combinación no está establecida de forma definitiva (10). Varios estudios han encontrado que la hidroxiclороquina puede inhibir algunos pasos en la replicación de varios virus, incluido el coronavirus (11). La hidroxiclороquina tiene además efecto inmunomodulador, suprimiendo la producción y liberación de factor de necrosis tumoral α (TNF- α) e interleucina (IL) 6 (12). Actualmente la eficacia, dosis y seguridad de la hidroxiclороquina para el tratamiento y prevención del SARS-CoV-2 no están establecidas, y se necesitan más datos sobre si su actividad *in vitro* se corresponde con la eficacia clínica (12). Una reciente publicación refiere que el uso combinado de hidroxiclороquina y azitromicina es más efectivo para la eliminación del virus (13).

Con el fin de suprimir distintas citocinas proinflamatorias se están iniciando diversos protocolos *cuasi* experimentales a nivel hospitalario para modular la respuesta inmunológica excesiva y así evitar el daño producido por la tormenta de citocinas, siendo en muchos casos este fenómeno el responsable en un subgrupo de pacientes del desenlace fatal en la infección por el SARS-CoV-2 (14).

Varios estudios (Cuba, Italia, Alemania, Rusia y España) y años de experiencia han demostrado que el ozono es capaz de modular la inflamación y el dolor; además de haber demostrado efecto bactericida, fungicida, virucida y antiparasitario (15,16). Esas propiedades antimicrobianas han hecho que el ozono sea reconocido como un desinfectante tan efectivo que se usa en muchas plantas potabilizadoras de agua a nivel mundial (15).

En este contexto, creemos razonadamente que el ozono tiene cabida en el manejo de la presente pandemia SARS-CoV-2, por lo que realizaremos una revisión sobre el tema y sus teóricas posibilidades terapéuticas.

Actualmente se están realizando cerca de 80 ensayos clínicos que buscan definir la mejor terapia para el manejo de la infección por SARS-CoV-2. De ellos, solo tres están dedicados al estudio del ozono sobre esta enfermedad y su potencial uso terapéutico (4).

El objetivo de esta revisión es analizar las bases fisiológicas y posibilidades terapéuticas del ozono sobre la infección por SARS-CoV-2 (COVID-19) según el estadio evolutivo, y quizás plantear su utilización como terapia complementaria en el tratamiento compasivo del COVID-19, usando como vía de administración sistémica la insuflación rectal, por ser la técnica más sencilla, segura y económica.

FISIOPATOLOGÍA DEL SARS-CoV-2

La respuesta inmune inducida por la infección de SARS-CoV-2 ocurre en dos fases (17): una primera en la que predomina la patogenicidad viral y una segunda en la que la patología principalmente se debe a la respuesta inmunitaria excesiva del huésped. El tránsito de una fase a otra es progresivo, tanto desde el punto de vista clínico como analítico (14).

Durante la incubación y en la fase no grave de la enfermedad, se requiere de una respuesta inmune adaptativa específica para intentar eliminar el virus y limitar la progresión a estadios más avanzados de la infección. La segunda fase comienza cuando la respuesta inmune protectora se altera. La disfunción del sistema inmunitario genera una disminución de linfocitos T CD3+ y CD4+ acompañada de un aumento de neutrófilos y un aumento del índice neutrófilos/linfocitos, especialmente en los casos más graves, por lo que es un signo predictivo de evolución tórpida (18).

La disfunción del sistema inmunitario origina una serie de respuestas inmunitarias desproporcionadas y negativas para los diferentes tejidos afectados. Se reclutan complejos de señalización que desarrollan una cascada molecular que activa el factor de transcripción nuclear $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$), el factor regulador de interferón 3 (IRF3) y la producción de interferones tipo I (IFN- α/β), además de una serie de citocinas proinflamatorias (principalmente IL-1 β , IL-6, factor estimulante de colonias de macrófagos [M-CSF], IP-10, MCP-1, factor de crecimiento de hepatocitos [HGF], interferón γ [IFN- γ] y TNF- α). El perfil de citocinas que se asocia con la gravedad del COVID-19 se asemeja al que se observa en la linfocitopenia hemofagocítica secundaria (LHHS) (19). La LHHS es un síndrome hiperinflamatorio poco conocido caracterizado por una hipercitocinemia fulminante e insuficiencia multiorgánica mortal y que se puede presentar en el 3,7-4,3 % de los casos de sepsis viral en adultos. La LHHS cursa con fiebre mantenida, citopenia, ferritina elevada y afectación pulmonar en un 50 % de los pacientes (20). Según un estudio retrospectivo multicéntrico de 150 casos de COVID-19 en Wuhan, la mortalidad podría deberse a una hiperinflamación viral, y como marcadores de gravedad estarían el aumento de la ferritina y de la IL-6 (21). Otros marcadores predictores de enfermedad grave

por SARS-CoV-2 son el dímero D elevado, la linfopenia y el aumento de troponina I ultrasensible (22).

El tratamiento actual del COVID-19 es de mantenimiento, y la insuficiencia respiratoria por síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) es la principal causa de mortalidad. Un subgrupo de pacientes con COVID-19 grave podría desarrollar un síndrome de "tormenta de citocinas" (23). Es importante la identificación precoz y el tratamiento de la hiperinflamación utilizando todas las terapias existentes con perfiles de seguridad aceptables para abordar la necesidad inmediata de reducir la mortalidad (24).



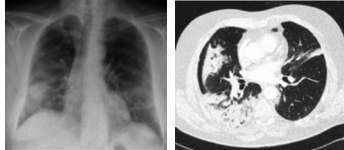
PRESENTACIÓN CLÍNICA DEL SARS-COV-2

La infección por SARS-CoV-2 no progresa de forma similar en todas las personas que entran en contacto con él. Un pequeño porcentaje de personas expuestas no se infectan ni desarrollan síntomas clínicos (30 %). El interés en la clasificación clínica reside en poder proponer el abordaje terapéutico más adecuado para cada paciente según la fase en la que se encuentre (14).

Siddiqi y Mehra han propuesto clasificar las fases de la enfermedad en tres periodos (25):

- **Estadio I (leve o infección temprana).** Abarca desde la inoculación hasta el establecimiento temprano de la enfermedad. Se caracteriza por síntomas inespecíficos como malestar, fiebre, tos seca, cefalea, anosmia o ageusia. El hemograma puede revelar linfopenia y neutrofilia, sin otras anomalías significativas (Tabla I) (25).
- **Estadio II (moderado, con afectación respiratoria sin hipoxemia [IIa] o con hipoxemia [IIb]).** Establecimiento de enfermedad respiratoria con empeoramiento de síntomas y aparición de signos radiológicos de neumonía viral (infiltrados u opacidades "en vidrio deslustrado" característicamente bilaterales) y analíticos (agudización de la linfocitopenia, elevación moderada del dímero D y de las transaminasas), así como el comienzo de elevación de marcadores sistémicos de inflamación pero no de forma exagerada (procalcitonina normal o baja). En esta etapa la mayoría de los pacientes con COVID-19 necesitarían ser hospitalizados para su observación y tratamiento (un 15 %). Un aspecto clínico relevante en este periodo es la aparición de hipoxemia como marcador del progreso de la infección y la necesidad de ventilación mecánica fruto de la hiperrespuesta inflamatoria pulmonar; que, de no ser interrumpida, llevará al siguiente estadio (Tabla I) (25).
- **Estadio III (grave o de hiperinflamación sistémica).** Clínicamente en esta fase se observa en muchos pacientes una afectación multiorgánica con una evolución progresiva hacia el empeoramiento e inestabilidad hemodinámica y sepsis. Este periodo se caracteriza por una elevación significativa de marcadores de inflamación sistémica (IL-2, IL-6, IL-7, factor estimulante de colonias de granulocitos, proteína inflamatoria de macrófagos 1- α , TNF- α , proteína C reactiva [PCR], ferritina y dímero-D). La ferritina es el indicador clave de activación macrofágica. El dímero D se eleva de manera similar a lo que ocurre en el síndrome anti-

TABLA I
GRAVEDAD DE LA INFECCIÓN POR SARS-CoV-2 POR ESTADIOS, SIGNOS, SÍNTOMAS, TERAPIAS POTENCIALES Y PROPUESTA DE OZONOTERAPIA SEGÚN PROPIEDADES/EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD

ESTADIO	ESTADIO 1 (Infección temprana)	ESTADIO 2 (2a [sin hipoxia]; 2b [con hipoxia]) (Fase pulmonar)	ESTADIO 3 (Hiperinflamación sistémica)
Gravedad	Fase de respuesta viral 		
		Fase de hiperrespuesta del individuo 	
Síntomas	Síntomas constitucionales leves (fiebre, tos seca, diarrea, cefalea)	Disnea, hipoxia ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300 \text{ mm Hg}$)	SDRA, SFMO, <i>shock</i> , fallo cardiaco
Signos	Linfopenia, aumento del tiempo de protrombina, leve aumento del dímero D y LDH	Imagen radiológica de tórax anormal Transaminasas elevadas Procalcitonina normal o baja 	Marcadores de inflamación elevados (LDH, PCR, IL-6, ferritina), elevación de troponina y NT-proBNP
Terapias potenciales	Remdesivir, cloroquina, hidroxycloquina, transfusión de suero convaleciente		
	Favorecer inmunosuficiencia		Inmunosupresión: corticosteroides, inmunoglobulina humana, inhibidores IL-1, IL-6, IL-2, inhibidores de JAK
	Ozono como inhibidor viral (virucida), por oxidación directa (ROS) o indirecta (LOP)	Ozono como estimulador celular y humoral (estimula la vía NFAT y la vía AP-1)	Ozono como inmunomodulador (disminuir IL-1, IL-6, TNF- α , estimulador de IL-10). Bloquear vía NF-K β , estimular vía Nrf2 [útil en "tormenta de citocinas"]. El ozono puede favorecer la entrega de oxígeno y la permeabilidad de los glóbulos rojos (hipoxemia) [útil en fallo multiorgánico]

Modificada de Siddiqi y cols. [25]

AP-1: *activated protein 1*. FiO_2 : fracción inspirada de oxígeno. IL: interleucina. JAK: cinasa de Janus. LDH: lactato-deshidrogenasa. LOP: productos de oxidación lipídica. NFAT: *nuclear factor activated T-cells*. NF-K β : *nuclear factor K β* . Nrf2: *nuclear eritroid factor 2*. NT-proBNP: *N-terminal pro-brain natriuretic peptide*. PaO_2 : presión arterial de oxígeno. PCR: proteína C reactiva. ROS: especies reactivas de oxígeno. SDRA: síndrome de dificultad respiratoria aguda. SFMO: síndrome de fallo multiorgánico. TNF- α : factor de necrosis tumoral α .

fosfolípido, junto con plaquetopenia y alteraciones de la coagulación (Tabla I) [25].

OZONO Y PROPIEDADES MEDICINALES

El ozono es el tercer agente oxidante más fuerte, después del flúor y del persulfato, un hecho que expli-

ca su alta reactividad [26]. Es la forma alotrópica o inestable de oxígeno [27]. Se usa para tratar varias enfermedades infecciosas, autoinmunes, degenerativas y ortopédicas [28-30]. Se postula que el ozono tiene propiedades analgésicas, antiinflamatorias, inmunomoduladoras y tróficas [26].

El ozono se descompone espontáneamente y, por lo tanto, apenas es almacenable. La concentración de

ozono se reduce a la mitad a 30 °C en 25 minutos, a 20 °C en 40 minutos y a -50 °C en 3 meses (26). El ozono se descompone rápidamente, dividiéndose en O₂ y O (O monoatómico), que es muy reactivo y tiene propiedades antiinfecciosas, antivirales, antiparasitarias, antifúngicas y antitóxicas (31).

El ozono no es un medicamento homeopático; por el contrario, tiene una relación dosis/efecto (26,32). La mayoría de los generadores médicos generan concentraciones de ozono desde 1 hasta 70-100 µg/ml. La dosis total de ozono es equivalente al volumen de gas (ml) multiplicado por la concentración de ozono (µg/ml). Se deben conocer las dosis óptimas del ozono para las diferentes aplicaciones médicas (26). Sin embargo, la ventana terapéutica está entre 10 y 80 µg/ml (31).

El ozono disuelto en el agua plasmática reacciona inmediatamente con una serie de biomoléculas y desaparece. Hay dos compuestos (especies reactivas de oxígeno o ROS y productos de oxidación lipídica o LOP) que representan los “mensajeros del ozono” y son los responsables de los efectos biológicos y terapéuticos. Los ROS se producen inmediatamente, en la fase inicial (principalmente peróxido de hidrógeno o H₂O₂), y son los responsables de los efectos biológicos tempranos sobre la sangre (eritrocitos, leucocitos, plaquetas). Por el contrario, los LOP, que se producen simultáneamente, tienen una vida media más larga, alcanzan el sistema vascular e interactúan con varios órganos, donde desencadenan efectos tardíos. Algunos de estos órganos diana son el hígado (en la hepatitis crónica) y el sistema vascular (en vasculopatías), mientras que otros órganos probablemente están involucrados en la restauración de la homeostasis normal (sistema nervioso central, tracto gastrointestinal, tejido linfoide asociado a la mucosa) (26,30,32).

Los efectos biológicos del ozono provocados durante la exposición al plasma se deben a la formación de ROS y LOP (mensajeros de ozono). Los ROS mejoran la entrega de oxígeno en los eritrocitos. También estimulan los leucocitos y activan el sistema inmune. En las plaquetas el ozono favorece la liberación de citocinas (hormonas locales) y de factores de crecimiento. Los LOP aumentan la liberación de óxido nítrico en el endotelio. Los LOP favorecen la generación de eritrocitos superdotados y la liberación de células madre en la médula ósea. Finalmente, los LOP actúan sobre otros órganos, activando

la regulación positiva de proteínas de choque oxidativo (OSP) y enzimas antioxidantes (superóxido dismutasa, catalasa y glutatión-peroxidasa) (26,32).

El ozono es un agente capaz de modular eficazmente el estrés oxidativo, estabilizando el equilibrio prooxidante y antioxidante y también la inflamación (31). En resumen, el ozono podría aumentar las propiedades reológicas de la sangre y podría mejorar la entrega de oxígeno, la producción endotelial de óxido nítrico y la modulación de la inmunidad vía inducción de citocinas. En este sentido, el ozono es el inductor de citocinas “ideal” (Tabla II) (26,32).

PROPIEDADES POTENCIALES TEÓRICAS DEL OZONO SOBRE EL SARS-COV-2

El ozono tiene muchas propiedades que podrían ser útiles frente a la infección por COVID-19 y sobre los diferentes estadios evolutivos de la infección. Babior y cols. han demostrado que nuestro sistema inmune es capaz de producir ozono para desarrollar la actividad bactericida (33). Bocci ha demostrado que el ozono es además activo frente a virus, hongos, levaduras y protozoarios (26,32).

Se postulan cuatro propiedades teóricas por las que el ozono podría ser útil en el manejo del SARS-CoV-2, que se describen a continuación.

Propiedad 1

En una revisión de modelos experimentales, Rowen y cols. describen que el ozono es capaz de inactivar directamente muchos virus (virus de Norwalk, virus de hepatitis A, poliovirus y el colífago MS3) (34). La explicación del efecto “virucida” es que el ozono es capaz de oxidar la glucoproteína de su membrana, transformándola de la forma reducida (R-S-H) a la forma oxidada (R-S-S-R). El virus normalmente requiere la forma reducida para entrar en las células e infectarlas (34). Mirazmi ha observado que el citomegalovirus pierde infectividad si su grupo tiol o sulfhidrilo (R-S-H) se oxida (R-S-S-R), como lo observó Rowen. Los coronavirus, así como el virus del Ébola, tienen en su proteína S de membrana (*Spike*) regiones ricas en cisteína y triptófano (34,35). Rowen y

TABLA II
EFECTO DEL OZONO SOBRE LOS ÓRGANOS DIANA Y LAS MODIFICACIONES FUNCIONALES

<i>Sustrato</i>	<i>Mensajero</i>	<i>Órganos diana</i>	<i>Modificaciones funcionales</i>
Ozono en plasma	ROS	Eritrocitos	Mejora la entrega de oxígeno (vía 2,3-DPG)
		Leucocitos	Activación de la inmunidad
		Plaquetas	Liberación de citocinas y factores de crecimiento
	LOP	Endotelio	Liberación de óxido nítrico y eritrocitos superdotados
		Médula ósea	Liberación de células madre
		Otros órganos	Regulación de proteínas de shock oxidativo y enzimas antioxidantes

Modificada de Bocci (26).

2,3-DPG: 2,3-difosfoglicerato. LOP: productos de oxidación lipídica. ROS: especies reactivas de oxígeno.

Eren teóricamente postulan que el ozono oxidaría directamente los grupos tiol (R-S-H) de cisteína y triptófano a la forma R-S-S-H, inactivándolos y bloqueando su fusión directamente. Si el ozono no llega directamente, sus mensajeros (ozónidos) tipo ROS o LOP (H_2O_2 , superóxido, óxido nítrico, etc.) aún mantienen su poder oxidante para inactivar a los virus (Figura 1) [34-39]. Si el ozono, por el proceso de peroxidación, daña la cápside, el ciclo reproductivo del virus se altera; ahí radicaría el teórico efecto terapéutico del ozono en la fase inicial (estadio 1) de la infección temprana (Tabla 1 y Figura 2).

Propiedad 2

El ozono, mediante segundos mensajeros (H_2O_2), es capaz de estimular la inmunidad celular y humoral a través de la vía de señalización NFAT (*nuclear factor activated T-cells*) y de la vía AP-1 (*activated protein-1*) [40]. Estas vías son factores de transcripción cruciales, ya que inducirían la expresión de genes para liberar citocinas inflamatorias (IL-2, IL-6, IL-8, TNF- α e IFN- γ) que producirán la inflamación que reclutará a los neutrófilos, linfocitos y macrófagos, a fin de realizar la fagocitosis para limitar la infección a ese nivel, matando a los patógenos locales [26,40]. Esta propiedad del ozono permitiría actuar en la fase de respuesta viral (estadio 1 y estadio 2a) de la infección viral (Tabla 1 y Figura 2).

Propiedad 3

El ozono, a dosis terapéuticas, modula el factor nuclear eritroide tipo 2 (Nrf2) y NF- κ B e induce el ree-

quilibrio del ambiente antioxidante [40-45]. El Nrf2 es el transcriptor clave que controla diversos aspectos relacionados con la homeostasis celular como respuesta a los agentes tóxicos u oxidantes. En particular, los efectos del Nrf2 median la transcripción basal o inducida de enzimas antioxidantes de fase II (produce las enzimas catalasa, glutatión-peroxidasa y superóxido-dismutasa), que son las enzimas responsables de la eliminación de ROS. Durante los procesos inflamatorios agudos, para incrementar la magnitud de la respuesta, el NF- κ B promueve el aumento de la actividad de la NADPH-oxidasa mitocondrial, la principal fuente endógena del radical anión superóxido. En la actualidad queda claro que existen fuertes nexos entre la actividad coordinada de activación de genes por parte de ambos factores de transcripción (NF- κ B y Nrf2) para dar solución a procesos inflamatorios a nivel celular y de los tejidos. Un desequilibrio entre las rutas del NF- κ B y Nrf2 se asocia con un gran número de enfermedades, como es el caso de las complicaciones del COVID-19 [44,45]. Fernández-Cuadros y cols. han descrito que el ozono podría bloquear la vía NF- κ B, disminuyendo las citocinas proinflamatorias IL-1, IL-6 y TNF- α , y estimular las citocinas antiinflamatorias IL-4 e IL-10 [46,47]. Además, en un reciente estudio, Fernández-Cuadros y cols. han observado que el ozono es capaz de modular la inflamación disminuyendo marcadores de inflamación como la PCR y la VSG (velocidad de sedimentación globular) [16]. Por estas características, creemos que el ozono podría modular la inflamación y podría tener un papel terapéutico en la fase de hiperinflamación, actuando sobre la tormenta de citocinas (Tabla 1 y Figura 2).

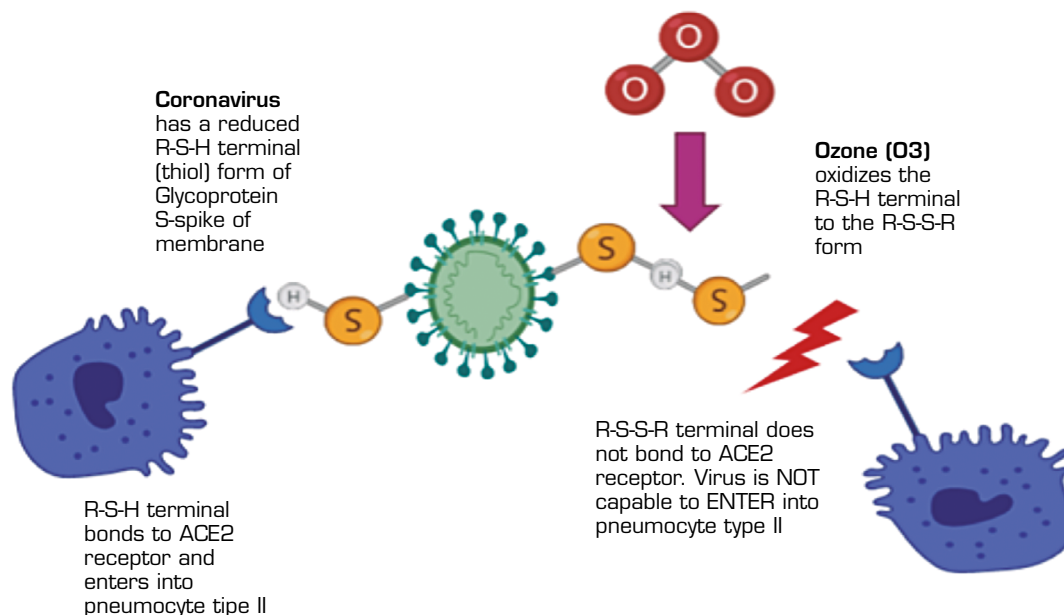


Fig. 1. El coronavirus debe su nombre a la proteína que lleva a su alrededor, que tiene forma de corona (proteína S, Spike) y que está constituida por cisteína y triptófano. El ozono o sus mediadores (ozónidos [ROS, LOP]) podrían ser potencialmente capaces de oxidar esos residuos, impidiendo su unión al receptor de ACE2 (angiotensin converting enzyme type 2) del neumocito tipo 2. Tomada de Fernández-Cuadros y cols. [39].

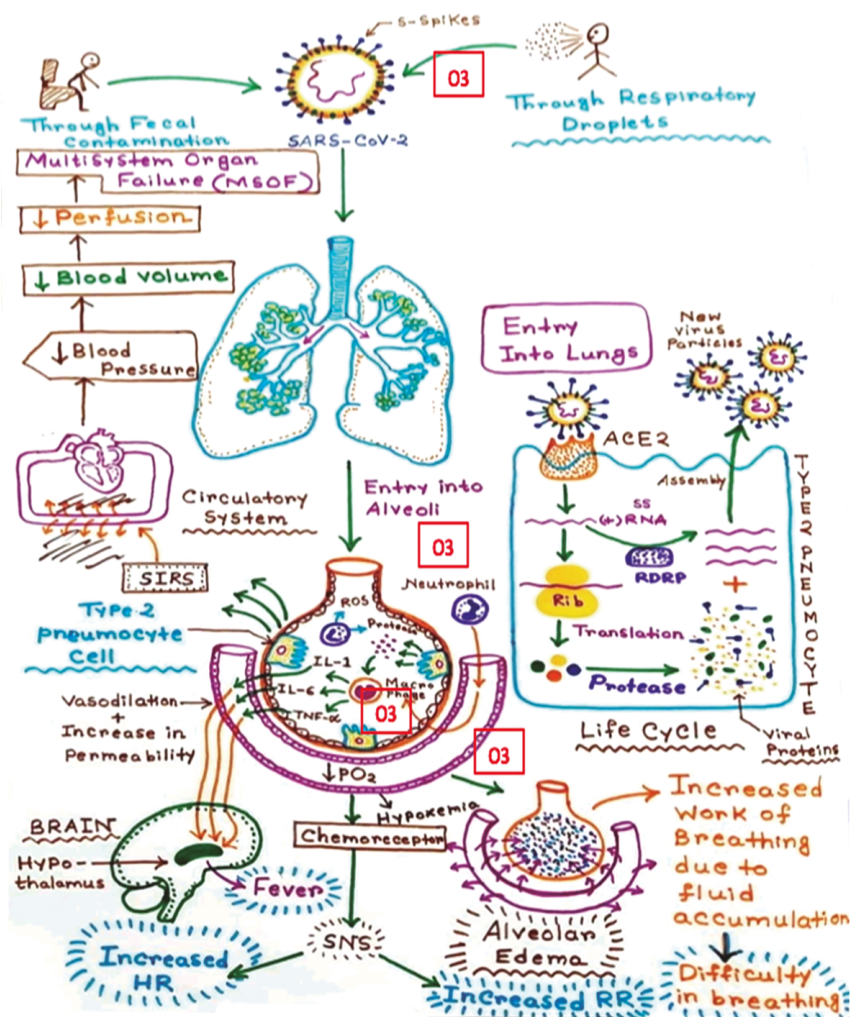


Fig. 2. Efectos potenciales del ozono (O₃): 1) Oxidación a nivel de la proteína S (Spike) rica en cisteína y triptófano. 2) Estimulación de la inmunidad celular y humoral (llamada a neutrófilos, macrófagos, etc.). 3) Inhibición de IL-1, IL-6, TNF-α (vía NRF2, vía NF-κB). 4) Mejoría de la hipoxemia (por disociación 2,3-DPG) y por mejoría de las propiedades reológicas de los glóbulos rojos [39].

Propiedad 4

El ozono podría mejorar la circulación y perfusión pulmonar y de todos los órganos en estado de hipoxia. Mejora el metabolismo del oxígeno [15,26]. Los eritrocitos ozonizados muestran una glucólisis mejorada con un aumento de los niveles de trifosfato de adenosina (ATP) y 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG), que pueden desplazar la curva de disociación de HbO₂ hacia la derecha, aumentar la PO₂ arterial y disminuir la PO₂ venosa (efecto Bhor), mejorando el suministro de oxígeno a los tejidos isquémicos [15,26]. Aplicaciones continuas de ozono estimulan la médula ósea y la inducen a generar nuevos eritrocitos "superdotados" con incremento en el contenido de 2,3-DPG, así como una elevación de la glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa, lo que puede posibilitar una profunda modificación de las actividades funcionales conduciendo a los tejidos y órganos de un estado hipóxico a uno normóxico [15,26]. Los pacien-

tes con SARS-CoV-2 son propensos a tener hepatitis leve no específica, fibrosis pulmonar e insuficiencia renal [48]. La terapia con ozono estabiliza el metabolismo hepático, y los niveles plasmáticos de fibrinógeno y protrombina tienden a normalizarse en pacientes infectados, lo que sugiere una mejora en la síntesis de proteínas hepáticas [48]. Hay bastantes investigaciones que demuestran el efecto protector del ozono para prevenir el daño oxidativo al corazón, hígado, pulmón y tejido renal [48]. Por estos motivos, creemos que el ozono tendría utilidad en la fase de hiperinflamación y fallo multiorgánico, restaurando la hipoxemia (Tabla I y Figura 2).

MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN

El ozono se puede administrar por diferentes vías, ya sean sistémicas (autohemoterapia mayor, autohe-

mototerapia menor, solución salina saturada, insuflación rectal y vaginal) o no sistémicas (ozonoterapia por bolsa) [26,31]. Existen de momento tres ensayos clínicos que se están llevando a cabo en China y buscan valorar la efectividad de la autohemoterapia mayor sobre el SARS-CoV-2 [4]. No existe ningún estudio experimental que esté valorando la administración de ozono sistémico por técnica de insuflación rectal. En esta revisión proponemos que una vía sistémica de fácil realización para la administración de ozono es la rectal.

El método de insuflación rectal es una técnica de aplicación sistémica del ozono que entrega un 95-5 % de oxígeno-ozono, pero sin los riesgos ni las dificultades técnicas que implica la extracción venosa, la ozonización y la reinfusión venosa. La técnica propuesta, de acuerdo con la Declaración Internacional de Ozonoterapia de Madrid, es administrar un volumen de 100-300 ml de ozono rectal a una concentración de 10 µg/ml, para ir subiendo progresivamente cada 3 días hasta alcanzar una concentración máxima de 35-39 µg/ml en un tiempo previsto de diez sesiones totales (empezar a bajas concentraciones y subir lentamente) [49]. Basados en estas recomendaciones, proponemos un volumen de 100 ml y una concentración de 35 µg/ml a fin de no superar los valores que establece la Declaración de Madrid [49].

El Dr. Rowen, con la misma técnica de administración (ozono rectal), aplicada a cinco pacientes con ébola (enfermedad que presenta una mortalidad del 60 %), ha reportado una tasa de éxito del 100 %. Rowen observó mejoría desde la primera insuflación, aunque completó hasta cinco sesiones de tratamiento. Este alentador reporte justifica la realización de ensayos clínicos para valorar las propiedades teóricas del ozono en el manejo del SARS-CoV-2 [50].

CONCLUSIONES

No existe a la fecha un tratamiento definitivo para la nueva pandemia SARS-CoV-2. Hay en marcha 80 ensayos experimentales internacionales que buscan un tratamiento efectivo para la pandemia COVID-19. De ellos, solo hay tres que consideran como alternativa de tratamiento la ozonoterapia (autohemoterapia mayor). No existe ningún estudio que evalúe la insuflación rectal de ozono, a pesar de ser una técnica segura, barata, sin riesgos y de ser una vía de administración sistémica (ozono 95-96 %), lo que justifica la realización de ensayos clínicos para valorar las propiedades teóricas del ozono en el manejo del SARS-CoV-2, dados los excelentes resultados observados en el manejo del ébola.

El ozono tiene demostradas cuatro propiedades biológicas que podrían permitir su uso como terapia complementaria en las diferentes fases de la infección por SARS-CoV-2. El ozono podría inactivar el virus teóricamente por oxidación indirecta (ROS y LOP) y podría estimular el sistema inmune celular y humoral, siendo útil en la fase de infección temprana (estadios 1 y 2a). El ozono mejora el intercambio gaseoso, reduce la inflamación y modula el sistema antioxidante, por lo que sería útil en la fase de hiperinflamación o "tormenta de citocinas", y en la fase de hipoxemia y/o fallo multiorgánico (estadios 2b y estadio 3).

Dada la actual pandemia, urge llevar a cabo un estudio experimental que confirme o descarte las propiedades biológicas del ozono y permita así que sea una terapia complementaria o compasiva para el manejo efectivo de la infección por SARS-CoV-2.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yin Y, Wunderink RG. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology*. 2018 Feb;23(2):130-7. DOI: 10.1111/resp.13196.
2. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: the species and its viruses: a statement of the Coronavirus Study Group. *bioRxiv*. 2020; published online Feb 11. DOI: 10(2020.02), 07-937862.
3. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-13.
4. WHO. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. 2020. [Consultado 27 diciembre 2020].
5. Hung LS. The SARS epidemic in Hong Kong: what lessons have we learned? *J R Soc Med*. 2003;96(8):374-8. DOI: 10.1258/jrsm.96.8.374.
6. Chen N, Zhou M, Xuan Dong X, Jieming Qu J, Fengyun Gong F, Yang Han et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395:507-13. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
7. Li H, Zhou Y, Zhang M, Wang H, Zhao Q, Liu J. Updated approaches against SARS-CoV-2. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(6):e00483-20. DOI: 10.1128/AAC.00483-20.
8. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*. 2020;395(10223):473-5. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30317-2.
9. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;30(3):269-71.
10. Lim J, Jeon S, Shin HY, Kim MJ, Seong YM, Lee WJ, et al. Case of the Index Patient Who Caused Tertiary Transmission of COVID-19 Infection in Korea: the Application of Lopinavir/Ritonavir for the Treatment of COVID-19 Infected Pneumonia Monitored by Quantitative RT-PCR. *J Korean Med Sci*. 2020;35(6):e79. DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e79.
11. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology*. 2005;2:69. DOI: 10.1186/1743-422X-2-69.
12. Devaux CA, Rolain JM, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(5):105938. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105938.
13. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(1):105949. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.

14. Carrillo B, Martínez E. COVID-19 y acupuntura: ¿existe una nueva línea de investigación terapéutica? *Rev Dig Acup.* 2020;3(1):1-21.
15. Fernández-Cuadros ME, Pérez-Moro OS, Albaladejo-Florín MJ. Ozone fundamentals and effectiveness in knee pain: Chondromalacia and knee osteoarthritis. Germany: Lambert Academic Publishing; 2016.
16. Fernández-Cuadros ME, Pérez-Moro OS, Albaladejo-Florín MJ, Álava-Rabasa S. El ozono intraarticular modula la inflamación, mejora el dolor, la rigidez, la función y tiene un efecto anabólico sobre la artrosis de rodilla: estudio cuasi-experimental prospectivo tipo antes-después, 115 pacientes. *Rev Soc Esp Dolor.* 2020;27(2):78-88. DOI: 10.20986/resed.2020.3775/2019.
17. Shi Y, Wang Y, Shao C, Huang J, Gan J, Huang X, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ.* 2020;27(5):1451-4. DOI: 10.1038/s41418-020-0530-3.
18. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):762-8. DOI: 10.1093/cid/ciaa248.
19. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
20. Karakike E, Giamarellos-Bourboulis EJ. Macrophage activation-like syndrome: a distinct entity leading to early death in sepsis. *Front Immunol.* 2019;10:55. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00055.
21. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020;46(5):846-8. DOI: 10.1007/s00134-020-05991-x.
22. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-62.
23. Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel P, Subklewe M, Stemmler HJ, Schlößer HA, Schlaak M, et al. Cytokine release syndrome. *J Immunother Cancer.* 2018;6(1):56. DOI: 10.1186/s40425-018-0343-9.
24. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sánchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration. UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033-4. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
25. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical- therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant.* 2020;39(5):405-7. DOI: 10.1016/j.healun.2020.03.012.
26. Bocci V. Ozone: a new medical drug. 2ª ed. Dordrecht, the Netherlands, Germany: Springer Verlag; 2011.
27. Iliakis E, Valadakis V, Vynios D H, Tsiganos C. P, Agapitos E. Rationalization of the activity of medical ozone on intervertebral disc. A histological and biochemical study. *Riv Neuroradiol.* 2001;14(1 suppl):23-30.
28. Paoloni M, Di Sante L, Cacchio A, Apuzzo D, Marotta S, et al. Intramuscular oxygen-ozone therapy in the treatment of acute back pain with lumbar disc herniation: a multicenter, randomized, double-blind, clinical trial of active and simulated lumbar paravertebral injection. *Spine.* 2009;4(13):1337-44.
29. Seyman D, Ozen NS, Inan D, Ongut G, Ogunc D. Pseudomonas aeruginosa septic arthritis of knee after intra-articular ozone injection. *New Microbiol.* 2012;35(3):345-8.
30. Mawsouf N, El-Sawalhi MM, Shaheen AA, Darwish HA, Martínez-Sánchez, et al. Effect of ozone therapy on redox status in experimentally induced arthritis. *Rev Esp Ozono.* 2011;1(1):32-43.
31. Madrigal C. Tratado de ozonoterapia. Madrid: Editorial La Salud Naturalmente; 2007.
32. Bocci VA. Scientific and medical aspects of ozone therapy. *State of the art. Arch Med Res.* 2006 May;37(4):425-35. DOI: 10.1016/j.arcmed.2005.08.006.
33. Babior BM, Takeuchi C, Ruedi J, Gutiérrez A, Wentworth P. Investigating antibody-catalyzed ozone generation by human neutrophils. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003 Mar 18;100(6):3031-4. DOI: 10.1073/pnas.0530251100.
34. Rowen RJ, Robins H. A plausible "penny" costing effective treatment for corona virus ozone therapy. *J Infect Dis Epidemiol.* 2020;6:113. DOI: 10.23937/2474-3658/1510113.
35. Eren E, Saribek F, Dalayci MZ, Yilmaz N. How to cripple SARS-CoV-2 virus with Ozone treatment Thiol groups in viruses and SARS-CoV-2. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/340253197_How_to_cripple_SARS-CoV-2_virus_with_Ozone_treatment_Thiol_groups_in_viruses_and_SARS-CoV-2 [último acceso 23 Feb 2021] DOI: 10.13140/RG.2.2.30726.40004.
36. Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: Current knowledge. *Virology.* 2019;16:69.
37. Madu IG, Belouzard S, Whittaker GR. SARS-coronavirus spike S2 domain flanked by cysteine residues C822 and C833 is important for activation of membrane fusion. *Virology.* 2009;393:265-71.
38. Sharma VK, Graham NJ. Oxidation of amino acids, peptides and proteins by ozone: a review. *Ozone Sci Eng.* 2010;32(2):81-90.
39. Fernández-Cuadros ME, Albaladejo-Florín MJ, Peña-Lora D, Álava-Rabasa S, Pérez-Moro OS. (2020). Ozone (O3) and SARS-CoV-2: Physiological bases and their therapeutic possibilities according to COVID-19 Evolutionary Stage. *SN Compr Clin Med.* 2020;1-9. DOI: 10.1007/s42399-020-00328-7.
40. Reth M. Hydrogen peroxide as second messenger in lymphocyte activation. *Nat Immunol.* 2002;3:1129-34.
41. Martínez-Sánchez G. Mechanisms of action of O3. *Genomic pathways. Ozone Therapy Global Journal.* 2019;9(1):21-22.
42. Delgado-Roche L, Riera-Romo M, Mesta F, Hernández-Matos Y, Barrios JM, Martínez-Sánchez G. Medical Ozone Promotes Nrf2 Phosphorylation Reducing Oxidative Stress And Proinflammatory Cytokines In Multiple Sclerosis Patients. *Rev Esp Ozono.* 2018;8(2 Supp 1):48-9.
43. Martínez-Sánchez G, Delgado-Roche L. Up-date on the mechanisms of action of ozone through the modification of cellular signaling pathways. Role of Nrf2 and NFkb. *Rev Esp Ozono.* 2017;7(2):17-8.
44. Bocci V, Valacchi G. Nrf2 activation as target to implement therapeutic treatments. *Front Chem.* 2015;3:4.
45. Re L, Martínez-Sánchez G, Bordicchia M, Giuseppe Malcangi G, Pocognoli A, Morales-Segura MÁ, et al. Is ozone preconditioning effect linked to Nrf2/EpRE activation pathway in vivo? A preliminary result. *Eur J Pharmacol.* 2014;742:158-62. DOI: 10.1016/j.ejphar.2014.08.029.
46. Fernández-Cuadros ME, Pérez-Moro OS, Mirón-Canelo JA. Could ozone be used as a feasible future treatment in osteoarthritis of the knee. *Divers Equal Health Care.* 2016;13(3):232-9.
47. Fernández-Cuadros ME, Pérez-Moro OS, Albaladejo-Florín MJ, Álava-Rabasa S, Tobar-Izquierdo M, Rodríguez-de-Cia J.

- A new paradigm for the management of knee osteoarthritis: the role of hyaluronic acid, platelet-rich plasma (PRP) and ozone in the modulation of inflammation. *Science Repository*. 2020; In press. DOI: 10.31487/j.JSR.2020.01.01.
48. Martínez-Sánchez G, Schwartz, A, Donna VD. Potential cytoprotective activity of ozone therapy in SARS-CoV-2/COVID-19. *Antioxidants*. 2020;9(5):389.
49. Schwartz A, Sánchez GM, Sabah F. *Declaración de Madrid sobre la ozonoterapia*. 2ª ed.; Madrid; 2015.
50. Rowen RJ. Ozone and oxidation therapies as a solution to the emerging crisis in infectious disease management: a review of current knowledge and experience. *Med Gas Res*. Oct-Dec 2019;9(4):232-7. DOI: 10.4103/2045-9912.273962.



Mediadores inflamatorios: su relación con el dolor crónico y problemas asociados. Revisión bibliográfica

Inflammatory mediators: its connection with chronic pain and associated problems. Review

L. Crespo-Pardo¹ e Y. Taboada-Iglesias^{1,2}

¹Facultad de Fisioterapia. Universidad de Vigo, Pontevedra, España. ²Facultad de Ciencias de la Educación y del Deporte. Departamento de Didácticas Especiales. Universidad de Vigo, Pontevedra. Grupo de investigación en Educación, Actividad Física y Salud. (Gies10-DE3). Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur (IIS Galicia Sur), SERGAS-UVIGO. Vigo, España

RESUMEN

Introducción: El dolor es una compleja interacción de sistemas, con un proceso que integra información sensorial, cognitiva y/o emocional proveniente de amenazas reales o potenciales. En el dolor crónico se ha observado una relación con otros síntomas somáticos y psicológicos como la depresión y la ansiedad, falta de sueño, fatiga y disminución de la capacidad cognitiva. Se ha demostrado que las citoquinas proinflamatorias y los síntomas asociados influyen en la probabilidad de padecer dolor crónico. El objetivo es analizar los niveles de los mediadores inflamatorios en patologías que cursan con dolor crónico y los trastornos relacionados para así comprender mejor el dolor de larga duración.

Material y métodos: Para la realización de este trabajo se realizó una revisión de la literatura científica mediante una búsqueda sistematizada en enero de 2020 en las bases de datos Pubmed, CINHALL, Medline, Scopus y Web of Science. Se aplicaron como criterios de inclusión: ser documentos publicados en los últimos 5 años y estar escritos en inglés o castellano. Como criterios de exclusión: estudios de revisión, artículos repetidos en otras bases o que trataran sobre otro tema.

Resultados: 13 artículos fueron seleccionados tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión. Todas las publicaciones son estudios observacionales. Se com-

ABSTRACT

Introduction: Pain is a complex interaction of systems, with a process that integrates sensory, cognitive and/or emotional information that comes from real or potential threats. It has been observed a connection in the chronic pain with other somatic and psychological symptoms, such as depression, anxiety, lack of sleep, fatigue and reduction of cognitive capacity. It has been demonstrated that proinflammatory cytokines and associated symptoms influence in the probability of suffering chronic pain. The objective is to analyze the levels of the inflammatory mediators in diseases with chronic pain and with related disorders, so that we can better understand long-term pain.

Material and methods: To make this dissertation, a review of the scientific literature was carried out by a systematized search in the Pubmed, CINHALL, Medline, Scopus and Web of Science databases, in January 2020. The inclusion criteria were: to be documents written in English or Spanish and published in the last 5 years. The exclusion criteria were: review studies, and articles repeated in other databases or that addressed other topics.

Results: 13 articles were selected after applying inclusion and exclusion criteria. All publications were observational studies. Proinflammatory cytokine values were compared in patients with chronic pain, taking

Recibido: 19-08-2020

Aceptado: 02-12-2020

pararon los valores de citoquinas proinflamatorias en pacientes con dolor crónico, teniendo en cuenta el insomnio, la tolerancia al dolor, el catastrofismo, el género y el índice de masa corporal.

Conclusión: El dolor crónico está condicionado por múltiples factores, por lo que se debe conocer la fisiopatología del mismo. De esta manera, la medición de la proteína C reactiva y de citoquinas proinflamatorias podría suponer un avance en la evaluación y seguimiento del paciente con dolor crónico.

Palabras clave: Dolor crónico, citoquinas inflamatorias, insomnio, proteína C reactiva.

into account insomnia, pain tolerance, catastrophism, gender and body mass index.

Conclusion: Chronic pain is conditioned by multiple factors, so its physiopathology must be known. In this way, the measurement of the C-reactive protein and the proinflammatory cytokines could mean an advance in the evaluation and monitoring of the patient with chronic pain.

Key words: Chronic pain, inflammatory cytokines, insomnia, C-reactive protein.

INTRODUCCIÓN

La causa de dolor musculoesquelético se ha relacionado a lo largo de la historia con un tejido lesionado que envía aferencias dolorosas hacia el sistema nervioso central para su percepción. Sin embargo, no siempre debe encontrarse relación entre el dolor y la nocicepción, ni entre el dolor y el daño de un tejido (1). Actualmente, la IASP (Asociación Internacional para el Estudio del Dolor) dice que “el dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con, o similar a la asociada con, daño tisular real o potencial” (2).

El dolor es definido como una compleja interacción de sistemas homeostáticos en respuesta a una amenaza identificada (3). De esta manera, se debe considerar como un proceso que integra información sensorial, cognitiva y/o emocional proveniente de amenazas reales o potenciales (4). Este proceso de evaluación de la amenaza es realizado por un conjunto de estructuras corticales y subcorticales denominadas neuromatriz del dolor (5). Sin embargo, debemos diferenciar el dolor agudo del dolor crónico (DC). La base del dolor agudo es la respuesta inflamatoria con la liberación de algógenos químicos ante un estímulo nocivo o daño tisular, como las prostaglandinas, bradicinina, el factor de necrosis tumoral (TNF), factor de crecimiento neural, histamina, sustancia P y péptido relacionado con el gen de la calcitonina. Esta inflamación va a sensibilizar al nociceptor e incrementar la generación y transmisión de estímulos, lo que se conoce como sensibilización periférica, disminuyendo el umbral nociceptivo y facilitando las respuestas nociceptivas para promover la recuperación de los tejidos (6). En cambio, el DC se caracteriza por la sensibilización de la médula espinal, y la activación de las vías nociceptivas que se proyectan a la médula y mesencéfalo, así como la activación de los sistemas facilitadores descendentes del dolor y la pérdida de la inhibición descendente, para el mantenimiento de la sensibilización (7).

En líneas generales se ha demostrado que aquellas personas con problemas emocionales, de comportamiento, de consumo excesivo de alcohol o con trastor-

nos de sueño, presentan mayores probabilidades de desarrollar dolor musculoesquelético a medio o largo plazo (8). De hecho, el DC tiene un efecto devastador en muchos aspectos de la vida diaria, disminuyendo la calidad de vida del paciente al repercutir negativamente en su salud física y emocional (9). Según una encuesta europea, la mitad de los pacientes con DC se sienten cansados todo el tiempo y el 40 % indefensos o incapaces de pensar o funcionar con normalidad (10). Además, un 62 % manifestaron sentir una falta de concienciación y conocimiento de la enfermedad en su entorno, y el 47 % creían que el resto de la gente duda de la existencia real de su dolor (9).

Por otro lado, se ha definido una entidad clínica, el dolor crónico generalizado (DCG), que se define como dolor generalizado en el cuerpo, y que a menudo incluye otros síntomas somáticos y psicológicos como la depresión y la ansiedad, falta de sueño, fatiga y disminución de la capacidad cognitiva (11). Por ello, las creencias y emociones son capaces de activar la neuromatriz, provocar e incluso perpetuar el dolor sin la necesidad de la nocicepción (12).

Los problemas de sueño, incluyendo el insomnio, son una queja común entre los adultos con dolor crónico (13). Estas alteraciones se han asociado a niveles superiores de citoquinas inflamatorias circulantes (14), las cuales también varían como respuesta al estrés (15). Además, diversas investigaciones han confirmado la correlación positiva entre el catastrofismo, la intensidad del dolor y el grado de discapacidad percibida (16,17).

Del mismo modo, el aumento de la sensibilidad al dolor experimental (hiperalgesia) se ha encontrado en condiciones de dolor crónico. En comparación con sujetos sanos, los pacientes con DC tienen bajos umbrales de dolor, lo que implica un cambio en las sensaciones percibidas con aumento del dolor ante estímulos no dolorosos (alodinia), disminución de la tolerancia al dolor y un aumento en los índices de dolor en respuesta a estímulos de dolor experimentales (18). En este sentido, la hiperalgesia generalizada se ha relacionado con la proteína C reactiva (PC_r), revelando una asociación entre dicha proteína y la tolerancia al dolor

experimental (19). Además, después de una lesión nerviosa periférica, los macrófagos y las células de Schwann, que se reúnen alrededor de la zona lesionada del nervio, secretan citocinas y factores de crecimiento específicos necesarios para la regeneración nerviosa. La irritación inflamatoria localizada del ganglio de la raíz dorsal (GRD) no solo aumenta las citocinas proinflamatorias, sino que también disminuye las citocinas antiinflamatorias (20,21).

La PC_R se puede sintetizar en el hígado, y en otras células de tejidos como el riñón (22), pulmón (23), sistema neuronal (24), adipocitos (25) y leucocitos (26). La PC_R se expresa como resultado de varios estímulos, como por ejemplo IL-6 e IL-1, siendo considerada una proteína clásica de fase aguda. El nivel de PC_R se correlaciona aceptablemente con la gravedad de la inflamación, lo que lo convierte en un marcador confiable para el seguimiento de las infecciones, inflamaciones y de la respuesta al tratamiento (27) y, por lo tanto, un marcador inflamatorio asociado al dolor.

En definitiva, pese a que el dolor agudo está tradicionalmente relacionado con la inflamación, el objetivo de este estudio es analizar el comportamiento de los mediadores inflamatorios (MI) en patologías que cursan con dolor crónico y los trastornos asociados a dicha enfermedad, de manera que podamos comprender el dolor de larga duración y todos los mecanismos que influyen en él, para así, abordarlo con mayor criterio.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización de este trabajo se realizó una búsqueda en Pubmed, Scopus, Web of Science, Medline y CINHALL en el mes de enero de 2020. Se utilizaron los mismos términos del Medical Subject Headings (MeSH) en las bases utilizadas: "Chronic Pain", "Inflammation", "Interleukin-6", "C-Reactive Protein" y "Chemokines" (Tabla I).

Para la obtención de los resultados válidos, se aplicaron como criterios de inclusión documentos publicados en los últimos 5 años y escritos en inglés o castellano. Como criterios de exclusión se estableció que fueran estudios de revisión, artículos repetidos en otra base de

datos o trataran sobre diferente tema. Los resultados y el proceso de búsqueda se exponen en la Figura 1.

RESULTADOS

En la exposición de los resultados se ha realizado una tabla con el objetivo de facilitar la comprensión de las características metodológicas. Además, se ha pretendido establecer un orden lógico en función de los diferentes análisis y variables, de cara a facilitar su comprensión y posterior análisis. Dichas características metodológicas se establecen en la Tabla II.

Entre los principales resultados de los artículos incluidos, Sibille y cols. (28) señalaron que la PC_R fue significativamente mayor entre los individuos con dolor crónico en comparación con aquellos sin dolor crónico ($p < 0,001$).

Del mismo modo, Feinberg y cols. (29) destacaron que la media de PC_R fue significativamente mayor en los casos de dolor crónico ($\bar{X} = 5,54 \text{ mg/l}$) en comparación con los controles ($\bar{X} = 3,75 \text{ mg/l}$). El nivel sérico de PC_R mostró una asociación positiva con el dolor crónico ($p = 0,0001$).

Bäckryd y cols. (30) partieron de estudios donde se relaciona la sensibilización central en el dolor neuropático con la presencia de valores aumentados de citoquinas proinflamatorias. Observaron valores de IL-6 elevados en comparación con el grupo control. En cambio, no se observan diferencias significativas en IL-1 β y IL-8.

En pacientes con dolor lumbar, Teodorezyk-Injeyan y cols. (31) encontraron que los niveles basales de IL-1 β , IL-6 y TNF, en comparación con controles asintomáticos, eran todos significativamente más altos en ambos grupos de pacientes con dolor lumbar ($p = 0,0001$ a $0,003$). En cambio, la producción de TNF aislada también era significativamente mayor en pacientes con dolor lumbar crónico frente a control y dolor agudo ($p = 0,003$). En pacientes con dolor lumbar crónico, los niveles de IL-1 β y TNF se correlacionaron positivamente con las puntuaciones de dolor evaluadas ($p < 0,001$). En ambos grupos de pacientes solo los niveles de IL-6 se correlacionaron significativamente con las puntuaciones de la escala de discapacidad ODI ($p < 0,001$).

TABLA I
ECUACIONES DE LAS BÚSQUEDAS BIBLIOGRÁFICAS

Base de datos	Ecuación de búsqueda
Pubmed	("Chronic Pain"[Mesh] AND "Inflammation"[Mesh]) AND ("Interleukin-6"[Mesh] OR "C-Reactive Protein"[Mesh] OR "Chemokines"[Mesh])
CINHALL	("Chronic Pain" AND "Inflammation") AND ("Interleukin-6" OR "C-Reactive Protein" OR "Chemokines")
Medline	(MH "Chronic Pain") AND (MH "Inflammation") AND ((MH "Interleukin-6") OR (MH "C-Reactive Protein") OR (MH "Chemokines"))
Scopus	KEY ("Chronic Pain" AND "Inflammation" AND ("Interleukin-6" OR "C-Reactive Protein" OR "Chemokines"))
Web of Science	("Chronic Pain" AND "Inflammation") AND ("Interleukin-6" OR "C-Reactive Protein" OR "Chemokines")

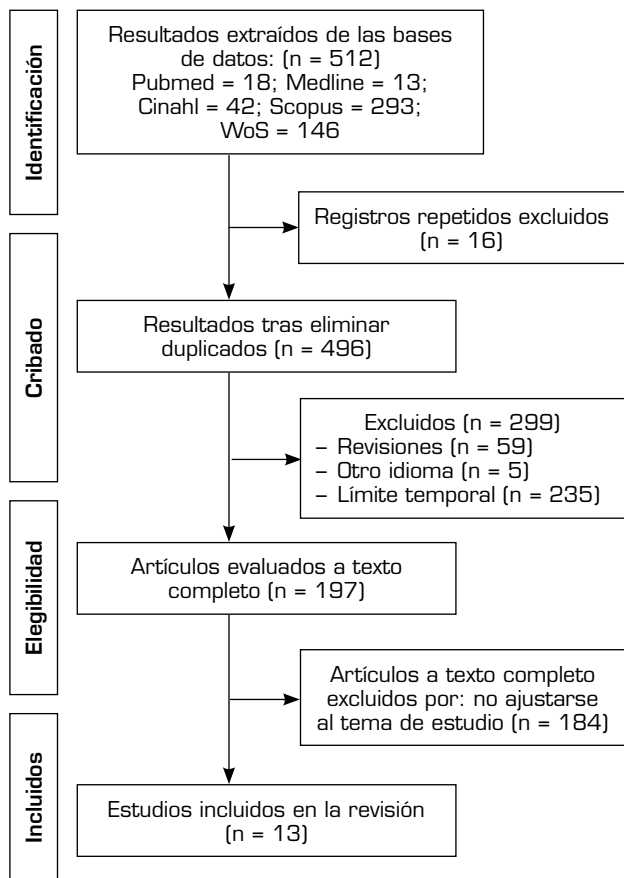


Fig. 1. Diagrama de selección.

Por su parte, Hysing y cols. (32) analizaron 92 proteínas. Se obtuvieron valores de la PC_β de 45 pacientes y presentaron un valor promedio de 2,6 mg/l, lo que clasificaron como normal. Los valores basales de un total de 39 de marcadores inflamatorios del tipo dos cisteínas (CC) y quimiocinas CXCL, que pertenecen al grupo de IL-8, fueron mayores en los 28 pacientes que participaron en la intervención durante un año de terapia conductual. Por otro lado, encontraron valores inferiores antes del tratamiento en las siguientes 4 citoquinas, el TNF, grupo de diferenciación 6 (CD6), IL-18 y oncostatina M (OSM).

Lasselín y cols. (33) aplicaron también terapia conductual, de la cual completaron 12 sesiones grupales con una duración de 90 minutos cada una, obteniendo una disminución significativa de las concentraciones séricas de TNF (p = 0,02), pero no de IL-6 ni IL-8. En cambio, se observó que el tratamiento redujo la infelicidad psicológica (PIPS) y mejoró la calidad de vida relacionada con la salud mental (SF-36), pero solo en sujetos con un estado inflamatorio bajo de base respecto a los demás participantes.

Bäckryd y cols. (34) tuvieron como objetivo relacionar el riesgo de padecer neuropatía periférica y la asociación de valores aumentados de citoquinas. Analizaron 50 proteínas, de las cuales un 10 % se asociaron significativamente con neuropatía periférica al compararlos con el grupo control. Entre ellas se encuentran la IL-8, las CC, las citoquinas relacionadas con factores de crecimiento y los factores inflamatorios.

En cuanto al estudio de Gerdle y cols. (11), se midieron los umbrales de dolor en sus extremidades superiores e inferiores con diferentes estímulos de presión, frío y calor, para registrar la intensidad del dolor y analizar su influencia sobre las proteínas inflamatorias. Han

TABLA II
CARACTERÍSTICAS DE LOS ARTÍCULOS ANALIZADOS

Autor (es)	Tipo de estudio	Muestra	Criterios de selección	Herramienta/ Variable
Sibille y cols. (28) (2016)	Epidemiológico transversal	n = 12.981 (53,4 % ♀) 4 grupos. De 30 a 87 años	Muestra aleatoria por rangos de edades (Tromsø)	HSCL (ansiedad y depresión), NRS (dolor)
Feinberg y cols. (29) (2017)	Epidemiológico transversal	GE: 1125 (fibromialgia) / GC: 51.410 52 % ♀ / 69 % sobrepeso	CE: < 18 años, embarazo, EA	Inespecífica para el insomnio
Bäckryd y cols. (30) (2016)	Piloto. Epidemiológico transversal	GE: 14; GC: 19	-CI: > 18 años, DC > 6 meses, < 40 mm en VASPI -CE: poca EDV, TTO, HTA	VASPI (dolor)
Teodorezyk-Injeyan y cols. (31) (2019)	Epidemiológico de casos y controles	-GE: 22 agudos, 25 DC -GC: 24	-CI: 22-60 años, dolor agudo > 1 mes, DC > 3 meses -CE: < 3 en EVA, TTO 15 días antes, EA	EVA (dolor), ODI (discapacidad)

(Continúa en la página siguiente)

TABLA II (CONT.)
CARACTERÍSTICAS DE LOS ARTÍCULOS ANALIZADOS

<i>Autor (es)</i>	<i>Tipo de estudio</i>	<i>Muestra</i>	<i>Criterios de selección</i>	<i>Herramienta/ Variable</i>
Hysing y cols. (32) (2019)	Epidemiológico transversal	n = 28, el 69 % con depresión	-CI: fracaso en otras TC -CE: alcohol, drogas, trastornos psiquiátricos	PEA (para analizar 92 proteínas simultáneamente)
Lasselin y cols. (33) (2016)	Piloto. Estudio experimental	n = 41	-CI: dolor larga duración, 18-65 años -CE: recibir TTO, episodios psiquiátricos	EVA (dolor), PIPS (dolor), SF-36 (calidad de vida), HADS (ansiedad y depresión)
Bäckryd y cols. (34) (2017)	Epidemiológico de casos y controles	-GE: 511 (X̄: 57 años) -GC: 511 (X̄: 54 años) +♀ en GC	-CI: > 18 años, enfermedad crónica (> 6 meses), > 4 en EVA	PEA (para analizar 92 proteínas simultáneamente)
Gerdle y cols. (11) (2017)	Epidemiológico transversal	-GE: 19 con DC -GC: 24	-CI: ♀, 20-65 años. -CE: fármacos, EA, embarazo	ACR (discapacidad), NMCQ (dolor), HADS (ansiedad y depresión), PCS (catastrofismo), QOLS (calidad de vida), PPT (dolor)
Chamessian y cols. (35) (2017)	Epidemiológico de casos y controles	-GE: 36 (amputados con DC). GC: 40 (amputados sin dolor)	-CI: + 18 años en ejército, recibir TTO, lesión 3 a 18 meses antes de la inscripción. CE: EA	S-LANSS (dolor), EVA (dolor), PCS (catastrofismo)
Schistad y cols. (36) (2017)	Epidemiológico transversal	n = 10.274 (51 % ♀) 4 niveles PCR ↑ S	-CE: EA	HSCL (ansiedad y dolor)
Skarpsno y cols. (37) (2019)	Cohorte prospectivo	♀ = 3214, ♂ = 3142 < 1,0 mg/l, 1,00-2,99 mg/l, y > 3,00 mg/l	-CE: DC, X̄ > 10 mg PCR ↑ S, poca información sobre el sueño	Test inespecífico para dolor e insomnio
Heffner y cols. (38) (2018)	Epidemiológico de casos y controles	-GE = 48 (60 % ♀)	-CI: 50-75 años, DC (+ 6 meses) -CE: EA, obesidad, menopausia	CPT (tolerancia frío), PSG (sueño), NFR (dolor), ISI (insomnio), WOMAC (osteoartritis), KPS (dolor rodilla)
Park y cols. (39) (2017)	Epidemiológico de casos y controles	-GE: 20 ♀ (dolor medio 6 sobre 10) + 20 (dolor medio 2 sobre 10) -GC: 20 ♀ (sin dolor)	-CE: EA, fármacos 4 meses antes	GCPS (DC), PSQI (calidad sueño), ESE (insomnio)

♀: mujer. n: muestra. HSCL: Hopkins Symptom Checklist. NRS: Numerical Rating Scale. GE: grupo experimental. GC: grupo control. CE: criterios de exclusión. EA: enfermedades asociadas. CI: criterios inclusión. DC: dolor crónico. VASPI: Visual Analog Scales of Pain Intensity. EDV: esperanza de vida. TTO: tratamiento. HTA: hipertensión arterial. EVA: escala visual analógica. ODI: Oswestry Disability Index. TC: terapia cognitiva. PEA: ensayo de extensión proximal multiplex. PIPS: escala de inflexibilidad psicológica ante el dolor. SF-36: calidad de vida relacionada con la salud mental. HADS: escala de ansiedad y depresión hospitalaria. ACR: *Absolute Category Rating*. NMCQ: cuestionario del ministerio del consejo nórdico. PCS: Pain Catastrophizing Scale. QOLS: escala de calidad de vida. PPT: presión por umbrales. S-LANSS: Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs. PCR↑S: proteína C reactiva de alta sensibilidad. HSCL: *Hopkins Symptom Checklist*. ♂: hombre. X̄: media. CPT: prueba tolerancia al frío. PSG: polisomnografía. NFR: umbral nociceptivo de flexión refleja. ISI: índice de severidad del insomnio. WOMAC: índice de osteoartritis de Western Ontario. KPS: *Knee Pain Scale*. GCPS: *Graded Chronic Pain Scale*. PSQI: *Pittsburgh Sleep Quality Index*. ESE: escala de somnolencia de Epworth.

encontrado diferencias significativas entre las intensidades de dolor entre grupos. Además, ambos grupos mostraron una mala calidad de vida, con una media alrededor de 38 puntos en la escala empleada. En cuanto a las citoquinas analizadas, 11 proteínas tuvieron diferencias significativas entre los grupos, entre las que se encuentra la IL-1 β ($p = 0,026$), distintos tipos de quimiocinas como la CCL20 ($p = 0,042$), la CCL28 ($p = 0,051$) y la CCL4 ($p = 0,062$), de las cuales solo la CCL20 obtuvo valores significativos.

Chamessian y cols. (35) mostraron niveles significativamente más altos de TNF, IL-8, PC_R y proteínas relacionadas con factores de crecimiento. Además, las puntuaciones promedio de gravedad de dolor (S-LANSS) y la escala catastrofización del dolor (PCS) se correlacionaron significativamente ($p < 0,01$) con el TNF, la IL-8, y las proteínas relacionadas con factores de crecimiento.

En siguiente lugar, el estudio de Schistad y cols. (36) tuvo como objetivo principal analizar la variabilidad de la proteína C reactiva de alta sensibilidad (PC_{RIS}) en pacientes con dolor crónico, y también cómo influía la tolerancia al frío en ella. Analizaron la ansiedad y el dolor con la escala de síntomas de Hopkins (HSCL), pero no encontraron diferencias significativas entre grupos. En relación a la PC_{RIS} los participantes con dolor crónico obtuvieron un nivel significativamente más alto (con valores de PC_{RIS} > de 3 mg/l en el 18,5 % de los participantes) en comparación con aquellos sin dolor (PC_{RIS} < de 3 mg/l en el 1,7 %). Observaron una relación negativa entre los niveles de PC_{RIS} y la tolerancia al frío, ya que completaron el tiempo total de la prueba el 70,1 % de las personas que se encontraban en el nivel leve de PC_{RIS} (< 1,0 mg/l), el 69,1 % de los pacientes con nivel medio (1,00-2,99 mg/l), el 63,9 % de los que la tenían ligeramente elevada (3,00-10 mg/l), y solo el 61,2 % de los que tenían niveles altos de PC_{RIS} (> 10 mg/l).

Por otro lado, Skarpsno y cols. (37) analizaron el riesgo de sufrir dolor crónico en función de los niveles de PC_{RIS} y de insomnio. El 18 % de las personas con PC_{RIS} < 1 mg/l tienen relación con elevado insomnio, y el 12 % de sufrir dolor crónico. En niveles de 1,00-2,99 mg/l de PC_{RIS} presentaron en un 27 % trastornos del sueño y el 21 % padecieron dolor crónico. En PC_{RIS} > 3,00 mg/l presentaron síntomas de los cuales el 31 % estaba relacionado con falta de sueño y el 23 % con el dolor crónico.

Heffner y cols. (38) basaron su objetivo en mejorar el insomnio con 6 semanas de terapia cognitivo-conductual (TCC-I) y evaluar su influencia posterior en los MI en pacientes con osteoartritis de rodilla. Mostraron que los hombres ($\bar{X} = 16,33$ puntos) informaron de mayor gravedad del insomnio que las mujeres ($\bar{X} = 24,27$ puntos), pero esta diferencia no resultó estadísticamente significativa ($p = 0,04$). A las 8 semanas de seguimiento, las puntuaciones de gravedad del insomnio en el grupo de TCC-I fueron significativamente más bajas que en el grupo control ($p = 0,001$). Compararon la mejora del insomnio con el Índice de osteoartritis de Western Ontario (WOMAC), *Knee Pain Scale* (KPS), la prueba de la tolerancia al frío (CPT), y la IL-6 y el TNF a través de la sesión de evaluación del dolor inicial. Las puntuaciones WOMAC disminuyeron en el grupo experimental 9,06 puntos, lo que sugiere un cambio importante en

la clínica al mejorar el insomnio. La respuesta de la IL-6 en relación con el tiempo de mejora del insomnio fue significativa ($p = 0,001$). Los participantes que tenían mejoría del insomnio durante el seguimiento mostraron significativamente reducidos los niveles de la IL-6.

Park y cols. (39) analizaron los MI en pacientes con trastornos temporomandibulares (TTM) y cómo influye el insomnio en dichos valores. Los valores de la PC_R fueron más altos en el grupo de mayor dolor, sin embargo, las diferencias entre grupos no fueron estadísticamente significativas ($p > 0,05$). Pese a esto, los niveles de la IL-1 β , la IL-6 y el TNF sí difirieron significativamente entre los grupos ($p < 0,001$ para todos). El grupo de mayor dolor tenía los niveles más altos de todas las citoquinas proinflamatorias analizadas. Se encontraron diferencias significativas entre el grupo de mayor dolor y el grupo de control para la IL-6 ($p < 0,01$) y entre los grupos con menor dolor y el grupo control para el TNF ($p < 0,01$).

Las puntuaciones del sueño en la escala de somnolencia difirieron significativamente entre los grupos ($p < 0,001$), siendo las mayores puntuaciones en el grupo de mayor dolor.

DISCUSIÓN

Todos los artículos incluidos en esta revisión son estudios observacionales, debido a que se trata de un tema que se encuentra en las primeras etapas de investigación.

Gracias a las herramientas empleadas, niveles elevados de MI se han correlacionado significativamente con niveles altos de discapacidad (31), con la infelicidad psicológica (33), con mala calidad de vida (33), con intensidades y gravedad de dolor altas (11,35), con altos índices de catastrofización (11,35) y con el insomnio (37-39). Por lo que la asociación del dolor crónico con comorbilidades está presente y aumenta el riesgo de padecerlo.

DOLOR Y MI

Existe evidencia de que la IL-6 contribuye al desarrollo del comportamiento del dolor neuropático después de una lesión nerviosa periférica (40,41). En el estudio de Bäckryd y cols. (30) se encuentran valores estadísticamente significativos de la IL-6 en pacientes con dolor neuropático. Sin embargo, un estudio de cohorte con mayor tamaño muestral indica que esta citoquina no muestra valores destacados un año después, donde encontraron aumentos en la CC y en la IL-8 (34), las cuales también han sido relacionadas con dolor neuropático (42).

A pesar de que la IL-6 sea la citoquina más estudiada en relación con el dolor nervioso, no es la que mayor valor significativo se muestra en el estudio de Chamessian y cols. (35), en donde los pacientes experimentales sufrían dolor crónico debido a una lesión por traumatismo del nervio en el muñón. Los niveles significativamente más altos fueron en el TNF, la IL-8, la PC_R y las proteínas relacionadas con factores de crecimiento. Además, cabe destacar la importancia de que la PC_R haya dado valores elevados, ya que, a pesar

de ser considerada un marcador en fases tempranas de la inflamación, también se considera un marcador que permite la evaluar y monitorizar el desarrollo de la progresión inflamatoria (27,43).

Existe abundante evidencia de que ciertas citocinas proinflamatorias como la IL-1 β , la IL-6 y el TNF están involucradas en el proceso del dolor patológico (21). Este grupo de mediadores han sido analizados en el estudio de Teodorezyk-Injeyan y cols. (31), en el cual al comparar pacientes con dolor lumbar crónico frente al grupo control, encontraron valores significativamente mayores en el grupo con dolor crónico. Además, el TNF aislado también obtiene diferencias significativas entre los pacientes con dolor lumbar crónico y agudo. Lasselin y cols. (33) también encuentran valores significativos, pero en este caso la terapia conductual redujo significativamente las concentraciones séricas de TNF. En ambos estudios se mostró una asociación entre el dolor y el TNF, ya que sus valores se reducen con la intervención o son menores en los pacientes que no tienen dolor. Cabe destacar que el TNF actúa en varias rutas de señalización a través de sus receptores presentes en las neuronas de la glía (44) y desempeña papeles importantes tanto en la hiperalgesia inflamatoria como en la neuropática (21).

Hysing y cols. (32) también apoyan el beneficio de la terapia conductual en las citoquinas del grupo al que pertenece la IL-8. Además, en este estudio aumentaron 4 citoquinas después del tratamiento. Este aumento, como el valor basal de quimiocinas que se expresan en fases agudas, puede ser debido a que el dolor crónico no es una inflamación en sí misma, como podrían considerarse las enfermedades reumatológicas como la osteoartritis (OA) o la espondilitis anquilosante. Además, en este estudio más de la mitad de los pacientes tienen problemas asociados como la depresión y/o la ansiedad, siendo procesos asociados que pueden contribuir a la liberación de citoquinas proinflamatorias en pacientes con dolor crónico, incluso en enfermedades no consideradas como inflamatorias.

Otro estudio en el que se realiza terapia conductual ha sido el de Heffner y cols. (38). En este el valor de la IL-6 se redujo de manera significativa tras la intervención. Uno de los criterios de inclusión era que los participantes debían tener evidencia médica de OA de rodilla y dolor durante más de 6 meses, por lo que en este caso se asocian las citoquinas inflamatorias con una enfermedad propiamente inflamatoria, pero de transcurso crónico.

Se ha observado en estudios con animales que la inflamación localizada en el GRD regula en exceso una serie de citocinas proinflamatorias, incluida la IL-6, e induce un brote simpático anormal en ausencia de lesión nerviosa periférica (20). En enfermedades inflamatorias como la OA el papel del sistema nervioso simpático puede aumentar la sensación dolorosa del paciente debido a la sensibilización periférica provocada por el estrés químico asociado al crecimiento nervioso perivasculare (45).

Como ocurre en el dolor neuropático, los niveles de la IL-1 β , la IL-6 y el TNF también se ven aumentados en los pacientes con TTM del estudio de Park y cols. (39). Sin embargo, en estos, pese a tener valores más altos de PC_R respecto al grupo control, los niveles de esta no son tan determinantes ni significativos. Los TTM se han

correlacionado con hiperalgesia en zonas periféricas a la lesión (46), por lo que los valores de las citoquinas inflamatorias analizadas se entienden por el papel de estas en el proceso del dolor patológico (21).

Por último, el dolor crónico se ha relacionado también con niveles aumentados y estadísticamente significativos de la PC_R en los estudios de Sibille y cols. (28), Feinberg y cols. (29) y Skarpsno y cols. (37). Dado el amplio número de participantes en los tres estudios y la relevancia de la PC_R en los mecanismos del dolor, por estar influenciada por varias quimiocinas, se puede considerar como uno de los marcadores más relevantes y con más asociación al dolor crónico, ya que la PC_R se ha relacionado con la hiperalgesia generalizada, revelando una asociación entre la tolerancia al dolor experimental y dicha proteína (19).

TOLERANCIA AL DOLOR Y MI

Las pruebas de tolerancia al dolor fueron empleadas por Gerdle y cols. (11), y los resultados guardaron relación con las citoquinas aumentadas, destacando entre ellas las quimiocinas de tipo CC y la IL-1 β , que regulan y activan la vía de señalización del dolor y, en concreto, la IL-1 β aumenta la producción de sustancia P en varias células neuronales y gliales (47), lo que va a aumentar la sensibilización periférica y por ello menor tolerancia al dolor (6). Esta asociación nos lleva a analizar el estudio de Schistad y cols. (36), donde los valores de PC_{R15} se correlacionaban con los pacientes de dolor crónico, además, toleraban menos el frío que el resto de los grupos. Teniendo en cuenta el gran tamaño de muestra de este estudio, con 10 274 pacientes, y con los datos de Gerdle y cols. (11), se encuentra una asociación entre los MI y pacientes de dolor crónico, así como con la disminución de la tolerancia al dolor.

INSOMNIO Y MI

El insomnio ha mostrado asociación con los MI debido al aumento de estos cuando esa entidad clínica se acentúa (13,14). Por ello, autores como Skarpsno y cols. (37), Heffner y cols. (38) y Park y cols. (39) analizaron la relación que podría haber en sus estudios.

Se observó que altos niveles de insomnio y valores de la PC_{R15} altos se vincula con mayor probabilidad de padecer dolor crónico (37). Park y cols. (39) también relacionó los peores indicadores de sueño con los grupos de mayor dolor y mayor puntuación de MI. No obstante, la terapia conductual se mostró como una técnica que mejora el insomnio y disminuye los valores de la IL-6 de manera significativa (38). La evidencia actual define la IL-6 como el mediador inflamatorio más sensible a los cambios de sueño (48).

Algunos estudios han demostrado que la restricción del sueño puede inducir una respuesta inflamatoria (48,49), que puede contribuir a la sensibilización del sistema nociceptivo y de este modo aumentar la susceptibilidad para el desarrollo de dolor crónico (49).

En cuanto a la duración del sueño, el MI que mayor asociación muestra es la PC_R. Se cree que la alteración del sueño tiene efectos proximales en la IL-6; pero como comentamos anteriormente, la IL-6 induce a la PC_R. Por

lo tanto, el aumento de la PC_R podría deberse a una alteración del sueño más persistente o grave (48).

Es difícil sacar conclusiones sólidas de las alteraciones de sueño examinando tres artículos, dada la variedad de diferencias entre la metodología y marcadores inflamatorios. Pero a pesar de ello, la evidencia actual respalda los datos extraídos y, además, se ha descubierto que el tratamiento del insomnio reduce la inflamación (50,51). Por lo tanto, el sueño debería ser una entidad clínica a considerar en el tratamiento de pacientes con dolor crónico.

GÉNERO, INSOMNIO Y MI

En ocho (11,28,29,34,36,39) de los trece estudios de esta revisión, hay un mayor número de mujeres o solo estaba formado por ellas. El hecho de que haya un mayor número de mujeres podría ser porque los resultados señalan que las mujeres padecen mayor probabilidad de dolor crónico por factores como el ciclo menstrual, la sumación temporal del dolor, los mecanismos inhibitorios endógenos del dolor y las creencias y expectativas de género (52). Además, la historia individual pasada es influyente en la respuesta dolorosa en mujeres más que en hombres, en suma, otros factores psicosociales podrían contribuir a las diferencias en la sensibilidad del dolor entre hombres y mujeres. En el estudio de Sibille y cols. (28) el dolor crónico en mujeres fue significativamente más alto que en hombres, comparándolo con el grupo control.

Existen diferencias de sexo, con predominio femenino, en la calidad del sueño, la duración, la latencia y el insomnio (53). Sin embargo, las quejas de insomnio y somnolencia diurna son bastante más frecuentes en ellas, con un 58 % frente a un 42 % de los hombres (54). No obstante, Heffner y cols. (38) mostraron que sus pacientes masculinos padecían mayor insomnio respecto a las mujeres, a pesar de que esta diferencia no fue significativa. Pese a ello, parece que las mujeres pueden ser más vulnerables a los efectos del trastorno del sueño y muestran mayores aumentos de la IL-6 y la PC_R (55).

ANSIEDAD, DEPRESIÓN Y MI

Una excitación del sistema inmune y el aumento de la secreción de los parámetros inmunes como la IL-6 y el TNF se asocian con un estado de ánimo negativo (56,57). También se ha relacionado las mayores concentraciones de citoquinas y el hecho de padecer insomnio con el riesgo de padecer depresión (58-60).

Se ha propuesto que los factores que generan estrés ponen en marcha una cascada de sucesos bioquímicos que también implica la participación de MI del sistema inmunológico, cooperando todos ellos en la aparición y expresión de la depresión (61).

De esta revisión se sugiere que la terapia conductual reduce las concentraciones de TNF, pero que en solo pacientes con estado inflamatorio bajo podría reducir la infelicidad (33). Asimismo, también produjo mejoras en los niveles inflamatorios en pacientes con ansiedad y depresión (32). A pesar de esto, la muestra en los dos

estudios es pequeña, por lo que hay que ser prudentes en las afirmaciones.

Sibille y cols. (28) muestra que el dolor crónico no se correlacionó la depresión y la ansiedad. Schistad y cols. (36) tampoco encuentran relación con los niveles inflamatorios, utilizando la misma escala de valoración. Solamente se encuentra asociación entre la ansiedad, la depresión y los MI en el estudio de Teodorezyk-Injeyan y cols. (31), por ello, a pesar de que la evidencia ha encontrado asociación entre los valores aumentados de MI y el riesgo de sufrir dichos cuadros clínicos, los datos no son concluyentes.

Se concluye que existen valores estadísticos significativamente más altos en pacientes con dolor crónico frente al grupo control en alguna proteína o marcador inflamatorio analizado. A pesar de la variabilidad de los mediadores analizados, la PC_R ha sido la proteína más analizada en todos los artículos, seguida de: el TNF, la IL-6, la IL-8 y la IL-1β; ordenadas de mayor a menor número de aparición en los artículos. Un diagnóstico precoz ayudaría a mejorar el tratamiento.

De la misma manera se muestra asociación de padecer dolor crónico con valores aumentados de los MI, que a su vez disminuyen la tolerancia al dolor. También se relaciona con el insomnio, con mayor predominio en mujeres y obesidad. En contra de lo que dice la evidencia previa, no se ha mostrado asociación significativa con la ansiedad y la depresión en estos artículos.

CONCLUSIONES

Por lo tanto, la medición de la proteína C reactiva y de citoquinas proinflamatorias podría suponer un avance en la evaluación y el seguimiento del paciente con dolor crónico. Debido a la dificultad actual para realizar estas mediciones en la práctica clínica, el personal sanitario debe comprender el dolor y todos los mecanismos asociados que deberán ser considerados para un correcto abordaje y tratamiento del mismo.

FINANCIACIÓN

Este trabajo no se realizó mediante ninguna fuente de financiación, por lo que no existen conflictos de este tipo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wall PD, McMahon SB. Microneuronography and Its Relation to Perceived Sensation. A Critical Review. *Pain*. 1985;21(3):209-29. DOI: 10.1016/0304-3959(85)90086-7.
2. Raja S, Carr D, Cohen M, Finnerup N, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020;161(9):1976-82. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001939.
3. Backonja MM. Defining Neuropathic Pain. *Anesth Analg*. 2003;97(3):785-90. DOI: 10.1213/01.ane.0000062826.70846.8d.

4. National Institute for Health and Clinical Excellence. Neuropathic Pain: The Pharmacological Management of Neuropathic Pain in Adults in Non-Specialist Settings. Clinical Guideline 96. London: NICE; 2010.
5. Moseley GL. A Pain Neuromatrix Approach to Patients with Chronic Pain. *Man Ther.* 2003;8(3):130-40. DOI: 10.1016/s1356-689x(03)00051-1.
6. García-Andreu J. Manejo Básico Del Dolor Agudo y Crónico. *Anest Mex.* 2017;29(1).
7. Zegarra JW. Bases Fisiopatológicas Del Dolor. *Acta Med Per.* 2007;24(2):35-8.
8. Jussila L, Paananen M, Näyhä S, Taimela S, Tammelin T, Auvinen J, et al. Psychosocial and Lifestyle Correlates of Musculoskeletal Pain Patterns in Adolescence: A 2-Year Follow-up Study. *Eur J Pain.* 2014;18(1):139-46. DOI: 10.1002/j.1532-2149.2013.00353.x.
9. Langley PC, Ruiz-Iban MA, Molina JT, De Andres J, Castellón JR, et al. The Prevalence, Correlates and Treatment of Pain in Spain. *J Med Econ.* 2011;14(3):367-80. DOI: 10.3111/13696998.2011.583303.
10. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of Chronic Pain in Europe: Prevalence, Impact on Daily Life, and Treatment. *Eur J Pain.* 2006;10(4):287-333. DOI: 10.1016/j.ejpain.2005.06.009.
11. Gerdle B, Ghafouri B, Ghafouri N, Bäckryd E, Gordh T. Signs of Ongoing Inflammation in Female Patients with Chronic Widespread Pain: A Multivariate, Explorative, Cross-Sectional Study of Blood Samples. *Medicine.* 2017;96(9): e6130. DOI: 10.1097/MD.0000000000006130.
12. Brosschot JF. Cognitive-Emotional Sensitization and Somatic Health Complaints. *Scand J Psychol.* 2002;43(2):113-21. DOI: 10.1111/1467-9450.00276.
13. Allen KD, Renner JB, Devellis B, Helmick CG, Jordan JM. Osteoarthritis and Sleep: The Johnston Country Osteoarthritis Project. *J Rheumatol.* 2008;35(6):1102-107.
14. Burgos I, Richter L, Klein T, Fiebich B, Feige B, Lieb K, et al. Increased Nocturnal Interleukin-6 Excretion in Patients with Primary Insomnia: A Pilot Study. *Brain Behav. Immun.* 2006;20(3):246-53. DOI: 10.1016/j.bbi.2005.06.007.
15. Prather AA, Puterman E, Epel ES, Dhabhar FS. Poor Sleep Quality Potentiates Stress-Induced Cytokine Reactivity in Postmenopausal Women with High Visceral Abdominal Adiposity. *Brain. Behav. Immun.* 2014;35:155-62. DOI: 10.1016/j.bbi.2013.09.010.
16. Blyth FM, March LM, Brnabic AJ, Cousins MJ. Chronic Pain and Frequent Use of Health Care. *Pain.* 2004;111(1-2):51-8. DOI: 10.1016/j.pain.2004.05.020.
17. Chatkoff DK, Leonard MT, Maier KJ. Pain Catastrophizing Differs Between and Within West Haven-Yale Multidimensional Pain Inventory (MPI) Pain Adjustment Classifications. *Clin J Pain.* 2015;31(4):349-54. DOI: 10.1097/AJP.0000000000000117.
18. Kaunisto MA, Jokela R, Tallgren M, Kambur O, Tikkanen E, Tasmuth T, et al. Pain in 1,000 Women Treated for Breast Cancer: A Prospective Study of Pain Sensitivity and Postoperative Pain. *Anesthesiology.* 2013;119(6):1410-21. DOI: 10.1097/ALN.000000000000012.
19. Afari N, Mostoufi S, Noonan C, Poeschla B, Succop A, Chopko L, et al. C-Reactive Protein and Pain Sensitivity: Findings from Female Twins. *Ann Behav Med.* 2011;42(2):277-83. DOI: 10.1007/s12160-011-9297-6.
20. Xie WR, Deng H, Li H, Bowen TL, Strong JA, Zhang JM. Robust increase of cutaneous sensitivity, cytokine production and sympathetic sprouting in rats with localized inflammatory irritation of the spinal ganglia. *Neuroscience.* 2006;142(3):809-22. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2006.06.045.
21. Zhang JM, Jianxiong A. Cytokines, Inflammation and Pain. *Int Anesthesiol Clin.* 2007;45(2):27-37. DOI: 10.1097/AIA.0b013e318034194e.
22. Jabs WJ, Lögering BA, Gerke P, Kreft B, Wolber EM, Flinger MHF, et al. The Kidney as a Second Site of Human C-Reactive Protein Formation in Vivo. *Eur J Immunol.* 2003;33(1):152-61. DOI: 10.1002/immu.200390018.
23. Ramage L, Proudfoot L, Guy K. Expression of C-Reactive Protein in Human Lung Epithelial Cells and Upregulation by Cytokines and Carbon Particles. *Inhal Toxicol.* 2004;16(9):607-13.
24. Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, McGeer PL. Human Neurons Generate C-Reactive Protein and Amyloid P: Upregulation in Alzheimer's Disease. *Brain Res.* 2000;887(1):80-9. DOI: 10.1016/s0006-8993(00)02970-x.
25. Calabro P, Chang DW, Willerson JT, Yeh ET. Release of C-Reactive Protein in Response to Inflammatory Cytokines by Human Adipocytes: Linking Obesity to Vascular Inflammation. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(6):1112-3. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.06.017.
26. Kuta AE, Baum LL. C-Reactive Protein Is Produced by a Small Number of Normal Human Peripheral Blood Lymphocytes. *J Exp Med.* 1986;164(1):321-6. DOI: 10.1084/jem.164.1.321.
27. Du Clos TW, Mold C. C-Reactive Protein: An Activator of Innate Immunity and a Modulator of Adaptive Immunity. *Immun Res.* 2004;30(3):261-77. DOI: 10.1385/IR.30:3:261.
28. Sibille KT, Steingrimsdóttir OA, Fillingim RB, Stubhaug A, Schirmer H, Chen H, et al. Investigating the Burden of Chronic Pain: An Inflammatory and Metabolic Composite. *Pain Res.* 2016;2016:7657329. DOI: 10.1155/2016/7657329.
29. Feinberg T, Sambamoorthi U, Lilly C, Innes KK. Potential Mediators between Fibromyalgia and C-Reactive Protein: Results from a Large U.S. Community Survey. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2017;18(1):294. DOI: 10.1186/s12891-017-1641-y.
30. Bäckryd E, Ghafouri B, Larsson B, Gerdle B. Plasma Pro-Inflammatory Markers in Chronic Neuropathic Pain: A Multivariate, Comparative, Cross-Sectional Pilot Study. *Scand J Pain.* 2016;10(1):1-5. DOI: 10.1016/j.sjpain.2015.06.006.
31. Teodorczyk-Injeyan JA, Triano JJ, Injeyan HS. Nonspecific Low Back Pain: Inflammatory Profiles of Patients With Acute and Chronic Pain. *Clin J Pain.* 2019;35(10):818-25. DOI: 10.1097/AJP.0000000000000745.
32. Hysing EB, Smith L, Thulin M, Karlsten R, Bothelius K, Gordh T. Detection of Systemic Inflammation in Severely Impaired Chronic Pain Patients and Effects of a Multimodal Pain Rehabilitation Program. *Scand J Pain.* 2019;19(2):235-44. DOI: 10.1515/sjpain-2018-0340.
33. Lasselin J, Kemani MK, Kanstrup M, Olsson GL, Axelsson J, Andreasson A, et al. Low-Grade Inflammation May Moderate the Effect of Behavioral Treatment for Chronic Pain in Adults. *J Behav Med.* 2016;39(5):916-24. DOI: 10.1007/s10865-016-9769-z.
34. Bäckryd E, Lind AL, Thulin M, Larsson A, Gerdle B, Gordh T. High Levels of Cerebrospinal Fluid Chemokines Point to the Presence of Neuroinflammation in Peripheral Neuropathic Pain: A Cross-Sectional Study of 2 Cohorts of Patients Compared with Healthy Controls. *Pain.* 2017;158(12):2487-95. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001061.
35. Chamessian A, Van de Ven T, Buchheit T, Hsia HL, McDuffie M, Gamazon ER, et al. Differential Expression of Systemic Inflammatory Mediators in Amputees with Chronic Residual Limb Pain. *Pain.* 2017;158(1):68-74. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000728.

36. Schistad EI, Stubhaug A, Furberg AS, Engdahl BL, Nielsen CS. C-Reactive Protein and Cold-Pressor Tolerance in the General Population: The Tromsø Study. *Pain*. 2017;158(7):1280-8. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000912.
37. Skarpsno ES, Mork PJ, Nilsen TI, Steingrimsdóttir ÓA, Zwart JA, Nilsen KB. The Interplay between Sleeplessness and High-Sensitivity C-Reactive Protein on Risk of Chronic Musculoskeletal Pain: Longitudinal Data from the Tromsø Study. *Sleep*. 2019;42(9):127. DOI: 10.1093/sleep/zsz127.
38. Heffner KL, France CR, Ashrafioun L, Quiñones M, Walsh P, Maloney MD, et al. Clinical Pain-Related Outcomes and Inflammatory Cytokine Response to Pain Following Insomnia Improvement in Adults With Knee Osteoarthritis. *Clin J Pain*. 2018;34(12):1133-40. DOI: 10.1097/AJP.0000000000000644.
39. Park J, Chung J. Inflammatory Cytokines and Sleep Disturbance in Patients with Temporomandibular Disorders. *Oral Facial Pain Headache*. 2016;30(1):27-33. DOI: 10.11607/ofph.1367.
40. De Leo JA, Colburn RW. The Role of Cytokines in Nociception and Chronic Pain. In: Weinstein JN, Gordon SL, Editors. *Low Back Pain: A Scientific and Clinical Overview*. Illinois: American Academy of Orthopaedic Surgeons; 1995. p. 163-85.
41. Ramer MS, Murphy PG, Richardson PM, Bisby MA. Spinal Nerve Lesion-Induced Mechanoallodynia and Adrenergic Sprouting in Sensory Ganglia Are Attenuated in Interleukin-6 Knockout Mice. *Pain*. 1998;78(2):115-21. DOI: 10.1016/S0304-3959(98)00121-3.
42. Old EA, Clark AK, Malcangio M. The Role of Glia in the Spinal Cord in Neuropathic and Inflammatory Pain. *Handb Exp Pharmacol*. 2015;227:145-70. DOI: 10.1007/978-3-662-46450-2_8.
43. Yao ZY, Zhang Y, Wu H. Regulation of C-reactive protein conformation in inflammation. *Inflammation Research*. 2019;68(10):815-23. DOI: 10.1007/s00011-019-01269-1.
44. Boka G, Anglade P, Wallach D, Javoy-Agid F, Agid Y, Hirsch EC. Immunocytochemical Analysis of Tumor Necrosis Factor and Its Receptors in Parkinson's Disease. *Neuroscience Letters*. 1994;172(1-2):151-4. DOI: 10.1016/0304-3940(94)90684-x.
45. Grassel S, Muschter D. Peripheral Nerve Fibers and Their Neurotransmitters in Osteoarthritis Pathology. *Int J Mol Sci*. 2017;18(5):931. DOI: 10.3390/ijms18050931.
46. Smith MT, Wickwire EM, Grace EG, Edwards RR, Buenaver LF, Peterson S, et al. Sleep Disorders and Their Association with Laboratory Pain Sensitivity in Temporomandibular Joint Disorder. *Sleep*. 2009;32(6):779-90. DOI: 10.1093/sleep/32.6.779.
47. Jeanjean AP, Moussaoui SM, Maloteaux JM, Laduron PM. Interleukin-1 Beta Induces Long-Term Increase of Axonally Transported Opiate Receptors and Substance P. *Neuroscience*. 1995;68(1):151-7. DOI: 10.1016/0306-4522(95)00106-s.
48. Irwin MR, Olmstead R, Judith E, Carroll JE. Sleep Disturbance, Sleep Duration, and Inflammation: A Systematic Review on a Meta-Analysis of Cohort Studies and Experimental Sleep Deprivation. *Biol Psychiatry*. 2016;80(1):40-52. DOI: 10.1016/j.biopsych.2015.05.014.
49. Haack M, Sanchez E, Mullington JM. Elevated Inflammatory Markers in Response to Prolonged Sleep Restriction Are Associated with Increased Pain Experience in Healthy Volunteers. *Sleep*. 2007;30(9):1145-52. DOI: 10.1093/sleep/30.9.1145.
50. Irwin MR, Olmstead R, Carrillo C, Sadeghi N, Breen EC, Witarana T, et al. Cognitive Behavioral Therapy vs. Tai Chi for Late Life Insomnia and Inflammatory Risk: A Randomized Controlled Comparative Efficacy Trial. *Sleep*. 2014;37(9):1543-52. DOI: 10.5665/sleep.4008.
51. Irwin MR, Olmstead R, Breen EC, Witarana T, Carrillo C, Sadeghi N, et al. Cognitive Behavioral Therapy and Tai Chi Reverse Cellular and Genomic Markers of Inflammation in Late Life Insomnia: A Randomized Controlled Trial. *Biol Psychiatry*. 2015;78(10):721-9. DOI: 10.1016/j.biopsych.2015.01.010.
52. Racine M, Tousignant-Laflamme Y, Kloda LA, Dion D, Dupuis G, Choinire M. A Systematic Literature Review of 10 Years of Research on Sex/Gender and Pain Perception - Part 2: Do Biopsychosocial Factors Alter Pain Sensitivity Differently in Women and Men? *Pain*. 2012;153(3):619-35. DOI: 10.1016/j.pain.2011.11.026.
53. Monica P, Christine L. Exploring Sex and Gender Differences in Sleep Health: A Society for Women's Health Research Report. *J Womens Health*. 2014;23(7):553-62. DOI: 10.1089/jwh.2014.4816.
54. Regal AR, Amigo MC, Cebrian E. El Sueño y Mujer. *Rev Neurolog*. 2009;49:376-82. DOI: 10.33588/rn.4907.2009041.
55. Prather AA, Epel ES, Cohen BE, Neylan TC, Whooley MA. Gender Differences in the Prospective Associations of Self-Reported Sleep Quality with Biomarkers of Systemic Inflammation and Coagulation: Findings from the Heart and Soul Study. *J Psychiatr Res*. 2013;47(9):1228-35. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2013.05.004.
56. Dinan TG. Inflammatory Markers in Depression. *Curr Opin Psychiatry*. 2009;22(1):32-6. DOI: 10.1097/YCO.0b013e328315a561.
57. Rief W, Pilger F, Ihle D, Bosmans E, Egyed B, Maes M. Immunological Differences between Patients with Major Depression and Somatization Syndrome. *Psychiatry Res*. 2001;105(3):165-74. DOI: 10.1016/S0165-1781(01)00338-9.
58. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, et al. A Meta-Analysis of Cytokines in Major Depression. *Biol Psychiatry*. 2010;67(5):446-57. DOI: 10.1016/j.biopsych.2009.09.033.
59. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of Depression with C-Reactive Protein, IL-1, and IL-6: A Meta-Analysis. *Psychosom Med*. 2009;71(2):171-86. DOI: 10.1097/PSY.0b013e3181907c1b.
60. Almeida OP, Alfonso H, Yeap BB, Hankey G, Flicker L. Complaints of Difficulty to Fall Asleep Increase the Risk of Depression in Later Life: The Health in Men Study. *J Affect Disord*. 2011;134(1-3):208-16. DOI: 10.1016/j.jad.2011.05.045.
61. Anisman H. Cascading Effects of Stressors and Inflammatory Immune System Activation: Implications for Major Depressive Disorder. *J Psychiatry Neurosci*. 2009;34(1):4-20.



Transfusiones al final de la vida. Revisión de algunas consideraciones importantes

Transfusions at the end of life. Review of some important considerations

A. P. Brome Uribe¹, M. D. Roldán Tabares², L. Herrera Almanza² y L. M. Martínez-Sánchez³

¹Residente Dolor y Cuidados Paliativos. Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.

²Estudiante. Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia. ³Bacterióloga, Especialista en Hematología. Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia

RESUMEN

La trasfusión de hemoderivados se utiliza con más frecuencia en pacientes con neoplasias hematológicas que en pacientes con tumores sólidos, y de forma variable en el caso de pacientes terminales con otro tipo de patologías. La anemia y trombocitopenia son frecuentes en este grupo diverso de pacientes, que reciben tratamientos hasta el final de la vida, siendo la transfusión de componentes sanguíneos, como los glóbulos rojos o las plaquetas, una intervención necesaria para el alivio de síntomas y mejoras en el estado clínico. Sin embargo, en pacientes con enfermedad terminal, los síntomas son de origen multifactorial y los valores hematológicos no necesariamente se convierte en un criterio para transfundir. No obstante, la evidencia científica que apoya que las transfusiones mejoren significativamente los síntomas de los pacientes paliativos aún no es concluyente.

A pesar de que la literatura define algunas indicaciones para transfundir las dificultades, empiezan en el contexto de la selección del tipo de transfusión, la cantidad de las mismas y el fin de vida. En la literatura científica se encuentran diferentes comunicaciones que relacionan las últimas unidades de hemoderivados administrados, previo a la muerte del paciente; sin embargo, poco se encuentra con relación a criterios uniformes que apoyen la decisión al final de la vida y la relación riesgo beneficio no es clara.

Las transfusiones sanguíneas, además de ser procedimientos comunes en la práctica clínica, son terapias que generan riesgos y costes considerables para el sistema,

ABSTRACT

Transfusion of blood products is used more frequently in patients with hematological malignancies than in patients with solid tumors, and variably in the case of terminally ill patients with other types of pathologies. Anemia and thrombocytopenia are frequent in this diverse group of patients, who receive treatments until the end of life, the transfusion of blood components, such as red blood cells or platelets, being a necessary intervention for the relief of symptoms and improvements in condition. clinical. However, in terminally ill patients, symptoms are multifactorial in origin and hematological values do not necessarily become a criterion for transfusing, however, the scientific evidence supporting that transfusions significantly improve the symptoms of palliative patients has not yet is conclusive.

Although the literature defines some indications for transfusing difficulties, they begin in the context of the selection of the type of transfusion, the amount of the transfusion, and the end of life. In the scientific literature there are different reports that list the last units of blood products administered, prior to the death of the patient; however, little is found in relation to uniform criteria that support the decision at the end of life and the risk benefit ratio is not clear.

Blood transfusions, in addition to being common procedures in clinical practice, are therapies that generate considerable risks and costs for the system, so the search for alternative options becomes imperative when it comes to avoiding unnecessary therapies.

Recibido: 30-06-2020

Aceptado: 04-03-2021

Brome Uribe AP, Roldán Tabares MD, Herrera Almanza L, Martínez-Sánchez LM. *Transfusiones al final de la vida. Revisión de algunas consideraciones importantes. Rev Soc Esp Dolor. 2021;28(1):47-52*

Correspondencia: Lina María Martínez-Sánchez
linam.martinez@upb.edu.co

por lo que la búsqueda de opciones alternas se hace imperativo a la hora de evitar terapias innecesarias.

Los pacientes con necesidades transfusionales al final de la vida generalmente tienen antecedente de enfermedad crónica conocida; es por esto por lo que la movilización de recursos individuales y familiares se convierte en el reto del personal asistencial, pues de esto va a depender en gran parte la forma como se afronta la situación y los vínculos que se generan, por lo que el abordaje debe realizarse de manera interdisciplinaria.

Palabras clave: Transfusión sanguínea, cuidados paliativos, anemia, calidad de vida.

Patients with end-of-life transfusion needs generally have a history of known chronic disease; It is for this reason that the mobilization of individual and family resources becomes the challenge for healthcare personnel, since this will largely depend on the way in which the situation is dealt with and the links that are generated, so the approach must be carried out in an interdisciplinary way.

Key words: Blood transfusion, palliative care, anemia, quality of life.

INTRODUCCIÓN

El cáncer es una enfermedad que va en aumento y los países de PIB mediano-bajo representan el 82 % del total población con cáncer y el 70 % de las muertes relacionadas con el cáncer en todo el mundo (1). La Organización Mundial de la Salud (OMS) define los cuidados paliativos como “un enfoque que mejora la calidad de vida de los pacientes y sus familias que enfrentan el problema asociado con enfermedades potencialmente mortales, a través de la prevención y el alivio del sufrimiento mediante la pronta identificación y evaluación ímpicable y tratamiento del dolor y otros problemas físicos, psicosociales y espirituales” (2).

Las transfusiones de sangre son usadas en los pacientes con enfermedades terminales como tratamiento paliativo para los síntomas como disnea y fatiga, generados por la anemia (1,3-5). En los pacientes con cáncer se estima una incidencia de anemia del 54 %, sin embargo, las causas de disnea y fatiga suelen ser multifactoriales y la relación con anemia y estos síntomas no está bien definida, por lo que el beneficio de la transfusión de sangre puede ser impredecible (3,4,6).

El hecho de que un paciente terminal reciba una transfusión no solo genera un impacto sintomático, sino que también se obtienen beneficios por las interacciones regulares con el personal médico y paramédico con quienes tiene fuertes conexiones personales durante el curso de su tratamiento (5).

Un estudio en 73 pacientes con cáncer avanzado mostró que la media de días entre la última transfusión y la muerte fue de $47 \pm 57,1$ días, con un 14 % (10) de pacientes que murieron dentro de los siete días posteriores a la última transfusión (7).

En Estados Unidos el impacto económico para el sistema de salud por los pacientes terminales que reciben transfusiones es elevado, ya que el coste promedio de adquisición, almacenamiento y entrega de una unidad de glóbulos rojos empacotados oscila entre 522 y 1183 USD que, para un paciente que recibe 2 unidades de glóbulos rojos tres veces por semana, costaría entre 12,528 y 28,392 USD (5).

Los profesionales médicos especialistas en cuidados paliativos se enfrentan a decisiones difíciles con los pacientes moderadamente anémicos. Aunque la transfusión de sangre parece una buena alternativa, se ha demostrado que, a pesar de la transfusión, no se observa una mejoría (3).

Las transfusiones en la etapa inicial de la enfermedad tienen un impacto en la calidad de la vida, sin embargo, en pacientes con enfermedad terminal, los síntomas son de origen multifactorial y el nivel de hemoglobina no necesariamente genera una mejoría en la calidad de vida (3).

Las organizaciones encargadas de formular las políticas de salud deberán aceptar que el apoyo transfusional intensivo para enfermos terminales es una herramienta fundamental para mejorar el bienestar y la prolongación de la vida de los pacientes que mueren por cánceres de origen hematológico (5).

La transfusión en pacientes terminales no tiene una definición uniforme y continúan teniendo sesgos de verificación durante los ingresos hospitalarios prolongados, además de no ser clínicamente reveladoras (1,8).

El estudio realizado por To y cols. en pacientes de cuidados paliativos que recibieron transfusión de glóbulos rojos, la mejora subjetiva fue objetivada en las tres cuartas partes de los pacientes. La metodología óptima para medir el efecto neto sigue siendo un desafío, por lo que los estudios futuros deberían examinar las causas tratables de anemia y considerar medidas objetivas de respuesta (9).

PREVALENCIA

Los pacientes objeto de manejo en cuidados paliativos comúnmente cursan con citopenias, particularmente anemia y trombocitopenia. Este grupo diverso de pacientes reciben tratamientos hasta el final de la vida, siendo la transfusión de componentes sanguíneos, como los glóbulos rojos o las plaquetas, una intervención necesaria para el alivio de síntomas y mejoras en el estado clínico (10).

La frecuencia del uso de hemoderivados y su indicación puede variar enormemente (9). La trasfusión de hemoderivados se utiliza con más frecuencia en pacientes con neoplasias hematológicas que en pacientes con tumores sólidos, y de forma variable en el caso de pacientes terminales con otro tipo de patologías (11).

En cuanto a la prevalencia de la realización de transfusiones, el dato es muy heterogéneo por la ausencia de criterios claros y bien establecidos para esta situación, lo que refleja una gran variedad de prácticas clínicas (12). Sirinati y cols. (12) realizaron un estudio en 2 unidades de cuidados intensivos en Canadá, cuya prevalencia fue baja a pesar de la disponibilidad de los hemocomponentes con valores de 0,9 % y 1,4 % en cada uno de ellos, mientras que Uceda y cols. y Martinsson y cols. han comunicado porcentajes de mayores del 17 % (13,14). El estudio realizado por Cases y cols. en España mostró que esta era de 121,86 por mil pacientes paliativos atendidos de manera ambulatoria. En este estudio se identificaron un total 136 transfusiones, las cuales se realizaron a 52 pacientes, de ellos el 90,4 % recibió glóbulos rojos y ninguno de ellos presentó un efecto adverso (15).

INDICACIONES DE TRASFUSIONES

La anemia es un hallazgo común al final de la vida; un 7 % de los pacientes de una unidad de cuidados paliativos se transfunden con glóbulos rojos (10). Por otro lado, la anemia es la alteración hematológica más frecuente en los pacientes oncológicos, su incidencia oscila entre el 54-70 % y en pacientes sometidos a quimioterapia o radioterapia la incidencia puede aumentar hasta el 59 %; y ya en fase de cuidados paliativos alcanza el 77 % en varones y el 68 % en mujeres (13,16).

Los pacientes con cáncer paliativo presentan una serie de síntomas que incluyen dolor, disnea, letargo, fatiga fácil y sensación personal de malestar, teniendo un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes. Si bien la enfermedad primaria puede causar estos síntomas, la anemia también puede ser un factor contribuyente, por lo que la transfusión de glóbulos rojos sería apropiada para el tratamiento sintomático de la anemia, pero dado que los síntomas de la anemia pueden ser indistinguibles de los síntomas de la enfermedad en etapa terminal, puede ser difícil determinar si se logra el efecto terapéutico previsto de la transfusión (17). Los estudios sobre los efectos beneficiosos de la transfusión en pacientes con cáncer paliativo no son muy concluyentes, y la transfusión de sangre es individualizada (18). En lugar de estar dictados por los valores de hemoglobina, la transfusión de productos sanguíneos debe estar dirigida a mejorar estos síntomas y por ende la calidad de vida de los pacientes (1).

Las plaquetas, por su parte, son un componente que generalmente se administra a pacientes con recuento de plaquetas < 10,000/ μ l, con el objetivo de prevenir el sangrado espontáneo o ayudar a proporcionar hemostasia en presencia de sangrado activo y clínicamente significativo (19); incluso las transfusiones de plaquetas están indicadas para corregir hemorragias menos graves en pacientes en cuidados paliativos (10).

En pacientes trombocitopénicos con malignidades hematológicas en curso avanzado, dado el resultado crónico e irreparable de trombocitopenia y el rápido desarrollo de la refractariedad a las transfusiones de plaquetas, esta medida debe usarse en caso de hemorragia significativa, considerándose una medida adecuada y proporcionada para controlar las manifestaciones potencialmente angustiantes y devastadoras para el paciente y su familia (18,20,21). Por ejemplo, en el estudio de Brook y cols. que incluyeron pacientes pediátricos oncológicos en cuidados paliativos, se administraron 32 transfusiones de plaquetas a 12 pacientes con sangrado oral, epistaxis, sangrado rectal y/o hematuria para el manejo de estos episodios (22). Por otro lado, el estudio de Cartoni y cols., en un análisis retrospectivo de 469 pacientes en cuidados paliativos con neoplasias hematológicas avanzadas, de los cuales el 26 % tuvieron 232 episodios de sangrado y en 188 de estos episodios, el sangrado se corrigió con el uso de transfusión de plaquetas (20).

Es importante anotar que, a pesar de mostrar resultados benéficos en el control de episodios hemorrágicos, las transfusiones de plaquetas no tienen un papel profiláctico en pacientes trombocitopénicos dada la corta duración de las plaquetas circulantes después de su infusión y la refractariedad que puede desarrollarse incluso después de unas pocas administraciones (21,23).

CRITERIOS PARA TRASFUNDIR EN CUIDADOS PALIATIVOS

Las transfusiones sanguíneas, además de ser procedimientos comunes en la práctica clínica, son terapias que generan riesgos y costes considerables para el sistema, por lo que la búsqueda de opciones alternas se hace imperativo a la hora de evitar terapias innecesarias (24).

El procedimiento genera molestias en algunos pacientes y las reacciones asociadas a esta pueden incluso acelerar el proceso de muerte; por esta razón se debe poner en la balanza la decisión tomada con el fin de lograr el mayor bienestar posible y minimizar los efectos adversos (24).

Transfundir glóbulos rojos con valores de hemoglobina menor de 7g/dl, menor de 8 g/dl en pacientes con antecedente de enfermedad cardiovascular, cirugía cardíaca u ortopédica, o entre 9 y 10 g/dl dependiendo de necesidades terapéuticas y síntomas, son indicaciones que se encuentran con mayor frecuencia en la literatura (25,26). Las dificultades empiezan en el contexto de la selección del tipo de transfusión, la cantidad de las mismas y el fin de vida.

Las guías de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), en el 2018, solo recomiendan la transfusión de glóbulos rojos para pacientes con anemia severa sintomática que requieren rápido aumento de niveles de hemoglobina (27). Mostrando una aproximación al manejo de pacientes de interés para esta revisión, se evidencia que las principales indicaciones en muchas ocasiones tienen como objetivo prolongar la vida o mejorar su calidad, independientemente del tipo de hemoderivados que se utilicen.

La terapia transfusional en pacientes con cáncer en manejo paliativo tiene en cuenta varios aspectos que incluyen el momento y el lugar de la transfusión, la esperanza de vida, la mejoría y/o las complicaciones previas y las voluntades no solo de aquel a quien se le va a realizar sino también las de su familia (13).

En la literatura científica se encuentran diferentes trabajos que relacionan las últimas unidades de hemoderivados administrados, previo a la muerte del paciente; sin embargo, poco se encuentra con relación a criterios uniformes que apoyen la decisión al final de la vida y la relación riesgo beneficio no es clara (28). Lo que está claro es la importancia de individualizar el tema debido a las confrontaciones éticas y de infraestructura que plantea (13).

La mayoría de los estudios revisados toman de forma retrospectiva la información; uno de ellos tiene en cuenta factores predictores que influyen en la decisión de transfundir, como sexo, edad, raza, religión, tipo de diagnóstico, duración de la estancia en unidad de cuidados intensivos (UCI), orden de no reanimación, visitas por capellanía y cuidado paliativo y su asociación con el número de unidades de glóbulos rojos recibidos (28). Los autores en este caso determinan que el sexo, el tipo de diagnóstico y la muerte en UCI parecen influir en el aumento de transfusiones al final de la vida. Por otro lado, la valoración por cuidados paliativos puede disminuirlas, no obstante se requieren más investigaciones al respecto (28).

En la revisión realizada con respecto a las transfusiones de glóbulos rojos al final de la vida en pacientes con cáncer, se evidencia la falta de ensayos clínicos controlados aleatorizados, así como guías clínicas. No hay conexión entre las investigaciones revisadas y muy pocos estudios prospectivos (13). En su mayoría, presentan información genérica y centrada en detalles descriptivos que poco orientan la decisión. Surge entonces la posibilidad de crear criterios concretos, pues aún no se encuentran claramente dilucidados, que permitan orientar el realizar o no una transfusión sanguínea basados en el hecho de que se trata de recursos finitos que son necesarios racionalizar.

TRANSFUSIONES AL FINAL DE LA VIDA: UN DILEMA BIOÉTICO

Como se ha expresado previamente, no existen criterios claramente dilucidados que le permitan al clínico la toma de decisiones de manera fácil sobre la realización o no de transfusiones sanguíneas en estos pacientes. Es por ello que el profesional debe contar con herramientas bioéticas que le permitan evaluar e individualizar la situación, y tener presente, en primer lugar, la autonomía del paciente, pues es él quien decide sobre su tratamiento y su familia, para lograr actuar con beneficencia, responsabilidad, justicia y respeto por la dignidad humana, lo cual se correlaciona con los principios de la bioética médica (29).

En cuanto al respeto a la autonomía, es importante tener una mirada holística del hombre como ser biopsicosocial espiritual, en donde las creencias religiosas son relevantes en su vida y en el contexto de las transfusiones tiene un papel relevante. Un ejemplo de

ellos es el caso de los Testigos de Jehová, quienes por su fe rechazan la utilización de hemoderivados (30).

Adicionalmente, la evidencia científica que apoye que las transfusiones mejoren significativamente los síntomas de los pacientes paliativos no es concluyente, por lo que se requieren aún más estudios en este contexto (4), generando al personal de salud dudas sobre su utilización, puesto que es un procedimiento que trae consigo riesgos (1,8,9). Sin embargo, se han descrito pacientes al final de la vida dependientes de transfusiones, los cuales se describen como aquellos que requieren hemoderivados como unidades de plaquetas y glóbulos rojos de manera frecuente debido a que permanecen con recuentos bajos en donde las patologías más frecuentemente encontradas son síndrome mielodisplásico, neoplasias mieloproliferativas y leucemias (31). En ellos, la realización de transfusiones continuas representa beneficios, como el uso de unidades de glóbulos rojos para mejorar la fatiga y disnea en aquellos con hemoglobina menor a 7 g/dl, o la transfusión de plaquetas para prevenir hemorragias por trombocitopenia severa, entre otros (31,32).

Finalmente, para el personal de salud la muerte es un tema complejo, ya que en muchas ocasiones se concibe esta como un fracaso de la atención y/o del profesional, lo que conlleva a diversas emociones, entre ellas la angustia (33). Estas emociones pueden llevar a que el profesional, en el intento de retrasar la muerte de los pacientes, prolongue la utilización de recursos terapéuticos de manera no proporcional, entre ellos el uso de hemoderivados, y postponga el momento para interrumpir el uso de los mismo, lo cual recibe el nombre de distanancia (33,34). Adicionalmente, las emociones del clínico pueden variar según factores como el tiempo ejerciendo su profesión, sus propias creencias religiosas, el vínculo, la edad y diagnóstico de cada uno de estos pacientes (33). Todos estos factores hacen que el clínico se sienta en muchas ocasiones frente a un dilema ético, pues la atención al final de la vida es compleja y polémica. Por ello, la ética clínica ofrece herramientas que buscan guiar al clínico mediante los principios previamente expuestos, y permitirle elegir la mejor opción en cuanto al tratamiento en general que incluye preguntas como "¿cuándo se debe suspender?", "¿quién debe decidir el tratamiento que debe recibir?" o "¿qué hacer cuando el paciente se niega a continuar el tratamiento?", entre otras (34). En este contexto es de vital importancia la comunicación con el paciente, la cual se refleja en documentos como el consentimiento informado y las voluntades anticipadas, que son el fundamento para brindar un manejo digno en esta etapa, ya que allí se encuentran los deseos y las decisiones del paciente (34).

Específicamente hablando del uso de hemoderivados, debido a que son un recurso finito y puede salvar la vida de diversas personas, se deben evaluar diversos aspectos, entre ellos los éticos, en donde se debe tomar la decisión en conjunto con el paciente, individualizando cada caso (13). Se debe tener presente que es frecuente que, en este contexto, los principios éticos de beneficencia y justicia se encuentren en conflicto (35).

En la realidad, son pocos los pacientes que cuentan con las voluntades anticipadas y, en muchas de ellas, el paciente no expresa su deseo con respecto a la realización de transfusiones sanguíneas (13). Por esto, se han

generado diversas directrices relacionadas con el uso de hemoderivados, en donde deben ser evitados si no brindaran beneficio al paciente, se debe dar la mínima cantidad de unidades de glóbulos rojos necesarios para mejorar los síntomas y de plaquetas para controlar el sangrado, se debe realizar reserva de las mismas en el contexto de pacientes dependientes de transfusiones con una frecuencia de las mismas de más de 2 veces por semana, que impactan en la disponibilidad para otros pacientes. En caso de escasez, se debe diferir hasta el máximo posible la transfusión en estos pacientes y, siempre, se debe tener presente el objetivo de la atención [18,36]. A su vez, existen algunas alternativas como la administración de eritropoyetina y el desarrollo por medio de bioingeniería de compuestos sanguíneos artificiales, los cuales requieren de mayor estudio [37].

EL PAPEL DE LA FAMILIA EN LA TOMA DE DECISIONES

El abordaje de la familia en el cuidado de las personas en manejo paliativo es fundamental. Este grupo social contribuye en el cuidado, lo que implica que debe recibir información que aporte positivamente en el proceso de enfermedad, haciendo necesaria la entrevista por parte del equipo de salud en donde se planteen y expliquen las opciones terapéuticas disponibles [38].

Desde el punto de vista práctico las familias, de pacientes con requerimientos de transfusiones frecuentes al final de la vida están viviendo un proceso de transformación dentro del sistema, lo que pondría al equipo de salud frente al manejo de una crisis, que deberá contemplar necesariamente un número amplio de recursos de tipo terapéutico, educativo, social y jurídico [39], por lo que el abordaje debe realizarse de manera interdisciplinaria.

No hay suficiente información que mencione específicamente el papel del grupo familiar en la decisión de realizar o no transfusiones al final de la vida del paciente; sin embargo, se podrían extrapolar datos encontrados en otras patologías con requerimientos similares, en donde la familia se involucra en todo el proceso, debido no solo a las ganancias a obtener sino, además, los riesgos a enfrentar [40].

Los pacientes con necesidades transfusionales al final de la vida generalmente tienen antecedente de enfermedad crónica conocida. Es por esto que la movilización de recursos individuales y familiares se convierte en el reto del personal asistencial, pues de esto va a depender en gran parte la forma como se afronta la situación y los vínculos que se generan [41]. Es importante acompañar a los familiares, y más aún cuando se piensa en el concepto de atención centrada en el paciente con enfoque integral. Está claro, además, que la mala comunicación, la información incompleta y los conflictos con los parientes durante la atención, pueden tener consecuencias negativas y puede contribuir al desarrollo de un duelo prolongado [42].

Es por esto que, a pesar de no contar con literatura que involucre específicamente a la familia de pacientes con necesidades transfusionales al final de la vida, queda claro que el velar por el cumplimiento de los objetivos de la especialidad en el manejo de personas con

enfermedades crónicas debería enmarcar la atención de la población de interés.

CONCLUSIONES

Actualmente la transfusión de hemoderivados debe basarse más en la sintomatología del paciente que en los valores hematológicos, considerando siempre los posibles beneficios y riesgos que trae consigo este manejo, sobre todo en pacientes en etapas finales de la vida. Las transfusiones pueden mostrar un beneficio sintomático; sin embargo, aún se requieren estudios que permitan establecer criterios claros y guías para las transfusiones al final de la vida, que permitan optimizar el manejo, asegurando una mejor calidad de vida. Asimismo, a pesar de que no se cuentan con estudios que rebelen la importancia de la participación de la familia en la toma de decisiones sobre este tema, es necesario hacer un enfoque multidisciplinario que aborde a los pacientes y su entorno familiar de manera integral, pues este tipo de procedimientos puede traer consigo sentimientos de angustia, además de los riesgos y el costo asociados.

CONFLICTO DE INTERESES

No se declara ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Timilsina S, Karki S, Timalsina S, Gautam A, Sharma S. Does packed red cell transfusion provide symptomatic benefits to cancer palliative patients?: a longitudinal study from a single private oncology center in Nepal. *BMC Palliat Care*. 2019;18(1):67. DOI: 10.1186/s12904-019-0454-1.
2. paho.org [Internet]. Organización Panamericana de la Salud/ Organización Mundial de la Salud. [citado 13 jun 2020]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/cuidados-paliativos>
3. Brown E, Bennett M. Survey of Blood Transfusion Practice for Palliative Care patients in Yorkshire: Implications for Clinical Care. *J Palliat Med*. 2007;10(4):919-21. DOI: 10.1089/jpm.2006.0199.
4. Chin-Yee N, Taylor J, Rourke K, Faig D, Davis A, Fergusson D, et al. Red blood cell transfusion in adult palliative care: a systematic review. *Transfusion*. 2018;58(1):233-41. DOI: 10.1111/trf.14413.
5. Mannis GN, McNey LM, Gupta NK, Gross DM. The transfusion tether: Bridging the gap between end-stage hematologic malignancies and optimal end-of-life care. *Am J Hematol*. 2016;91(4):364-5. DOI: 10.1002/ajh.24294.
6. Wang WS, Ma JD, Nelson SH, Revta C, Buckholz GT, Mulroney C, et al. Transfusion practices at end of life for hematopoietic stem cell transplant patients. *Support Care Cancer*. 2018;26(6):1927-31. DOI: 10.1007/s00520-017-4023-y.
7. Laird BJ, Whyte G, Laird JH, Soutar RL, Welsh J, Fallon MT. Letter to editor: an observational study of red cell transfusion in specialist palliative care. *Palliat Med*. 2008;22(7):874-75. DOI: 10.1177/0269216308094521.
8. LeBlanc TW, Egan PC, Olszewski AJ. Transfusion dependence, use of hospice services, and quality of end-of-life care in leukemia. *Blood*. 2018;132(7):717-26. DOI: 10.1182/blood-2018-03-842575.

9. To THM, LeBlanc TW, Eastman P, Neoh K, Agar MR, To LB, et al. The Prospective Evaluation of the Net Effect of Red Blood Cell Transfusions in Routine Provision of Palliative Care. *J Palliat Med.* 2017;20(10):1152-57. DOI: 10.1089/jpm.2017.0072.
10. Raval JS. Transfusion as a Palliative Strategy. *Curr Oncol Rep.* 2019;21(10):92. DOI: 10.1007/s11912-019-0832-0.
11. Uceda ME, Rodríguez JN. Transfusión en cuidados paliativos de pacientes oncológicos. ¿Qué aporta la literatura? *Med Paliat.* 2003;10(1): 36-8.
12. Sirianni G, Perri G, Callum J, Gardner S, Berall A, Selby D. A Retrospective Chart Review of Transfusion Practices in the Palliative Care Unit Setting. *Am J Hosp Palliat Care.* 2019;36(3):185-90. DOI: 10.1177/1049909118806456.
13. Uceda Torres ME, Rodríguez Rodríguez JN, Sánchez Ramos JL, Alvarado Gómez F. Transfusion in palliative cancer patients: a review of the literature. *J Palliat Med.* 2014;17(1):88-104. DOI: 10.1089/jpm.2013.0387.
14. Martinsson U, Lundstrom S. The use of blood transfusions and erythropoietin-stimulating agents in Swedish palliative care. *Support Care Cancer.* 2009;17(2):199-203. DOI: 10.1007/s00520-008-0499-9.
15. Cases Alarcón C, Santacruz Carmona N. Transfusiones sanguíneas Domiciliarias en Pacientes Paliativos. *Hosp Domic.* 2018;2(1):19-25. DOI: 10.22585/hospdomic.v2i1.34.
16. Dolores M, Lázaro C, Galiana J, Abataneo G, Bencosme E, Salcedo T, et al. Características de la anemia en los pacientes oncológicos en tratamiento paliativo. *Med Paliat.* 2015; 22(3): 100-5 DOI: 10.1016/j.medipa.2013.06.006.
17. Chin-Yee N, Taylor J, Downar J, Tanuseputro P, Saidenberg E. Red Blood Cell Transfusion in Palliative Care: A Survey of Palliative Care Physicians. *J Palliat Med.* 2019;22(9):1139-42. DOI: 10.1089/jpm.2018.0605.
18. Smith LB, Cooling L, Davenport R. How do I allocate blood products at the end of life? An ethical analysis with suggested guidelines. *Transfusion (Paris).* 2013;53(4):696-700. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2012.03658.x.
19. Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, Kleinman S, Tinmouth AT, Capocelli KE, et al. Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med.* 2015;162(3):205-13. DOI: 10.7326/M14-1589.
20. Cartoni C, Niscola P, Breccia M, Brunetti G, D'Elia GM, Giovannini M, et al. Hemorrhagic complications in patients with advanced hematological malignancies followed at home: an Italian experience. *Leuk Lymphoma.* 2009;50(3):387-91. DOI: 10.1080/10428190802714024.
21. Pereira J, Phan T. Management of bleeding in patients with advanced cancer. *Oncologist* 2004;9(5):561-70. DOI: 10.1634/theoncologist.9-5-561.
22. Brook L, Vickers J, Pizer B. Home platelet transfusion in pediatric oncology terminal care. *Med Pediatr Oncol.* 2003;40(4):249-51. DOI: 10.1002/mpo.10147.
23. Niscola P, Tendas A, Scaramucci L, Giovannini M. End of life care in hematology: still a challenging concern. *Ann Palliat Med.* 2014;3(1):7-11. DOI: 10.3978/j.issn.2224-5820.2013.12.02.
24. Delaney M, Wendel S, Bercovitz RS, Cid J, Cohn C, Dunbar NM, et al. Transfusion reactions: prevention, diagnosis, and treatment. *Lancet.* 2016;388(10061):2825-36. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01313-6.
25. Whitaker B, Rajbhandary S, Kleinman S, Harris A, Kamani N. Trends in United States blood collection and transfusion: results from the 2013 AABB Blood Collection, Utilization, and Patient Blood Management Survey. *Transfusion.* 2016;56(9):2173-83. DOI: 10.1111/trf.13676.
26. Carson JL, Stanworth SJ, Roubinian N, Fergusson DA, Triulzi D, Doree C, et al. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;10(10):CD002042. DOI: 10.1002/14651858.CD002042.pub4.
27. Aapro M, Beguin Y, Bokemeyer C, Dicato M, Gascón P, Glaspy J, et al. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl 4):iv96-iv110. DOI: 10.1093/annonc/mdx758.
28. Meadows J, Goldberg J, Baser R. Factors Predicting Red Blood Cell Transfusions at the End of Life in Cancer Patients (TH320C). *J Pain Symptom Manage.* 2017;53(2):325-6. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2016.12.048.
29. García G, Malpica C. Reflexiones ante dilemas bioéticos que surgen en la interacción cirujano paciente quirúrgico oncológico. *Rev Venez Oncol.* 2016;28(1):68-75.
30. Garduño-Espinosa A, Reynés-Manzur J, Cortés-Gabriel P, Reyes-Lucas MC, Velasco-Pérez G, Soto-Reyna U, et al. Propuesta para la transfusión sanguínea en niños con padres testigos de Jehová. *Rev Mex Pediatr.* 2017;84(4):164-8.
31. Gergi M, Soriano-Pisaturo MA. Palliative Care Issues for Transfusion-Dependent Patients #359. *J Palliat Med.* 2018;21(9):1359-60. DOI:10.1089/jpm.2018.0347.
32. Gleeson C, Spencer D. Blood transfusion and its benefits in palliative care. *Palliat Med.* 1995;9(4):307-13. DOI: 10.1177/026921639500900405.
33. Maciel FB, Nogaro A. Conflictos bioéticos vivenciados por enfermeros en hospital universitario. *Rev Bioética.* 2019;27(3):455-64. DOI: 10.1590/1983-80422019273329.
34. Verástegui-Avilés E, Allende-Pérez S. Aspectos éticos en pacientes con cáncer avanzado en cuidados paliativos. *GAMO.* 2013;12(4):250-5.
35. Sherbeck JP, Boss RD. Ethical Questions about Platelet Transfusions at the End of Life. *AMA J Ethics.* 2016;18(8):764-70. DOI: 10.1001/journalofethics.2016.18.8.ecas1-1608.
36. Raval JS, Cooling LL. Red blood cell transfusion in palliative care: what are we doing and why are we doing it? *Transfusion.* 2018;58(1):3-4. DOI: 10.1111/trf.14437.
37. Seghatchian J, Goubran H. Transfusion and alternatives therapeutic support for oncology patients with hematological problems: "Are we doing more harm than benefit"? *Transfus Apher Sci.* 2017;56(3):272-6. DOI: 10.1016/j.transci.2017.05.007.
38. Tejada Y. La familia como agente terapéutico en los cuidados paliativos. *MEDISAN.* 2011;15(2):197-203.
39. Jaque ME, Sandoval AX, Alarcón MC. Familias en situaciones de crisis crónicas: características e intervención. *Cuadernos de Trabajo Social.* 2019;32(1):165-76. DOI: 10.5209/CUTS.56461.
40. Howard J. Sickle cell disease: when and how to transfuse. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016;2016(1):625-31. DOI: 10.1182/asheducation-2016.1.625.
41. Lopez-Larrosa S. Quality of Life, Treatment Adherence, and Locus of Control: Multiple Family Groups for Chronic Medical Illnesses. *Proceso familiar.* 2013;52(4):685-96. DOI: 10.1111/famp.12034.
42. Garrouste-Orgeas M, Flahault C, Poulain E, Evin A, Guirmand F, Fosse-Diaz V, et al. The Fami-life study: protocol of a prospective observational multicenter mixed study of psychological consequences of grieving relatives in French palliative care units on behalf of the family research in palliative care (F.R.I.P.C research network). *BMC Palliat Care.* 2019;18(1):111. DOI: 10.1186/s12904-019-0496-4.



Bloqueo del plano del erector espinal bilateral para cirugía de pectus excavatum en paciente pediátrico

Bilateral spinal erector plane block for pectus excavatum surgery in pediatric patient

J. C. Altamirano Gómez¹, C. E. Vela Izquierdo², M. Y. Rodríguez Calderón³ y M. A. Fiestas Bancayán⁴

¹Universidad Ricardo Palma. Departamento de Investigación, Docencia y atención en Anestesiología. Instituto Nacional de Salud del Niño. Breña, Lima, Perú. ²Universidad Nacional Federico Villarreal. Servicio de Centro Quirúrgico y Unidad de Terapia del Dolor. Cuidados Paliativos. Instituto Nacional de Salud del Niño de San Borja. Lima, Perú. ³Universidad Nacional Federico Villarreal. Servicio de Anestesiología y Centro quirúrgico. Hospital de Emergencias Pediátricas. Lima, Perú. ⁴Universidad Nacional Federico Villarreal. Departamento de Investigación, Docencia y Atención en Anestesiología. Instituto Nacional de Salud del Niño. Breña, Lima, Perú.

RESUMEN

El bloqueo del plano del erector espinal es una técnica de anestesia regional con resultados favorables en el manejo del dolor postoperatorio en pacientes pediátricos. Los reportes son escasos en Latinoamérica. Presentamos el caso de un paciente de 5 años con diagnóstico de *pectus excavatum* sometido a técnica quirúrgica convencional (técnica de Ravitch). Se realiza el bloqueo del plano del erector espinal bilateral con guía ecográfica a nivel de la apófisis transversa de T5 obteniéndose una adecuada estabilidad hemodinámica intraoperatoria y analgesia postoperatoria.

Palabras clave: Bloqueo del plano del erector espinal, pediatría, analgesia, ultrasonido.

ABSTRACT

The spinal erector plane block is a regional anesthesia technique with favorable results in the management of postoperative pain in pediatric patients. Reports are few in Latin America. We present the case of a 5-year-old patient with a diagnosis of Pectus Excavatum undergoing a conventional surgical technique (Ravitch technique). Bilateral erector spinae plane block is performed with ultrasound guidance at the level of the transverse process of T5, obtaining adequate intraoperative hemodynamic stability and postoperative analgesia.

Key words: Erector spinae plane block, pediatric, analgesia, ultrasound.

INTRODUCCIÓN

El uso del ultrasonido en la práctica de la anestesia regional disminuye el tiempo de ejecución, incrementa el éxito, mejora la calidad y prolonga la duración del bloqueo nervioso (1). El bloqueo del plano del erector espinal es una técnica de anestesia regional que con-

siste en el depósito de anestésico local en el plano profundo del músculo erector de la columna vertebral y superficial a la apófisis transversa, obteniéndose un bloqueo sensitivo de múltiples dermatomas de la pared torácica anterior y posterior (2).

El bloqueo del plano del erector espinal, o ESP por sus siglas en inglés, es una técnica relativamente

reciente [2] y simple que sugiere ser prometedora y ciertamente segura en la analgesia torácica en el dolor postquirúrgico. La inyección en esta región muestra diseminación del medicamento administrado por debajo del punto de inyección en dirección cefalocaudal [3], paravertebral e incluso hasta el origen de los nervios intercostales y ramos dorsales, lo que resulta en una muy buena analgesia del hemitórax en su pared lateral, anterior y posterior. El anestésico local también penetra anteriormente, a través del tejido conectivo intertransverso y entra en el espacio paravertebral torácico, donde puede bloquear potencialmente no solo las ramas ventrales y dorsales de los nervios espinales, sino también las ramas comunicantes que transmiten fibras simpáticas [4], lo que ofrece una explicación lógica para los amplios cambios sensoriales y analgésicos hallados posterior al procedimiento.

Actualmente, el bloqueo ESP se viene realizando en la población pediátrica, con solo pocos informes, para el manejo del dolor postoperatorio de cirugías torácicas [5-11], nefrectomía [12], reparación de hernia inguinal [13], colecistectomía laparoscópica [14], displasia de cadera [15] e hipospadias [16], con muy buenos resultados.

REPORTE DE CASO

Para el reporte de caso se obtuvo el consentimiento informado de los padres. Se presenta a un niño de 5 años y 18 kg de peso, con diagnóstico de *pectus excavatum*, sometido a técnica quirúrgica convencional (técnica de Ravicht). El paciente no presenta antecedentes de importancia: hemoglobina (12 g/dl), hematocrito (35 %), ASA I. La inducción se realizó con sevoflurano al 8 % hasta canalizar vía periférica; se administró fentanilo 3 µg/kg y propofol 3 mg/kg. La intubación se realizó con tubo endotraqueal n.º 5.0 con balón.

Al término de la intubación se posicionó al paciente en decúbito lateral derecho, se respetó la norma de asepsia y antisepsia. Para la ejecución el bloqueo se utilizó un ecógrafo (BK medical, Flex Focus 800) y un transductor lineal pediátrico de alta frecuencia (Hockey Stick, BK Medical 15-6 MHz). Con el paciente

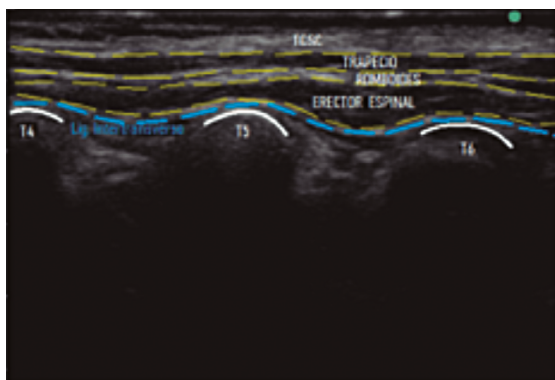
en posición decúbito lateral se identificó como reparo anatómico el plano interescapular con intersección en la cuarta vértebra torácica; en este punto se colocó el transductor en orientación longitudinal medial identificando apófisis espinosas de T4 y T5; luego se desplazó el transductor lateralmente hasta identificar el plano interfascial superficial a la apófisis transversa de T5 (Figura 1).

Una vez localizadas las estructuras, se procedió a la inserción en plano de la aguja biselada ecogénica de 50 mm (Bbraun, Stimuplex Ultra) en dirección cefalocaudal hasta el contacto con la punta de la apófisis transversa por debajo de la fascia del músculo erector espinal (Figura 2). En este punto se inyectó 6 cc (0,35 cc/kg) de bupivacaína al 0,25 % más lidocaína al 1 % en cada lado. El volumen total fue de 12 cc (0,7 cc/kg). Al término del procedimiento se regresó a la posición supina y se inició el acto quirúrgico. El mantenimiento anestésico fue con sevoflurano al 1,5 %, CAM 0,8 hasta el final de cirugía, los analgésicos intraoperatorios administrados fueron metamizol 600 mg, tramadol 25 mg, como adyuvantes dexametasona 4 mg, ranitidina 20 mg y dimenhidrinato 20 mg. El monitoreo intraoperatorio mostró estabilidad hemodinámica durante todo el acto operatorio, con un tiempo de 130 minutos y no se reportó complicaciones.

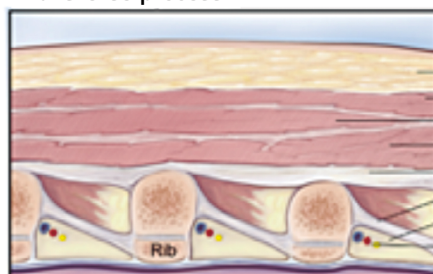
Al término de la cirugía se procedió a la extubación del paciente y fue llevado a la unidad de recuperación postanestésica (URPA). La evaluación de dolor postoperatorio se realizó con la escala LLANTO (Llanto, Actitud, Normorespiración, Tono postural, Observación facial) [18] (Tabla I). Este seguimiento reveló dolor leve durante las primeras 36 horas. El analgésico asociado en sala de hospitalización fue ketorolaco 20 mg cada 8 horas y no fue necesario el uso de analgésicos opioides como rescate.

DISCUSIÓN

La cirugía torácica es uno de los procedimientos quirúrgicos que mayor dolor ocasiona, resultando un desafío el manejo del dolor postoperatorio. El catéter epidural torácico es una técnica de anestesia regional



Transverse process

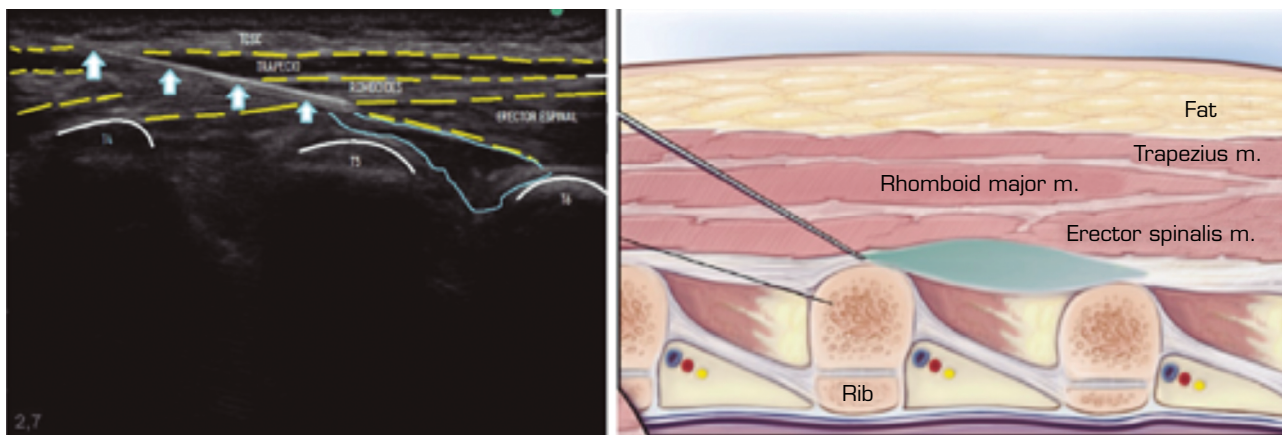


Fat
Trapezius m.
Rhomboid major m.
Erector spinalis m.
Intertransverse ligament
Costotransverse ligament
Paravertebral space
Intercostal pedicel
Pleura

T4, T5 y T6: apófisis transversa de T4, T5 y T6. TCSC: tejido celular subcutáneo.

Fuente: elaboración propia. Imagen anatómica reproducida de Brown atlas of regional anesthesia [17].

Fig. 1. Anatomía ecográfica para el bloqueo en el plano del erector espinal (ESP).



Flechas blancas: aguja de punción. Líneas celestes: anestésico local. T4, T5 y T6: apófisis transversa de T4, T5 y T6. TCSC: tejido celular subcutáneo.

Fuente: Elaboración propia. Imagen anatómica reproducida de Brown atlas of regional anesthesia [17].

Fig. 2. Bloqueo del plano del erector espinal guiado por ultrasonido, que muestra la ubicación de la aguja y el depósito del anestésico local.

TABLA I
EVALUACIÓN DEL DOLOR POSTOPERATORIO MEDIANTE LA ESCALA LLANTO

Tiempo	Puntuación	Intensidad
15 minutos	2	Leve
30 minutos	2	Leve
1 hora	2	Leve
6 horas	2	Leve
12 horas	1	Leve
24 horas	1	Leve
36 horas	1	Leve

Escala LLANTO: dolor leve (1 a 3 puntos), dolor moderado (4 a 6 puntos) y dolor severo (7 a 10 puntos).

considerada como el estándar de oro en el manejo de dolor postoperatorio para las cirugías de tórax. Sin embargo, esta técnica se dificulta en pacientes pediátricos, considerando las diferencias anatómicas entre un neonato, lactante, preescolar, escolar, adolescente [19]. Estos catéteres epidurales torácicos presentan altas tasas de complicaciones [20].

La realización del bloqueo ESP con guía ecográfica resulta ser una técnica segura porque nos permite observar estructuras anatómicas, de acuerdo con lo descrito por Forero y cols. [2]. Además nos permite observar el ingreso de la aguja ecogénica durante todo el recorrido y la infiltración del anestésico local en tiempo real y, por tanto, disminuir el riesgo de complicaciones. La inyección en esta región muestra diseminación del medicamento administrado en dirección cefalocaudal [3], paravertebral e incluso hasta el origen de los nervios intercostales y ramos dorsales, lo que resulta en una muy buena analgesia del hemitórax en su pared

lateral, anterior y posterior. Esto explicaría el beneficio del bloqueo en este tipo de patologías, donde es necesario una adecuada analgesia en la región anterior.

Recientemente se ha publicado un reporte sobre la dosis de anestésicos locales usados en bloqueos de nervios periféricos en pacientes pediátricos (40.121 bloqueos), existiendo una amplia variabilidad en la dosificación, recomendando no sobrepasar la dosis tóxica. Este estudio no incluye al bloqueo del plano del erector espinal [21].

Actualmente no existen estudios sobre el volumen mínimo efectivo para este bloqueo. Los reportes existentes muestran volúmenes que varía desde 0,2 a 1,25 ml/kg en total [5,7-9,12,13]; en nuestro caso se administró 0,7 ml/kg en total.

En la evaluación del dolor postoperatorio mostró dolor leve durante las primeras 36 horas (Tabla I). La analgesia brindada por el bloqueo del plano del erector espinal se asoció con un AINE (ketorolaco), no requiriéndose analgésicos opioides de rescate. Este efecto ahorrador de opioides es compatible con otros reportes [5-7,9,13].

Existen reportes en los que se insertó un catéter en el plano profundo del músculo del erector espinal, logrando infusiones de 50 horas [9], hasta 4 días postoperatorios [7], mostrando adecuada analgesia y escaso uso de analgésicos opioides de rescate.

En nuestro servicio, los opioides son el pilar del manejo de dolor, con buenos resultados pero con efectos adversos conocidos. Presentamos el bloqueo del plano del erector espinal como una alternativa en el manejo del dolor postoperatorio en cirugías de *pectus excavatum*. Se sugiere mayores estudios para determinar el volumen, uso de adyuvantes, seguridad y nuevas aplicaciones.

CONCLUSIÓN

El bloqueo del plano del erector espinal se viene realizando en la población pediátrica, con pocos informes.

En este bloqueo, el anestésico local se disemina por debajo del punto de inyección en dirección cefalocaudal; además penetra anteriormente a través del tejido conectivo intertransverso, obteniendo acceso indirecto al espacio paravertebral, donde puede bloquear potencialmente las ramas dorsal y ventral de los nervios espinales, lo que explicaría una excelente analgesia postoperatoria en cirugía convencional de *pectus excavatum*, reduciendo el consumo de opioides y sus efectos adversos.

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

FUENTES DE FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

BIBLIOGRAFÍA

- Lam DK, Corry GN, Tsui BC. Evidence for the use of ultrasound imaging in pediatric regional anesthesia: a systematic review. *Reg Anesth Pain Med.* 2016;41(2):229-41. DOI: 10.1097/AAP.000000000000208.
- Forero M, Adhikary SD, Lopez H, Tsui C, Chin LJ. The erector spinae plane block: a novel analgesic technique in thoracic neuropathic pain. *Reg Anesth Pain Med.* 2016;41(5):621-7. DOI: 10.1097/AAP.000000000000451.
- Vargas J, Vela C, Ricaurte L, Castillo O, Aparicio A. Bloqueo del plano del erector espinal como analgesia en fracturas costales múltiples unilaterales. *Rev Soc Esp Dolor.* 2019;26(3):199-202. DOI: 10.20986/resed.2019.3687/2018.
- Chin KJ, Malhas L, Perlas A. The Erector Spinae Plane Block Provides Visceral Abdominal Analgesia in Bariatric Surgery: A Report of 3 Cases. *Reg Anesth Pain Med.* 2017;42(3):372-6. DOI: 10.1097/AAP.000000000000581.
- Hernandez MA, Palazzi L, Lapalma J, Forero M, Chin KJ. Erector spinae plane block for surgery of the posterior thoracic wall in a pediatric patient. *Reg Anesth Pain Med.* 2018;43(2):217-9. DOI: 10.1097/AAP.000000000000716.
- Muñoz F, Cubillos J, Bonilla AJ, Chin KJ. Erector spinae plane block for postoperative analgesia in pediatric oncological thoracic surgery. *Can J Anaesth.* 2017;64(8):880-2. DOI: 10.1007/s12630-017-0894-0.
- La Cuadra-Fontaine, Concha M, Vuleton F, Arancibia H. Continuous Erector Spinae Plane block for thoracic surgery in a pediatric patient. *Pediatr Anesth.* 2018;28(1):74-5. DOI: 10.1111/pan.13277.
- Ueshima H, Otake H. Clinical experiences of erector spinae plane block for children. *J Clin Anesth.* 2018;44:41. DOI: 10.1016/j.jclinane.2017.10.021.
- Gaio-Lima C, Costa CC, Moreira JB, Lemos TS, Trindade HL. Bloqueo continuo en el plano del músculo erector del espinal para analgesia en cirugía torácica pediátrica: informe de un caso. *Rev Esp Anestesiología Reanim.* 2018;65(5):287-90. DOI: 10.1016/j.redar.2017.11.010.
- Kaplan I, Jiao Y, AuBuchon JD, Moore RP. Continuous erector spinae plane catheter for analgesia after infant thoracotomy: a case report. *A A Pract.* 2018;11(9):250-2. DOI: 10.1213/XAA.0000000000000799.
- Patel N, Glover C, Adler A. Erector spinae plane catheter for postoperative analgesia after thoracotomy in a pediatric patient: a case report. *A A Pract.* 2019;12(9):299-301. DOI: 10.1213/XAA.0000000000000914.
- Aksu C, Gürkan Y. Ultrasound guided erector spinae block for postoperative analgesia in pediatric nephrectomy surgeries. *J Clin Anesth.* 2018;45:35-6. DOI: 10.1016/j.jclinane.2017.12.021.
- Hernandez MA, Palazzi L, Lapalma J, Cravero J. Erector spinae plane block for inguinal hernia repair in preterm infants. *Paediatr Anaesth.* 2018;28(3):298-9. DOI: 10.1111/pan.13325.
- Thomas DT, Tulgar S. Ultrasound-guided erector spinae plane block in a child undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Cureus.* 2018;10(2):2241. DOI: 10.7759/cureus.2241.
- Elkoundi A, Bentalha A, El Kettani S, Mosadik A, Koraichi AE. Erector spinae plane block for pediatric hip surgery - a case report-. *Korean J Anesthesiol.* 2019;72(1):68-71. DOI: 10.4097/kja.d.18.00149.
- Aksu C, Gürkan Y. Sacral Erector Spinae Plane Block with longitudinal midline approach: Could it be the new era for pediatric postoperative analgesia? *J Clin Anesth.* 2020;59:38-9. DOI: 10.1016/j.jclinane.2019.06.007.
- Reinoso-Barbero F, Lahoz Ramón AI, Durán Fuente MP, Campo García G, Castro Parga LE. Escala LLANTO: instrumento español de medición del dolor agudo en la edad preescolar. *An Pediatr.* 2011;74(1):10-4. DOI: 10.1016/j.anpedi.2010.08.005.
- Semmelmann A, Kaltofen H, Loop T. Anesthesia of thoracic surgery in children. *Pediatr Anesth.* 2018;28(4):326-31. DOI: 10.1111/pan.13350.
- Polaner DM, Taenzer AH, Walker BJ, Bosenberg A, Krane EJ, Suresh S, et al. Pediatric Regional Anesthesia Network (PRAN): a multi-institutional study of the use and incidence of complications of pediatric regional anesthesia. *Anesth Analg.* 2012;115(6):1353-64. DOI: 10.1213/ANE.0b013e31825d9f4b.
- Suresh S, De Olivera G. Local anaesthetic dosage of peripheral nerve blocks in children: analysis of 40 121 blocks from the Pediatric Regional Anesthesia Network database. *Br J Anaesth.* 2018;120(2):317-22. DOI: 10.1016/j.bja.2017.10.019.
- Farag E y Mounir L. *Brown atlas of regional anesthesia.* 6ta ed. Philadelphia: Elsevier; 2021. [Citado: 2020 setiembre 20]. Disponible en <https://books.google.com.pe/books?hl=es&lr=&id=MDjrDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=Brown%27s+Atlas+of+Regional+Anesthesia&ots=mPR390kgGw&sig=qOfcTx9Xqokdih4xhYOwzA3gUfk#v=onepage&q=Brown's%20Atlas%20of%20Regional%20Anesthesia&f=false>



Parsonage-Turner posterior a vacunación antirrábica por mordedura de murciélago: comunicación de un caso

Parsonage-turner after rabies vaccination due to bat bite: case report

L. Arce Gálvez, J. F. Cantor González y L. M. Rodríguez Vélez

Departamento de Medicina Física y Rehabilitación. Universidad del Valle. Cali, Colombia

RESUMEN

Introducción: Paciente adulto masculino que consulta por mordedura de murciélago. Se realiza aplicación de vacuna antirrábica y toxoide tetánico, tras lo cual presenta alteraciones motoras, sensitivas y dolor de difícil manejo en el miembro superior derecho. Siendo un reto diagnóstico de manera inicial, posterior a estudios electrofisiológicos se consideró un síndrome de Parsonage-Turner. Este caso es relevante por la asociación de vacuna antirrábica no descrita en antecedentes de inmunización en revisiones previas.

Caso clínico: Se le realizaron varias pruebas diagnósticas e imágenes como ecografías, resonancia magnética y estudios electrofisiológicos los cuales confirmaron el diagnóstico de neuritis braquial (síndrome de Parsonage-Turner). El paciente recibió intervenciones quirúrgicas con fasciotomías y neurólisis, además de múltiples manejos farmacológicos para dolor, incluyendo opioides fuertes, neuromoduladores, antidepresivos y medicamentos por bomba intratecal, con disminución solo del 50 % de los síntomas de dolor y afectación a su calidad de vida.

Conclusión: El caso nos muestra cómo el síndrome de Parsonage-Turner, una enfermedad neurológica con etiología desconocida, se puede cronificar en un síndrome doloroso al no tener un diagnóstico temprano o someter al paciente procedimientos no indicados. Este síndrome debe considerarse en la atención de urgencias y consulta externa por sus consecuencias a largo

ABSTRACT

Introduction: Adult male patient who suffers a bat bite, after which rabies vaccine and tetanus toxoid are administered; later, he presents on the right upper limb severe motor, sensory and pain disorders. Initially a diagnostic challenge, after electrophysiological studies, Parsonage-Turner syndrome was considered. This case is relevant since the association between rabies vaccine and this syndrome has not been described.

Clinical case: Several diagnostic tests and images were performed, including ultrasound, magnetic resonance and electrophysiological studies, which confirmed the diagnosis of brachial neuritis (Parsonage-Turner syndrome). Even though the patient received surgical interventions with fasciotomies and neurolysis as well as multiple pharmacological pain management with strong opioids, neuromodulators, antidepressants and intrathecal pump medications, there was a 50 % decrease in pain symptoms and an impairment of their quality of life.

Conclusion: The case shows a Parsonage-Turner syndrome, a neurological disease with unknown etiology, with difficult diagnosis which can lead to chronic pain syndrome or unnecessary surgical procedures. This syndrome should be considered in emergency care and outpatient care due to its long-term consequences and the difficult management of chronic symptoms. There is a causal relationship reported in the literature with tetanus toxoid, but it was applied prior to symptoms;

Recibido: 01-07-2020
Aceptado: 03-03-2021

plazo y el difícil manejo de los síntomas crónicos. Hay una relación causal reportada en la literatura con el toxoide tetánico, pero este se aplicó previo a los síntomas; no hay referencias de inicio de síntomas posterior a la vacuna antirrábica, lo cual puede generar a futuro, una relación causal si se encontraran nuevos casos.

Palabras clave: Parsonage-Turner, plexopatía braquial, vacunación, dolor, murciélago, vacuna antirrábica.

there are no reports of onset of symptoms after the rabies vaccine, which may generate a causal relationship in the future if new cases are found.

Key words: Parsonage-Turner, brachial plexopathy, vaccination, pain, bat, rabies vaccine.

¿QUÉ SABEMOS ACERCA DE ESTE PROBLEMA?

- Se ha descrito el síndrome de Parsonage-Turner en inmunización, patologías virales, traumáticas, con una proporción discretamente mayor en hombres.
- La evolución depende del compromiso del plexo braquial y la evolución del dolor en intensidad y tiempo.
- La patología es autolimitada en muchos casos, en los pacientes con complicaciones crónicas tiene grandes implicaciones funcionales y en calidad de vida.

¿QUÉ APORTA ESTE ESTUDIO DE NUEVO?

- La inmunización inicial con toxoide tetánico y la aplicación de vacuna antirrábica previo a los síntomas del síndrome de Parsonage-Turner, además de la descripción de complicaciones a largo plazo con limitada recuperación secundario a compromiso nervioso difuso e identificación clínica tardía.

INTRODUCCIÓN

Este caso nos presenta un paciente procedente del suroccidente colombiano, que recibe cuatro dosis de vacuna antirrábica y toxoide tetánico por la mordedura de un murciélago, desarrollando posterior a la aplicación de la última dosis vacuna antirrábica alteraciones motoras, sensitivas y un cuadro de dolor de difícil manejo, cumpliendo características de síndrome de Parsonage-Turner (SPT) (1) (Tabla I). En este síndrome, hasta el 15 % de los casos se presentan posterior a la inmunización para tétanos y tifo (2), siendo recurrente en el 26 % de los pacientes en seguimientos de 6 años (3). El paciente recibió valoraciones multidisciplinarias en urgencias, hospitalización y consulta externa, por médicos especialistas en ortopedia, fisiatría, neurología, infectología, toxicología, medicina del dolor y manejos intervencionistas por síntomas iniciales y control de dolor con solo mejoría parcial de los mismos.

El paciente cursó clínicamente con signos y síntomas de mal pronóstico para este síndrome: una intensidad alta y duración prolongada del dolor, una afectación difusa del plexo braquial y nervios inferiores (4). Pre-

TABLA I
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL SÍNDROME DE PARSONAGE-TURNER

	<i>Características del Síndrome de Parsonage-Turner</i>
<i>Etiología</i>	- Desconocida - Incidencia 1,6/100.000 hab EE.UU (1) - Predominio masculino 11,5:1
<i>Clínica</i>	- Dolor localizado en hombro y región proximal miembro superior - Debilidad y atrofia muscular - Síntomas sensitivos 48-72 % de pacientes (1) - Hipoestesis y parestesias - Síntomas autonómicos
<i>Evolución</i>	- Recuperación entre 1-22 meses, 17 % con parálisis moderada o severa a los 3 años, 1/3 de los pacientes con dolor crónico a alteración funcional (1)
<i>Electromiografía y neuroconducción (electrofisiología)</i>	- Neuroconducción con amplitud reducida, latencia distal prolongada o bloqueo de conducción. Electromiografía denervación con fibrilaciones, ondas positivas, disminución en reclutamiento, potenciales de unidad motora polifásicos en reinervación (1)

sentó cambios autonómicos e inflamatorios locales que llevaron a pensar de manera inicial en complicación infecciosa, que llevaron a realización de procedimientos quirúrgicos y sospecha de un síndrome doloroso regional complejo. Estos síntomas pueden presentarse en el SPT de manera infrecuente (3,5).

CASO CLÍNICO

Información del paciente

Hombre de 29 años, natural y procedente de la ciudad de Santiago de Cali, Colombia, que inicia con dolor intenso de características neuropáticas en región proximal del brazo derecho (lugar de vacunación), asociado a hipoestesias, ardor, prurito y calor local, pérdida progresiva de la fuerza, cambios tróficos de la piel, caída de vello y edema; además, dolor en músculos maseteros y de la musculatura facial derecha. Fuera del evento desencadenante el paciente presentaba alergia a tramadol y dipirona, sin otros antecedentes familiares, quirúrgicos, psicológicos o patológicos de interés.

Hallazgos clínicos

Se encontró paciente con edema en toda la extremidad, de predominio en dorso de la mano y en región supratroclear derecha, con herida en piel por mordedura a nivel de brazo izquierdo sin signos de sobreinfección. Desde el punto de vista neurológico, se encontró debilidad de predominio proximal en la extremidad, reflejos osteotendinosos normales e hipoestesias en el cuarto y quinto dedo. Adicionalmente se observó limitación de la extensión de los dedos, con cambios de la coloración de la piel.

Podemos encontrar la línea de tiempo en la Figura 1.

Evaluación diagnóstica

Se puede observar en la línea del tiempo de los procedimientos diagnósticos realizados al paciente en miembro superior derecho (Figura 1) que incluyen: ecografía-doppler arterial y venosa sin compromiso vascular; resonancia magnética de toda la extremidad superior derecha con cambios a nivel de la grasa celular subcutánea con edema y trazos de fibrosis en zonas

2018	2019	2020
<ul style="list-style-type: none"> - Mordedura de murciélago - Aplicación de vacuna antirrábica días 0,3,7,14. Toxoide tetánico y ATB profiláctico oral - Inicio de los síntomas - Doppler arterial normal, doppler venoso sin TVP, cambios inflamatorios grasa del tejido celular subcutáneo - Ecografía de tejidos blandos: edema distal en codo, sin lesiones vasculares, sin colecciones - Toxicología: reacción postvacunal, con plexitis braquial ipsilateral, reacción adversa tipo B - Infectología: colección 18 cc, drenaje quirúrgico, cefepime + daptomicina. Posterior cultivo negativo - Ortopedia: síndrome compartimental, exploración quirúrgica sin colecciones - Neurología: posible plexitis inflamatoria Parsonage-Turner 10 % de casos puede ser postvacunal - Clínica de dolor: dolor neuropático, inicia pregabalina 300 mg/día - MinSalud y secretaría departamental: verificación de condiciones básicas y garantía de calidad de vacunas - Clínica del dolor: bloqueo simpático t2-t3 derecho 	<ul style="list-style-type: none"> - RM brazo derecho: alteración de grasa celular subcutánea, edema y fibrosis - Gangliolisis de V par por radiofrecuencia. Metadona, imipramina y oxicodona por medicina del dolor - Descartada patología reumatológica - Patología de muestras de brazo con reporte de proceso inflamatorio agudo - RM de codo derecho signos de miositis edema de tejidos blandos - RM de antebrazo y muñeca edema de tejidos blandos, sin colecciones o abscesos - Dx síndrome doloroso regional complejo, equimosis y edema - EMG + NC: lesión axonal y desmielinizante incompleta de plexo braquial de localización difusa con signos de reinervación - Dx plexitis braquial, síndrome de Parsonage-Turner - Dx síndrome doloroso regional complejo tipo 2, neuroestimulación percutánea de cordones posteriores - Inicio de duloxetine por psiquiatría, ideación suicida no estructurada inicio de escitalopram - Ajuste de medicación a metadona, pregabalina, clonazepam, imipramina 	<ul style="list-style-type: none"> - Falla terapéutica de neuroestimulación, propuesta de bomba intratecal - Implante intratecal con respuesta bizarra, inicio de alprazolam y fluoxetina - Retiro implante y bomba de morfina por emesis, náuseas y aumento de dolor - Inicio de dimenhidrinato por mareo - Dx de vértigo periférico - Audiometría; hipoacusia neurosensorial leve bilateral, 100 % discriminación de lenguaje - Inicio de amitriptilina en la noche

Fig. 1. Línea del tiempo.

del paquete vasculonervioso compatibles con proceso inflamatorio. El estudio electrofisiológico reporta lesión axonal y desmielinizante incompleta de plexo braquial de localización difusa con signos de reinervación, toxicología considera que el paciente puede estar cursando con una plexitis braquial como reacción adversa tipo B postvacunal; posteriormente rehabilitación y neurología coinciden en que el paciente presenta un posible SPT, que puede aparecer como reacción postvacunal hasta en el 15 % (2), teniendo en cuenta para el diagnóstico el desarrollo clínico, el tiempo de la vacunación e inicio de síntomas, la localización del dolor, cambios inflamatorios, compromiso funcional y las características del estudio electrofisiológico realizado por el especialista en rehabilitación.

Intervención terapéutica y seguimiento

Inicialmente, dado el cuadro postvacunal del paciente, se verificó por las autoridades competentes las adecuadas condiciones básicas, la calidad y el procedimiento de aplicación de las vacunas. Dados los cambios inflamatorios presentados de manera inicial, fue sometido a fasciotomías y liberaciones de nervio cubital y mediano, e inicio de AINE tipo naproxeno 250 mg cada 8 horas, sin mejoría de síntomas. Posteriormente se modificó el tratamiento analgésico por psiquiatría y medicina del dolor a escitalopram 10 mg día, fluoxetina 20 mg cada 12 horas, alprazolam 0,25 mg cada 12 horas, trazodona 100 mg noche, clonazepam 5 gotas cada 12 horas y amitriptilina 50 mg/día. Adicionalmente, rehabilitación añadió pregabalina 150 mg cada 6 horas y medicina del dolor opioides de tipo oxicodona 60 mg/día, metadona 10 mg cada 8 horas, y capsaicina tópica cada 12 horas. A pesar del uso de dosis máximas, se han ido suspendiendo de manera paulatina al no encontrar una mejoría clínica. Se realizó un intento de control de dolor con neuroestimulador en cordones posteriores por vía percutánea, el cual presenta falla terapéutica con posterior instalación de una bomba intratecal de morfina sin respuesta terapéutica al dolor y efectos indeseados por el paciente. No se consideró administrar otra opción por negativa del paciente ante los síntomas y la no disponibilidad de ziconotide, con lo que fracasaron las opciones intervencionistas. En el momento es manejado con metadona, amitriptilina, pregabalina, fluoxetina y alprazolam, con referencia de control del 40-50 % de los síntomas dolorosos, agudización periódica, adicional dimenhidrinato por otorrinolaringología por cuadro de vértigo posterior a bomba intratecal.

DISCUSIÓN

Este caso clínico cumple con los lineamientos de aplicación de vacuna de exposición rábica del Ministerio de Salud de Colombia, sin aplicación de suero y con verificación de condiciones técnicas (6). Se realizó resonancia magnética y electromiografía-neuroconducción como parte del protocolo diagnóstico elegido por personal médico y la toma de ecografía-doppler para descartar compromiso vascular. La intervención multi-

disciplinaria y el plan terapéutico de rehabilitación están acordes a las guías de manejo.

No se encontró un hallazgo objetivo documentado de la presencia de compromiso infeccioso, con cultivos negativos e imágenes inespecíficas; sin embargo, el paciente recibió manejo antibiótico de amplio espectro e intervenciones quirúrgicas para lavado y desbridamiento. Estos hallazgos inflamatorios pueden estar acorde a la evolución normal de la enfermedad (3,5). En el manejo del dolor neuropático se utilizaron todas las líneas de manejo descritas (7), pero se pudo usar lido-caína y gabapentina antes del inicio de opioides fuertes.

El SPT es un trastorno raro que puede presentarse en todos los grupos etarios, siendo más frecuente en la tercera y séptima década (8); con antecedentes relacionados infecciosos, inmunológicos y traumáticos, afectando a cualquier nervio periférico con mayor frecuencia la parte superior del plexo braquial y peor pronóstico en la afectación de la parte inferior (4,9), sugiriendo además que la fisiopatología implica la predisposición genética, la vulnerabilidad mecánica y el desencadenante inmunológico (1,4). Los estudios de imágenes y electrofisiológicos del paciente se acercan a los reportados en revisiones previas (10). En la mayoría de los casos una recuperación en la debilidad y dolor se da en el primer mes posterior al inicio de los síntomas teniendo al 75 % (8) de los casos, con recuperación completa a los dos años y al 90 % a los 3 años, pero pudiendo presentar una recurrencia mayor al 20 % de los pacientes en los siguientes 6 años (3); en este caso con una complicación de dolor exacerbada por los múltiples procedimientos quirúrgicos además de la pérdida funcional y discapacidad, la vacunación con toxoide tetánico y vacuna antirrábica está presente en este caso, siendo la vacunación de toxoide tetánico un antecedente ya descrito en diferentes reportes (3), pero con la novedad de inicio de síntomas posterior a la aplicación de la última dosis de vacuna antirrábica, siendo un factor adicional en este paciente.

Se considera en futuros casos incluir el SPT como diagnóstico diferencial en los pacientes con clínica de debilidad y dolor posterior a vacunación, intervenciones y demás factores asociados como infecciones virales, ejercicio de alta intensidad, puerperio, perioperatorio y enfermedades del tejido conectivo como antecedente, reconocer los síntomas locales que pueden estar presentes que no median patología infecciosa, además del correcto diagnóstico con el uso de imágenes, electromiografía y neuroconducción de la extremidad afectada; el inicio temprano de medicación y plan de rehabilitación como pilar de la recuperación del paciente con la ganancia y mantenimiento de rangos de movilidad articular la prevención de contracturas, el fortalecimiento muscular además del adecuado manejo del dolor con la posibilidad de inicio de esteroides de manera temprana pueden dar un pronóstico más favorable de recuperación, teniendo en cuenta que no hay un tratamiento específico descrito para SPT.

CONCLUSIÓN

El SPT puede estar asociado a múltiples antecedentes inmunológicos, incluida la vacuna antirrábica, la

cual se debe considerar y describir con claridad en los antecedentes de cualquier paciente con SPT. Es vital el diagnóstico adecuado en fases iniciales para evitar las intervenciones y complicaciones a largo plazo, además de una intervención en dolor y rehabilitación dirigida por la evidencia de manejo actual y un objetivo funcional claro.

AGRADECIMIENTOS

Al del departamento de Medicina Física y Rehabilitación de la Universidad del Valle y a la Dra. María Paz Grisales Gafaro.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

FINANCIAMIENTO

Los autores no recibieron financiamiento para llevar a cabo este estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Smith CC, Bevelacqua AC. Challenging pain syndromes: Parsonage-Turner syndrome. *Phys Med Rehabil Clin*. 2014;25(2):265-77. DOI: 10.1016/j.pmr.2014.01.001.
2. Parsonage MJ, Turner JW. Neuralgic amyotrophy: shoulder girdle syndrome. *Lancet*. 1948;1(6513):973-8. DOI: 10.1016/S0140-6736(48)90611-4
3. Van Alfen N, Van Engelen BG. The clinical spectrum of neuralgic amyotrophy in 246 cases. *Brain*. 2006; 29(2):438-50. DOI: 10.1093/brain/awh722.
4. Procopio FB, Montero SAR. Síndrome de Parsonage-Turner. Revisión bibliográfica. *Semin Fund Esp Reumatol*. 2010;11(4):144-51. DOI: 10.1016/j.semreu.2010.05.002.
5. Stutz CM. Neuralgic amyotrophy: Parsonage-Turner Syndrome. *Journal of Hand Surgery*. 2010;35(12):2104-6. DOI: 10.1016/j.jhsa.2010.09.010.
6. Instituto Nacional de Salud Grupo de vigilancia y control de enfermedades transmisibles, 13 de agosto de 2010. Protocolo de vigilancia de rabia [Internet]. Dr. Víctor Hugo Álvarez Subdirector de Vigilancia y Control en Salud Pública. [Citado 2020, Jun 16] Disponible en: www.minsalud.gov.co/Documentos%20y%20Publicaciones/Protocolo%20Rabia.pdf
7. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain*. 2005;118(3):289-305. DOI: 10.1016/j.pain.2005.08.013.
8. Tsairis P, Dyck PJ, Mulder DW. Natural history of brachial plexus neuropathy: report on 99 patients. *Arch Neurol*. 1972;27(2):109-17. DOI: 10.1001/archneur.1972.00490140013004.
9. Tjoumakaris FP, Anakwenze OA, Kancherla V, Pulos N. Neuralgic amyotrophy (Parsonage-Turner syndrome). *J Am Acad Orthopaedic Surg*. 2012;20(7):443-9. DOI: 10.5435/JAAOS-20-07-443.
10. Feinberg JH, Radecki J. Parsonage-turner syndrome. *HSS J*. 2010;6(2):199-205. DOI: 10.1007/s11420-010-9176-x.