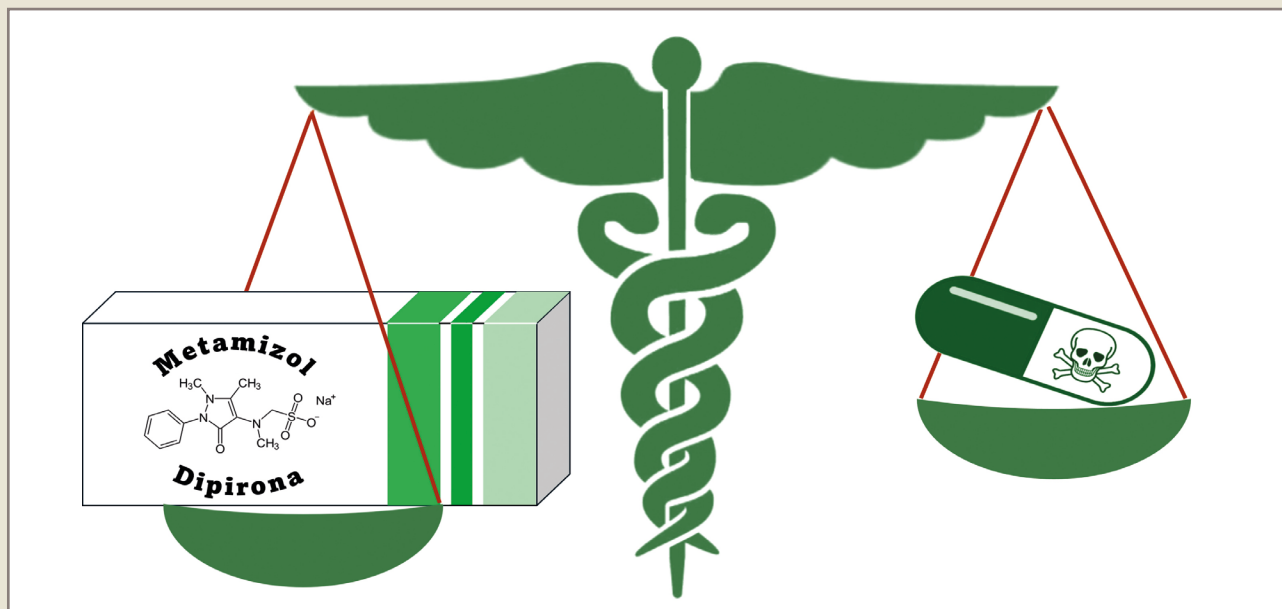




RESED Revista de la Sociedad Española del Dolor



EDITORIALES

Presentación y bienvenida de los nuevos Editor Jefe y Editor Adjunto de la *Revista de la Sociedad Española del Dolor*

ORIGINALES

Problemas y reacciones adversas relacionados con dipirona en Colombia

Estimulación eléctrica continua para el tratamiento de la neuralgia del trigémino. Revisión sistemática

Necesidades asistenciales de la terapia de infusión intratecal en pacientes con dolor oncológico

REVISIÓN

Los exosomas son una nueva estrategia terapéutica para la mejoría del dolor lumbar. Revisión de la literatura

Características y efectividad del ejercicio terapéutico sobre la fatiga relacionada con cáncer: revisión sistemática

NOTAS CLÍNICAS

Fibromialgia, disfunción mitocondrial, estrés oxidativo e inflamación: ozono como tratamiento multidisciplinario. Caso clínico y revisión de la literatura

Dolor neuropático abdominopélvico secundario a compromiso de los nervios cutáneo anterior, iliohipogástrico e ilioinguinal: reporte de caso y revisión de la literatura

ARTÍCULO DE LA REVISTA EJP

Trayectorias del dolor y síntomas de dolor neuropático tras la cirugía de cáncer de pulmón: estudio de cohorte prospectivo



RESED

Revista de la Sociedad Española del Dolor

JUNTA DIRECTIVA DE LA SED

Presidenta:

Dra. María Madariaga

Presidente Pasado:

Dr. Víctor Mayoral Rojals

Vicepresidente:

Dr. Carlos Goicoechea

Secretario:

Dr. Hermann Ribera

Tesorero:

Dr. Juan Francisco Mulero

Vocales:

Dr. Mariano Fernández Baena

Dra. Minerva Navarro

Dr. Antonio Ojeda Niño

Dr. Martín L. Vargas

Dra. María Eugenia Centeno

Sr. Oscar Natoli

Dr. Xoán Miguéns

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

© 2024 REVISTA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DEL DOLOR.

© 2024 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:

Rafael Gálvez Mateos

Unidad del Dolor. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

Redactor Jefe / Editor Adjunto /

Managing Editor:

Jordi Pérez Martínez

Staff pain physician, McGill University Health Centre. Montreal, Canada

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

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

Epidemiología:

Inmaculada Failde Martínez

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

Clínica:

Luz Cánovas Martínez

Unidad del Dolor, Complejo Hospitalario Universitario de Orense, Orense

Imagen:

Alejandro Ortega Romero

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

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 30, N.º 4, 2023

SUMARIO

EDITORIALES	209	Presentación y bienvenida de los nuevos Editor Jefe y Editor Adjunto de la <i>Revista de la Sociedad Española del Dolor</i> <i>R. Gálvez y J. Pérez</i>
--------------------	-----	--

ORIGINALES	210	Problemas y reacciones adversas relacionados con dipirona en Colombia <i>M. Reyes-Rueda, C. H. Rodríguez Martínez, B. M. Molina Arteta y G. D. Pinilla-Monsalve</i>
	217	Estimulación eléctrica continua para el tratamiento de la neuralgia del trigémino. Revisión sistemática <i>J. C. Acevedo-González y J. A. Bello Romero</i>
	227	Necesidades asistenciales de la terapia de infusión intratecal en pacientes con dolor oncológico <i>D. Díaz Rodríguez, C. Sánchez Blanco, I. M. Fontán Atalaya, E. Peralta Espinosa, M. L. Berraquero Caraballo, C. Naranjo Pérez, V. Gándara Carrasco y B. Fernández Torres</i>

REVISIÓN	243	Los exosomas son una nueva estrategia terapéutica para la mejoría del dolor lumbar. Revisión de la literatura <i>J. A. Sierra-Peña y J. C. Acevedo-González</i>
	250	Características y efectividad del ejercicio terapéutico sobre la fatiga relacionada con cáncer: revisión sistemática <i>A. Bustamante de la cruz, C. Abella León, S. M. Zuñiga Bolivar, J. C. Dorado Gómez, M. D. Fernández González, K. D. Roa Bernal y J. V. Tulcán Baena</i>

NOTAS CLÍNICAS	258	Fibromialgia, disfunción mitocondrial, estrés oxidativo e inflamación: ozono como tratamiento multidisciplinario. Caso clínico y revisión de la literatura <i>M. E. Fernández-Cuadros, L. Martín-Martín, O. S. Pérez-Moro, J. Rodríguez-de-Cía y M. J. Albaladejo-Florín</i>
	265	Dolor neuropático abdominopélico secundario a compromiso de los nervios cutáneo anterior, iliohipogástrico e ilioinguinal: reporte de caso y revisión de la literatura <i>L. J. Bedoya-Muñoz, M. A. Orjuela-Zuluaga y I. M. González Zambrano</i>

ARTÍCULO DE LA REVISTA EJP	270	Trayectorias del dolor y síntomas de dolor neuropático tras la cirugía de cáncer de pulmón: estudio de cohorte prospectivo <i>A. V. Danielse, J. J. Andreasen, B. Dinesen, J. Hansen, K. K. Petersen, K. S. Duch, J. Bisgaard, C. Simonsen y L. Arendt-Nielsen</i>
-----------------------------------	-----	---

**RESED****Revista de la Sociedad Española del Dolor**

VOLUME 30, N.º 4, 2023

CONTENTS

EDITORIALS	209	Introduction and welcome to the new Editor-in-Chief and Managing Editor of <i>Revista de la Sociedad Española del Dolor</i> <i>R. Gálvez and J. Pérez</i>
-------------------	-----	--

ORIGINALS	210	Problems and adverse reactions related to dipyrrone in Colombia <i>M. Reyes-Rueda, C. H. Rodríguez Martínez, B. M. Molina Arteta and G. D. Pinilla-Monsalve</i>
	217	Continuous electrical stimulation for the treatment of trigeminal neuralgia. A systematic review <i>J. C. Acevedo-González and J. A. Bello Romero</i>
	227	Care needs of intrathecal infusion therapy in patients with cancer pain <i>D. Díaz Rodríguez, C. Sánchez Blanco, I. M. Fontán Atalaya, E. Peralta Espinosa, M. L. Berraquero Caraballo, C. Naranjo Pérez, V. Gándara Carrasco, and B. Fernández Torres</i>

REVIEW	243	Exosomes as a potential therapeutic strategy for low back pain: literature review <i>J. A. Sierra-Peña and J. C. Acevedo-González</i>
	250	Characteristics and effectiveness of therapeutic exercise on cancer-related fatigue: a systematic review <i>A. Bustamante de la cruz, C. Abella León, S. M. Zuñiga Bolivar, J. C. Dorado Gómez, M. D. Fernández González, K. D. Roa Bernal and J. V. Tulcán Baena</i>

CLINICAL NOTES	258	Fibromyalgia, mitochondrial dysfunction, oxidative stress and inflammation: ozone as a multitarget treatment. Case report and review of literature <i>M. E. Fernández-Cuadros, L. Martín-Martín, O. S. Pérez-Moro, J. Rodríguez-de-Cía and M. J. Albaladejo-Florín</i>
	265	Abdominopelvic neuropathic pain secondary to involvement of the anterior cutaneous, iliohypogastric, and ilioinguinal nerves: case report and review of the literature <i>L. J. Bedoya-Muñoz, M. A. Orjuela-Zuluaga and I. M. González Zambrano</i>

EJP ARTICLE	270	Pain trajectories and neuropathic pain symptoms following lung cancer surgery: a prospective cohort study <i>A. V. Danielse, J. J. Andreasen, B. Dinesen, J. Hansen, K. K. Petersen, K. S. Duch, J. Bisgaard, C. Simonsen and L. Arendt-Nielsen</i>
--------------------	-----	--



RESED

Revista de la Sociedad Española del Dolor

EDITORIAL

<http://dx.doi.org/10.20986/resed.2024.4170/2024>

Queridos socios de la SED y lectores interesados en la *RESED*:

Con motivo de la salida de este número de la *RESED*, aprovechamos para presentarnos como nuevo Editor Jefe de la *RESED* el Dr. Rafael Gálvez, y como Editor Adjunto, el Dr. Jordi Pérez. Estrenamos ciclo, cargados de ilusión y proyectos sobre esta revista, espejo de la Sociedad Española del Dolor y con cerca de 30 años de antigüedad.

No queremos dejar de agradecer el trabajo de todos los que nos antecedieron trabajando con la revista, y sobre todo al Dr. Javier Vidal (q.e.p.d.), último Editor Jefe, que mantuvo su trabajo hasta último momento, y posteriormente a la Dra. Concha Pérez como Editora Adjunta, que tuvo como trabajo añadido esta tarea. Nuestro agradecimiento igualmente al trabajo realizado por el anterior Comité Editorial y los evaluadores y revisores de los artículos enviados a la *RESED* con anterioridad.

El Dr. Jordi Pérez y yo mismo estamos elaborando el nuevo Comité Editorial de la *RESED*, órgano de expresión de la Sociedad Española del Dolor, con formato online, y donde trataremos de adaptar la revista a los tiempos actuales, proponiéndola para que siga siendo revista referente de dolor en la comunidad científica de habla hispana.

Un nuevo plan estratégico de la *RESED* se hará visible en las próximas ediciones, donde tendrán cabida diferentes aportaciones, que den mayor visibilidad, accesibilidad y sean simultaneadas con la calidad.

Esto exige un compromiso y esfuerzo de todos los integrantes de la SED, donde los principales aportadores de trabajos deben ser los propios socios, así como los coordinadores de los grupos de trabajo y la propia Junta Directiva. Remando entre todos, y con trabajos de calidad, podrá situarse en cotas de excelencia hasta lograr indexarla en las diferentes bases de datos nacionales e internacionales (Pubmed, JCI, etc.), al margen de las ya existentes (Scopus, Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud (IBECS), Índice Español de Ciencia Y Tecnología (ICyT), Índice Médico Español (IME), Latindex, Free Medical Journals y Scientific Electronic Library Online (SciELO). Para ello, calidad y rigurosidad en las revisiones por pares y en la aceptación de trabajos irán de la mano, de forma que el nivel de la *RESED* sea el mayor posible.

La *RESED* seguirá estando en íntima relación con sociedades científicas internacionales, como EFIC e IASP, así como con sociedades latinoamericanas, con las que tantos lazos nos ha unido y deben ser conservados y potenciados.

Contamos con Inspira y sus profesionales en la tarea de la edición, maquetación y presentación de la revista, de alta calidad, y con las mejores tecnologías disponibles en este campo.

Una vez más, queremos recordaros que el camino de la *RESED* se hará entre todos, como ha sido siempre, y su éxito será fruto de los socios, lectores y profesionales de todos los ámbitos interesados en actualizar sus conocimientos y darle visibilidad a sus trabajos.

Dr. Rafael Gálvez
Editor Jefe RESED

Dr. Jordi Pérez
Editor Adjunto RESED



Problemas y reacciones adversas relacionados con dipirona en Colombia

Problems and adverse reactions related to dipyrrone in Colombia

M. Reyes-Rueda¹, C. H. Rodríguez Martínez¹, B. M. Molina Arteta² y G. D. Pinilla-Monsalve³

¹Unidad Funcional Asistencial de Soporte Oncológico. Centro de Tratamiento e Investigación sobre el Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo. Bogotá, Colombia. ²Servicio de Dolor y Cuidados Paliativos. Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, Colombia. ³Facultad de Estudios Tecnológicos. Universidad Autónoma de Bucaramanga. Bucaramanga, Santander, Colombia

RESUMEN

Introducción: El dolor agudo es altamente prevalente en el ámbito hospitalario y en el servicio de urgencias. La dipirona (metamizol) es un medicamento ampliamente utilizado para el tratamiento de síndromes dolorosos agudos, como el dolor postoperatorio. Principalmente, esta investigación busca caracterizar los problemas (PRM) y las reacciones adversas medicamentosas (RAM) más frecuentemente asociadas con la dipirona.

Materiales y métodos: Este es un estudio de los registros de farmacovigilancia incluidos en la base de datos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) de Colombia. Se describieron los PRM y se calculó su incidencia. Además, se determinaron las características relacionadas con RAM no recuperables.

Resultados: Se registraron 1833 prescripciones de dipirona que correspondían a 4021 problemas relacionados con los medicamentos (3868 RAM, 96,19 %). La incidencia de PRM por dipirona fue de 101 por cada 100.000 pacientes únicos prescritos. El 54,55 % de los pacientes fueron mujeres y la mediana de edad fue de 28 años (IQR 10-46). Las RAM más frecuentes fueron erupción cutánea (905; 24,78 %), prurito (561; 15,36 %) y urticaria (365; 9,99 %). 38 RAM comprometieron el sistema hematológico (0,98 %). Las RAM hematológicas en mujeres tuvieron una mayor probabilidad de no recuperación (OR 14,52 IQR 5,25-40,20; $p = 0,000$).

ABSTRACT

Introduction: Acute pain is highly prevalent in The Hospital Settings and in the emergency department. Dipyrrone (metamizole) is a widely used medication for acute pain syndromes, such as postoperative pain. This study aims to characterize the adverse drug reactions (ADRs) most frequently associated with dipyrrone.

Materials and methods: This is a study based on records in the Colombian database of the National Institute for Food and Drug Surveillance (INVIMA). Incidences were calculated and characteristics related to non-recoverable ADRs were determined.

Results: A total of 1833 prescriptions of dipyrrone were recorded, corresponding to 4021 medication-related problems (3868 ADRs, 96.19 %). The incidence of MRP due to dipyrrone was 101 per 100,000 unique prescribed patients. Women accounted for 54.55% of the patients, and the median age was 28 years (IQR 10-46). The most frequent ADRs were skin rash (905; 24.78 %), pruritus (561; 15.36 %), and urticaria (365; 9.99 %). Thirty-eight ADRs affected the hematologic system (0.98 %). Hematologic ADRs in women had a higher probability of non-recovery (OR 14.52 IQR 5.25-40.20; $p = 0.000$).

Conclusions: In Colombia, the most common ADRs associated with dipyrrone affect the skin and its appendages. Unlike the incidence in patients of other ethnicities, hematologic ADRs are rare but are associated with a lower probability of recovery.

Conclusiones: En Colombia, las RAM asociadas con dipirona más comunes comprometen la piel y anexos. A diferencia de la incidencia en pacientes de otras etnias, las RAM hematológicas son poco frecuentes, aunque sí se asocian con una menor probabilidad de recuperación.

Palabras clave: Dolor, dipirona, metamizol, reacción

Key words: Pain, dipyrone, methimazole, adverse reaction.

INTRODUCCIÓN

El dolor es definido por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) como “una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con daño tisular real o potencial, o descrita en términos de dicho daño” [1]. Por su parte, el dolor agudo presenta un inicio súbito, tiene una duración limitada y es provocado por una lesión o enfermedad específica y además es prevalente hasta en el 70 % de los pacientes prehospitalarios y en el 60-90 % de aquellos que ingresan al servicio de urgencias [2]. En Colombia, el Estudio Nacional de Dolor, realizado por la Asociación Colombiana para el Estudio del Dolor mostró una prevalencia en los últimos 6 meses del 76 %, con una prevalencia en pacientes hospitalizados del 67,5 % [3].

La dipirona (metamizol) es un medicamento derivado de la pirazolona que tiene propiedades analgésicas, antipiréticas y antiespasmódicas [4]. Tiene amplias indicaciones clínicas para el manejo del dolor y se ha comprobado su eficacia en pacientes con cefalea tipo tensión y migraña [5], así como en pacientes con dolor agudo postoperatorio [6]. Su uso se ha descrito también en escenarios como el del dolor oncológico para el que puede ser una alternativa a otros analgésicos no opioides [7]. A pesar de su amplia utilidad, múltiples estudios ponen en duda la seguridad de este medicamento, que es de venta con fórmula facultativa en algunos países como Colombia, y está prohibido en otros como en Estados Unidos. Entre las reacciones adversas medicamentosas (RAM) de mayor gravedad asociadas con la dipirona se encuentran efectos hematológicos (como la agranulocitosis), riesgo de alergias y choque anafiláctico, lesiones renales a largo plazo y erupciones cutáneas [8].

Con relación al reporte de RAM, Colombia cuenta con un marco normativo que determina el Programa Nacional de Farmacovigilancia bajo la coordinación del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). El programa está basado en una red articulada de los prestadores de servicios de salud, los cuales deben realizar notificación inmediata (dentro de las primeras 72 horas) o periódica (dentro de los primeros cinco días del mes) de los eventos y problemas relacionados con los medicamentos (PRM) de acuerdo con su seriedad [9]. Dicha notificación es electrónica a través de plataformas que para ello ha dispuesto la entidad reguladora [10].

El propósito del presente trabajo es describir los PRM (problemas relacionados con medicamentos) y RAM asociados con la dipirona en Colombia con base en la base de datos publicada por el INVIMA. De igual manera, se estima su incidencia y se elabora un modelo multivariado para RAM irreversibles.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio y procedimientos generales

Se realizó una investigación observacional, analítica, de tipo cohorte retrospectiva, utilizando los reportes de farmacovigilancia presentados ante el INVIMA entre enero de 2018 y febrero de 2019. Posteriormente, estos reportes fueron consolidados por el ente regulador en una base de datos habilitada para libre consulta durante el primer semestre del último año en mención. La información fue ingresada de manera manual por los prestadores de servicios de salud y registrada en veintiún variables distintas de interés.

Para este estudio, se seleccionaron los PRM atribuidos a fármacos con la denominación ATC del subgrupo NO2BB dentro del índice de la Organización Mundial de la Salud, que corresponde a analgésicos y antipiréticos tipo pirazolonas, entre las cuales se encuentra la dipirona [11]. Dado que resulta posible prescribir a un mismo paciente más de un medicamento y que un mismo medicamento puede producir uno o más PRM, se eliminaron los duplicados. Para ello se consideraron ocho variables, obteniendo los registros de medicamentos únicos y, sobre esta depuración, se identificaron los pacientes únicos prescritos.

La dosis equianalgésica (DEQ) referida en miligramos equivalentes de dipirona se obtuvieron teniendo en cuenta los factores de conversión de las unidades de masa. La definición de reacciones adversas serias indicada por el ente regulador implica todas aquellas que cambien el curso de la hospitalización, produzcan malformación neonatal, generen otra condición médica importante o incapacidad y aumenten el riesgo de morir o sean letales. Con el fin de comparar la frecuencia de los PRM, se calculó su incidencia por 100.000 pacientes prescritos durante 2018. Se determinó como numerador el número de pacientes que presentaron un problema atribuible a dipirona y como denominador el número de pacientes únicos prescritos en el periodo, considerando

la frecuencia relativa de los regímenes de aseguramiento (subsidiado y contributivo). La información utilizada para dicho propósito fue extraída de la base de datos del Ministerio de Salud, MEDCOL-STAT [12].

Siguiendo la línea de investigación que viene desarrollando nuestro grupo, esta investigación se adhiere al mismo diseño y metodología de análisis, los cuales se describen a profundidad en otra publicación [13].

Análisis estadístico

La distribución de las variables cuantitativas se analizó con la prueba de Shapiro-Wilk para definir las medidas de tendencia central y dispersión a calcular; las variables cualitativas se informaron por medio de porcentajes. La incidencia de PRIM, total y por sexo, se calculó asumiendo una distribución de Poisson, como se ha discutido en publicaciones anteriores [14]. Por otro lado, las inferencias se computaron por medio del coeficiente ρ de Spearman, el estadístico U de Mann-Whitney y el test de χ^2 o la prueba exacta de Fisher.

Se elaboró un modelo logístico utilizando como variable dependiente la categoría compuesta por las opciones “no recuperado, no resuelto” y “fatal”, que se registraron como desenlace de RAM. Se consideraron de forma independiente los sistemas con $\geq 40\%$ de reacciones serias. El modelo final se depuró por medio del método de *stepwise backward* hasta obtener la significancia global e individual de cada variable. Se calculó el coeficiente de determinación (R^2) y el área bajo la curva. Finalmente, se realizó una validación interna con *bootstrapping* a mil replicaciones, evaluando las variables que mejor se asocian con el desenlace en términos de razones de oportunidad (OR), con el respecto intervalo de confianza (IC) al 95 %. Se consideraron significativos los valores de $p < 0,050$.

Las pruebas estadísticas se realizaron en el paquete Stata, versión 14 (StataCorp, Texas, Estados Unidos).

Aspectos éticos

Esta es una investigación sin riesgos, con base en datos anonimizados publicados por el ente regulador nacional.

RESULTADOS

Caracterización de los pacientes

La muestra correspondió a 273 pacientes (Figura 1) e incluyó 138 mujeres (54,55 %). La mediana de edad fue de 28 años (IQR 10-46) y fue mayor en las mujeres (32 años IQR 17-49 vs. 22 años IQR 7-45; $p = 0,022$). El 57,38 % pertenecía a las 10 ciudades más grandes del país.

Los diagnósticos sintomáticos más frecuentes fueron: dolor agudo (25; 9,88 %), dolor no especificado (22; 8,70 %) y fiebre no especificada (21; 8,30 %). Dentro de los síndromes dolorosos definidos topográficamente se incluyeron cefalea y migraña (13; 5,14 %), dolor abdominal localizado en parte superior y otros no especificados (10; 3,95 %), dolor en miembro (3; 1,19 %),

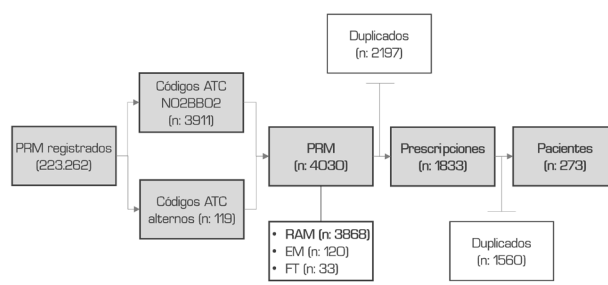


Fig. 1. Diagrama de flujo del estudio.

dolor pélvico y perineal (3; 1,19 %) y lumbago (3; 1,19 %). Por subcapítulo de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10), la mayor frecuencia se atribuyó a signos y síntomas no clasificados (107; 42,29 %), enfermedades de los sistemas osteomuscular y conectivo (20; 7,91 %), traumatismos (16; 6,32 %), enfermedades del sistema nervioso (14; 5,53 %) y aquellas del aparato respiratorio (12; 4,74 %). En 3 pacientes se anotó como diagnóstico el envenenamiento y efectos adversos de analgésicos o antipiréticos.

Perfil de prescripción de dipirona

En la muestra estudiada se registraron 1833 prescripciones de dipirona. Tras el análisis se encontraron 69 esquemas posológicos diferentes, considerando la dosis y vía de administración. Las prescripciones indicaron administración por vía intravenosa en 1287 registros (90,44 %), intramuscular en 81 (5,76 %) y oral en 54 (3,79 %), siendo las dosis 1 g (IQR 1-2), 1 g (IQR 1-1) y 0,5 g (IQR 0,4-1), respectivamente ($p < 0,001$) (Figuras 2 A y B). Las pruebas estadísticas demostraron diferencias en la dosis prescrita por sexo ($p < 0,001$) y una correlación débilmente positiva con la edad ($\rho = 0,153$, $p = 0,000$). La media de las dosis fue 1,54 vs. 1,39 g a favor de las mujeres, en quienes se encontraron 5 valores por encima de 4 g.

Problemas asociados con dipirona

Del total de problemas relacionados con el medicamento (n: 4021), se encontraron 3868 reacciones adversas al medicamento (96,19 %), 120 errores de medicación (EM) (2,98 %) y 33 fallos terapéuticos (0,82 %). Para el año 2018, se calculó una incidencia de problemas relacionados con dipirona de 101 por cada 100.000 pacientes únicos prescritos (113 y 93 por cada 100.000 en hombres y mujeres, respectivamente), de acuerdo con la base de datos analizada.

Dentro de los errores de medicación, la fuente se documentó en 48 registros (40 %). Los más frecuentes fueron los errores de prescripción (32; 26,67 %) y dispensación (10; 8,33 %). La seriedad se registró para 41 (34,16 %) EM, siendo prioritariamente errores potenciales o no errores (categoría A: 24; 58,54 %). Solo en 10 registros se catalogó la seriedad como categoría G (24,39%) que denota la “contribución o causa daño permanente al paciente”.

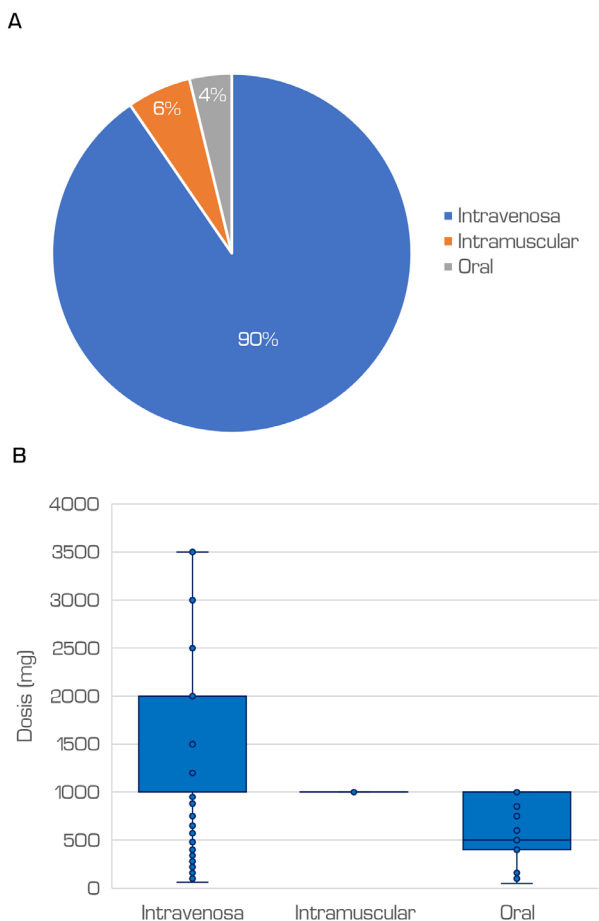


Fig. 2. Frecuencia relativa (A) y dosis (B) de dipirona según la vía de administración.

Se identificaron 118 diferentes RAM, siendo las más frecuentes: erupción cutánea (905; 24,78 %), prurito (561; 15,36 %), urticaria (365; 9,99 %), alergia (337; 9,23 %), y reacción en el sitio de aplicación tipo flebitis (200; 5,48 %). Con base en la distribución de RAM por sexo, los registros de erupción cutánea ($p = 0,023$), reacción en el sitio de aplicación tipo flebitis ($p = 0,007$), edema ($p = 0,020$) y alteración de función renal ($p = 0,004$) fueron más frecuentes en los hombres. De manera complementaria, disnea ($p = 0,048$), lipotimia-síncope ($p = 0,021$), broncoespasmo ($p = 0,016$), ansiedad ($p = 0,026$), y malestar general ($p = 0,009$) fueron más frecuentes en mujeres. No hubo diferencias significativas por sexo para trastornos de células hematopoyéticas ($p = 0,637$).

Fueron consideradas 1030 RAM como serias (27,82 %), incluyendo, entre otras, anafilaxia (65; 6,77 %), edema facial (35; 3,65 %), arritmia cardíaca (21; 2,19 %) e hipotensión (20; 2,08 %). Con respecto a estas reacciones, en los hombres ocuparon los primeros lugares la erupción cutánea (95; 22,30 %), el prurito (53; 12,44 %) y la alergia (37; 8,68 %); datos similares se obtuvieron para las mujeres (erupción cutánea 102; 19,39 %, prurito 67; 12,74 %, y alergia 54; 10,27 %).

Las reacciones serias tuvieron una frecuencia similar por sexo ($p = 0,402$), sin diferenciarse por edad ($p = 0,456$) o dosis ($p = 0,233$).

La frecuencia relativa de las RAM por sistema comprometido mostró una predominancia de los trastornos de piel y anexos (2219; 57,55 %), trastornos generales de todo el organismo (817; 21,19 %) y trastornos vasculares extracardiacos (193; 5,01 %) (Figura 3). Las principales diferencias porcentuales por sexo se encontraron para los trastornos vasculares extracardiacos (5,94 % vs. 4,26 %) a favor de los hombres, y para los respiratorios (3,78 % vs. 2,34 %) a favor de las mujeres. De esta manera, existieron más RAM vasculares periféricas ($p = 0,017$) y urinarias ($p = 0,003$) entre los hombres, y más respiratorias ($p = 0,011$), gastrointestinales ($p = 0,018$) y psiquiátricas ($p = 0,024$), entre las mujeres. Los problemas serios, con topografía establecida, se concentraron en la piel y anexos (45,60 %), el sistema cardiovascular (5,97 %) y el sistema vascular extracardíaco (5,87 %).

Particularmente, solo 38 RAM comprometieron el sistema hematológico (0,98 %), reportándose en 30 registros alteración de las líneas celulares (0,82 %). El 56,66 % (17) ocurrieron en mujeres y el 53,33 % (16) fueron consideradas como serias.

El desenlace se documentó en 3806 registros, incluyendo 22 RAM fatales (0,58 %; el 68,18 % en mujeres) y 54 sin recuperación (1,42 %; el 62,96 % en mujeres). En 3 casos se anotó la recuperación con secuelas. El mayor porcentaje fue aportado por las RAM completamente resueltas o en proceso de resolución (3727; 97,92 %). Sin embargo, la atribución causal definitiva se logró únicamente para 84 (2,22 %), mientras que la mayoría se asignó como posible o probable (3603; 95,19 %). La causalidad definitiva no se registró en un sexo particular ($p = 0,903$) o de acuerdo con la seriedad de la RAM ($p = 0,933$). Ninguna de las reacciones fatales tuvo causalidad definitiva, y esta atribución solo se aplicó para una de las RAM sin recuperación (1; 1,19 %).

Factores asociados con la no recuperación

Las RAM sin recuperación más frecuentes fueron erupción cutánea (20; 29,41 %), prurito (10; 14,71 %) y urticaria (10; 14,71 %) y los sistemas más

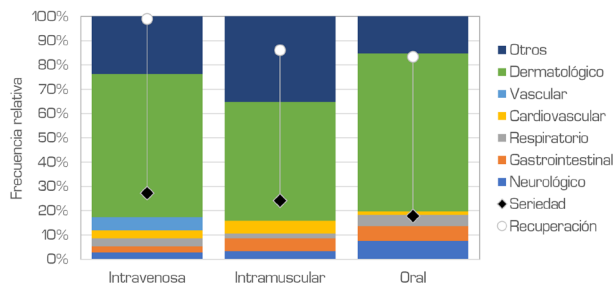


Fig. 3. Distribución de reacciones adversas según sistema afectado y vía de administración.

comprometidos fueron el tegumentario (45; 59,21 %), el hematológico (5; 6,58 %) y el cardiovascular (4; 5,26 %).

Estas RAM fueron reportadas en el 1,56 % (27) de los hombres y el 2,37 % (49) de las mujeres ($p = 0,078$). Estas reacciones fueron más frecuentes en pacientes de mayor edad (44 RIC 29-69 vs. 38 RIC 24-56; $p = 0,027$). La no recuperación también se presentó con un porcentaje más alto entre las RAM serias (2,77 % vs. 1,71 %; $p = 0,041$). En el análisis bivariado, llama la atención que las RAM registradas con dosis mayores se relacionaron con mejor desenlace (1 g IQR 0,4-2 vs. 1 g IQR 1-2; $p = 0,001$). Las razones de oportunidad ajustadas (previas a la depuración del modelo) para las variables de interés se presentan en la Figura 4A.

El modelo final muestra que las RAM hematológicas (OR 6,430 IQR 1,909-21,656; $p = 0,003$), el sexo femenino (OR 1,945 IQR 1,053-3,592), y la edad (OR 1,027 IQR 1,013-1,041; $p = 0,000$) se asocian con una menor probabilidad de recuperación. Por el contrario, la dosis en miligramos (OR 0,999 IQR 0,998-0,999; $p = 0,025$) y la administración por vía intravenosa (OR 0,061 IQR 0,032-0,116; $p = 0,000$), parecieran favorecer el buen desenlace. Teniendo en cuenta lo anterior, las reacciones adversas hematológicas que ocurren en mujeres se relacionan con una posibilidad 13 veces mayor de no recuperación (OR 14,522 IQR 5,246-40,204; $p = 0,000$). La curva ROC del modelo alcanzó un valor de 0,828, con un pseudo- R^2 de McFadden de 0,222 (Figura 4B).

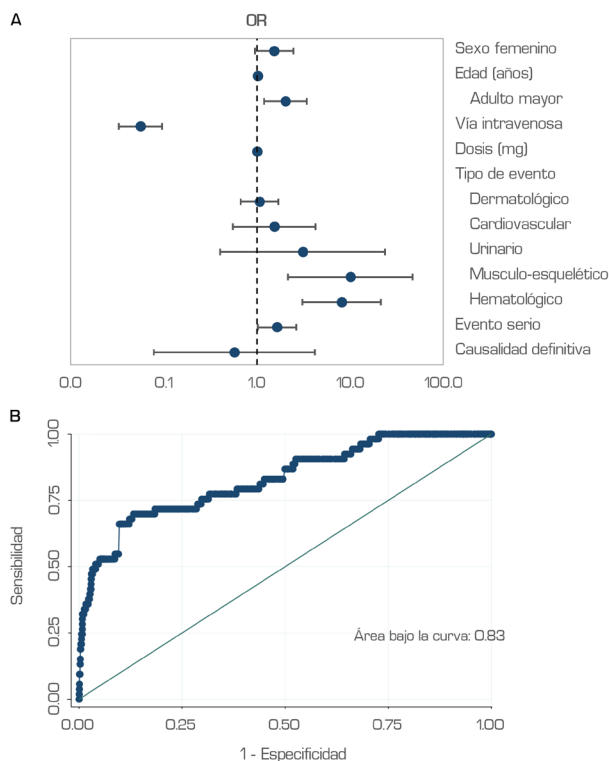


Fig. 4. Razones de oportunidad (OR) ajustadas (A) y área bajo la curva del modelo (B).

DISCUSIÓN

Este estudio corresponde a uno de los primeros análisis poblacionales en Latinoamérica de PRM relacionados con dipirona. En los pacientes evaluados en este estudio, el sexo femenino y los adultos jóvenes predominaron, así como los diagnósticos de dolor agudo y no especificado, y la administración por vía intravenosa. La reacción adversa más frecuente fue la erupción cutánea, seguida del prurito; los trastornos de piel y anexos fueron los más comunes, mientras que las reacciones hematológicas fueron infrecuentes. Una cuarta parte de las RAM fueron serias y se asociaron al sistema hematológico, la edad y el sexo femenino, con una menor probabilidad de recuperación.

Los resultados obtenidos muestran una edad y sexo de los pacientes similares a los de otro estudio publicado en Colombia por González-Cárdenas y cols. [15]. En este último, la incidencia de efectos adversos asociados a dipirona fue del 0,3 %, todas fueron cutáneas y no severas y en ningún caso se describió agranulocitosis. La principal indicación para el uso de dipirona en esta publicación fue el manejo analgésico y el servicio con mayores prescripciones fue el de cirugía general.

Otro estudio en Colombia evaluó 59 pacientes con reacciones adversas relacionadas con el uso de dipirona [16]. La edad y el sexo de los pacientes fueron similares a las aquí reportadas, con una incidencia acumulada de reacciones adversas medicamentosas de 1,39 por 1000 pacientes/año. En este estudio de Machado-Alba y cols., la mayoría de las reacciones adversas fueron cutáneas y leves, pero a diferencia del anterior, se halló un caso de granulocitopenia asociada con el medicamento.

Como se mencionó anteriormente y lo demuestran los otros dos estudios colombianos, las RAM cutáneas fueron las más frecuentes. La dipirona ha sido implicada en una variedad de reacciones cutáneas como erupciones inespecíficas, urticaria, eritema, entre otras [8]. Un estudio de la epidemiología de las reacciones adversas cutáneas a medicamentos (ACDR) de Hernández-Salazar y cols., mostró una incidencia del 0,7 % [17]. En este estudio, la dipirona fue uno de los medicamentos con mayor asociación a ACDR, calculando un riesgo de 3,7 por 1000 dosis/día. Dentro de los efectos adversos más frecuentemente encontrados estuvieron el exantema morbiliforme, urticaria y eritema multiforme, con mayor afectación en el sexo femenino.

Otro estudio evaluó retrospectivamente datos clínicos de pacientes con hipersensibilidad a la dipirona [18]. De los 239 pacientes estudiados, el 31,4 % presentó anafilaxia, y de estos pacientes, el 13,3 % correspondían a urticaria, un porcentaje un poco mayor al de nuestro estudio. Una investigación realizada en España consideró pacientes que desarrollaron hipersensibilidad a la dipirona [19]. Se incluyeron 137 pacientes, con una edad media de 53 años y el 73,3 % fueron mujeres; la anafilaxia fue la reacción más frecuente (58,39 %), seguida de urticaria (30,65 %), angioedema (5,10 %) y exantema maculopapular (2,18 %).

Adicionalmente, se han descrito en diferentes países una asociación entre dipirona y RAM hematológicas como agranulocitosis. Hoffmann y cols. evaluaron

reportes de agranulocitosis asociados a dipirona entre 1985 y 2017, identificando 1987 reportes provenientes de 31 países diferentes. En este estudio, la edad media fue de 53,6 años, 63,4 % fueron mujeres, la ruta de administración en el 79,2 % de los casos fue oral, la dosis promedio fue 1683,3 mg y un 16 % de los casos fueron fatales [20]. Dentro de este grupo de pacientes con reacciones hematológicas, la edad media fue mayor, se registraron más comorbilidades y había una comedición mayor con metotrexato. Al comparar con nuestra investigación, se destaca en dicho estudio un número mayor de RAM hematológicas, el predominio de la vía oral como vía de administración y una fatalidad más alta.

Blaser y cols. [21] también evaluaron 1494 reacciones adversas hematológicas asociadas con el metamizol, el cual fue principalmente administrado por vía oral, aunque con dosis mayores administradas por vía intravenosa. Las RAM hematológicas fueron más frecuentes a mayor edad y en el sexo femenino, al igual que lo demuestran los datos de Colombia. Stammschulte y cols. describieron la asociación entre agranulocitosis y dipirona [22] al analizar 161 pacientes, de los cuales 63 presentaron un conteo de neutrófilos $< 100/\mu\text{l}$, 109 desarrollaron infecciones asociadas y la mortalidad se presentó en el 23,6 %. Otro estudio realizado en Suecia describió la asociación de discrasias sanguíneas con dipirona entre 1966 y 1999, refiriendo en 66 pacientes una incidencia estimada de 1:1.439 prescripciones [23]; la dosis diaria fue $1,6 \pm 1,3 \text{ g/día}$ y el 23 % fueron casos fatales, letalidad similar a la informada por Stammschulte y cols.

Se ha sugerido que la variabilidad de la frecuencia de RAM hematológicas entre países puede tener un sustento étnico, dada por alelos en el complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) [24]. Un estudio de Vlahov y cols. [25] realizó una investigación con pacientes con agranulocitosis previa entre 1982 y 1987 en Bulgaria. Los investigadores analizaron nueve pacientes, de los cuales cinco estuvieron expuestos a metamizol, encontrando diferencias significativas en el antígeno leucocitario humano (HLA) y la frecuencia de anomalías cromosómicas. En los pacientes expuestos al metamizol se encontró una mayor prevalencia del haplotipo A24-B7 y el antígeno HLA-DQw1.

Otros de los efectos adversos a la dipirona son de tipo gastrointestinal y hepático [26]. Descripciones en modelos animales destacan un retraso en el vaciamiento gástrico, aunque sin úlceras [27]. También se ha descrito la relación entre dipirona y daño hepático producido por fármacos (DILI), el cual puede alcanzar la insuficiencia hepática aguda en el 22 % [28]. Los análisis aquí realizados muestran que los principales eventos gastrointestinales ocurren en el 2,71 % de los pacientes, con una frecuencia mínimamente mayor en mujeres (3,09 %).

Finalmente, fue llamativo que las dosis altas, administradas por vía intravenosa, representaran un factor relacionado con mejores desenlaces. Por el contrario, las reacciones no recuperables con vía de administración oral están asociadas a unas dosis más bajas. Lo anterior puede ser explicado por un pobre seguimiento a las dosis por toma y el intervalo interdosis cuando el metamizol es prescrito por vía oral.

Dentro de las fortalezas de este trabajo se encuentra el análisis de una base de datos con cobertura nacional, de recolección proactiva, y cuya información es derivada del reporte de PRM en el marco del Programa Nacional de Farmacovigilancia de Colombia [11]. Asimismo, las variables permitieron no solo identificar la frecuencia relativa de cada RAM, sino establecer la proporción de RAM serias y los factores asociados con la no recuperación. Por otra parte, se debe considerar un potencial sesgo de selección dado por la ventana temporal limitada y la inclusión de solo aquellos PRM que fueron recopilados dentro del sistema de salud, sin que se pueda descartar un importante subregistro. Tampoco se contó con información sobre pacientes prescritos con dipirona que no presentaron PRM, y por ello los resultados no son fácilmente extrapolables. Lo anterior también se relaciona con un escaso control de calidad de la información y la existencia de variables latentes que pudiesen modificar los resultados del modelo multivariado.

CONCLUSIÓN

En Colombia, el sistema mayoritariamente comprometido en las RAM por metamizol fue el tegumentario. Las RAM asociadas con dipirona difieren de varios reportes internacionales dada la baja frecuencia relativa de alteraciones hematológicas, lo que podría estar explicado por características genéticas de nuestra población; no obstante, estas reacciones sí se asocian con una menor probabilidad de recuperación. Se requieren estudios adicionales que profundicen en los hallazgos aquí descritos buscando prevenir la aparición de RAM serias y no recuperables.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses pertinentes. Este estudio fue aprobado como proyecto aplicado para la concesión del título de especialista en farmacovigilancia a uno de los autores (G.D. Pinilla-Monsalve).

BIBLIOGRAFÍA

1. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020;161(9):1976-82.
2. Hachimi-Idrissi S, Coffey F, Hautz WE, Leach R, Sauter TC, Sforzi I, et al. Approaching acute pain in emergency settings: European Society for Emergency Medicine (EUSEM) guidelines-part 1: Assessment. *Intern Emerg Med*. 2020;15(7):1125-39.
3. Erazo MA, Pérez L, Colmenares CC, Álvarez H, Suárez I, Mendivelso F. Prevalencia y caracterización del dolor en pacientes hospitalizados. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*. 2015;22(6):241-8.
4. Hoffmann F, Meinecke P, Freitag MH, Glaeske G, Schulze J, Schmiemann G. Who gets dipyrone (metamizole) in Germany? Prescribing by age, sex and region. *J Clin Pharm Ther*. 2015;40(3):285-8.

5. Ramacciotti AS, Soares BGO, Atallah AN. Dipyrrone for acute primary headaches. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;2:CD004842.
6. Derry S, Faura C, Edwards J, McQuay HJ, Andrew Moore R. Single dose dipyrrone for acute postoperative pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010;9:CD003227.
7. Gaertner J, Stamer UM, Remi C, Voltz R, Bausewein C, Sabatowski R, et al. Metamizole/dipyrrone for the relief of cancer pain: A systematic review and evidence-based recommendations for clinical practice. *Palliat Med*. 2017;31(1):26-34.
8. Nikolova I, Petkova V, Tencheva J, Benbasat N, Voinikov J, Danchev N. Metamizole: A review profile of a well-known "forgotten" drug. Part II: Clinical profile. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. 2013;27(2):3605-19.
9. Ministerio de Protección Social. Resolución 1403 del 2007, por la cual se determina el modelo de gestión del servicio farmacéutico y se adopta el manual de condiciones esenciales y procedimientos y se dictan otras disposiciones. Bogotá D.C.: Ministerio de Protección Social, 2007.
10. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. Circular 600-7758-15, por medio de la cual se establece el reporte en línea de eventos adversos a medicamentos. Bogotá D.C.: Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, 2015.
11. ATC/DDD Index [Internet]. WHO; 2023 [consultado el 5 de julio de 2022]. Disponible en: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
12. Estadísticas de Medicamentos, MEDCOL-STAT [Internet]. Ministerio de Salud de Colombia; 2022 [consultado el 5 de abril de 2022]. Disponible en: <https://pospopuli.minsalud.gov.co/MEDCOL-STAT/POSEstadisticasMedicamentos.aspx>
13. Pinilla-Monsalve GD, Reyes-Rueda M, Pinilla-Monsalve LA. Problemas y reacciones adversas relacionadas con analgésicos opioides en Colombia. *Rev Neurol*. 2021;73:39.
14. Frome EL, Checkoway H. Use of Poisson regression models in estimating incidence rates and ratios. *American Journal of Epidemiology*. 1985;121(2):309-23.
15. González-Cárdenas VH, Laverde-Gaona LA, Cabarique-Serrano SH, Chávez-Rojas N, Reina-Sierra JA, Infante JS, et al. Analysis of the incidence of adverse events related to the administration of dipyrrone. *Colombian Journal of Anesthesiology*. 2018;46(2):119-25.
16. Machado-Alba JE, Cardona-Trejos EA, Sánchez-Morales LV, Rodríguez-Ramírez LF. Identificación de reacciones adversas medicamentosas en pacientes tratados con dipirrona en un hospital de tercer nivel. *CES Medicina*. 2019;33(1):13-20.
17. Hernández-Salazar A, Rosales SP de L, Rangel-Frausto S, Criollo E, Archer-Dubon C, Orozco-Topete R. Epidemiology of adverse cutaneous drug reactions. A prospective study in hospitalized patients. *Arch Med Res*. 2006;37(7):899-902.
18. Trautmann A, Brockow K, Stoevesandt J. Metamizole-induced reactions as a paradigm of drug hypersensitivity: Non-allergic reactions, anaphylaxis, and delayed-type allergy. *Clin Exp Allergy*. 2020;50(9):1103-6.
19. Blanca-López N, Pérez-Sánchez N, Agúndez JA, García-Martin E, Torres MJ, Cornejo-García JA, et al. Allergic reactions to metamizole: Immediate and delayed responses. *Int Arch Allergy Immunol*. 2016;169(4):223-30.
20. Hoffmann F, Bantel C, Jobski K. Agranulocytosis attributed to metamizole: An analysis of spontaneous reports in EudraVigilance 1985-2017. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2020;126(2):116-25.
21. Blaser LS, Tramonti A, Egger P, Haschke M, Krähenbühl S, Rätz Bravo AE. Hematological safety of metamizole: Retrospective analysis of WHO and Swiss spontaneous safety reports. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(2):209-17.
22. Stammschulte T, Ludwig WD, Mühlbauer B, Bronder E, Gundert-Remy U. Metamizole (dipyrrone)-associated agranulocytosis. An analysis of German spontaneous reports 1990-2012. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2015;71(9):1129-38.
23. Hedenmalm K, Spigset O. Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyrrone (metamizole). *Eur J Clin Pharmacol*. 2002;58(4):265-74.
24. Shah RR. Metamizole (dipyrrone)-induced agranulocytosis: Does the risk vary according to ethnicity? *J Clin Pharm Ther*. 2019;44(1):129-33.
25. Vlahov V, Bacracheva N, Tontcheva D, Naumova E, Mavrudieva M, Ilieva P, et al. Genetic factors and risk of agranulocytosis from metamizol. *Pharmacogenetics*. 1996;6(1):67-72.
26. Lutz M. Metamizole (dipyrrone) and the liver: A review of the literature. *J Clin Pharmacol*. 2019; 59(11):1433-42.
27. Collares EF, Troncon LEA. Effects of dipyrrone on the digestive tract. *Braz J Med Biol Res*. 2019;52(2):e8103.
28. Weber S, Benesic A, Neumann J, Gerbes AL. Liver injury associated with metamizole exposure: Features of an underestimated adverse event. *Drug Saf*. 2021;44(6):669-80.



Estimulación eléctrica continua para el tratamiento de la neuralgia del trigémino. Revisión sistemática

Continuous electrical stimulation for the treatment of trigeminal neuralgia. A systematic review

J. C. Acevedo-González^{1,2} y J. A. Bello Romero²

¹Neurocirugía Funcional y Espasticidad y Manejo de Dolor. Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá, Colombia. ²Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

RESUMEN

Introducción: El dolor facial incluye un grupo de patologías de muy difícil diagnóstico y tratamiento. Su respuesta al manejo médico puede ser limitada y se convierte en un dolor crónico de difícil tratamiento. Nuevas técnicas de tratamiento invasivo con estimulación eléctrica continua (EEC) se están evaluando para su utilización.

Objetivos: Revisar la evidencia actual relacionada con el uso de la estimulación eléctrica continua del nervio trigémino para el tratamiento del dolor facial crónico.

Materiales y métodos: Esta revisión se realizó de acuerdo con las recomendaciones del *Preferred Reporting items for systematic reviews and Meta-analyses* (PRISMA). Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura en los últimos 5 años utilizando 4 bases de datos. Se incluyeron para una primera revisión por parte de los autores todos los artículos en inglés y en español que tuvieran análisis poblacional. Los datos obtenidos fueron exportados a la plataforma Rayyan, en donde cada investigador realizó un análisis independiente de los resúmenes y seleccionó los artículos que cumplían con los requisitos de búsqueda.

Resultados: 162 artículos fueron revisados para inclusión, de los cuales 31 fueron analizados a profundidad para determinar su elegibilidad y 131 fueron excluidos. Se incluyeron 27 artículos de texto completo incluyendo revisiones sistemáticas, revisiones narrativas, series de casos retrospectivas, cohortes de casos, metanálisis,

ABSTRACT

Introduction: Facial pain comprehends a cluster of entities which are difficult to diagnose and treat. Its response to medical treatment can be limited and it becomes a refractory chronic pain. New invasive techniques for intervention with continuous electric stimulation (CES) are being reviewed for implementation.

Objectives: To evaluate recent evidence focused on the use of continuous electric stimulation of the trigeminal nerve for treatment of chronic facial pain.

Methods and materials: This review was undertaken in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analyses (PRISMA). A literature search was conducted in 4 databases including evidence from the last 5 years. Original publications based on population analyses were selected for preliminary review by the authors; only articles written in English or Spanish were included. The obtained data was loaded into the online platform Rayyan where each author conducted an independent analysis of each article's abstract, selecting those that met the inclusion criteria for review.

Results: 162 articles were reviewed for inclusion, 31 were further analyzed to determine eligibility and 131 were excluded. 27 full text articles including systematic reviews, narrative reviews, retrospective case series, cohort studies, meta-analyses, institutional protocols and guidelines were included. From the 27 included pub-

protocolos institucionales y guías de práctica clínica. De los 27 artículos incluidos, 16 establecieron su diagnóstico de base como neuralgia trigémino o dolor neuropático del nervio trigémino, 8 lo hicieron con dolor facial refractario, 1 con neuralgia facial postherpética, 1 con neuralgia facial secundaria a esclerosis múltiple y 1 con dolor del nervio mentoniano. Las publicaciones consultadas ofrecen tamaños de muestra pequeños, parámetros de manejo, tasas de complicaciones y esquemas de seguimiento heterogéneos que permiten hacer un análisis individual y establecer recomendaciones generales.

Conclusiones: La estimulación eléctrica continua no ha demostrado aún su utilidad en el tratamiento de la neuralgia idiopática del trigémino. Puede utilizarse en algunas formas de dolor neuropático trigeminal crónico que no responde a otros tratamientos. La aplicación de EEC sobre ramas periféricas del nervio trigémino tiene un uso muy limitado y solo la estimulación continua del ganglio de Gasser podría tener un mejor futuro en el tratamiento de pacientes seleccionados.

Palabras clave: Dolor facial, dolor trigeminal, estimulación periférica, estimulación eléctrica, estimulación trigeminal.

lications, 16 studied trigeminal neuralgia or neuropathic pain of the trigeminal nerve as their main diagnosis, 8 did so with refractory facial pain, 1 did with postherpetic facial neuralgia, 1 with facial neuralgia secondary to multiple sclerosis, and 1 with mental nerve pain. Analyzed publications either use small group samples or offer heterogeneous treatment protocols, complication rates and follow-up periods; this allows for individual analysis and formulation of general recommendations.

Conclusions: Continuous electric stimulation is yet to prove its relevance in treatment of idiopathic trigeminal neuralgia. It may be used in some forms of chronic neuropathic trigeminal pain after conventional treatment fails. Use of CES on peripheral branches of the trigeminal nerve is limited, only Gasserian ganglion stimulation may offer a better outlook for select patients.

Key words: Facial pain, trigeminal pain, peripheral stimulation, electrical stimulation, trigeminal stimulation.

INTRODUCCIÓN

El uso de la estimulación eléctrica continua (EEC) en el tratamiento del dolor crónico ha demostrado su eficacia desde hace muchos años. Desde los primeros escritos griegos que describen el uso de los pescados eléctricos (torpedo marmorata, en la cuenca del río Nilo) para controlar los síntomas dolorosos, hasta los nuevos equipos inalámbricos de estimulación continua para manejo de dolor, se ha sabido que la electricidad aplicada en contacto del sistema nervioso permite modificar el patrón de respuesta neurológica anormal y mejorar el dolor. Kratzenstein y Kruger, en 1744, utilizaron la electricidad estática para aliviar algunas formas de dolor. En la era moderna, en la Universidad de California, Thompson (1928) describió los efectos de la aplicación de la electricidad sobre el tronco de un nervio periférico con la pérdida transitoria de la sensibilidad. William H. Sweet realizó en 1968 la primera estimulación directa con exposición quirúrgica de un nervio periférico. Sus estudios en la Universidad de Harvard/Massachusetts General Hospital permitieron establecer las bases para los sistemas de estimulación continua [1-4].

Una de las patologías dolorosas de más difícil tratamiento es el dolor facial, no solo por las implicaciones fisiopatológicas sino por la cantidad de estructuras anatómicas que pueden generar dolor en la cara. Cada vez estamos viendo más artículos relacionados con el uso de la electricidad en el dolor facial y la implantación de sistemas de estimulación eléctrica continua para con-

trol de los síntomas. Las indicaciones para dichos procedimientos invasivos son principalmente: *facial pain*, *refractory facial pain*, *Intractable facial pain*, *trigeminal neuropathic pain*, *refractory trigeminal pain*, *idiopathic facial pain*, *facial neuropathic pain*, entre otros. Esta variedad de términos usados en una patología tan compleja como el dolor facial genera muchas dudas; más aún cuando la International Headache Society (IHS) describe solamente como diagnósticos relacionados a dichos términos los siguientes: 13.1.2. *Painful trigeminal neuropathy*, 13.1.2.5. *Idiopathic painful trigeminal neuropathy* y 13.12 *Persistent Idiopathic facial pain*. Es por eso que desarrollamos una búsqueda sistemática de la literatura que nos permite aclarar cuál es la verdadera utilidad de la EEC en el tratamiento del dolor facial [1,5-7].

MATERIALES Y MÉTODOS

Esta revisión se realizó de acuerdo con las recomendaciones de Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA). Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura en los últimos 5 años, utilizando las bases de datos PUBMED/Medline, EMBASE, Scopus y Scielo. Se utilizaron como términos de búsqueda (Dolor facial) / (Estimulación periférica) / (*Facial Pain*) / (*Electrical Stimulation*) / (*Refractory Trigeminal Pain*) / (*Idiopathic Facial Pain*) / (*Facial Neuropathic Pain*) / (*Refractory Facial Pain*) / (*Intractable facial pain*) and (*Trigeminal neuropathic*

pain). Se incluyeron para una primera revisión por parte de los autores todos los artículos en inglés y en español que tuvieran análisis poblacional. Se excluyeron los artículos relacionados con estudios en animales, publicados en libros, cartas al editor, aquellos relacionados con técnicas no invasivas o dirigidos a otros nervios periféricos, los criterios de inclusión y exclusión pueden ser consultados en la Tabla I.

Los datos obtenidos fueron exportados a la plataforma Rayyan, en donde cada investigador realizó un análisis independiente de los resúmenes y seleccionó los artículos que cumplieran con los requisitos de búsqueda. Una vez seleccionados los artículos se creó una tabla de extracción de información en la que se incluyó: datos de autor, fecha de publicación, diagnóstico evaluado, tiempo de evolución del dolor, datos demográficos de la población estudiada, tratamiento específico evaluado, modalidad de estimulación, resultados clínicos obtenidos, seguimiento de los pacientes, tipo de publicación y fuentes útiles encontradas en las referencias. Al ser escasas las publicaciones en este campo, se incluyeron diferentes tipos de intervenciones dentro de lo estipulado en los criterios de inclusión, así como reportes cualitativos y cuantitativos de los desenlaces evaluados, independientemente de su potencial de homogeneización o interpretación en colectivo. Se separaron los estudios originales de las revisiones sistemáticas y metanálisis publicados sobre el tema, con el fin de evitar la interpretación errónea de los resultados al estar duplicadas ciertas poblaciones estudiadas. Se tuvo especial consideración sobre estos trabajos al ser evidencia de mayor nivel jerárquico respecto a los trabajos originales, en un apartado se sugieren conclusiones a

tomar de las revisiones sistemáticas utilizadas. Lo anterior implicó la necesidad de efectuar un análisis individualizado de cada estudio en vez de integrar los resultados conjuntos para su análisis colectivo como se haría en un metaanálisis. Cada publicación fue evaluada para posibles sesgos por medio de las listas de verificación propuestas por el Programa de habilidades en evaluación crítica (CASP, por sus siglas en inglés) según el tipo de estudio a la que correspondiera. La heterogeneidad metodológica y escasez de publicaciones en el campo contemplado por esta revisión implica un reto para su análisis como un único cuerpo de información; esto produce un alto riesgo de sesgos al momento de su interpretación individual y comparación entre 2 o más estudios. La relevancia científica de este ejercicio, en la opinión de los autores, supera las debilidades metodológicas mencionadas. A medida que se produzca un mayor cuerpo de investigación sobre este tema, se podrán conducir revisiones con un mayor rigor metodológico.

RESULTADOS

Se identificaron 63, 133, 25 y 3 estudios de las bases de datos PubMed/Medline, Embase, Scopus y Scielo, respectivamente. Se eliminaron 71 títulos duplicados y se analizaron a profundidad 153 publicaciones de las que se excluyeron 131 (las principales razones fueron estudios realizados en modelos animales y evaluación de otras intervenciones sin incluir alguna modalidad de estimulación periférica); posteriormente se identificaron en las listas bibliográficas de los artículos restantes 9 publicaciones candidatas a ser incluidas. De los 31 artículos aptos para inclusión, se obtuvieron 27 publicaciones de texto completo (Figura 1, Tabla II). De los 27 artículos incluidos, 13 evaluaban la

TABLA I
CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

<i>Criterios de inclusión</i>	<i>Criterios de exclusión</i>
Estudios basados en pacientes con dolor facial	Estudios basados en modelos animales
Estudios enfocados en tratamiento por estimulación periférica en raíces del nervio trigémino con dispositivos implantables	Publicaciones de cualquier tipo diferente a artículos originales
Publicaciones realizadas en los últimos 5 años	Publicaciones realizadas en idiomas diferentes al español o inglés
Estudios basados en modelos humanos	Estudios basados en técnicas no invasivas de neuromodulación o enfocados en otros nervios craneofaciales o de todo el cuerpo
Pacientes de todos los grupos etarios	Textos completos no accesibles por convenios interbibliotecarios de la institución

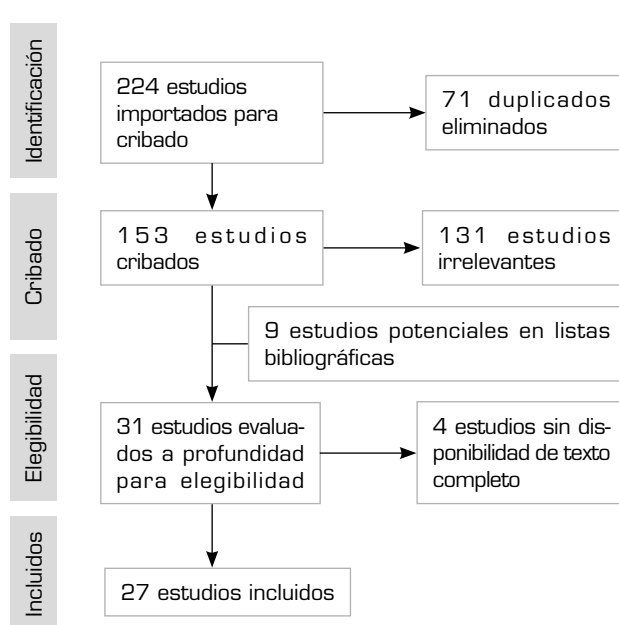


Fig. 1. Flujograma para selección de estudios.

TABLA II
RESUMEN DE LOS ESTUDIOS ORIGINALES INCLUIDOS

Titulo	Autores	Tamaño de la muestra (n.º de pacientes)	Edad promedio (años)	Sexo	Diagnóstico estudiado	Tiempo de evolución promedio	Modalidad de tratamiento	Seguimiento	Resultados	Tipo de artículo
Subcutaneous Trigeminal Nerve Field Stimulation for Refractory Facial Pain (2017)	Martin Jakobs y cols.	11	56,1	8 mujeres (72,7 %)	Dolor facial refractario	-	Estimulación del campo del nervio periférico	Control a las 4-12 semanas, ajustes a necesidad	Disminución promedio de 6,8 puntos en EVA	Revisión narrativa / Protocolo institucional
Percutaneous Trigeminal Stimulation for Intractable Facial Pain: A Case Series (2020)	Pavlos Texakalidis y cols.	59	60	46 mujeres (77,9 %)	Neuralgia del trigémino o dolor neuropático trigeminal	5,5 años	Estimulación conjunta del ganglio del trigémino y ramas periféricas	Fase de prueba de 2 semanas, posterior implante permanente	71,2 % tuvieron prueba exitosa, reducción promedio de 2,49 puntos en EVA, complicaciones por erosión o infección del dispositivo	Serie de casos retrospectiva
Use of a Subtemporal Approach for a Salvage Placement of a Trigeminal Ganglion Stimulating Electrode for the Treatment of Trigeminal Neuropathic Pain (2019)	Orion P. Keifer Jr y cols.	1	47	1 mujer (100 %)	Neuralgia del trigémino o dolor neuropático trigeminal	1 año	Estimulación conjunta del ganglio del trigémino y ramas periféricas	Control a los 10 y 11 meses, 2 años, 5 años	Reducción del dolor sin cuantificación parametrizada	Reporte de caso
Peripheral trigeminal branch stimulation for refractory facial pain: A single-center experience (2020)	Pavlos Texakalidis y cols.	15	58	11 mujeres (73,3 %)	Dolor facial refractario	4 años	Estimulación directa de ramas periféricas	Fase de prueba y posterior implantación permanente, control promedio a los 5,8 meses	Reducción promedio de 74,3 % en EVA, 80% tuvieron reducción mayor a la mitad de la intensidad	Serie de casos retrospectiva
High-Frequency Peripheral Nerve Stimulation for Craniofacial Pain (2020)	Philip Finch y cols.	4	50,25	4 mujeres (100 %)	Dolor facial refractario	10 años	Estimulación directa de ramas periféricas	Fase de prueba, seguimiento a largo plazo con estimulación de 10 kHz	1 caso con neuralgia trigeminal, disminución del 50 % en EVA a los 2 años	Revisión narrativa / Reporte de casos
Wireless Subcutaneous Trigeminal Nerve Field Stimulation for Refractory Trigeminal Pain: A Single Center Experience (2021)	Mohammad Mehdi Hajiabadi y cols.	3	60	2 mujeres (66,6 %)	Neuralgia del trigémino o dolor neuropático trigeminal	5 años	Estimulación del campo del nervio periférico	Fase de prueba de 44 días, seguimiento promedio de 18,8 meses	Reducción promedio de 80 % de la intensidad en EVA, no complicaciones	Serie de casos retrospectiva
Percutaneous Trigeminal Nerve Stimulation for Persistent Idiopathic Facial Pain: A Case Series (2019)	J. Tanner McMahon y cols.	23	55,5	17 mujeres (73,9 %)	Dolor facial refractario	7 años	Estimulación directa de ramas periféricas	Fase de prueba de 8 días, seguimiento promedio por 294 ± 461 días	86,9 % de los pacientes tuvieron disminución del dolor a la mitad en EVA. Menor uso de opioides	Serie de casos retrospectiva
Clinical Efficacy of Short-Term Peripheral Nerve Stimulation in Management of Facial Pain Associated With Herpes Zoster Ophthalmicus (2020)	Rui Han y cols.	18	70,8	7 mujeres (38,8 %)	Herpes zóster oftálmico con neuralgia postherpética	10,4 meses	Estimulación directa de ramas periféricas	Control a los 1,3, 6,12 meses	83 % de los pacientes tuvieron Reducción del dolor a la mitad en EVA, a los 12 meses el dolor disminuyó 5,4 puntos en EVA en promedio	Serie de casos retrospectiva
Burst or Conventional Peripheral Nerve Field Stimulation for Treatment of Neuropathic Facial Pain (2019)	Andrew Manning y cols.	7	49,5	6 mujeres (85,7)	Neuralgia del trigémino o dolor neuropático trigeminal	6,6 años	Estimulación del campo del nervio periférico	Control a los 3 6 y 12 meses POP	Respuesta en todos los casos, Reducción promedio de 81 %, complicaciones en 14,3 % de los casos	Serie de casos retrospectiva

(Continúa en la página siguiente)

Craniofacial Peripheral Nerve Stimulation: Analysis of a Single Institution Series (2020)	Tessa A. Harland y cols.	22	46	17 mujeres (77,3 %)	Neuralgia del trigémino o dolor neuropático trigeminal	2 años	Estimulación directa de ramas periféricas	Seguimiento promedio por 37,5 meses	59,1 % de los pacientes tuvieron Reducción del dolor a la mitad en EVA, solo 27,2 % tenían dolor trigeminal	Serie de casos retrospectiva
A novel miniature, wireless neurostimulator in the management of chronic craniofacial pain: Preliminary results from a prospective pilot study (2017)	Richard L. Weiner y cols.)	10	60	7 mujeres (70 %)	Dolor facial refractario	> 3 meses	Estimulación directa de ramas periféricas	Fase de prueba de 30 días, control a largo plazo	Respuesta en todos los casos, reducción promedio de 82 % en intensidad del dolor, sin complicaciones	Cohorte de casos
Anchoring of a mental nerve stimulator for treatment of facial neuropathic pain: a case illustration (2022)	Miles H. McCaffrey y cols.	1	65	Hombre (100 %)	Dolor y disestesias en nervio mentoniano izquierdo	10 años	Estimulación directa de ramas periféricas	Fase de prueba de 10 días, control a los 1, 3, 8, 12 meses	Mejoría de 4 puntos en EVA, sin complicaciones	Reporte de caso
Peripheral Nerve Stimulation for Refractory Trigeminal Pain: Recent Single-Institution Case Series With Long-Term Follow-Up and Review of the Literature (2020)	Robert W. Bina y cols	19	54	14 mujeres (74 %)	Neuralgia del trigémino o dolor neuropático trigeminal	6 años	Estimulación directa de ramas periféricas	Seguimiento promedio por 14 meses	Reducción promedio del 52,3 % del dolor en los pacientes con pruebas exitosas	Cohorte de casos / Revisión de la literatura
Placement and Anchoring of Trigeminal Neurostimulation Electrodes: Technical Report (2019)	Willard S. Kasoff	14	-	-	Neuralgia del trigémino o dolor neuropático trigeminal	-	Estimulación directa de ramas periféricas	Seguimiento promedio por 13 meses	Mejoría promedio de 67 % en EVA	Reporte técnico
Peripheral nerve field stimulation in medically refractory trigeminal neuralgia attributed to multiple sclerosis (2020)	Klein J. y cols.	8	61	3 mujeres (37,5 %)	Neuralgia trigeminal secundaria a esclerosis múltiple	11 años	Estimulación del campo del nervio periférico	Control cada 6 meses, en promedio durante 33 meses	El dolor mejoró menos de 2 puntos en EVA en promedio, 50 % tuvo beneficio duradero, 37,5 % tuvo falla terapéutica, 12,5 % tuvo infección y explante	Reporte de casos / Cohorte de casos
Trigemino-Cervical Neuropathic Pain Relieved by Serially Repeated Peripheral Nerve Field Stimulation Without Tolerance: Case Report (2017)	Brian A. Simpson y cols.	1	70	1 mujer (100 %)	Neuralgia del trigémino o dolor neuropático trigeminal	20 años	Estimulación del campo del nervio periférico	26 sesiones durante 5 años sin implantación de estimulador permanente	70-90 % de mejoría en intensidad de dolor durante 4 a 7 semanas en promedio	Reporte de caso
Non-invasive trial testing for trigeminal branch stimulation to treat refractory trigeminal neuropathic pain: A technical note (2020)	Georgios A. Maragkos y cols.	7	54,2	6 mujeres (85,7 %)	Neuralgia del trigémino o dolor neuropático trigeminal	-	Estimulación directa de ramas periféricas	Fase de prueba de 2 horas, seguimiento promedio de 19 meses a 8 años	57,1 % de los casos toleraron el estimulador, mejoría promedio de 70 % en EVA, complicaciones en 75 % de los que lo toleraron	Serie de casos
Stimulation of the Gasserian Ganglion for the treatment of refractory trigeminal neuralgia. Two case reports (2020)	Shafik Boyaji y cols.	2	60	2 Mujeres (100 %)	Neuralgia del trigémino o dolor neuropático trigeminal	3,5 años	Estimulación de ganglio del trigémino	Control a los 3 y 6 meses en una paciente, a los 6 y 12 meses en la otra	Reducción del dolor sin cuantificación parametrizada	Reporte de casos

EVA: Escala visual analoga del dolor, puntuada del 0 (menor) al 10 (mayor) según la intensidad del mismo.

estimulación directa de ramas del trigémino, 6 la estimulación del campo nervioso de estas ramas, 2 estimulación exclusiva del ganglio de Gasser, 2 la estimulación conjunta del ganglio de Gasser y ramas periféricas, y 4 otras intervenciones para dolor facial incluyendo estimulación periférica de cualquier tipo. 16 publicaciones establecieron su diagnóstico de base como neuralgia trigeminal o dolor trigeminal neuropático, 8 lo hicieron con dolor facial refractario, 1 con neuralgia facial postherpética, 1 con neuralgia facial secundaria a esclerosis múltiple y 1 con dolor del nervio mentoniano.

Los estudios poblacionales fueron reportes de caso, estudios retrospectivos y estudios de cohorte. El artículo que analiza un mayor grupo poblacional fue el metanálisis de Yuncheng con 221 pacientes tratados. La edad promedio en el momento de tratamiento fue entre la sexta y séptima década de la vida. El 59,7 % de los pacientes tratados eran mujeres. El tiempo de evolución de los síntomas fue para todos los pacientes superior a 3 meses, con un rango de 3 meses a 20 años. La información obtenida respecto al seguimiento fue variable.

Los estudios utilizados fueron heterogéneos tanto en tipo de publicación, diagnóstico estudiado, modalidad de estimulación y forma de reportar los resultados obtenidos, las poblaciones de algunas de las publicaciones originales hacían parte de las analizadas en las revisiones sistemáticas incluidas en este análisis.

DISCUSIÓN

Definición de términos

Los dolores faciales son un grupo de patologías de muy difícil diagnóstico. La cantidad de estructuras anatómicas de tan diferente origen que encontramos en la cara hace que la presencia de dolor requiera un análisis detallado y concienzudo de las diferentes etiologías antes de ofrecer un tratamiento específico, sobre todo si se trata de una opción invasiva. Cuando el dolor es de características agudas (inferior a 3 meses) es más simple realizar ese análisis, pero cuando el dolor se convierte en crónico (mayor a 3 meses) el proceso diagnóstico es aún más difícil. Esto se hace más complejo cuando se realizan procedimientos invasivos o cirugías que buscan controlar los síntomas y, a pesar de ellos, el dolor no solo persiste, sino que se modifica [\(1,2,4,8-10\)](#).

De acuerdo con la International Headache Society y la clasificación internacional de los trastornos de dolor de cabeza (ICHD-1 1988, ICHD-2 2004, ICHD-3 2018) los dolores de cabeza pueden dividirse en primarios, secundarios y neuralgias craneales. El dolor que compromete la cara implica una cantidad muy amplia de patologías, incluyendo patologías que afectan el sistema nervioso central y periférico, enfermedades de la cavidad oral, nariz y senos paranasales, ojos y oídos, ligamentos, músculos de la cabeza y vasos sanguíneos, así como la ATM. La IHD define la clasificación de estos dolores en función de la topografía, tal como lo planteó Zakrzewska [\(11\)](#), dividiéndolos en tres categorías:

músculo ligamentarios-tejidos blandos, dentoalveolar y neurológico-vascular. Es importante señalar la clasificación propuesta por Siccoli [\(12\)](#) en neuralgias faciales, dolores faciales con síntomas y signos neurológicos, cefaleas autonómicas trigeminales y dolores faciales sin síntomas ni signos neurológicos. La neuralgia del trigémino hace parte del primer grupo propuesto por Siccoli [\(13-15\)](#).

La neuralgia del trigémino (NT) fue descrita por John Fothergill en 1773 y es también conocida como la enfermedad de Fothergill. Desde las civilizaciones antiguas y la edad media se conocía su severidad, Arateus de Capadocia (año 81 a. D.) y Avicenas (siglo xi) la describían como la tortura oris. Es una de las patologías más dolorosas, con una incidencia anual de 3-13/100.000 habitantes, siendo más alta en los mayores de 60 años. Es muy bien definida por la International Headache Society (IHS) como un dolor de características neuropáticas, paroxístico, unilateral en la cara, que compromete una o varias de las ramas del nervio trigémino. Se puede dividir en primaria (esencial o idiopática) y secundaria. La primaria solo en el 15-20 % presenta déficit sensitivo y es más frecuente en v2 y v3. La neuralgia secundaria presenta déficit sensitivo, afecta a V1 y tiene dolor continuo entre los episodios de paroxismos. La NT primaria en el 80 % de los casos se produce por compresión de la REZ ("Root Entry Zone" del nervio trigémino en la protuberancia). El 15 % de los pacientes con NT tienen esclerosis múltiple. La NT es muy diferente de los demás dolores neuropáticos del nervio trigémino caracterizados por dolor neuropático, pero con un componente continuo, más quemante que paroxístico, y predominando la alodinia y la hiperalgesia sobre los puntos gatillo [\(1,16-18\)](#).

Incluimos dentro de este análisis los dolores faciales atípicos o inespecíficos que se salen del territorio del dermatoma de un nervio y comprometen varios; son dolores mixtos, incluyendo síntomas y signos neuropáticos, así como somáticos. En este grupo de dolores se debe determinar cuál es el estigma predominante en el dolor y determinar su tratamiento. Dolores de predominio somático pueden requerir otras modalidades de tratamiento, incluyendo aquellos dirigidos sobre el ganglio esfenopalatino. Dolores de predominio neuropático pueden incluirse en estas indicaciones de estimulación eléctrica continua, dependiendo siempre de una fase de prueba estricta e incluso prolongada para evaluar el real beneficio [\(19-23\)](#).

Los dolores faciales con síntomas esencialmente somáticos, distintos a los descritos como neuropáticos, son difíciles de diferenciar. Por lo general, el componente paroxístico franco de la NT no existe, aunque haya componentes pulsátiles y episódicos. Es muy relevante el territorio del dolor que sobrepasa los límites del dermatoma de la inervación trigeminal. Un dolor que comprometa más de un territorio de inervación sensitiva de un nervio craneal muy seguramente no es una NT y pueda corresponder a una algia facial. La evaluación detallada de las características del dolor y de sus posibles etiologías es necesario previo a cualquier procedimiento invasivo. No todo dolor de la cara es NT, e incluso es el menos frecuente. Procedimientos diagnósticos en la cara que incluya bloqueos del ganglio esfenopalatino pue-

den ser necesarios en estos dolores faciales atípicos previo a cualquier decisión de implantación de neuroestimulador [1,3,15,17,21,23].

Calidad de la evidencia

Los artículos originales disponibles sobre el tema, resumidos previamente en la Tabla II, son de naturaleza heterogénea. El rigor metodológico de la evidencia es variable, algunos de los trabajos incluidos tienen fallas metodológicas graves si se busca utilizarlos como evidencia sobre la que tomar decisiones en cuanto al uso de la estimulación eléctrica continua para la neuralgia del trigémino y que los excluyen de una posible interpretación estadística del tipo metanálisis, este es el caso de los trabajos de Boyaji y cols. en 2020 o Keifer y cols. en 2019, que se enfocaban en dar parámetros técnicos para el procedimiento de implantación de electrodos, y no en brindar evidencia a favor de su uso, sin embargo, incluyen algún tipo de apreciación sobre la utilidad de la intervención para el paciente. Existen amplias series de casos con una metodología aceptable. Lamentablemente la posibilidad de comparar desenlaces entre estas se elimina por tener cada estudio una forma diferente de reportar los resultados y de realizar el seguimiento a los pacientes; este es el caso de los trabajos de Bina y cols. en 2020 y de Harland y cols. en el mismo año.

Las revisiones sistemáticas y narrativas sobre el tema, resumidas en la Tabla III, brindan un mejor panorama sobre la relevancia de la intervención con estimulación eléctrica continua en la neuralgia del trigémino. Aquellas que intentan brindar datos puntuales son escasas y desafortunadamente no son concluyentes. La pobre calidad y cantidad de la evidencia que utilizan como sustrato podría ser la responsable. Las más grandes de este tipo son las realizadas por los equipos de Yuncheng en 2021 y Sarica en 2022; su interpretabilidad conjunta es limitada por los mismos problemas de heterogeneidad que tienen a los trabajos originales, sin embargo parecen indicar que la respuesta inicial al manejo con esta intervención es bueno, con un posible decremento en la efectividad a medida que continúa el seguimiento y una tasa de complicaciones variable, pero de naturaleza grave cuando se presentan.

Blancos terapéuticos

Estimulación eléctrica continua

Desde los inicios del uso de la estimulación eléctrica continua para el tratamiento del dolor, en la segunda mitad del siglo xx los resultados de su utilización en el nervio periférico no fueron favorables. Fue por eso que el blanco seleccionado para el uso de la estimulación eléctrica continua se orientó sobre los cordones posteriores en la médula espinal, por encima (proximal) del sitio de la lesión y con la condición de tener una vía propioceptiva funcional. Shealy y Mortimer, en 1967, realizaron la primera implantación de un sistema de estimulación eléctrica continua en un paciente con dolor crónico mixto producido por un carcinoma broncogé-

nico. Sus resultados fueron muy satisfactorios y convirtieron esta técnica en una herramienta útil para el tratamiento del dolor.

La eficacia de la estimulación de los cordones posteriores se apoya en la capacidad que tiene la electricidad para estimular y generar potenciales de acción sobre las fibras propioceptivas concentradas en los cordones posteriores del segmento medular asociado al territorio del dolor. Estas fibras activan la compuerta propuesta por Melzack y Wall y favorecen un bloqueo competitivo de los estímulos dolorosos. Hoy en día se sabe que no es el único mecanismo y que su capacidad de activación de interneuronas medulares, no solo en el cordón posterior, participan de su efecto inhibitor. Incluso la activación de la microglía permite reafirmar su eficacia. Su indicación primordial son los dolores neuropático-periféricos, es decir, lesión parcial o completa de la vía somatosensorial periférica. Se excluyen dolores centrales porque en ellos los fenómenos patológicos de neuroplasticidad ya se han extendido incluso a la corteza somatosensorial y las estructuras subcorticales y talámicas, sobre los cuales la acción de la estimulación es limitada. Estos principios generales del uso de la estimulación eléctrica deben ser extrapolados a la estimulación continua para tratamiento de los dolores faciales [1,24-26].

Los electrodos de estimulación continua implantados por delante (distal) al sitio de la lesión que está produciendo el dolor no permiten una mejoría duradera en el control de los síntomas dolorosos. Es por eso que para aquellos dolores neuropáticos crónicos de la cara se realizan procedimientos proximales al sitio de la lesión, como la estimulación eléctrica continua de la corteza motora o inclusive drezotomía. La estimulación del nervio periférico es comparable al uso de la estimulación eléctrica transcutánea TENS, siendo esta última mucho menos invasiva y más reversible [1,23,25].

Estimulación del nervio periférico

En 1967, C. Hunter Shelden del Huntington Memorial Hospital en Pasadena (California), publica en el *American Journal of Surgery* los resultados de 3 casos de neuralgia del trigémino tratado con la implantación de un electrodo de estimulación sobre las ramas periféricas del nervio, sus resultados fueron para su época muy interesantes. Esta técnica consiste en la colocación de electrodos de estimulación subcutáneos sobre el trayecto de las ramas periféricas del nervio trigémino. Los electrodos, frecuentemente varios (dos o tres), son tunelizados y conectados en un generador de pulso implantado en región supraclavicular. Esto implica una maniobra muy traumática para los tejidos de la cara y su posible complicación con dolores somáticos secundarios. Los resultados clínicos de las diferentes series sobrealoran la modificación de la EVA. Una mejoría de 2 puntos no puede ser suficiente para indicar la implantación de estos sistemas. Los autores consideran que, aunque se requieren más estudios y avances técnicos, puede ser una técnica prometedora que no estará por encima de la utilidad de la estimulación del ganglio de Gasser [1,19,27].

TABLA III
RESUMEN DE LAS REVISIONES SISTEMÁTICAS Y NARRATIVAS INCLUIDAS

Titulo	Autores	Tamaño de la muestra (n.º de pacientes)	Edad promedio (años)	Sexo	Diagnóstico estudiado	Tiempo de evolución promedio	Modalidad de tratamiento	Seguimiento	Resultados	Tipo de artículo
Neurostimulation for the Treatment of Chronic Head and Facial Pain: A Literature Review (2019)	Ajay B. y cols.	-	-	-	Dolor facial refractario	-	Otras intervenciones incluyendo estimulación periférica de cualquier tipo	-	-	Revisión de la literatura
Programming Parameters and Techniques in Trigeminal Ganglion Stimulation for Intractable Facial Pain (2021)	Kunal Gupta y cols.	-	-	-	Dolor facial refractario	-	Estimulación de ganglio del trigémino	-	-	Revisión narrativa
Recent advances in understanding/managing trigeminal neuralgia (2019)	Mark Obermann	-	-	-	Neuralgia del trigémino o dolor neuropático trigeminal	-	Otras intervenciones incluyendo estimulación periférica de cualquier tipo	-	-	Revisión narrativa
Atypical Facial Pain: a Comprehensive, Evidence-Based Review (2017)	Austin L. Weiss	-	-	-	Dolor facial refractario	-	Otras intervenciones incluyendo estimulación periférica de cualquier tipo	-	-	Revisión narrativa
Clinical outcomes and complications of peripheral nerve field stimulation in the management of refractory trigeminal pain: a systematic review and meta-analysis (2022)	Can Sarica y cols.	109	58	77 mujeres (71 %)	Neuralgia del trigémino o dolor neuropático trigeminal	6 años	Estimulación del campo del nervio periférico	Fase de prueba de 7 a 14 días, seguimiento a largo plazo	Mejoría del 75 % en intensidad del dolor; 32 % tuvieron complicaciones con necesidad de revisión	Metanálisis
Neuromodulación en cefaleas y neuralgias craneofaciales: Guía de la Sociedad Española de Neurología y de la Sociedad Española de Neurocirugía (2021)	R. Belvis y cols.	-	-	-	Neuralgia del trigémino o dolor neuropático trigeminal	-	Estimulación directa de ramas periféricas	-	-	Guía de práctica clínica
Implantable peripheral nerve stimulation for trigeminal neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis (2021)	Yuncheng Ni y cols.	221	57,7	132 mujeres (59,7 %)	Neuralgia del trigémino o dolor neuropático trigeminal	> 6 meses	Estimulación directa de ramas periféricas, de ganglio y de raíz	Control a largo plazo	Respuesta en 61,3 % de los casos, mejoría promedio de 2 puntos en EVA, mejores resultados con estimulación de ramas periféricas	Revisión sistemática y metanálisis
Stimulation of the Gasserian Ganglion for Trigeminal Neuropathic Pain Refractory to Medical Management (2019)	Jessica Smedley	32	54,9	21 mujeres (65,6 %)	Neuralgia del trigémino o dolor neuropático trigeminal	-	Estimulación directa de ramas periféricas	Control al 1 mes, 6 meses, 12 meses y 24 meses	Reducción de 46,7 % y 36,5 % en intensidad del dolor de 2 series al final del seguimiento	Revisión sistemática
Neuromodulation and Devices in Trigeminal Neuralgia (2017)	Kevin Weber	-	-	-	Neuralgia del trigémino o dolor neuropático trigeminal	-	Otras intervenciones incluyendo estimulación periférica de cualquier tipo	-	-	Revisión narrativa

EVA: Escala visual analoga del dolor, puntuada del 0 (menor) al 10 (mayor) según la intensidad del mismo.

Estimulación de campo

También conocida como estimulación de campo de nervio periférico, consiste en la inserción subcutánea de uno o varios electrodos en la zona de influencia de un nervio periférico, en este caso de alguna de las ramas del trigémino, sin estar en contacto directo con esta. En principio se cree que realizar una estimulación eléctrica que modifique la conducción nerviosa sin generar una noxa física directa sobre el axón, podría modular dolores neuropáticos, aun evitando algunas de las posibles complicaciones o efectos secundarios derivados de la lesión neuronal iatrogénica. Su utilización en la cara es técnicamente más difícil, peor tolerado y acompañada de un mayor número de complicaciones. La tunelización de los electrodos y del generador puede ser aún más traumática y generar un mayor daño que el real beneficio del sistema. Nos inquieta respecto al uso de estos sistemas de estimulación que se pierda la capacidad y el interés de hacer un diagnóstico semiológico preciso y una orientación del tratamiento más específico. Será siempre comparable al uso simple y práctico de los estimuladores eléctricos nerviosos transcutáneos (TENS, por sus siglas en inglés), que tienen una invasividad significativamente menor que la de los estimuladores de campo nervioso [28].

Estimulación del ganglio de Gasser

En 1986, Meyerson B.A. publicó en la revista *Neurosurgery* una serie de 14 pacientes con dolor crónico secundario a la neuropatía traumática del nervio trigémino, tratados con la implantación de un electrodo de estimulación continua del ganglio de gasser, a través de un abordaje subtemporal. De ese grupo de pacientes, 8/14 señalaron una mejoría muy significativa del dolor, con un seguimiento entre 1 y 8 años [29]. La mayor dificultad ya señalada en este estudio fue el desplazamiento del electrodo y su desgaste. La fase de prueba fue realizada a través de un electrodo percutáneo. En el 2016 observamos aún artículos con series de casos y análisis preliminares sobre la utilidad de estos sistemas. Arsani y cols. (Harvard University) publican en ese año sus resultados similares de colocación de electrodo subtemporal por craneotomía sobre el ganglio de gasser para manejo de dolor [30]. 3 décadas después es una técnica que permanece estancada a pesar de su posible utilidad y de los avances técnicos. Depende mucho de la colocación directa por craneotomía, lo que reduce su utilidad por su carácter tan invasivo. Las técnicas percutáneas presentan complicaciones técnicas que hacen aún inviable su uso. Los autores consideran que la estimulación del ganglio de gasser puede ser el futuro del tratamiento de los dolores neuropáticos del nervio trigémino, pero solo cuando se haya perfeccionado la técnica percutánea y, sobre todo, el sistema de anclaje del electrodo una vez posicionado en el cavum de Meckel a través del foramen oval. Igualmente, solo electrodos con tecnología wifi que no requieren cableado subcutáneo pueden tener futuro [1,18, 31, 32].

CONCLUSIONES

La estimulación eléctrica continua no ha demostrado aún su utilidad en el tratamiento de la neuralgia del trigémino. Puede utilizarse en algunas formas de dolor neuropático trigeminal crónico que no responda a otros tratamientos. La aplicación de EEC sobre el nervio periférico tiene muy limitado su uso y solo la estimulación continua del ganglio de Gasser podría tener un mejor futuro.

AGRADECIMIENTOS

A la Pontificia Universidad Javeriana y al Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia por permitir el uso de sus bases de datos y recursos interbibliotecarios para la obtención de artículos completos sin los que el desarrollo de esta investigación habría sido imposible. A Liliana Esperanza Mendez Castro por su fundamental gestión como secretaria del Departamento de Neurocirugía del Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

FINANCIACIÓN

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Acevedo-Gonzalez JC. Disertación sobre estimulación condicional posterior para el tratamiento del dolor. Revisión no sistemática de la literatura. *Univ Med.* 2021;62(2):e32430. DOI: 10.11144/Javeriana.umed62-2.decp.
2. Antony A. Neurostimulation for the Treatment of Chronic Head and Facial Pain: A Literature Review. *Pain Physician.* 2019;22(5):447-77. DOI: 10.36076/ppj/2019.22.447.
3. Gupta K, Texakalidis P, Boulis NM. Programming Parameters and Techniques in Trigeminal Ganglion Stimulation for Intractable Facial Pain. *Neuromodulation.* 2021;24(6):1100-6. DOI: 10.1111/ner.13306.
4. Obermann M. Recent advances in understanding/managing trigeminal neuralgia. *F1000Res.* 2019;8:F1000 Faculty Rev-505. DOI: 10.12688/f1000research.16092.1.
5. Texakalidis P, Tora MS, McMahon JT, Greven A, Anthony CL, Nagarajan P, et al. Percutaneous Trigeminal Stimulation for Intractable Facial Pain: A Case Series. *Neurosurgery.* 2020;87(3):547-54. DOI: 10.1093/neuros/nyaa065.
6. Texakalidis P, Tora MS, Anthony CL, Greven A, McMahon JT, Nagarajan P, et al. Percutaneous Trigeminal Stimulation for Intractable Facial Pain: A Case Series. *Neurosurgery.* 2020;87(3):547-54. DOI: 10.1093/neuros/nyaa065.

7. Harland TA, Zbrzeski C, DiMarzio M, Khazen O, Staudt MD, Pilitsis JG. Craniofacial Peripheral Nerve Stimulation: Analysis of a Single Institution Series. *Neuromodulation*. 2020;23(6):805-11. DOI: 10.1111/ner.13145.
8. Weiner RL, Garcia CM, Vanquathem N. A novel miniature, wireless neurostimulator in the management of chronic craniofacial pain: Preliminary results from a prospective pilot study. *Scand J Pain*. 2017;17:350-4. DOI: 10.1016/j.sjpain.2017.09.010.
9. Jakobs M, Schuh-Hofer S, Unterberg A, Ahmadi R. Subcutaneous Trigeminal Nerve Field Stimulation for Refractory Facial Pain. *J Vis Exp*. 2017;(123):55408. DOI: 10.3791/55408-v.
10. Maragkos GA, Gomez-Paz S, Salem MM, Baum P, Arle J. Non-invasive trial testing for trigeminal branch stimulation to treat refractory trigeminal neuropathic pain: A technical note. *Int Neurosurg*. 2020;21:100767. DOI: 10.1016/j.inat.2020.100767.
11. Zakrzewska JM. Facial pain: neurological and non-neurological. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72 Suppl 2(Suppl 2):ii27-ii32.
12. Siccoli MM, Bassetti C, Sandor PS. Facial pain: clinical differential diagnosis. *Lancet Neurol*. 2006;5(3):257-67. DOI: 10.1016/S1474-4422(06)70375-1.
13. Boyajji S, Beschle PR, Ross ER. Stimulation of the Gasserian Ganglion for the Treatment of Refractory Trigeminal Neuralgia. Two Case Reports. *Pain Management Case Reports*. 2020;4(2):33-8. DOI: 10.36076/pmcr.2020/4/33.
14. Weiss AL, Ehrhardt KP, Tolba R. Atypical Facial Pain: a Comprehensive, Evidence-Based Review. *Curr Pain Headache Rep*. 2017;21(2):8. DOI: 10.1007/s11916-017-0609-9.
15. Finch P, Drummond P. High-Frequency Peripheral Nerve Stimulation for Craniofacial Pain. *Prog Neurol Surg*. 2020;35:85-95.
16. Hajjibadi MM, Jakobs M, Unterberg A, Ahmadi R. Wireless Subcutaneous Trigeminal Nerve Field Stimulation for Refractory Trigeminal Pain: A Single Center Experience. *Neuromodulation*. 2021;24(6):1115-20. DOI: 10.1111/ner.13478.
17. Manning A, Ortega RG, Moir L, Edwards T, Aziz TZ, Bojanic S, et al. Burst or Conventional Peripheral Nerve Field Stimulation for Treatment of Neuropathic Facial Pain. *Neuromodulation*. 2019;22(5):645-52. DOI: 10.1111/ner.12922.
18. Sarica C, Iorio-Morin C, Aguirre-Padilla DH, Paff M, Villeneuve SA, Vetkas A, et al. Clinical outcomes and complications of peripheral nerve field stimulation in the management of refractory trigeminal pain: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg*. 2022;1-9. DOI: 10.3171/2021.12.JNS212869.
19. McCaffrey MH, Boesel TW, Di Ieva A. Anchoring of a mental nerve stimulator for treatment of facial neuropathic pain: a case illustration. *Br J Neurosurg*. 2022;1-3. DOI: 10.1080/02688697.2022.2064428.
20. Bina RW, Palsma RS, Weinand ME, Kasoff WS. Peripheral Nerve Stimulation for Refractory Trigeminal Pain: Recent Single-Institution Case Series With Long-Term Follow-Up and Review of the Literature. *Neuromodulation*. 2020;23(6):796-804. DOI: 10.1111/ner.13132.
21. Kasoff WS, Bina RW. Placement and Anchoring of Trigeminal Neurostimulation Electrodes: Technical Report. *Streoact Funct Neurosurg*. 2019;97(5-6):285-92. DOI: 10.1159/000503731.
22. Simpson BA, Nannapaneni R. Trigemino-Cervical Neuropathic Pain Relieved by Serially Repeated Peripheral Nerve Field Stimulation Without Tolerance: Case Report. *Neuromodulation*. 2017;20(4):383-5. DOI: 10.1111/ner.12536.
23. Ni Y, Yang L, Han R, Guo G, Huang S, Weng L, et al. Implantable Peripheral Nerve Stimulation for Trigeminal Neuropathic Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuromodulation*. 2021;24(6):983-91. DOI: 10.1111/ner.13421.
24. Smedley J. Stimulation of the Gasserian Ganglion for Trigeminal Neuropathic Pain Refr ain Refractory to Medical Management o Medical Management [Internet]. Core; 8 de octubre de 2019. Disponible en: <https://core.ac.uk/download/pdf/212801795.pdf>.
25. Weber K. Neuromodulation and Devices in Trigeminal Neuralgia. *Headache*. 2017;57(10):1648-53. DOI: 10.1111/head.13166.
26. Belvis R, Irimia P, Seijo-Fernández F, Paz J, García-March G, Santos-Lasaosa S, et al. Neuromodulación en cefaleas y neuralgias craneofaciales: Guía de la Sociedad Española de Neurología y de la Sociedad Española de Neurocirugía. *Neurología*. 2021;36(1):61-79. DOI: 10.1016/j.nrl.2020.04.022.
27. McMahon JT, Tora MS, Bentley JN, Texakalidis P, Campbell MA, Keifer OP, et al. Percutaneous Trigeminal Nerve Stimulation for Persistent Idiopathic Facial Pain: A Case Series. *World Neurosurg*. 2019;126:e1379-e1386. DOI: 10.1016/j.wneu.2019.03.107.
28. Klein J, Siepmann T, Schackert G, Ziemssen T, Juratli TA. Peripheral nerve field stimulation in medically refractory trigeminal neuralgia attributed to multiple sclerosis. *J Neurosurg*. 2020;134(3):1244-50. DOI: 10.3171/2019.12.JNS192261.
29. Meyerson BA, Håkanson S. Suppression of pain in trigeminal neuropathy by electric stimulation of the gasserian ganglion. *Neurosurgery*. 1986;18(1):59-66. DOI: 10.1227/00006123-198601000-00010.
30. William A, Azad TD, Brecher E, Cherry T, Bernstein I, Bruce D, et al. Trigeminal and sphenopalatine ganglion stimulation for intractable craniofacial pain—case series and literature review. *Acta Neurochir [Wien]*. 2016;158(3):513-20. DOI: 10.1007/s00701-015-2695-y.
31. Han R, Guo G, Ni Y, Wang Z, Yang L, Zhang J, et al. Clinical Efficacy of Short-Term Peripheral Nerve Stimulation in Management of Facial Pain Associated With Herpes Zoster Ophthalmicus. *Front Neurosci*. 2020;14:574713. DOI: 10.3389/fnins.2020.574713.
32. Keifer OP, Zeising K, Tora MS, Campbell M, Bezchlibnyk YB, Boulis N. Use of a Subtemporal Approach for a Salvage Placement of a Trigeminal Ganglion Stimulating Electrode for the Treatment of Trigeminal Neuropathic Pain. *World Neurosurg*. 2019;122:308-10. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.11.034.



Necesidades asistenciales de la terapia de infusión intratecal en pacientes con dolor oncológico

Care needs of intrathecal infusion therapy in patients with cancer pain

D. Díaz Rodríguez¹, C. Sánchez Blanco², I. María Fontán Atalaya³, E. Peralta Espinosa², M. L. Berraquero Caraballo², C. Naranjo Pérez², V. Gándara Carrasco², B. Fernández Torres^{2,4}

¹Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, España. ²Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla, España. ³Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla, España. ⁴Departamento de Cirugía. Facultad de Medicina. Universidad de Sevilla. España.

RESUMEN

Objetivos: La infusión intratecal es una terapia ampliamente aceptada para el tratamiento del dolor oncológico refractario, y generalmente se administra mediante dispositivos parcialmente externalizados (DPE) o totalmente internalizados (DTI). El objetivo de este trabajo es establecer las necesidades farmacológicas y de asistencia sanitaria de estos 2 tipos de dispositivos, y determinar si realmente existen diferencias significativas entre ellos.

Material y método: Estudio observacional retrospectivo sobre todos los pacientes de nuestra unidad del dolor, mayores de edad, que precisaron terapia de infusión intratecal para dolor oncológico, con un dispositivo de flujo fijo, entre 2009 y 2017. Se establecieron 4 puntos temporales para el seguimiento: previo al implante del dispositivo y los meses 1, 3 y 6 tras el inicio de la terapia. Se registraron datos relacionados con información demográfica y antropométrica, proceso oncológico, control del dolor, dosificación intratecal, modificaciones y número de ajustes de medicación intratecal, y visitas a la unidad del dolor y servicio de urgencias. Para detectar posibles diferencias entre las necesidades farmacológicas y de asistencia sanitaria de los 2 tipos de dispositivo, se realizaron análisis estadístico y modelos de regresión logística, univariante y multivariante, para la predicción de los pacientes que precisan incrementar la dosis de morfina en el mes 1.

ABSTRACT

Objectives: Intrathecal infusion is a widely accepted therapy for the treatment of refractory cancer pain, and is generally administered by partially externalised (PED) or totally internalised (ITD) devices. The objective of this work is to establish the pharmacological and healthcare needs of these two types of device, and to determine whether there are significant differences between them.

Material and methods: Retrospective observational study of all patients in our pain unit, aged 18 years and older, who required intrathecal infusion therapy for cancer pain, with a fixed flow device, between 2009 and 2017. Four time points were established for follow-up: before device implantation and months 1, 3 and 6 after initiation of therapy. Data related to demographic and anthropometric information, oncological process, pain control, intrathecal dosing, modifications and number of intrathecal medication adjustments, and visits to the pain unit and emergency department were recorded. To detect possible differences between the pharmacological and health care needs of the two types of devices, a statistical analysis was performed and univariate and multivariate logistic regression models were established to predict which patients required an increase in morphine dose at month 1.

Díaz Rodríguez D, Sánchez Blanco C, María Fontán Atalaya I, Peralta Espinosa E, Berraquero Caraballo ML, Naranjo Pérez C, Gándara Carrasco V, Fernández Torres B. Necesidades asistenciales de la terapia de infusión intratecal en pacientes con dolor oncológico. *Rev Soc Esp Dolor*. 2023;30(4):227-242

Recibido: 31 de agosto de 2023
Aceptado: 19 de noviembre de 2023

Correspondencia: Diego Díaz Rodríguez
diegodiazrodriguez@gmail.com

Resultados: Se incluyeron 132 pacientes, con EVA medio preimplante de 7,79 y dosis media equipotente de morfina de 257 mg. En 60 casos se implantó un DPE y en 72 un DTI. Tras el implante del dispositivo, se inició la terapia de infusión intratecal con morfina en todos los pacientes, con una dosis media de 1,13 mg/día, sin diferencias entre los grupos DPE y DTI. Al finalizar el primer mes, la puntuación en la EVA había descendido hasta 3,02, con una dosis media de morfina intratecal de 1,80 mg/día. En el mes 6 se objetivó un EVA medio de 2,06, sin diferencia entre los grupos, y con una dosis media diaria de cloruro mórfico de 2,86 mg.

El análisis univariante detectó 6 variables predictivas sobre la necesidad de incrementar la dosis de morfina intratecal en el primer mes, pero solo mantuvo su carácter predictivo en el multivariante una mayor dosis de rescate de morfina sistémica en las primeras 24 h tras implantar el dispositivo.

El 48 % de los pacientes del grupo DPE no realizó ninguna visita programada a la unidad del dolor, en contraste con el 14,7 % de los que tenían un DTI, una diferencia altamente significativa. Un 72,7 % de nuestros pacientes fallecieron en el hospital.

Conclusiones: La terapia de infusión intratecal es eficaz en el dolor oncológico refractario, pero es necesario aumentar significativamente las dosificaciones intratecales con el paso del tiempo. Los DPE consiguen una estabilización en la dosis efectiva intratecal más rápida, por lo que pueden ser particularmente útiles cuando la esperanza de vida es baja. Sugerimos utilizar la necesidad de rescates con opioides sistémicos en las primeras 24 h como factor predictor de la necesidad de incrementar la dosis de morfina intratecal en el mes 1.

Palabras clave: Infusión intratecal, dosis, morfina, bupivacaína.

Results: One hundred and thirty-two patients were included, with a mean VAS before implantation of 7.79 and a mean equipotent morphine dose of 257 mg. A PED was implanted in 60 cases and an ITD in 72 cases. After device implantation, intrathecal infusion therapy with morphine was started in all patients, with a mean dose of 1.13 mg/day, with no differences between the PED and ITD groups. At the end of the first month, the VAS score had decreased to 3.02, with a mean intrathecal morphine dose of 1.80 mg/day. At month 6, a mean VAS of 2.06 was observed, with no differences between groups, and with a mean daily dose of morphine of 2.86 mg of morphine per day.

The univariate analysis detected six variables that predicted the need to increase the intrathecal morphine dose in the first month, but only a higher rescue dose of systemic morphine in the first 24 hours after device implantation remained predictive in the multivariate analysis.

Forty-eight percent of the patients in the PED group did not make scheduled visits to the pain unit, compared to 14.7 % of those with an ITD, a highly significant difference. 72.7 % of our patients died in hospital.

Conclusions: Intrathecal infusion therapy is effective in refractory cancer pain, but it is necessary to significantly increase intrathecal doses over time. DPEs achieve a stabilisation in effective intrathecal dose more quickly, so they may be particularly useful when life expectancy is low. We suggest using the need for systemic opioid rescue in the first 24 hours as a predictor of the need to increase the intrathecal morphine dose at month 1.

Key words: Intrathecal infusion, dosage, morphine, bupivacaine.

INTRODUCCIÓN

El dolor es un síntoma común en la mayoría de los pacientes oncológicos, con una prevalencia que oscila en torno al 50 %, y es mayor cuando el estadio clínico de la enfermedad es más avanzado [1]. En la mayoría de los pacientes se consigue un buen control con el tratamiento analgésico convencional postulado por la escalera analgésica de la Organización Mundial de la Salud, pero en un 30 % la terapia farmacológica no es suficiente y se necesitan procedimientos intervencionistas que pueden ir desde tratamientos infiltrativos hasta complejas terapias de neuromodulación [2].

La terapia de infusión intratecal es ampliamente aceptada para el tratamiento del dolor oncológico, ya que logra una buena distribución de la medicación en la proximidad de los receptores sobre los que los fármacos tienen que actuar para modular la conducción de la

señal nociceptiva a los centros supraespinales, donde va a generarse la experiencia dolorosa [3].

Para aplicar este tratamiento es necesario colocar un catéter en el espacio subaracnoideo, que se conecta a un sistema donde se almacenan de los fármacos. Según la complejidad de este sistema, los equipos de infusión intratecal pueden ser clasificados en 3 tipos: sistemas externos, dispositivos parcialmente externalizados (DPE) y dispositivos totalmente internalizados (DTI). Los sistemas externos son los más simples, el catéter intratecal se fija a la piel y los fármacos se administran por medio de una jeringa o por medio de bomba de infusión externa. En los DPE, el catéter se conecta a un puerto subcutáneo en la pared torácica anterior, y el fármaco o fármacos a infundir se almacenan en una bomba externa o en un infusor elastomérico. En los DTI, el catéter intratecal se conecta a una bomba interna, alojada en un bolsillo subcutáneo paraumbilical que

tiene un receptáculo donde almacenar la medicación. Hay 2 tipos de bombas: 1. de flujo fijo que tienen un funcionamiento muy similar a las bombas de Shiley, utilizando una cámara de alojamiento del fármaco rodeada por una cámara donde un gas se expande a una velocidad constante que eyecta un volumen de fármaco diario fijo, y 2. bombas de flujo variable que tienen un microprocesador interno accesible para comunicación con telemetría, que permite realizar modificaciones en el flujo de la bomba [4].

Los DPE están indicados cuando la esperanza de vida es inferior a 3 meses [4,5]. Son tecnológicamente más simples, requieren menos tiempo quirúrgico para su implante y son más baratos, pero tienen menos precisión y necesitan un reservorio de fármaco externo conectado por medio de una aguja, con el potencial riesgo de colonización y de infección. Los DTI son más sofisticados y precisos, la técnica quirúrgica para el implante es más laboriosa y su coste puede ser un 80 % mayor que el de los DPE, pero al estar totalmente interiorizados el riesgo de migración del catéter es menor, así como el riesgo de infección del dispositivo, lo que hace que sean más apropiados para pacientes con mayor funcionalidad o con mayor expectativa de vida.

Las diferencias entre estos sistemas y los distintos perfiles clínicos de los pacientes en los que se indica cada uno de estos dispositivos pueden suponer un manejo diferente, tanto de los fármacos y dosis utilizadas como del seguimiento. El objetivo de nuestro trabajo es establecer las necesidades farmacológicas y de asistencia sanitaria de estos 2 tipos de dispositivos y determinar si existen realmente diferencias significativas entre ellos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Realizamos un estudio observacional retrospectivo, en el que incluimos a todos los pacientes de la unidad del dolor de nuestro hospital que precisaron terapia de infusión intratecal para el tratamiento de un cuadro de dolor oncológico, entre junio de 2009 y junio de 2017. Los criterios de inclusión fueron tener 18 o más años y que se les hubiera implantado un dispositivo de flujo fijo (DPE o DTI) para el control del dolor oncológico. Se excluyeron todos los pacientes sometidos a terapia de infusión intratecal por un cuadro clínico no oncológico (dolor crónico benigno y/o espasticidad).

La terapia de infusión intratecal era indicada por uno de los facultativos de la unidad del dolor ante una situación de falta de eficacia del tratamiento analgésico sistémico, aparición de efectos adversos intolerables atribuibles a los mismos, o cuando se producía una combinación de ambos. El implante del dispositivo se realizaba bajo técnica aséptica en el quirófano, colocando el catéter bajo control fluoroscópico en el espacio subaracnoideo hasta dejar su extremo a nivel de la región metamérica donde el paciente tenía el dolor más intenso. En el caso de los DTI, el catéter se conectaba a una bomba de flujo fijo a 0,5 ml/día, que se implantaba en la pared abdominal a nivel periumbilical. En los DPE, el catéter se conectaba en un portal subcutáneo en la pared torácica anterior; y sobre el portal se conectaba un infusor elastomérico a 1,5 ml/h. En la

elección del tipo de dispositivo a implantar se tenían en consideración criterios clínicos como el estado general del paciente, la localización y extensión del tumor, la proximidad del paciente al centro terapéutico, la funcionalidad y la expectativa de vida.

En algunas situaciones, se inició la terapia con un DPE y la supervivencia del paciente fue superior a lo esperado, pero en pocas ocasiones se reconvirtió a un DTI, ya que las características clínicas, sociosanitarias, etc. del paciente no lo recomendaban. En los casos en que sí se realizó la reconversión, estos pacientes no fueron incluidos en el estudio.

Tras el implante, se suspendían los opioides sistémicos pautados para el tratamiento basal y se iniciaba la terapia intratecal con morfina en todos los casos, permitiendo únicamente dosis de opioides sistémicos de rescate cuando eran necesarios. La dosis inicial de morfina intratecal se calculaba a partir de los requerimientos sistémicos diarios de opioides inmediatamente antes del implante, convirtiendo la dosificación equipotente de morfina vía oral en intratecal de acuerdo con la regla de Krames 300:1 [6]. En algunos casos, se inició la terapia intratecal con una combinación de morfina y bupivacaína, a criterio clínico, debido principalmente a la detección de características de dolor neuropático o por la alta intensidad del dolor. En estos casos, cuando se trataba también al paciente con fármacos coadyuvantes, estos no fueron recogidos en nuestra base de datos.

Durante el seguimiento en la unidad del dolor, se realizaron los ajustes necesarios en la dosificación intratecal para mantener el control del dolor, en función de su evolución, consumo de opioides sistémicos de rescate, presencia de efectos adversos y otras consideraciones clínicas. Las variaciones en la dosificación intratecal se llevaban a cabo modificando la concentración de los fármacos, pero manteniendo constantes los flujos de cada tipo de dispositivo.

Se establecieron 4 puntos temporales a la hora del seguimiento de los pacientes: el momento previo al implante del dispositivo y los meses 1, 3 y 6 tras el implante. Estas referencias son similares a las publicados en la mayoría de los estudios sobre eficacia y seguridad en las terapias de infusión intratecal.

Se registraron datos relacionados con información demográfica y antropométrica, proceso oncológico, control del dolor, dosificación intratecal, modificaciones y número de ajustes de medicación intratecal, y visitas a la unidad del dolor y servicio de urgencias, tanto programadas como no previstas.

El análisis estadístico de los datos se realizó con el programa IBM SPSS Statistics 25, utilizando el test Chi-cuadrado para el contraste de las variables cualitativas, y el test de Fisher cuando las condiciones de los datos lo requerían. En el caso de las variables cuantitativas, el contraste se llevó a cabo con las pruebas t-student y ANOVA cuando seguían una distribución normal; y sus correspondientes alternativas no paramétricas (test U-Mann Whitney y test de Kruskal-Wallis) cuando no se distribuían con normalidad los datos.

Al tratarse de 2 dispositivos para la infusión intratecal, con un flujo diario tan distinto, se calculó el tamaño del efecto para expresar la magnitud de las diferencias entre unos y otros grupos. Este tamaño del efecto se

expresó en R^2 (escala 0-1) para poder ser comparado entre distintos tipos de datos en las variables y entre distintos tipos de test estadísticos. Cuando se compararon medias, R^2 se calculó desde el valor "d" de Cohen. Cuando las variables fueron categóricas, R^2 se calculó desde el coeficiente V de Cramer, similar al de Pearson pero específico para este tipo de datos. Y se consideró un tamaño del efecto pequeño cuando R^2 era menor al 4 %, moderado entre el 4 y 12,5 %, grande entre 12,6 y 26,5 % y muy grande cuando era superior a 26,5 %.

Se establecieron modelos de regresión logística, univariantes y multivariantes, para la predicción de los pacientes que precisaron incrementar la dosis de morfina en el mes 1. La significación de los modelos se comprobó con el test Omnibus y el ajuste con el test de Hosmer-Lemeshow. Los modelos multivariantes se construyeron con el método paso a paso hacia atrás con Wald, y se testaron posteriormente con el método de introducción directa. Todas las OR se acompañaron de su correspondiente intervalo de confianza al 95 %.

En todas estas pruebas estadísticas inferenciales se consideró significación con $p < 0,05$; muy significativo con $p < 0,01$ y alta significación con $p < 0,001$. En los modelos multivariantes, se tuvo en consideración la norma habitual de incluir los factores tendentes a la significación ($p < 0,20$). En los modelos predictivos uni-multivariantes, se consideró una eficacia predictiva pequeña cuando era menor del 5 %, moderada entre 5 y 12 %, elevada entre 12 y 25 % y muy elevada cuando era superior al 25 % [7,8].

Este estudio se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del Hospital.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 132 pacientes, un 65,2 % hombres y un 34,8 % mujeres, con una edad media de $60,4 \pm 11,2$ años y un intervalo entre 23 y 87. El proceso oncológico más frecuente fue el cáncer del pulmón (28,0 %), seguido por el de colon (18,9 %), páncreas (9,8 %), próstata (9,1 %), vejiga (7,6 %) y mama (5,3 %). Un 94,6 % de los pacientes tenían metástasis y en el 63,6 % existían metástasis óseas.

En la mayoría de los pacientes (63,6 %) el dolor se encuadraba desde un punto de vista fisiopatológico como mixto, detectándose características neuropáticas en el 37,9 %, sin que se objetivasen diferencias, en lo tocante a la presencia de estas características, entre los pacientes a los que se implantaba un DTI o un DPE ($p = 0,41$). El EVA medio previo al implante fue de $7,78 \pm 1,64$ puntos, oscilando entre 4 y 10. En el 97,5 % de los pacientes, el dolor oncológico de base se trataba con opioides sistémicos: fentanilo transdérmico (43,9 %), oxicodona (34,8 %), morfina vía oral (13,6 %), hidromorfona (4,5 %) y tramadol (0,8 %); con una dosis media equipotente de morfina antes del implante de $257,83 \pm 168,43$ mg, sin diferencias estadísticamente significativas en esta dosis media que se pudiera relacionar con el tipo de opioide sistémico que utilizaban para tratar el dolor basal antes del implante (K 9,39; $p = 0,052$).

En el 78,0 % de los pacientes, la falta de eficacia de la terapia opioide sistémica motivó la indicación de la terapia de infusión intratecal, y en el 21,3 % fue debido a la falta de eficacia de la medicación sistémica unido a la presencia de efectos adversos. La estimación de la supervivencia antes del implante se realizó con el índice de Karnofsky, que tuvo una puntuación de $53,62 \pm 17,72$ puntos. En 60 casos se implantó un DPE y en 72 un DTI.

Dosificación de la terapia

Tras el implante del dispositivo, se inició la terapia de infusión intratecal con morfina en todos los pacientes, con una dosis media de $1,13 \pm 0,74$ mg/día, una mediana de 1 mg/día y un intervalo entre 0,6 y 1,43, sin diferencias entre los grupos DPE y DTI. Tampoco se objetivaron diferencias en el número de ajustes iniciales de la medicación intratecal ni en el porcentaje de pacientes que iniciaron la terapia con una combinación de bupivacaína y morfina (Tabla I).

En la dosis de morfina intratecal al inicio de la terapia de infusión intratecal, tampoco se objetivaron diferencias entre los pacientes que recibían opioides sistémicos transdérmicos para el tratamiento del dolor de base antes del implante, ni aquellos que recibían opioides sistémicos vía oral (K 1,34; $p = 0,931$).

Al finalizar el primer mes tras el inicio de la terapia intratecal, y tras haber realizado los ajustes necesarios en la dosificación, la puntuación en la EVA había descendido desde $7,79 \pm 1,64$ hasta $3,02 \pm 2,44$, sin diferencias entre los grupos (DTI $3,37 \pm 2,32$; DPE $2,50 \pm 2,57$; $p = 0,074$), y la dosis media de morfina intratecal era de $1,80 \pm 1,60$ mg/día, lo que supone un incremento medio muy significativo con respecto a la dosis inicial. Cuando se realiza una comparación entre grupos, se observa que los pacientes a los que se implantó un DTI necesitaron incrementos en la dosis de morfina significativamente mayores que en los DPE ($0,80 \pm 1,29$ mg vs. $0,44 \pm 1,00$). Adicionalmente, el porcentaje de pacientes del grupo DTI que necesitó incrementar la dosis de morfina intratecal fue casi el doble que el grupo DPE (74,6 % vs. 40,8 %) con una diferencia estadísticamente significativa y un tamaño del efecto elevado ($R^2 = 0,141$; V Cramer = 0,38). Aunque el porcentaje de pacientes que precisaron una combinación de morfina y bupivacaína intratecal se incrementó con respecto al inicio de la terapia, no hubo diferencias entre los grupos, como tampoco hubo diferencias entre los grupos en el número de ajustes necesarios ni en la dosis media de bupivacaína intratecal (Tabla II).

A los 3 meses del inicio de la terapia, persistía el buen control del dolor, con un EVA medio de 2,17. La dosis diaria de morfina intratecal era de $2,09 \pm 1,84$ mg, sin diferencias significativas entre los grupos DTI y DPE (Tabla III), aunque el porcentaje de pacientes que precisaron incrementar la morfina en el grupo DTI fue del 78,8 % frente al 30,8 % en el grupo DPE. En los restantes aspectos concernientes a la medicación intratecal no hubo diferencias estadísticamente significativas (Tabla III).

En el mes 6 desde el inicio de la terapia se objetivó un EVA medio de $2,06 \pm 1,82$, sin diferencia entre los grupos, y con una dosis media diaria de cloruro mórfico

TABLA I
FARMACOLOGÍA INTRATECAL AL INICIO DE LA TERAPIA

Variable	Muestra total	Grupo		Test de contraste	
		DPE	DTI	Valor	p valor
Dosis inicial de morfina	n = 132	n = 60	n = 72	U = 0,99 ^{NS}	0,325
Media ± DE	1,13 ± 0,74	1,04 ± 0,60	1,20 ± 0,84		
Rango	0,10-5,00	0,14-3,00	0,10-5,00		
Número de ajustes para el control del dolor	n = 110	n = 48	n = 62	U = 0,15 ^{NS}	0,083
Media ± DE	1,76 ± 1,42	1,79 ± 1,65	1,74 ± 1,23		
Rango	1-11	1-11	1-6		
Bupivacaína al inicio	n = 131	n = 60	n = 71	Chi ² = 1,92 ^{NS}	0,166
Sí	15,3 % (20)	20,0 % (12)	11,3 % (8)		
No	84,7 % (111)	80,0 % (48)	88,7 % (63)		
Motivo inicio con morfina + bupivacaína	n = 17	n = 11	n = 6	Chi ² % = 3,26 ^{NS}	0,425
Dolor neuropático	47,1 % (8)	36,4 % (4)	66,7 % (4)		
Dolor alta intensidad	23,5 % (4)	36,4 % (4)	0,0 % (-)		
Dosis altas opioide sistémico	17,6 % (3)	18,2 % (2)	16,7 % (1)		
Uso previo bupivacaína epidural	11,8 % (2)	9,1 % (1)	16,7 % (1)		
Dosis inicial de bupivacaína	n = 18	n = 11	n = 7	t = 0,38 ^{NS}	0,708
Media ± DE	4,61 ± 1,64	4,72 ± 1,49	4,42 ± 1,96		
Rango	1,85-8,00	2,00-8,00	1,85-7,50		
Dosis inicial de morfina en combinación con bupivacaína	n = 20	n = 12	n = 8	t = 2,05 ^{NS}	0,055
Media ± DE	1,60 ± 1,28	1,16 ± 0,64	2,26 ± 1,72		
Rango	0,40-5,00	0,40-2,42	1,00-5,00		

DE: desviación estándar. DPE: dispositivo parcialmente externalizado. DTI: dispositivo totalmente internalizado. NS: no significativo.

TABLA II
FARMACOLOGÍA INTRATECAL AL MES 1

Variable	Muestra total	Grupo		Test de contraste	
		DPE	DTI	Valor	p valor
Dosis morfina (mes 1)	n = 112	n = 49	n = 63	U = 1,86 ^{NS}	0,062
Media ± DE	1,80 ± 1,61	1,53 ± 1,29	2,02 ± 1,79		
Rango	0,30 / 9,80	0,30 / 6,00	0,40 / 9,80		
Aumento dosis morfina (mes 1)	n = 112	n = 49	n = 63	U = 2,93**	0,003
Media ± DE	0,64 ± 1,18	0,44 ± 1,00	0,80 ± 1,29		
Rango	-0,50 / 8,00	-0,10 / 4,50	-0,50 / 8,00		
Aumento	59,8 % (67)	40,8 % (20)	74,6 % (47)	Chi ² = 15,81**	0,000
Sin modificación	34,8 % (39)	55,1 % (27)	19,0 % (12)		
Disminución	5,4 % (6)	4,1 % (2)	6,3 % (4)		
Combinación morfina + bupivacaína				Chi ² = 0,15 ^{NS}	0,696
Sí	62,5 % (55)	64,9 % (24)	60,8 % (31)		
No	37,5 % (33)	35,1 % (13)	39,2 % (20)		
Motivo morfina + bupivacaína	n = 44	n = 15	n = 29	Chi ² = 4,06 ^{NS}	0,219
Dolor nociceptivo no controlado	59,1 % (26)	60,0 % (9)	58,6 % (17)		
Detección dolor neuropático	34,1 % (15)	26,7 % (4)	37,9 % (11)		
Administración previa bupivacaína	4,5 % (2)	13,3 % (2)	0,0 % (-)		
Alcanzar dosis máximas de morfina	2,3 % (1)	0,0 % (-)	3,4 % (1)		
Número de ajustes	n = 44	n = 15	n = 29	U = 0,24 ^{NS}	0,813
Media ± DE	1,73 ± 1,02	1,67 ± 1,11	1,76 ± 0,99		
Rango	0 / 5	0 / 4	0 / 5		
Dosis bupivacaína al mes	n = 46	n = 19	n = 27	U = 1,43 ^{NS}	0,153
Media ± DE	6,19 ± 2,99	7,06 ± 3,59	5,58 ± 2,37		
Rango	2,00 / 16,40	3,00 / 16,40	2,00 / 10,00		

(Continúa en la página siguiente)

Aumento dosis bupivacaína (mes 1)	n = 15	n = 9	n = 5	U = 1,50 ^{NS}	0,190
Media ± DE	1,16 ± 1,87	1,53 ± 2,06	0,49 ± 1,42		
Rango	-0,50 / 5,70	0,00 / 5,70	-0,50 / 3,00		
Aumento (variación > 0)	35,7 % (1)	44,4 % (4)	20,0 % (1)	Chi ² = 3,55 ^{NS}	0,178
Mantiene (= 0)	50,0 % (7)	55,6 % (5)	40,0 % (2)		
Reduce (variación < 0)	14,3 % (2)	0,0 % (-)	40,0 % (2)		

DE: desviación estándar. DPE: dispositivo parcialmente externalizado. DTI: dispositivo totalmente internalizado. NS: no significativo.

TABLA III
FARMACOLOGÍA INTRATECAL EN EL MES 3

Variable	Muestra total	Grupo		Test de contraste	
		DPE	DTI	Valor	p valor
Dosis morfina (mes 3)	n = 50	n = 13	n = 37	U = 1,54 ^{NS}	0,124
Media ± DE	2,09 ± 1,84	1,42 ± 1,02	2,32 ± 2,01		
Rango	0,46 / 10,66	0,00 / 3,00	0,46 / 10,66		
Aumento dosis morfina (mes 3- mes 1)	n = 46	n = 13	n = 33	U = 1,46 ^{NS}	0,144
Media ± DE	0,43 ± 0,73	0,27 ± 0,61	0,49 ± 0,77		
Rango	-0,70 / 3,12	-0,50 / 1,50	-0,70 / 3,12		
Aumento	65,2 % (30)	30,8 % (4)	78,8 % (26)	Chi ² = 9,66* *	0,008
Sin modificación	21,7 % (10)	46,2 % (6)	12,1 % (4)		
Disminución	13,0 % (6)	23,1 % (3)	9,1 % (3)		
Aumento dosis morfina (mes 3-inicial)	n = 50	n = 13	n = 37	U = 2,02*	0,044
Media ± DE	1,00 ± 1,58	0,37 ± 0,63	1,22 ± 1,75		
Rango	-0,60 / 8,86	-0,60 / 1,50	-0,60 / 8,86		
Aumento	74,0 % (37)	46,2 % (6)	83,8 % (31)	Chi ² = 9,52* *	0,009
Sin modificación	14,0 % (7)	38,5 % (5)	5,4 % (2)		
Disminución	12,0 % (6)	15,4 % (2)	10,8 % (4)		
Combinación morfina + bupivacaína	n = 118	n = 46	n = 72	Chi ² = 3,18 ^{NS}	0,074
Sí	7,6 % (9)	2,2 % (1)	11,1 % (8)		
No	92,4 % (109)	97,8 % (45)	88,9 % (64)		

(Continúa en la página siguiente)

Dosis bupivacaína en el mes 3	n = 26	n = 4	n = 22	U = 0,93 ^{NS}	0,389
Media ± DE	6,62 ± 2,53	5,42 ± 2,22	6,84 ± 2,57		
Rango	2,00 / 12,00	3,20 / 8,50	2,00 / 12,00		
Aumento dosis bupivacaína (mes 3-mes 1)	n = 15	n = 3	n = 12	U = 1,16 ^{NS}	0,295
Media ± DE	2,04 ± 2,40	0,81 ± 2,39	2,34 ± 2,41		
Rango	-2,00 / 7,00	-1,08 / 3,50	-2,00 / 7,00		
Aumento	66,7 % (10)	33,3 % (1)	75,0 % (9)	Chi ² = 2,66 ^{NS}	0,242
Sin modificación	20,0 % (3)	33,3 % (1)	16,7 % (2)		
Disminución	13,3 % (2)	33,3 % (1)	8,3 % (1)		

DE: desviación estándar. DPE: dispositivo parcialmente externalizado. DTI: dispositivo totalmente internalizado. NS: no significativo.

*: significativo. **: altamente significativo.

de 2,86 ± 3 mg. Esta dosis supone un incremento con respecto a la del mes 3, a la del mes 1 y a la del momento inicial de la terapia en 0,89 ± 1,69 mg; 1,17 ± 2,01 y 1,76 ± 2,85 mg/día, sin diferencias estadísticamente significativas entre grupos en ninguna de estas variables. Como ocurría en el mes 3 y en el mes 1, al mes 6 también es mayor del porcentaje de pacientes en el grupo DTI en el que fue necesario incrementar la dosis de morfina intratecal, sin diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo DPE, pero con un tamaño del efecto grande, sugiriendo que esta significación estadística no puede lograrse por el bajo tamaño muestral (Tabla IV).

Necesidades asistenciales

El número de visitas programadas a la unidad del dolor tras iniciar la terapia fue de 3,81 ± 5,98, con una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo DTI (5,21 ± 7,20) y el DPE (1,90 ± 2,82) y un tamaño del efecto moderado ($R^2 = 0,075$). Adicionalmente, un 48 % de los pacientes del grupo DPE no realizaron ninguna visita programada en la unidad del dolor, en contraste con el 14,7 % de los que tenían un DTI implantado. Esta diferencia es altamente significativa y se corresponde con un tamaño del efecto elevado ($R^2 = 0,132$; V Cramer = 0,36) (Tabla V).

No hubo necesidad de hacer visitas imprevistas a la unidad del dolor tras el inicio de la terapia en el 82,3 % de los pacientes. Para aquellos que las necesitaron, la media en el grupo DTI (0,51 ± 1,09) fue superior al grupo DPE (0,16 ± 0,56), una diferencia aparentemente pequeña pero que alcanza significación estadística ($p = 0,015$) y se corresponde con un tamaño del efecto moderado ($R^2 = 0,040$) (Tabla V).

Finalización de la terapia

La causa fundamental de finalización de la terapia fue el fallecimiento del paciente (95,4 %), pero en el 4,5 % terminó antes. Todos estos pacientes con final precoz de la terapia intratecal pertenecían al grupo DPE, y las causas fueron la migración del catéter, infección del dispositivo o rotura del sistema. En un 13,2 % de los pacientes, el fallecimiento se produjo de manera anticipada a lo previsible de acuerdo con la evolución natural de su enfermedad oncológica, sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (14,3 % DTI vs. 11,9 % DPE; $p = 0,685$). El 72,7 % de los pacientes fallecieron en el hospital, y un 64,3 % precisaron sedación paliativa (DTI 57,8 % vs. DPE 72,5 %; $p = 0,119$), con una duración media de 2,73 ± 1,77 días, sin diferencias entre los grupos (DTI 2,89 ± 1,88 vs. DPE 2,57 ± 1,66; $p = 0,459$).

Análisis uni- y multivariante para detectar la necesidad de incrementar las dosis de morfina intratecal en el primer mes

El 59,8 % de los pacientes necesitaron aumentar la morfina intratecal en el primer mes, frente al 40,2 % de los pacientes a los que se les mantuvo o redujo la dosis. Al tratar de identificar por medio de un análisis univariante aquellas variables que podrían tener características predictivas sobre la necesidad de incrementar la dosis de morfina intratecal en el primer mes, se detectó significación en las siguientes variables que, por orden de mayor a menor peso, fueron:

- Una mayor dosis de rescate de morfina sistémica en las primeras 24 h del postoperatorio del implante del dispositivo, que es muy significativa ($p = 0,003$) y con alta eficacia (15,5 %).

TABLA IV
FARMACOLOGÍA INTRATECAL AL MES 6

Variable	Muestra total	Grupo		Test de contraste	
		DPE	DTI	Valor	p valor
Dosis morfina (mes 3)	n = 29	n = 5	n = 24	U = 1,47 ^{NS}	0,145
Media ± DE	2,86 ± 3,00	2,37 ± 3,44	2,96 ± 2,97		
Rango	0,50 / 14,50	0,50 / 8,50	0,54 / 14,50		
Aumento dosis morfina (mes 6- mes 3)	n = 28	n = 5	n = 23	U = 1,29 ^{NS}	0,215
Media ± DE	0,89 ± 1,69	1,07 ± 2,48	0,85 ± 1,54		
Aumento	57,1 % (16)	20,0 % (1)	65,2 % (15)	Chi ² = 4,21 ^{NS}	0,144
Sin modificación	35,7 % (10)	60,0 % (3)	30,4 % (7)		
Disminución	7,1 % (2)	20,0 % (1)	4,3 % (1)		
Aumento dosis morfina (mes 6- mes 1)	n = 27	n = 5	n = 22	U = 1,62 ^{NS}	0,113
Media ± DE	1,17 ± 2,01	1,29 ± 3,19	1,14 ± 1,75		
Aumento	70,4 % (19)	20,0 % (1)	81,8 % (18)	Chi ² = 7,27*	0,034
Sin modificación	14,8 % (4)	40,0 % (2)	9,1 % (2)		
Disminución	14,8 % (4)	40,0 (2)	9,1 % (2)		
Aumento dosis morfina (mes 6- inicial)	n = 29	n = 5	n = 24	U = 1,16 ^{NS}	0,270
Media ± DE	1,76 ± 2,85	1,37 ± 3,15	1,84 ± 2,85		
Aumento	72,4 % (21)	40,0 % (2)	79,2 % (19)	Chi ² = 5,09 ^{NS}	0,059
Sin modificación	10,3 % (3)	40,0 % (2)	4,2 % (1)		
Disminución	17,2 % (5)	20,0 % (1)	16,7 % (4)		

DE: desviación estándar. DPE: dispositivo parcialmente externalizado. DTI: dispositivo totalmente internalizado.
NS: no significativo.
*: significativo.

TABLA V
NECESIDADES ASISTENCIALES DURANTE EL MANTENIMIENTO DE LA TERAPIA INTRATECAL

Variable	Muestra total	Grupo		Test de contraste	
		DPE	DTI	Valor	p valor
Visitas programadas a la UD	n = 50	n = 13	n = 37	U = 3,96**	0,000
Media ± DE	3,81 ± 5,98	1,90 ± 2,82	5,21 ± 7,20		
Rango	0 / 44	0 / 13	0 / 44		
No visitas programadas	28,8 % (34)	48,0 % (24)	14,7 % (10)	Chi ² = 15,57**	0,000
Sí visitas programadas	71,2 % (84)	52,0 % (26)	85,3 % (58)		
Visitas imprevistas a la UD	n = 130	n = 58	n = 72	U = 2,43*	0,015
Media ± DE	0,35 ± 0,90	0,16 ± 0,56	0,51 ± 1,09		
Rango	0 / 6	0 / 3	0 / 6		
No visitas programadas	82,3 % (107)	91,4 % (53)	75,0 % (54)	Chi ² = 5,92*	0,015
Sí visitas programadas	17,7 % (23)	8,6 % (5)	25,0 % (18)		
Visitas a urgencias por dolor	n = 129	n = 57	n = 72	U = 1,63 ^{NS}	0,103
Media ± DE	0,43 ± 0,92	0,28 ± 0,75	0,54 ± 1,02		
Rango	0 / 6	0 / 5	0 / 6		
No visitas a urgencias	72,9 % (94)	78,9 % (45)	68,1 % (49)	Chi ² = 1,91 ^{NS}	0,167
Sí visitas a urgencias	27,1 % (35)	21,1 % (12)	31,9 % (23)		
Ingresos hospitalarios por dolor	n = 129	n = 57	n = 72	U = 1,46 ^{NS}	0,145
Media ± DE	0,36 ± 0,79	0,28 ± 0,73	0,43 ± 0,84		
Rango	0 / 5	0 / 4	0 / 5		
No visitas a urgencias	74,4 % (96)	80,7 % (46)	69,4 % (50)	Chi ² = 2,12 ^{NS}	0,146
Sí visitas a urgencias	30,6 % (22)	19,3 % (11)	30,6 % (22)		

DE: desviación estándar. DPE: dispositivo parcialmente externalizado. DTI: dispositivo totalmente internalizado. NS: no significativo. UD: unidad de dolor.

*: significativo. **: altamente significativo.

- Ausencia de mejoría del control del dolor en el primer día tras la cirugía de implante del dispositivo. Es un factor estadísticamente predictivo con una elevada eficacia (15,4 %). Y en relación con este, también aparece la falta de mejoría en el día 2 ($p = 0,004$; y $R^2 = 13,4\%$) y en el día 3 aunque con menos eficacia ($p = 0,026$; con $R^2 = 8,4\%$).
- Dispositivo DTI. Altamente significativo ($p = 0,000$) y con una eficacia grande (15,1 %) para predecir la necesidad de aumentar la dosis de morfina intratecal el primer mes.
- Una mayor cantidad en el número de ajustes iniciales necesarios para lograr controlar el dolor al inicio de la terapia establece una predicción estadísticamente significativa ($p = 0,011$) y una eficacia grande del 13,4 %.
- Falta de eficacia como indicación de la terapia de infusión intratecal ($p = 0,011$), con una eficacia moderada (8,5 %).
- Mayor dosis de morfina (equipotente del opioide sistémico) antes de la terapia intratecal. Es un factor predictor significativo ($p = 0,028$) con una eficacia moderada (7,6 %).

Otras variables que han quedado cercanas a la significación estadística ($p < 0,20$) tras el análisis univariante han sido mayor puntuación de la escala EVA preimplante y la estimación de supervivencia mayor a 6 meses.

Con las variables descritas, significativas ($p < 0,05$) o próximas a la significación ($p < 0,20$) se construyó un modelo explicativo/predictor de tipo múltiple, que fue altamente significativo con $p < 0,001$ (test Omnibus: valor = 27,38; $p = 0,00000$) y en el que no hubo diferencias significativas entre el estado real del caso (necesidad de aumento de dosis de morfina) y el estado que se predice desde el modelo, $p > 0,05$ (test de Hosmer-Lemeshow: valor = 11,02; $p = 0,138$).

Este modelo está formado solo por un factor (Tabla VI), la necesidad de una mayor cantidad de morfina de rescate administrada por vía sistémica en las primeras 24 h tras la cirugía, que mostró un 8,2 % de eficacia predictiva total. El resto de los factores anteriormente reseñados no tuvieron peso suficiente como para poder ser incluidos en el modelo.

DISCUSIÓN

El cloruro mórfico es considerado el fármaco referente en el tratamiento intratecal del dolor oncológico refractario [9] y también fue el utilizado como tratamiento en todos nuestros pacientes.

En el momento de empezar nuestro estudio, la *Polyanalgesic Consensus Conference* (PACC) más reciente publicada era la del año 2007, y recomendaba como línea 1 de tratamiento la morfina, hidromorfona o ziconotida, mientras que la línea 2 la constituían el fentanilo o la combinación de morfina/hidromorfona con ziconotida o morfina/hidromorfona con bupivacaína/clonidina [10]. Es lógico que, apoyados por la literatura vigente en ese momento, en el 100 % de los casos de nuestro estudio se comenzase la terapia de infusión intratecal con morfina, por ser el fármaco más estudiado, conocido y utilizado previamente, y con un perfil de efectos adversos potenciales más habitual para los médicos dedicados al tratamiento del dolor oncológico. Otros fármacos de primera línea, como ziconotida, estaban limitados por su perfil económico más alto. En la PACC de 2016 (publicada unos meses antes de que finalizase la inclusión de los pacientes de nuestro trabajo) la morfina continuaba siendo fármaco de línea 1A para tratamiento intratecal del dolor oncológico, tanto localizado como difuso, con un nivel de evidencia I, grado de recomendación A y nivel de consenso fuerte [11].

La dosis inicial de morfina intratecal en nuestro estudio fue de 1,13 mg/día, y en la literatura revisada esta dosis es muy heterogénea oscilando desde 1,69 [12] y 8,69 mg/día [13] (Tabla VII). Esta baja dosis de inicio en nuestros pacientes puede explicarse porque en 2007 las recomendaciones de la PACC remarcaban la importancia de la seguridad del paciente. El cálculo de nuestras dosis de inicio se realizó por estimación, teniendo en cuenta las tablas de equipotencia entre opioides sistémicos y la dosis sistémica (tanto basal como de rescate) en los días previos al implante, y realizando la conversión de morfina vía oral equipotente a intratecal con la regla 300:1 [6], llevando a cabo ajustes de acuerdo con el juicio clínico del facultativo. No había diferencias estadísticamente significativas en la dosis media inicial de cloruro mórfico intratecal entre los grupos DPE y DTI, una situación totalmente esperable, puesto que tampoco había diferencias en la dosis media de morfina

TABLA VI
VARIABLES PREDICTIVAS DE INCREMENTO DE LA DOSIS DE MORFINA INTRATECAL EN EL MES 1 DE TERAPIA DE INFUSIÓN INTRATECAL, EN MODELO LOGÍSTICO MULTIVARIANTE

Factores incluidos	B	Wald	p-sig	R2 parcial	R2 acumulado	OR	IC 95 % de la OR
Dosis morfina sistémica en las primeras 24 h tras implante	0,58	4,36*	0,037	0,082	0,459	1,06	1,01 / 1,11

*: significativo. **: altamente significativo.

equipotente sistémica que consumían los pacientes de ambos grupos.

El 15,3 % de nuestros pacientes comenzó directamente la terapia con la línea 1B de tratamiento (correspondiente a línea 2 en el consenso del año 2007), con una combinación de morfina y bupivacaína. Aunque esta forma de iniciar la terapia intratecal puede

parecer atípica, hay que tener en cuenta que en determinadas circunstancias la combinación de anestésico local y opioide puede ser más efectiva que utilizar un opioide solo, y nuestro porcentaje es muy inferior al reseñado en otros estudios retrospectivos [9,26]. Los estudios de ciencias básicas han demostrado que el anestésico local puede fomentar la inhibición de la acti-

TABLA VII
COMPARACIÓN DE LA DOSIFICACIÓN DE LA MORFINA INTRATECAL EN LOS PRINCIPALES ESTUDIOS PUBLICADOS SOBRE INFUSIÓN INTRATECAL

Dispositivo	Autor	Dosis morfina (miligramos / día)							Fármaco en combinación intratecal
		Sistémica previa al implante	Intratecal						
			Inicial	Al alta hospitalaria	Mes 1	Mes 3	Mes 6	Al final del seguimiento	
DPE	Mercadante [14] 2007 Prospectivo (n = 55)	466	5,76	14,9	15,9	18,2	19,6	19,7	Levobupivacaína
DPE	Kim [15] 2013 Retrospectivo (n = 22)	234,5	1,6	-	8,6	-	-	-	-
DPE	Zheng [12] 2017 Prospectivo (n = 56)	459,9	-	1,96	1,71	2,13	-	3,02	Ropivacaína
DPE	Kiehelä [16] 2017 Retrospectivo (n = 44)	847	3,8	-	-	-	-	-	Bupivacaína
DPE	Qin [17] 2020 Retrospectivo (n = 43)	320	-	1,1	-	-	-	-	No
DTI	Smith [18] 2002 Prospectivo (n = 101)	-	-	-	-	-	-	-	No
DTI	Becker [19] 2000 Retrospectivo (n = 43)	-	4/5	-	-	-	-	14,8 / 13,5*	-
DTI	Rauck [20] 2002 Prospectivo (n = 119)	106,5	1,8	-	-	-	-	-	-
DTI	Smith [21] 2005 Prospectivo (n = 33)	-	-	-	-	-	-	-	-

(Continúa en la página siguiente)

DTI	Reig [9] 2009 Retrospectivo (n = 131)	-	2,26	-	-	-	-	4	Bupivacaína**
DTI	Brogan [13] 2015 Retrospectivo (n = 58)	-	8,69	-	-	-	-	-	Levobupivacaína**
DTI	Lin [22] 2012 Retrospectivo (n = 6)	-	-	-	-	-	-	-	-
DTI	Sayed [23] 2018 Retrospectivo (n = 160)	-	-	-	-	-	-	-	Bupivacaína
DTI	Stearns [24] 2020 Prospectivo (n = 1403)	-	-	-	-	-	-	-	-
DTI	Chen [25] 2020 Retrospectivo (n = 120) Prospectivo (n = 70)	1041	3,7	4,6	-	-	-	-	Bupivacaína
DTI	Sindt [26] 2020 Retrospectivo (n = 173)	240	-	-	-	-	-	-	Bupivacaína**
DPE DTI	Mitchel [27] 2015 Prospectivo (n = 23)	1227	4,2	-	7,2	10,8	24,3	-	Levobupivacaína
DTI DPE	Díaz 2021 Retrospectivo (n = 132)	276,6 234,8	1,2 1,04	- -	2,02 1,53	2,32 1,42	2,96 2,37	2,62 2,04	Bupivacaína (si precisaba)

*: *significativo*. **: *altamente significativo*.

DE: *desviación estándar*. DPE: *dispositivo parcialmente externalizado*. DTI: *dispositivo totalmente internalizado*.

NS: *no significativo*. UD: *unidad de dolor*.

vidad de los canales de calcio por interferencia con la señal de transducción entre los receptores opioides y los canales de calcio [28], y para muchos pacientes añadir un anestésico local puede significar una mejoría significativa en las escalas de dolor, nivel de actividad o calidad de vida [29].

Al mes de iniciar la terapia intratecal, la dosis de morfina se incrementó desde 1,16 mg/día hasta 1,80 mg/día. Este aumento fue muy superior en el grupo DTI, donde los pacientes pasaron de 1,2 mg día a 2,02 mg/día, lo que supuso un incremento del 68,3 % de la dosis de morfina inicial. En cambio, en el grupo DPE pasaron de 1,04 mg/día a 1,53 mg día, un

incremento del 47,1 %. Esta diferencia en el incremento de dosis es casi un tercio mayor en el grupo DTI, con una diferencia estadísticamente significativa. No está claramente definido el motivo que lleva a un aumento tan relevante de las dosis en el primer mes, aunque algunos autores remarcan tanto la progresión de la enfermedad oncológica como el desarrollo de tolerancia a la morfina intratecal [30]. A diferencia de otros autores [12,15], nuestros pacientes no utilizaban bolos intratecales a demanda, por lo que no era un factor que pudiéramos utilizar para realizar el ajuste de dosis.

En la dosificación de la morfina tienen relevancia la concentración del fármaco, el volumen en el que se administra y el flujo de infusión, por lo que el tipo de dispositivo también puede tener un papel destacado. Los diferentes flujos y volúmenes de administración del DPE con respecto al DTI pueden producir diferencias en la disponibilidad del fármaco a nivel intratecal. Aunque inicialmente se creía que un fármaco hidrosoluble como el cloruro mórfico podría circular durante varias horas por todo el sistema nervioso central diluido en el líquido cefalorraquídeo, actualmente se ha establecido que con dispositivos de infusión lenta como los utilizados para el tratamiento del dolor crónico, a 5 cm de la punta del catéter, la concentración de morfina en el líquido cefalorraquídeo se reduce a solo el 0,5 % de la administrada [31]. La importancia de posicionar la punta del catéter a nivel de la metámera de la zona dolorosa del paciente [32] puede ser aún más relevante en los DTI, ya que es posible que en los pacientes con DPE, al utilizar más volumen (aproximadamente 80 veces mayor), se pueda enmascarar una punta de catéter un poco más alejada de la metámera deseada, o que logre que el fármaco alcance una zona dolorosa más amplia que abarque a varias metámeras. Administrar fármacos con un flujo mayor puede conseguir una mayor difusión, cubrir zonas más alejadas y controlar mejor el dolor, por lo que el paciente podría necesitar menos rescates, menos ajustes y menores incrementos en la dosis intratecal de morfina [33]. Aunque las diferencias entre los dispositivos relativas a la necesidad de modificar las dosis son mayores en el primer mes, también se aprecian en el tercero y sexto, aunque con menor magnitud. Este evento de disminución de las diferencias entre un dispositivo y otro con el tiempo puede explicarse por una estabilidad del proceso algíco o por la optimización de la dosis precisa, aspectos que limitan la influencia de la diferencia de flujo entre los dispositivos.

Para decidir qué dispositivo era el más apropiado en cada paciente se tuvieron en cuenta muchos factores. Además de la expectativa de vida del paciente y los factores económicos, también se evaluaron las necesidades que el sistema de infusión intratecal iba a generar al paciente. En el caso del DPE, el fármaco se almacenaba en un infusor elastomérico con un volumen de 250 ml que liberaba el fármaco a 1,5 ml/h, por lo que la duración del infusor era de 7 días. Esto implicaba que cada 7 días el paciente o un familiar tenía que ir a recoger un recambio del infusor a nuestra unidad del dolor. Adicionalmente, la aguja de conexión al portal necesitaba cambiarse cada 2 semanas para minimizar el riesgo de contaminación o infección del dispositivo, lo que obligaba al paciente a acudir como mínimo cada 2 semanas a la unidad del dolor, o a que el personal de hospitalización domiciliar o cuidados paliativos se desplazasen a su domicilio para realizar el cambio, sobre todo en los pacientes con dificultades de movilidad, ya que el cambio de la aguja no podía resolverse acudiendo un familiar a recoger el infusor elastomérico. En el caso del DTI, en nuestro estudio se utilizaron bombas de flujo fijo de 35 o 40 ml que liberaban el fármaco a 0,5 ml/día, por lo que el paciente tenía que acudir a la unidad del dolor para rellenar el reservorio de la bomba antes de que

transcurriesen 70 u 80 días. También el personal de hospital de día – cuidados paliativos estaba entrenado para poder realizar estas funciones en el domicilio del paciente, y evitarle el desplazamiento a la unidad del dolor cuando este era muy dificultoso para el paciente. Al tratarse de un dispositivo asistencial no dependiente de la unidad del dolor, no disponemos de registro de las atenciones clínicas realizadas a estos pacientes por la unidad de hospitalización a domicilio.

Esta vinculación de los pacientes implantados con la unidad del dolor era muy importante para ajustar las expectativas, mejorar la adaptación a la terapia y lograr una mayor implicación en la misma. Estas circunstancias también deben tenerse en cuenta en la decisión sobre el dispositivo a implantar. En nuestro estudio, se apreciaron diferencias entre los dispositivos en lo que respecta a las necesidades asistenciales, incluyendo el número de visitas programadas e imprevistas a la unidad del dolor, la asistencia a los servicios de urgencias por dolor e incluso ingresos hospitalarios.

Detectamos que los pacientes con DTI tuvieron una media de visitas a la unidad del dolor [5,21] muy superior a los pacientes con DPE [1,9], pero en esta diferencia puede contribuir tanto el mayor tiempo de supervivencia tras el implante en los DTI como que los pacientes con DPE podían ser manejados en domicilio con más facilidad por el equipo de cuidados paliativos.

Un 82,3 % de los pacientes de nuestro estudio no necesitó realizar visitas no programadas a la unidad del dolor, lo que da idea de la eficacia y seguridad de esta terapia. No obstante, el 27 % acudió en alguna ocasión a los servicios de urgencias hospitalarios por dolor, con porcentajes ligeramente superiores en el grupo DTI. Nuestra unidad del dolor no presta atención de forma urgente, por lo que, fuera del horario laboral habitual, el único recurso que tenían los pacientes cuando necesitaban algún tipo de asistencia médica urgente relacionada con el dolor era acudir al servicio de urgencias del hospital. Si se tiene en cuenta que el horario habitual únicamente cubría 35 h a la semana y dejaba descubiertas 133, se puede entender que la terapia de infusión intratecal es muy segura y que conlleva muy pocas asistencias extraordinarias en el servicio de urgencias. Los datos de frecuencia no se reseñan habitualmente en los estudios publicados, y generalmente solo se hacen referencias ocasionales a las valoraciones realizadas, pero sin exponer datos concretos del número de visitas regladas o programadas a la unidad del dolor, asistencias en los servicios de urgencia o ingresos hospitalarios. El detalle que exponemos de estos aspectos constituye uno de los puntos de interés de nuestro estudio.

Un 72,7 % de nuestros pacientes fallecieron en el hospital, lo que supone un porcentaje excesivamente alto si tenemos en cuenta que uno de los motivos por el que muchos pacientes deseaban tener un buen control del dolor era poder pasar sus últimos días de vida en su hogar. En una revisión publicada en 2017, se reseñaba que el 59,9 % de los pacientes quería fallecer en su casa, pero solo lo conseguía el 40 %, una cifra ligeramente superior a la de nuestro estudio. Muchos factores pueden influir en no conseguir el deseo del paciente de fallecer en su domicilio, entre los que destacan la necesidad de cuidados sanitarios

paliativos hospitalarios, la claudicación familiar y el desconocimiento de la situación experimentada por el propio paciente y su entorno [34]. En nuestro estudio, el 64,3 % de los pacientes necesitaron sedación en estos últimos momentos de vida, y esta necesidad de sedación paliativa se debió a la presencia de síntomas refractarios. El síntoma que más comúnmente se describe en la literatura como motivo para iniciarla es el delirio [35], pero es un aspecto que no podemos contrastar porque en nuestro trabajo no se recogió la causa para iniciarla.

El análisis multivariante nos sugiere prestar atención a los rescates con opioides sistémicos en las primeras 24 h, al ser un factor predictivo sobre la necesidad de incrementar el primer mes la dosis de morfina intratecal para lograr mantener el control del dolor, ya que fueron los pacientes que precisaban dosis mayores de morfina sistémica como rescate del dolor en el primer día del postoperatorio de implante del sistema de infusión intratecal y también primer día de inicio con la terapia infusión intratecal los que precisaron aumentar la dosis de morfina intratecal en el mes 1.

Nuestro estudio presenta debilidades, principalmente en relación con su carácter retrospectivo, pero también otras que pueden aumentar la heterogeneidad como la recogida de datos en un periodo de tiempo largo, las diferencias en el tratamiento y manejo etiológico de las patologías oncológicas y el gran número de facultativos que indican, implantan y manejan la terapia de infusión intratecal sin la utilización de protocolos estandarizados. Pero estas debilidades constituyen también parte de sus fortalezas ya que al tratarse de un estudio retrospectivo pudo alcanzarse un gran tamaño muestral, lo que permitió obtener una gran cantidad de datos, que nos posibilitaron la realización de un análisis estadístico muy meticuloso logrando extraer información acerca de la dosificación intratecal, de su variación durante la evolución del paciente y de la utilización de combinaciones de fármacos a nivel intratecal, permitiéndonos un mejor entendimiento de la terapia.

La principal conclusión que podemos extraer es que, en los pacientes con dolor oncológico refractario a tratamiento antiálgico sistémico, la terapia de infusión intratecal es eficaz, pero es necesario aumentar significativamente las dosificaciones intratecales con el paso del tiempo. En los meses iniciales, los pacientes con un DTI necesitan mayores incrementos y dosis de morfina intratecal con respecto a los DPE, pero a medida que pasa el tiempo, esta diferencia va siendo menos marcada, para perder la significación estadística al mes 6. Estos hallazgos refuerzan las propuestas de que en los pacientes con una esperanza de vida inferior a 3 meses puede estar más indicado un DPE, al conseguir una estabilización en la dosis efectiva intratecal más rápida. Sugerimos utilizar la necesidad de rescates con opioides sistémicos en las primeras 24 h como factor predictor de la necesidad de incrementar la dosis de morfina intratecal en el mes 1, al ser la única variable predictiva identificada. Al tener una relevancia clínica limitada creemos necesarios estudios adicionales, más amplios y prospectivos, enfocados no solo hacia estas variables predictivas, sino también a poder identificar el dispositivo idóneo para implantar en los distintos estados evolutivos.

CONFLICTOS DE INTERESES

Ninguno de los autores tiene conflictos de intereses ni ha recibido becas o ayudas técnicas o económicas.

FUENTES DE FINANCIACIÓN

Ninguna.

BIBLIOGRAFÍA

1. Snijders RAH, Brom L, Theunissen M, van den Beuken-van Everdingen MHJ. Update on prevalence of pain in patients with cancer 2022: A systematic literature review and meta-analysis. *Cancers (Basel)*. 2023;15(3):591. DOI: 10.3390/cancers15030591.
2. Eisenberg E, Marinangeli F, Birkhahn J, Paladini A, Varrassi G. Time to modify the WHO analgesic ladder. *Pain*. 2005;13:1-4.
3. Gold MS, Gebhart GF. Peripheral pain mechanisms and nociceptor sensitization. En: Fishman SM, Ballantyne JC, Rathmell JP. *Bonica's management of pain*. 4.a ed. Baltimore: Wolters Kluwer; Lippincott Williams & Wilkins; 2010. p. 24-34.
4. Upadhyay SP, Mallick PN. Intrathecal drug delivery system (IDDS) for cancer pain management: A review and updates. *Am J Hosp Palliat Care*. 2012;29:388-98. DOI: 10.1177/1049909111426134.
5. Stearns LJ, Narang S, Albright RE, Hammond K, Xia Y, Richter HB, et al. Assessment of health care utilization and cost of targeted drug delivery and conventional medical management vs conventional medical management alone for patients with cancer – related pain. *JAMA Network Open*. 2019;2:e191549. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.1549.
6. Krames ES. Intraspinal opioid therapy for chronic non-malignant pain: Current practice and clinical guidelines. *J Pain Symptom Manage*. 1996;11(6):333-52. DOI: 10.1016/0885-3924(96)00010-3.
7. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2nd. ed. Hillsdale, N.J.: Erlbaum; 1988.
8. Hinkle DE, Wiersma W, Jurs SG. *Applied statistics for the behavioral sciences*. 5th ed. Boston: Houghton Mifflin; 2003.
9. Reig E, Abejon D. Continuous morphine infusion: A retrospective study of efficacy, safety and demographic variables. *Neuromodulation*. 2009;12(2):122-9. DOI: 10.1111/j.1525-1403.2009.00206.x.
10. Deer T, Krames ES, Hassenbusch SJ, Burton A, Carway D, Dupen S, et al. Polyanalgesic consensus conference 2007: Recommendations for the management of pain by intrathecal (intraspinial) drug delivery: Report of an interdisciplinary expert panel. *Neuromodulation*. 2007;10(4):300-28. DOI: 10.1111/j.1525-1403.2007.00128.x.
11. Deer TR, Pope JE, Hayek S, Bux A, Buchser E, Eldabe S, et al. The Polyanalgesic Consensus Conference (PACC): Recommendations on intrathecal drug infusion systems best practices and guidelines. *Neuromodulation*. 2017;20(2):96-132. DOI: 10.1111/ner.12538.
12. Zheng S, He L, Yang X, Li X, Yang Z. Evaluation of intrathecal drug delivery system for intractable pain in advanced malignancies. A prospective cohort study. *Medicine*. 2017;96(11):e6354. DOI: 10.1097/MD.0000000000006354.

13. Brogan SE, Winter NB, Okifuji A. Prospective observational study of patient – controlled intrathecal analgesia: impact on cancer – associated symptoms, breakthrough pain control, and patient satisfaction. *Reg Anesth Pain Med.* 2015;40(4):369-75. DOI: 10.1097/AAP.0000000000000251.
14. Mercadante S, Intravaia G, Villari P, Ferrera P, Riina S, David F, et al. Intrathecal treatment in cancer patients unresponsive to multiple trials of systemic opioids. *Clin J Pain.* 2007;23(9):793-8. DOI: 10.1097/AJP.0b013e3181565d17.
15. Kim JH, Jung JY, Cho MS. Continuous intrathecal morphine administration for cancer pain management using an intrathecal catheter connected to a subcutaneous injection port: A retrospective analysis of 22 terminal cancer patients in Korean population. *Korean J Pain.* 2013;26(1):32-8. DOI: 10.3344/kjp.2013.26.1.32.
16. Kiehelä L, Hamunen K, Heiskanen T. Spinal analgesia for severe cancer pain: A retrospective analysis of 60 patients. *Scand J Pain.* 2017;16:140-5. DOI: 10.1016/j.sjpain.2017.04.073.
17. Qin W, Li Y, Liu B, Liu Y, Zhang Y, Zhang X, et al. Intrathecal morphine infusion therapy via a percutaneous port for refractory cancer pain in China: An efficacy, safety and cost utilization analysis. *J Pain Res.* 2020;13:231-7. DOI: 10.2147/JPR.S233905.
18. Smith TJ, Staats PS, Deer T, Stearns LJ, Rauck RL, Boortz-Marx L, et al. Randomized clinical trial of an implantable drug delivery system compared with comprehensive medical management for refractory cancer pain: Impact on pain, drug – delivery toxicity, and survival. *J Clin Oncol.* 2002;20(19):4040-9. DOI: 10.1200/JCO.2002.02.118.
19. Becker R, Jakob D, Uhle E, Riegel T, Bertalanffy H. The significance of intrathecal opioid therapy for the treatment of neuropathic cancer pain conditions. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2000;75(1):16-26. DOI: 10.1159/000048379.
20. Rauck RL, Cherry D, Boyer MF, Kosek P, Dunn J, Alo K. Long – term intrathecal opioid therapy with a patient – activated, implanted delivery system for the treatment of refractory cancer pain. *J Pain.* 2002;4(8):441-7. DOI: 10.1067/S1526-5900(03)00730-2.
21. Smith TJ, Coyne PJ, Staats PS, Deer T, Stearns LJ, Rauck RL, et al. An implantable drug delivery system (IDDS) for refractory cancer pain provides sustained pain control, less drug-related toxicity, and possibly better survival compared with comprehensive medical management. *Ann Oncol.* 2005;16(5):825-33. DOI: 10.1093/annonc/mdi156.
22. Lin CP, Lin WY, Lin FS, Lee YS, Jeng CS, Sun WZ. Efficacy of intrathecal drug delivery system for refractory cancer pain patients: A single tertiary medical center experience. *J Formos Med Assoc.* 2012;111(5):253-7. DOI: 10.1016/j.jfma.2011.03.005.
23. Sayed D, Monroe F, Orr WN, Phadnis M, Khan TW, Braun E, et al. Retrospective analysis of intrathecal drug delivery: outcomes, efficacy, and risk for cancer – related pain at a high volume academic medical center. *Neuromodulation.* 2018;21(7):660-3. DOI: 10.1111/ner.12759.
24. Stearns LM, Abd-Elseyed A, Perruchoud C, Spencer R, Hammond K, Stromberg K, et al. Intrathecal drug delivery systems for cancer pain: An analysis of a prospective, multicenter product surveillance registry. *Anesth Analg.* 2020;130(2):289-97. DOI: 10.1213/ANE.0000000000004425.
25. Chen GH, Spiegel MA, Magram YC, Baig E, Clement K, Laufer I, et al. Evaluation of fixed intrathecal bupivacaine infusion doses in the oncologic population. *Neuromodulation.* 2020;23(7):984-90. DOI: 10.1111/ner.13161.
26. Sindt JE, Odell DW, Dalley AP, Brogan SE. Initiation of intrathecal drug delivery dramatically reduces systemic opioid use in patients with advanced cancer. *Neuromodulation.* 2020;23(7):978-83. DOI: 10.1111/ner.13175.
27. Mitchell A, McGhie J, Owen M, McGinn G. Audit of intrathecal drug delivery for patients with difficult – to – control cancer pain shows a sustained reduction in pain severity scores over a 6 – months period. *Palliat Med.* 2015;29(6):554-63. DOI: 10.1177/0269216315570514.
28. Shah R, Baqai-Stern A, Gulati A. Managing intrathecal drug delivery (ITDD) in cancer patients. *Curr Pain Headache Rep.* 2015;19(6):20. DOI: 10.1007/s11916-015-0488-x.
29. Deer TR, Smith HS, Burton AW, Pope JE, Doleys DM, Levy RM, et al. Comprehensive consensus based guidelines on intrathecal drug delivery systems in the treatment of pain caused by cancer pain. *Pain Physician.* 2011;14(3):283-312. DOI: 10.36076/ppj.2011/14/E283.
30. Czernicki M, Sinovich G, Mihaylov I, Nejad B, Kunnumpurath S, Kodum G, et al. Intrathecal drug delivery for chronic pain management – scope, limitations and future. *J Clin Monit Comput.* 2015; 29(2):241-9. DOI: 10.1007/s10877-014-9607-1.
31. Urits I, Petro J, Viswanath O, Aner M. Retrograde placement of an intrathecal catheter for chronic low pelvic cancer pain. *J Clin Anesth.* 2019;54:43-4. DOI: 10.1016/j.jclinane.2018.10.020.
32. De Andrés J, Perotti L, Villanueva V, Asensio JM, Fabregat-Cid G. Role of catheter’s position for final results in intrathecal drug delivery. Analysis based on CSF dynamics and specific drugs profiles. *Korean J Pain.* 2013;26(4):336-46. DOI: 10.3344/kjp.2013.26.4.336.
33. Buchser E, Durrer A, Chedel D, Mustaki JP. Efficacy of intrathecal bupivacaine: How important is the flow rate? *Pain Med.* 2004;5(3):248-53. DOI: 10.1111/j.1526-4637.2004.04039.x.
34. Nilsson J, Blomberg C, Holgersson G, Carlsson T, Bergqvist M, Bergström S. End – of – life care: Where do cancer patients want to die? A systematic review. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2017;13(6):356-64. DOI: 10.1111/ajco.12678.
35. Maltoni M, Scarpi E, Rosati M, Derni S, Fabbri L, Martini F, et al. Palliative sedation in end – of – life care and survival: a systematic review. *J Clin Oncol.* 2012;30(12):1378-83. DOI: 10.1200/JCO.2011.37.3795.



Los exosomas son una nueva estrategia terapéutica para la mejoría del dolor lumbar. Revisión de la literatura

Exosomes as a potential therapeutic strategy for low back pain: literature review

J. Alfonso Sierra-Peña¹ y J. C. Acevedo-González²

¹Estudiante de Medicina. Semillero de Neurocirugía. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Javeriana. Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá, Colombia. ²Neurocirujano especialista en Neurocirugía funcional y Estereotáxica, Manejo del Dolor y Espasticidad. Departamento de Neurociencias. Hospital Universitario San Ignacio. Facultad de medicina. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia

RESUMEN

El dolor lumbar es un problema de salud común que afecta a una gran cantidad de personas en todo el mundo. Entre las principales causas de este dolor se encuentra el proceso degenerativo de los discos intervertebrales, los cuales se ven afectados por una pérdida en el equilibrio entre los procesos anabólicos y catabólicos, lo que conlleva a una degradación de la matriz extracelular, una pérdida de la adecuada hidratación del núcleo pulposus y una muerte celular por inflamación y estrés oxidativo.

Aunque existen múltiples tratamientos para el dolor lumbar, ninguno de ellos es completamente curativo. Por esta razón, se han desarrollado opciones terapéuticas que buscan detener y revertir estos procesos degenerativos, entre las cuales se encuentran los exosomas.

Con el objetivo de evaluar la eficacia de estas nuevas terapias, se ha realizado una revisión exhaustiva de la literatura existente en inglés. En ella, se incluyeron artículos experimentales *in vitro* o *in vivo*, revisiones sistemáticas y estudios aleatorizados. Los resultados de esta revisión destacan siete grupos celulares que han sido utilizados en la producción de exosomas y que cuentan con indicación biológica en el manejo de la enfermedad discal degenerativa.

Cada uno de estos grupos ha sido estudiado en modelos *in vivo* e *in vitro*, y aunque solo el plasma rico en

ABSTRACT

Low back pain is a common and debilitating health issue that affects a significant portion of the global population. One of the primary factors contributing to this pain is the degenerative deterioration of the intervertebral discs, which is characterized by an imbalance between anabolic and catabolic processes, leading to the degradation of the extracellular matrix, inadequate hydration of the nucleus pulposus, and cell death due to inflammation and oxidative stress. While various treatments for low back pain are available, none of them is entirely curative. Thus, new therapeutic options have been developed to halt and reverse the degenerative processes involved, such as the use of exosomes.

To assess the efficacy of these innovative therapies, an extensive review of the existing English-language literature was conducted, encompassing experimental studies *in vitro* or *in vivo*, systematic reviews, and randomized controlled trials. The results of this review revealed seven distinct cell groups that have been employed in the production of exosomes, demonstrating promising biological indications in the management of degenerative disc disease.

Each of these cell groups has been thoroughly investigated in both *in vivo* and *in vitro* models, and while only platelet-rich plasma has been subjected to clinical trials,

Recibido: 06-04-2023

Aceptado: 08-10-2023

plaquetas cuenta con un ensayo clínico, los resultados experimentales y clínicos son alentadores.

Es importante mencionar que aún faltan muchos estudios que permitan depurar esta información y establecer protocolos de uso. Sin embargo, es necesario cambiar nuestra mentalidad al tratar a los pacientes con dolor lumbar; reconociendo que solo una modificación en los factores de riesgo, acompañada de terapias regenerativas, podrían permitir obtener mejores resultados a largo plazo.

Finalmente, es necesario llevar a cabo ensayos clínicos aleatorizados controlados para evaluar a fondo la eficacia de estos tratamientos y establecer su efectividad en el manejo de la enfermedad discal degenerativa.

Palabras clave: Células madre, exosomas, disco intervertebral, enfermedad discal degenerativa.

the experimental and clinical results are encouraging.

It is important to acknowledge that further studies are required to refine this information and establish optimal protocols for clinical use. Nonetheless, it is essential to adopt a new perspective when treating patients with low back pain, recognizing that only the implementation of regenerative therapies and a modification of risk factors could enable improved long-term outcomes.

In conclusion, randomized controlled clinical trials are needed to evaluate comprehensively the effectiveness of these treatments and determine their appropriate role in the management of degenerative disc disease.

Key words: Stem cells, exosomes, intervertebral disc, degenerative disc disease.

INTRODUCCIÓN

No existe ninguna duda respecto a la alta incidencia y prevalencia del dolor de espalda en la población general y su repercusión económica multifactorial sobre los gobiernos, las instituciones y las familias [1]. La persistencia de los síntomas y de las secuelas sensitivas, motoras y sobre todo dolorosas, a pesar del avance en todos los campos del tratamiento, se cree que podría existir una orientación equivocada o incompleta. A pesar de que surjan nuevas moléculas farmacológicas para el manejo del dolor, de que se hayan popularizado los tratamientos percutáneos, de que hayan surgido las técnicas de cirugía mínimamente invasiva y las opciones endoscópicas, persisten unas cifras de prevalencia, incidencia y secuelas, muy altas.

La interpretación de estos resultados, que pueden parecer incompletos, transitorios o mal comprendidos, podría estar relacionada con el hecho de que la mayoría parcial de los dolores localizados en la región lumbar tienen su origen en los procesos de envejecimiento del organismo. Adquirir una comprensión profunda de la estructura del disco intervertebral y de su estabilidad fisiológica nos permite direccionar estas líneas de investigación hacia la restauración y regeneración del disco. De hecho, diversos estudios están actualmente enfocados en esta perspectiva, la cual se perfila como el camino a seguir en el tratamiento del dolor de espalda y en la reducción de los preocupantes niveles de frecuencia sintomática. En esta secuencia de eventos originados por el proceso de envejecimiento, el punto de partida suele ser, en la mayoría de los casos, la evolución en el disco intervertebral [2-4].

El disco intervertebral (DI) es una estructura fundamental en el soporte de la columna vertebral y representa 1/3 de su altura. Es una estructura avascular que se encuentra compuesta por el núcleo pulposo (NP), el anillo fibroso (AF) y el platillo cartilaginosa (PVC). Al ser avas-

cular, su nutrición se realiza exclusivamente por gradientes de concentración que permiten una difusión pasiva de oxígeno y otras partículas, así como eliminación de sustancias desecho, a través de la placa vertebral cartilaginosa (PVC) [2]. El núcleo pulposo es una estructura blanda y central, envuelta por el anillo fibroso (AF). Está conformada principalmente por proteoglicanos y colágeno tipo II, los cuales le permiten cumplir su función de retener agua, soportar las cargas de compresión en la columna y distribuir la presión hidrostática generada por el esfuerzo. Los proteoglicanos pueden ser agregados grandes especializados en retener agua y proteoglicanos pequeños que al unirse a la leucina dan estabilidad. Posee además células notocordales (células madre derivadas del núcleo pulposo-NPSC) parecidas a los condrocitos que tienen la importante función recientemente descrita de producir los componentes de la matriz extracelular y permitir la consistencia gelatinosa del núcleo importante desde el punto de vista biomecánico [2-4].

El anillo fibroso son laminillas de tejido conectivo fibroso (fibroblastos alargados) rico en colágeno tipo I, unidas por puentes translaminares, estructuralmente importante por dar estabilidad y permitir la difusión. La alteración de la matriz extracelular del disco intervertebral ha tomado esencial importancia en el proceso de envejecimiento. Tiene una capacidad mayor de soporte mecánico favorecido por las redes de colágeno tipo I y II, que proporcionan resistencia a la tracción. Existe un movimiento bioquímico importante en la ME. Su funcionamiento es dinámico y cambiante de acuerdo con las condiciones del NP y del AF [5-7].

A pesar de ser una estructura anatómica simple, en el disco intervertebral suceden cambios de envejecimiento que son los que inician las modificaciones biomecánicas que se reflejan directamente en los síntomas dolorosos. Es esencial en ese proceso patológico la pérdida de la estructura y la modificación del núcleo, el anillo y la matriz extracelular. Ese cambio en la estructura es producido

por la pérdida de equilibrio en los procesos anabólicos y catabólicos, manifestado con la disminución en los nutrientes y la acumulación de los productos de desecho. Enzimas catalizadoras como las proteinasas se liberan por las células del disco y producen descomposición de la matriz celular. Los procesos de apoptosis y muerte celular empeoran la evolución con la pérdida de las células madres derivadas del NP, pérdida de proteoglicanos, glucosaminoglicanos y la estructura de la matriz extracelular.

En los últimos años se han realizado estudios sobre terapias biológicas las cuales buscan lograr una regeneración de la matriz extracelular del disco intervertebral, estabilizando los componentes de dicha matriz y aumentando el contenido de las células madre. La mayoría de estas terapias se encuentran en fases experimentales realizando estudios *in vitro* e *in vivo*. Dentro de estas estrategias, destacan los exosomas, los cuales son diminutas vesículas extracelulares liberadas por diversas células en el organismo que desempeñan un papel fundamental en la comunicación intercelular y en la transferencia de moléculas bioactivas, como proteínas, ácidos nucleicos y lípidos, entre células vecinas y a través de sistemas distantes [2,5].

Estos compuestos permiten una comunicación precisa entre células al transportar moléculas bioactivas, con menor riesgo de desencadenar respuestas inmunológicas adversas. Su estabilidad y facilidad de almacenamiento simplifican su uso clínico. Al ser componentes naturales del cuerpo, pueden enfrentar requisitos regulatorios menos restrictivos [8]. Si bien se deben abordar desafíos, como la estandarización y la validación clínica, los exosomas destacan como una herramienta innovadora en el campo de la medicina regenerativa.

Todo este análisis ha reorientado la investigación básica del dolor lumbar y se ha dirigido hacia una terapia de restauración temprana. En esa nueva orientación el papel de las células madre liberadas por el NP es muy importante y dentro de esta, el estudio de los exosomas.

En el siguiente artículo, se presenta una revisión de la literatura sobre la nueva estrategia terapéutica para el manejo de la enfermedad discal degenerativa basada en el uso de exosomas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Revisión de la literatura

Se realizó una revisión bibliográfica a partir de los principios recomendados por PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis). La búsqueda se llevó a cabo en las bases de datos PUBMED y EMBASE. Se utilizaron los términos de búsqueda: "Nucleus pulposus", "Stem cells" "low back pain, exosomes" y "transplanted tissue", utilizando conectores lógicos como "AND", "NOT", y "OR". Se uso el programa "Rayyan" para recopilar la información y facilitar el proceso de análisis. La aplicación Rayyan es una plataforma que permite una manipulación fácil de la información obtenida. De una manera independiente, por cada uno de los autores, se hizo la revisión del resumen de cada uno de los artículos encontrados y se le aplicaron los criterios de inclusión y exclusión. Los criterios de inclusión y exclusión establecidos fueron (Tabla I).

TABLA I
CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Inclusión	Exclusión
Estudios experimentales <i>in vivo</i> o <i>in vitro</i>	Artículos teóricos
Revisiones sistemáticas de la literatura	Estudios en idiomas diferentes a inglés
Ensayos clínicos	Artículos publicados antes de 2019
Artículos en inglés	

Selección de los artículos

Se encontraron 98 artículos de los cuales 11 fueron repetidos entre PUBMED y EMBASE. Los 87 artículos restantes fueron revisados de forma independiente por cada uno de los autores, se realizó una lectura del resumen y se escogieron artículos que correspondieran con estudios experimentales *in vivo* o *in vitro*, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos. Asimismo, se excluyeron publicaciones correspondientes a artículos teóricos. Se seleccionaron 31 artículos, los cuales fueron leídos en su totalidad para posteriormente ser filtrados por relevancia, finalmente se incluyeron 24 artículos en nuestra revisión de la literatura (Figura 1)

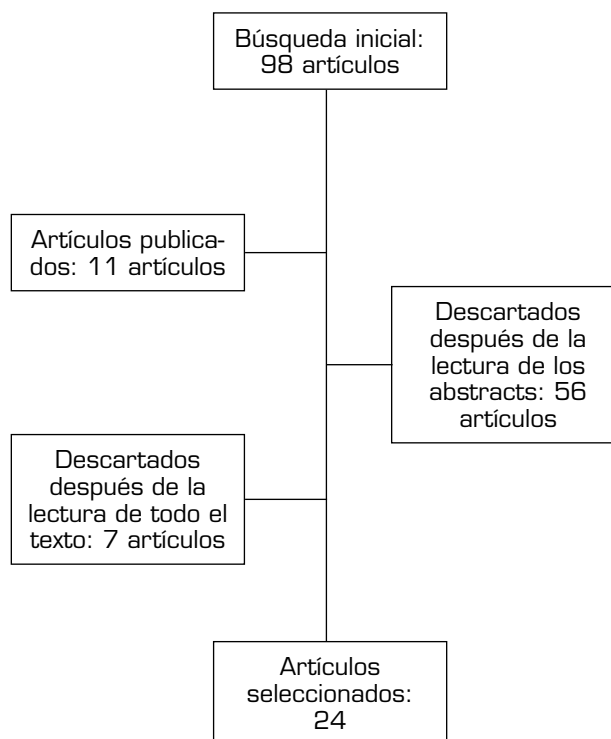


Fig. 1. Diagrama de flujo para la selección de artículos.

RESULTADOS

Hallazgos en la literatura

De los resultados encontrados se identificaron siete grupos celulares utilizados para la producción de exosomas con indicación biológica en el manejo de la enfermedad discal degenerativa.

El primer grupo celular fue el plasma rico en plaquetas, del cual se encontraron dos estudios experimentales donde se probaron exosomas *in vivo* e *in vitro* de manera simultánea en modelos animales [9-11]. El segundo grupo fueron las células madre mesenquimales utilizadas en cuatro estudios experimentales, el primero, en el que se obtuvo una muestra de aspirado de médula ósea de cinco donantes para posteriormente aislar los exosomas, caracterizarlos y realizar el ensayo *in vitro* sobre un tejido de núcleo pulposo [12,13], así como dos ensayos

experimentales donde se tomaron muestras de ratones y conejos respectivamente para posteriormente llevar a cabo estudios *in vitro* [14,15]. Finalmente, se utilizaron marcadores de inmunohistoquímica, inhibidores de interferencia y señalizadores de RNA para estudiar las vías involucradas [16].

Las células del núcleo pulposo fueron estudiadas *in vitro* usando como modelo células de ratas [17] y en humanos [18]. Los condrocitos del platillo vertebral fueron estudiados *in vivo* e *in vitro* utilizando muestras tomadas de ratas, las cuales fueron sometidas a estrés oxidativo [19,20]. Las células madre mesenquimales derivadas de la placenta fueron estudiadas mediante ambos métodos usando células de humano como muestra [21], mientras que las células de la notocorda fueron estudiadas con muestras de cerdo [22], así como las células madre mesenquimales derivadas de los adipocitos [23] (Tabla II).

TABLA II
GRUPOS CELULARES USADOS EN LA PRODUCCIÓN DE EXOSOMAS PARA EL MANEJO DE LA DEGENERACIÓN DEL DISCO INTERVERTEBRAL

<i>Tipo celular</i>	<i>Mecanismo de acción</i>	<i>Referencias</i>
Plasma rico en plaquetas	Inactivación de la pirólisis, la apoptosis y la inflamación mediante la liberación del exosoma miR-141-3p activando la vía Keap1-Nrf2. Adicionalmente promueven la degradación autofágica del inflammasoma NLRP3	9, 10
Células madre mesenquimales	Inactivación de la piroptosis y la apoptosis celular en el núcleo pulposo mediada por el inflammasoma NLRP-3 a través de la vía AKT/ERK, así como la inactivación del TNF alfa regulando la vía PI3K/Akt/PTEN	12, 13, 14, 15, 16
Células del núcleo pulposo	Promueven la diferenciación de las células madre hacia células de núcleo pulposo aumentando la formación de matriz extracelular y llevando a diferenciación condrogénica. Actúan sobre las vías Notch1 y PI3K/Akt & Wnt3a/ β catenina	17, 18
Condrocitos del platillo vertebral	Disminuyen la apoptosis de las células del núcleo pulposo gracias a la activación de las vías PI3K y AKT, así como vías de autofagia. Otras de las vías que podría estar involucrada es la miR-31-5p/ATF6/ER la cual inhibe el estrés oxidativo	19, 20
Células madre mesenquimales derivadas de la placenta	Aumenta la proliferación y la migración celular, así como la síntesis de matriz extracelular mediante aumento de la actividad en la vía ZNF 121. Inhiben la actividad de miR-4450 disminuyendo inflamación y apoptosis	21
Células de la notocorda	Inhiben la angiogénesis mediante la liberación de miR-140-5p el cual causa una regulación a la baja de la vía Wnt/ β catenina	22
Células madre mesenquimales derivadas de los adipocitos	Inactivación de la piroptosis celular mediada por el inflammasoma NLRP-3, así como aumento de la producción de membrana extracelular mediante la vía MMP	23

Todos los estudios analizados detallaron exhaustivamente la viabilidad biológica de cómo la utilización de estos compuestos podría influir en la modificación del curso natural de la degeneración discal. Sin embargo, dado que se trata de investigaciones experimentales realizadas *in vivo* o *in vitro*, se debe considerar la limitación inherente de que el comportamiento de estos elementos podría variar en comparación con los ensayos clínicos realizados en seres humanos.

Por tanto, es prematuro afirmar su aplicabilidad en la práctica médica. No obstante, estos hallazgos señalan una perspectiva novedosa que merece ser explorada en futuros estudios.

DISCUSIÓN

Patogénesis de la degeneración del disco intervertebral

El dolor de espalda es una de las patologías que comprometen de manera global los sistemas de salud y la sociedad. Desde inicios de la historia de la humanidad se ha buscado su tratamiento eficaz. Los griegos fueron los primeros en acuñar el término ciática, aunque desconocían su relación específica con la columna y las raíces nerviosas. Lo confundían con dolor renales, perineales, genitales, gota, entre otros. Esos primeros tratamientos griegos incluyeron mezclas de mejorana, hoja de romero, vino y aceite de oliva, mezclado con cera y almacenado en recipientes que se enterraban varias semanas para luego ser usados como emplastos. Este tratamiento fue propuesto y ampliamente usado por Octavia, hermana de Augusto y primera esposa de Marco Antonio. Durante muchos años la ciática fue conocida como la enfermedad de Cotugno por ser el primer libro dedicado a esta patología, publicado en 1764 por Domenico Cotugno. Fue solo hasta 1929 cuando Dandy estableció la relación patológica entre el cartilago y el nervio como causa del dolor. En ese momento para Dandy ese cartilago era anormal y lo denominó encondroma. Fue posteriormente Mixer y Barr quienes revisaron las patologías de esos encondromas y vieron cómo se trataba de cartilago normal desgastado y herniado. El primer paciente tratado con cirugía se realizó en el Massachussets General Hospital en 1933. Desde ese momento han sido muchos los esfuerzos y muchas las tendencias para controlar y curar el dolor lumbar, la enfermedad degenerativa del disco intervertebral y de la columna vertebral. Sin embargo, a pesar de múltiples avances terapéuticos los tratamientos son no curativos. No pueden curar porque van orientados a corregir el daño producido por el envejecimiento y no a prevenir ese envejecimiento. Hoy en día se sabe que dicho proceso de desgaste inicia en edades tempranas y se convierte en una cascada imparable de alteraciones. Inicialmente en el disco intervertebral y posteriormente en toda la columna, repercutiendo, por análisis biomecánicos, hasta en la posición y en la pérdida de la mirada vertical. Las líneas de investigación que buscan determinar el origen de ese proceso de envejecimiento han estado orientadas hacia el disco intervertebral, al núcleo pulposo, los proteoglicanos y el colágeno. Sin embargo, ha tomado una mayor relevancia en los últimos años la matriz extracelular, la cual con sus redes de colágeno tipo I y II

proporcionan una importante resistencia a la tracción. Esta matriz extracelular depende de manera directa del equilibrio anabolismo/catabolismo que se sucede dentro del disco y depende directamente de las células notocordales y condrocitos del núcleo pulposo que son las que van a producir los elementos de la matriz. Esas células madre pluripotenciales del núcleo pulposo son blanco directo de análisis para evaluar la posibilidad de frenar el proceso de envejecimiento de la columna [24-27].

En los últimos años se ha demostrado la estrecha relación entre la degeneración del disco intervertebral con un microambiente inflamatorio. Este microambiente se asocia a múltiples condiciones paralelas como envejecimiento, estrés, hipoxia o privación de nutrientes. La suma de estos factores lleva a activación de macrófagos M1 que penetran al núcleo pulposo, estas células liberan compuestos inflamatorios como el TNF- α y la IL-1 β , los cuales actúan como agentes quimiotácticos sobre otros macrófagos M1, perpetuando el daño sobre las células madre del núcleo pulposo causando degeneración de la matriz extracelular e impidiendo la regeneración y reparación, con posterior afectación de la arquitectura del disco [2,4,9,10].

A nivel intracelular, los radicales libres de oxígeno juegan un papel importante en la historia natural de la degeneración del disco intervertebral, ya que estos median la activación del inflammasoma NLRP3 el cual media la liberación de IL-1 β [2, 9-11] (Figura 2). A causa de esto, ocurren cambios de los tipos celulares, la densidad celular, así como apoptosis de múltiples células y cambios fenotípicos, llevando a disminución en las células madre del núcleo pulposo y un aumento de contenido fibroso [5].

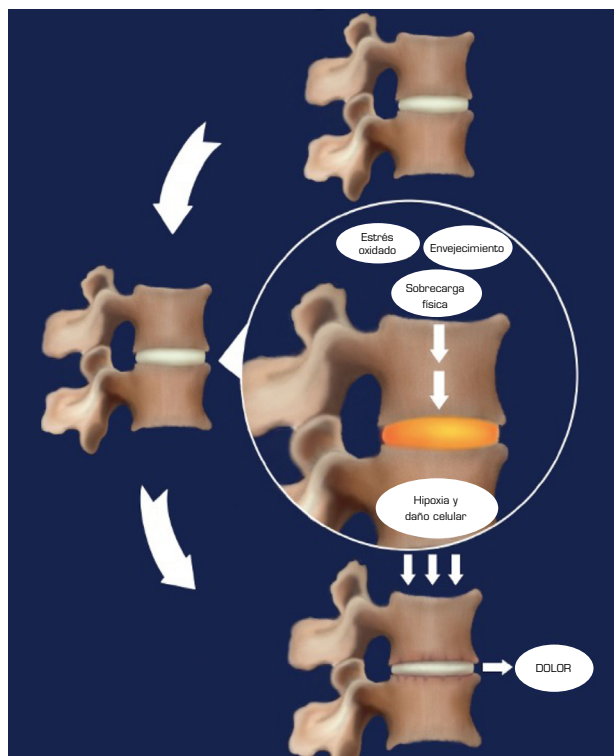


Fig. 2. Fisiopatología de la enfermedad discal degenerativa.

Mecanismos fisiopatológicos de los distintos grupos celulares

En la presente revisión se describen múltiples ensayos clínicos, los cuales se encuentran en fases de investigación *in vivo* o *in vitro*, donde se prueban exosomas derivados de distintos grupos celulares utilizados para el manejo de la enfermedad discal degenerativa.

Las células madre mesenquimales y las células derivadas de los adipocitos actúa inhibiendo la inflamación intracelular disminuyendo la actividad del inflammasoma NLRP3 gracias a la presencia de AKT en los exosomas los cuales median la vía ERK (2,6,13-15,23). Adicionalmente, los exosomas derivados de las células madre mesenquimales inactivan la producción de factor de necrosis tumoral-alfa (TNF alfa) liberando PI3K e induciendo cambios en la señalización intracelular.

Otro grupo celular utilizado fue condrocitos del plátano vertebral, cuyos exosomas liberan miR-31-5p. Este se une al receptor ATF6 en el retículo endoplasmático rugoso, llevando a disminución del estrés oxidativo (20). Las células de la notocorda demostraron tener efectos anti-angiogénicos, disminuyendo así las altas concentraciones de oxígeno, causando menor estrés oxidativo y predominio de proteoglicanos sobre el colágeno (22).

La siguiente tabla evidencia las diferentes cascadas de señalización asociadas a células correspondientes, así como los estudios experimentales donde se pusieron a prueba los distintos métodos (Tabla II).

A pesar de la utilidad biológica demostrada en los estudios experimentales, solo se ha realizado un ensayo experimental llevado a cabo en la India, en donde 22 pacientes con dolor lumbar discogénico fueron sometidos a una única inyección intradiscal de plasma rico en plaquetas en uno o múltiples niveles, los resultados preliminares en los seis primeros meses de seguimiento fueron alentadores (26). A pesar de que este artículo no habla específicamente de los exosomas, se evidencia cómo el uso de este compuesto podría tener resultados prometedores. Sin embargo, es necesario realizar ensayos clínicos aleatorizados para comprobar la efectividad real.

CONCLUSIONES

Las nuevas estrategias terapéuticas basadas en exosomas o en células madre enfocadas en el tratamiento del dolor lumbar asociado a enfermedad discal degenerativa han demostrado tener una alta respuesta biológica en los estudios experimentales, mediante las vías de inflamación y estrés oxidativo que llevan a la pérdida celular y al posterior deterioro de la matriz extracelular. Los resultados son francamente prometedores, sin embargo, existe la necesidad de llevar a cabo ensayos clínicos aleatorizados controlados evaluando los distintos tipos de terapias y comparándolos con placebo para evaluar más a fondo la eficiencia de estos tratamientos.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

FINANCIACIÓN

Ninguna.

BIBLIOGRAFÍA

1. Meucci RD, Fassa AG, Faria NM. Prevalence of chronic low back pain: systematic review. *Rev Saude Publica*. 2015;49:1. DOI: 10.1590/S0034-8910.2015049005874.
2. Krut Z, Pelled G, Gazit D, Gazit Z. Stem Cells and Exosomes: New Therapies for Intervertebral Disc Degeneration. *Cells*. 2021;10(9):2241. DOI: 10.3390/cells10092241.
3. Newell N, Little JP, Christou A, Adams MA, Adam CJ, Masouros SD. Biomechanics of the human intervertebral disc: A review of testing techniques and results. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2017;69:420-434. DOI: 10.1016/j.jmbm.2017.01.037.
4. He R, Wang Z, Cui M, Liu S, Wu W, Chen M, et al. HIF1A Alleviates compression-induced apoptosis of nucleus pulposus derived stem cells via upregulating autophagy. *Autophagy*. 2021;17(11):3338-60. DOI: 10.1080/15548627.2021.1872227.
5. Li C, Bai Q, Lai Y, Tian J, Li J, Sun X, et al. Advances and Prospects in Biomaterials for Intervertebral Disk Regeneration. *Front Bioeng Biotechnol*. 2021;9:766087. DOI: 10.3389/fbioe.2021.766087.
6. Wang C, Guo S, Gu Q, Wang X, Long L, Xiao C, et al. Exosomes: A promising therapeutic strategy for intervertebral disc degeneration. *Exp Gerontol*. 2022;163:111806. DOI: 10.1016/j.exger.2022.111806.
7. Luo L, Jian X, Sun H, Qin J, Wang Y, Zhang J, et al. Cartilage endplate stem cells inhibit intervertebral disc degeneration by releasing exosomes to nucleus pulposus cells to activate Akt/autophagy. *Stem Cells*. 2021;39(4):467-81. DOI: 10.1002/stem.3322.
8. Maravillas-Montero JL, Martínez-Cortés I. Los exosomas de las células presentadoras de antígeno y su papel en la regulación de las respuestas inmunológicas. *Rev Alerg Mex*. 2017;64(4):463-76. DOI: 10.29262/ram.v64i4.285.
9. Xu J, Xie G, Yang W, Wang W, Zuo Z, Wang W. Platelet-rich plasma attenuates intervertebral disc degeneration via delivering miR-141-3p-containing exosomes. *Cell Cycle*. 2021;20(15):1487-99. DOI: 10.1080/15384101.2021.1949839.
10. Qian J, Wang X, Su G, Shu X, Huang Z, Jiang H, et al. Platelet-rich plasma-derived exosomes attenuate intervertebral disc degeneration by promoting NLRP3 autophagic degradation in macrophages. *Int Immunopharmacol*. 2022;110:108962. DOI: 10.1016/j.intimp.2022.108962.
11. Guerrero J, Häckel S, Croft AS, Hoppe S, Albers CE, Gantenbein B. The nucleus pulposus microenvironment in the intervertebral disc: the fountain of youth? *Eur Cell Mater*. 2021;41:707-38.
12. Zhou X, Shen N, Tao Y, Wang J, Xia K, Ying L, et al. Nucleus pulposus cell-derived efficient microcarrier for intervertebral disc tissue engineering. *Biofabrication*. 2023;15(2). DOI: 10.1088/1758-5090/acb572.
13. Cheng X, Zhang G, Zhang L, Hu Y, Zhang K, Sun X, et al. Mesenchymal stem cells deliver exogenous miR-21 via exosomes to inhibit nucleus pulposus cell apoptosis and reduce intervertebral disc degeneration. *J Cell Mol Med*. 2018;22(1):261-76. DOI: 10.1111/jcmm.13316.

14. Zhang J, Zhang J, Zhang Y, Liu W, Ni W, Huang X, et al. Mesenchymal stem cells-derived exosomes ameliorate intervertebral disc degeneration through inhibiting pyroptosis. *J Cell Mol Med.* 2020;24(20):11742-54. DOI: 10.1111/jcmm.15784.
15. Xia C, Zeng Z, Fang B, Tao M, Gu C, Zheng L, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes ameliorate intervertebral disc degeneration via anti-oxidant and anti-inflammatory effects. *Free Radic Biol Med.* 2019;143:1-15. DOI: 10.1016/j.free-radbiomed.2019.07.026.
16. Liao Z, Luo R, Li G, Song Y, Zhan S, Zhao K, et al. Exosomes from mesenchymal stem cells modulate endoplasmic reticulum stress to protect against nucleus pulposus cell death and ameliorate intervertebral disc degeneration in vivo. *Theranostics.* 2019;9(14):4084-100. DOI: 10.7150/thno.33638.
17. Lan WR, Pan S, Li HY, Sun C, Chang X, Lu K, et al. Inhibition of the Notch1 Pathway Promotes the Effects of Nucleus Pulposus Cell-Derived Exosomes on the Differentiation of Mesenchymal Stem Cells into Nucleus Pulposus-Like Cells in Rats. *Stem Cells Int.* 2019;2019:8404168. DOI: 10.1155/2019/8404168. DOI: 10.1155/2019/8404168.
18. Hingert D, Ekström K, Aldridge J, Crescitelli R, Brisby H. Extracellular vesicles from human mesenchymal stem cells expedite chondrogenesis in 3D human degenerative disc cell cultures. *Stem Cell Res Ther.* 2020;11(1):323. DOI: 10.1186/s13287-020-01832-2.
19. Luo L, Jian X, Sun H, Qin J, Wang Y, Zhang J, et al. Cartilage endplate stem cells inhibit intervertebral disc degeneration by releasing exosomes to nucleus pulposus cells to activate Akt/autophagy. *Stem Cells.* 2021;39(4):467-81. DOI: 10.1002/stem.3322.
20. Xie L, Chen Z, Liu M, Huang W, Zou F, Ma X, et al. MSC-Derived Exosomes Protect Vertebral Endplate Chondrocytes against Apoptosis and Calcification via the miR-31-5p/ATF6 Axis. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2020;22:601-14. DOI: 10.1016/j.omtn.2020.09.026.
21. Yuan Q, Wang X, Liu L, Cai Y, Zhao X, Ma H, et al. Exosomes Derived from Human Placental Mesenchymal Stromal Cells Carrying AntagomiR-4450 Alleviate Intervertebral Disc Degeneration Through Upregulation of ZNF121. *Stem Cells Dev.* 2020;29(16):1038-58. DOI: 10.1089/scd.2020.0083.
22. Sun Z, Liu B, Liu ZH, Song W, Wang D, Chen BY, et al. Notochordal-Cell-Derived Exosomes Induced by Compressive Load Inhibit Angiogenesis via the miR-140-5p/Wnt/ β -Catenin Axis. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2020;22:1092-106. DOI: 10.1016/j.omtn.2020.10.021.
23. Xing H, Zhang Z, Mao Q, Wang C, Zhou Y, Zhou X, et al. Injectable exosome-functionalized extracellular matrix hydrogel for metabolism balance and pyroptosis regulation in intervertebral disc degeneration. *J Nanobiotechnology.* 2021;19(1):264. DOI: 10.1186/s12951-021-00991-5.
24. Kloppenburg M, Berenbaum F. Osteoarthritis year in review 2019: epidemiology and therapy. *Osteoarthritis Cartilage.* 2020;28(3):242-8. DOI: 10.1016/j.joca.2020.01.002.
25. Lee YC, Zotti MG, Osti OL. Operative Management of Lumbar Degenerative Disc Disease. *Asian Spine J.* 2016;10(4):801-19. DOI: 10.4184/asj.2016.10.4.801.
26. Levi D, Horn S, Tyszkowski S, Levin J, Hecht-Leavitt C, Walko E. Intradiscal Platelet-Rich Plasma Injection for Chronic Discogenic Low Back Pain: Preliminary Results from a Prospective Trial. *Pain Med.* 2016;17(6):1010-22.
27. Vergara-Lago M, Acevedo-Gonzalez J. Historia de la ciática y el manejo quirúrgico del disco intervertebral lumbar herniado. *Dolor.* 2008;3(4): 85-92.



Características y efectividad del ejercicio terapéutico sobre la fatiga relacionada con cáncer: revisión sistemática

Characteristics and effectiveness of therapeutic exercise on cancer-related fatigue: a systematic review

A. Bustamante de la Cruz¹, C. Abella León², S. M. Zúñiga Bolívar², J. C. Dorado Gómez³, M. D. Fernández González³, K. D. Roa Bernal³ y J. V. Tulcán Baena³

¹Escuela Nacional del Deporte, Universidad del Valle. Cali, Colombia. ²Institución Universitaria Escuela Nacional del Deporte. Cali, Colombia. ³Universidad del Valle. Cali, Colombia

RESUMEN

Objetivo: Establecer las características y la efectividad de las intervenciones terapéuticas que se realizan sobre la fatiga de adultos con cáncer en fase de tratamiento.

Metodología: Se realizó una revisión sistemática, siguiendo la metodología del manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones.

Resultados: Los pacientes adultos con cáncer que se encuentran en tratamiento muestran mejoras en la fatiga en todos los estudios incluidos y siete de estos reportaron estas mejoras como estadísticamente significativas.

Conclusiones: Las intervenciones basadas en ejercicios de resistencia y ejercicios aeróbicos se mostraron como adecuadas para disminuir la fatiga en pacientes adultos oncológicos.

Palabras clave: Neoplasias de mama, neoplasias de próstata, neoplasias de colon, terapéutica, ejercicio, fatiga.

ABSTRACT

Objective: To establish the characteristics and the efficacy of the therapeutic interventions that are carried out on the fatigue of adults with cancer in the treatment phase.

Methodology: A systematic review was carried out, following the methodology of the Cochrane Manual of systematic reviews of discontinuation.

Results: Adult cancer patients undergoing treatment show improvements in fatigue in all included studies and seven of these reported these improvements as statistically significant.

Conclusions: Interventions based on resistance exercises and aerobic exercises have been shown to be adequate to reduce the fatigue in adult cancer patients.

Key words: Breast neoplasms, prostatic neoplasms, colonic neoplasms, therapeutics, exercise, fatigue.

INTRODUCCIÓN

El cáncer es un término amplio que integra un grupo de enfermedades que puede afectar a cualquier parte del organismo. Esta patología se caracteriza por el crecimiento rápido de células anormales que se extienden más allá de sus límites habituales y pueden desplazarse a partes adyacentes del cuerpo e invadir otros tejidos [1]. Esta patología tiene distintas causas y diversas etiologías, ya que cada tipo de cáncer es diferente en cuanto a presentación y curso clínico, por ello dependiendo de esto se interviene de maneras diferentes [2].

En la actualidad se conoce que el cáncer es la primera causa de mortalidad a nivel mundial; se estimó que la incidencia de esta enfermedad fue de 19,3 millones de nuevos casos y 10 millones de muertes alrededor del mundo para el año 2020. Para el continente americano se reportó una morbilidad de 7 millones de personas aproximadamente y una mortalidad de 1.400.000 casos. Por otra parte, en Colombia según el reporte de Globocan para el 2020 se presentaron un total de 113.221 casos nuevos de cáncer y 54.987 muertes. Esto indica que el cáncer es una importante causa de morbimortalidad a nivel mundial y regional, independientemente del nivel de desarrollo de cada país [3].

Partiendo de lo anterior, la Organización Mundial de la Salud (OMS) plantea que un objetivo importante respecto a los pacientes con cáncer es mejorar la calidad de vida del enfermo y mantener sus habilidades residuales en estadios avanzados de la enfermedad; es así como, desde las intervenciones terapéuticas, se puede contribuir a mejorar la calidad de vida del paciente y de su familia que presenta esta patología y que en ocasiones solo encuentra soluciones farmacológicas [1,4].

En los tratamientos realizados a los pacientes oncológicos se incluye la cirugía, la radioterapia o la quimioterapia, lo que ha permitido aumentar los índices de supervivencia de la población oncológica. A pesar de esto, se describen diversos efectos secundarios de estos tratamientos en los que se encuentran: diarrea, pérdida de peso, alopecia, insomnio, náusea, vómito, entre otros [5]. Dichos efectos pueden ser diferentes dependiendo de cada persona y del tipo de tratamiento. Una de las condiciones que más afecta a la población oncológica es la fatiga relacionada con el cáncer la cual afecta entre al 80 % de los pacientes bajo tratamiento oncológico específicos, su fisiopatología es multifactorial, encontrando, entre otros factores desencadenantes propuestos como las alteraciones psicológicas, disfunciones endocrinas y del metabolismo energético, dolor, producción de citoquinas inflamatorias y complicaciones reumáticas [6].

De acuerdo con lo anterior, el tratamiento para el cáncer no solo incluye tratamientos médicos, sino que también se reconocen intervenciones psicológicas, nutricionales, de medicina integrativa, terapéuticas, entre otros, que también se emplean para mejorar el estado de salud de los pacientes [7]. Se ha demostrado que los adultos con cáncer deberían incorporar a su intervención de base, alternativas no farmacológicas para mejorar su tolerancia a los tratamientos y

coadyuvar a paliar los efectos secundarios del mismo, ya que al ser altamente tóxicos aparte de combatir la enfermedad interfieren en la calidad de vida de los pacientes [8].

Diferentes estudios muestran que las intervenciones terapéuticas como la actividad física en población oncológica traen múltiples beneficios para el paciente; en especial en lo relacionado con la prevención temprana de complicaciones. Dentro de los beneficios está el incremento del nivel de fuerza muscular, densidad ósea, capacidad cardiorrespiratoria funcional, funciones metabólicas, funciones neuromusculares, disminución del dolor, reduce los efectos secundarios de las intervenciones como la quimioterapia, radioterapia o cirugía y también genera efectos positivos en el manejo de los síntomas depresivos [9-11].

Para el manejo de la fatiga desde el enfoque terapéutico se reportan actividades como ejercicios aeróbicos, ejercicios de resistencia, entrenamiento de flexibilidad, tareas de educación, promoción de la salud y entrenamiento cardiorrespiratorio [10,11]. Partiendo de lo anterior, la actividad física desempeña un papel importante en el manejo y recuperación del paciente con cáncer [12].

Sin embargo, la información relacionada con la intervención terapéutica en pacientes con cáncer que han presentado o presentan la fatiga, se encuentra de manera aislada y no se han encontrado trabajos que sistematicen e integren la evidencia sobre el tema, siendo muy importante especificar el efecto de las intervenciones no farmacológicas a la población oncológica.

Por esta razón, es fundamental realizar un estudio que integre la evidencia sobre las intervenciones no farmacológicas en el manejo del paciente con cáncer, que permita a los profesionales de la salud fundamentar sus acciones terapéuticas de acuerdo a las características sociales, demográficas y clínicas de los pacientes, promoviendo una atención integral para lograr una mayor funcionalidad [13].

Teniendo en cuenta lo anterior surge la siguiente pregunta: ¿cuáles son las características y la efectividad de las intervenciones terapéuticas que se realizan sobre la fatiga de adultos con cáncer en fase de tratamiento?

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión sistemática de literatura basada en el manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones [14].

Estrategia de búsqueda

Se identificaron artículos relevantes mediante la búsqueda en bases de datos electrónicas como MEDLINE, el Registro Central de Ensayos Controlados de Cochrane (CENTRAL), PubMed, Scopus y Web of Science. La búsqueda se realizó desde el año 2012 hasta marzo del 2022. Se utilizó una estrategia de búsqueda utilizando términos combinados de encabezados de temas médicos (MeSH), descriptores de ciencias de la salud

(DeCS) y palabras de texto*: Adult (MeSH, DeCS), Young Adult (MeSH), older adult* Aged (MeSH) "Breast Neoplasms" (MeSH, DeCS), "Prostatic Neoplasms"(MeSH, DeCS), "Colonic Neoplasms" (MeSH, DeCS), colon cancer*, colorectal cancer*, breast cancer*, prostate cancer*, "Physical Therapy Modalities" (MeSH, DeCS), physiotherapy*, physical therapy*, physical rehabilitation*, Exercise (MeSH), physical activity*, chemotherapy*, radiotherapy*, surgery*, "Fatigue" (MeSH, DeCS) cancer fatigue*, fatigue reduction* Clinical trials as topic (MeSH), randomized controlled trial as topic (MeSH), non-randomized controlled trials as topic (MeSH).

Los términos anteriores fueron utilizados para encontrar artículos que abordaran la temática de las intervenciones terapéuticas en pacientes con cáncer en relación con la fatiga. Posteriormente se crearon conjuntos de palabras según la metodología PICO y se realizó una estrategia de búsqueda usando los operadores booleanos "OR" y "AND".

Después se utilizaron los filtros "Free full text", fecha de publicación "10 años", Tipo de artículo "Clinical Trial" "Randomized Controlled Trial". Finalmente, se realizó una lectura del título y resúmenes de los artículos relacionados con el tema y se seleccionaron los más compatibles a la revisión.

Criterios de elegibilidad

Para definir los criterios de elegibilidad se utilizó el modelo propuesto por *Participants, Interventions, Comparisons, Outcome and Study Design* (PICOS).

Participantes: estudios con pacientes adultos que fueron diagnosticados con cáncer de mama, colon y próstata, y que son sometidos a quimioterapia, terapia hormonal, cirugía o radioterapia simultáneamente con una intervención no farmacológica realizada por fisioterapia; se excluyeron pacientes con otros tipos de cáncer.

Intervención: estudios donde se describiera y evaluara el efecto de las intervenciones realizadas desde fisioterapia; se excluyeron estudios donde las intervenciones no fueron realizadas por fisioterapeutas.

Comparaciones: comparación entre intervenciones realizadas por fisioterapia (actividad física, ejercicio, hidroterapia, etc.) y pacientes que recibían intervenciones convencionales tales como quimioterapia, terapia hormonal, cirugía y radioterapia, pero no recibían intervenciones fisioterapéuticas.

Medidas de resultado: estudios que tuvieran como resultado un efecto en la fatiga de los pacientes descritos.

Diseño de estudios: ensayos controlados aleatorios y no aleatorios de intervenciones no farmacológicas realizadas por fisioterapeutas para personas con cáncer de mama, próstata y colon.

Desenlace primario: la medida de desenlace primaria fue la variable de fatiga relacionada al cáncer, ajustada a la definición dada por la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [15].

Tiempo: los resultados de los artículos que se revisen tuvieron como mínimo cuatro semanas de intervención para ser incluidos en la revisión, teniendo en

cuenta que el tiempo de intervención influye en la eficacia del tratamiento para realizar un adecuado seguimiento y su posterior análisis.

Idiomas: estudios en español, inglés y portugués.

Selección de los estudios

Los investigadores realizaron la selección de los estudios con base en los criterios de inclusión, si en algún momento hubo desacuerdos referentes a los estudios seleccionados se llegó a un consenso.

Se realizó la combinación de los resultados de la búsqueda de diferentes fuentes utilizando el software State of the Art mediante Systematic Review (START) para la selección de los estudios. Se eliminaron los registros duplicados; se examinaron los títulos y resúmenes para eliminar los estudios irrelevantes, luego se seleccionaron los artículos basados en la lectura de texto completo, conservando quienes cumplían con los criterios de inclusión [16,17].

De cada estudio se obtuvo información como el título, autores, diseño de estudio, objetivo, tipo de cáncer, población, ubicación geográfica, variables evaluadas, tiempo de intervención, frecuencia e intensidad de intervención y cambios a nivel de la fatiga.

Evaluación de la calidad metodológica de los estudios

Para evaluar el riesgo de sesgo se utilizó la herramienta Review Manager 5.4.1 de la Colaboración Cochrane, en la cual se toman en cuenta la generación de secuencia de aleatorización, ocultación de la asignación, cegamiento, datos de resultados incompletos, informes selectivos y otros sesgos [18].

RESULTADOS

Se encontraron un total de 854 estudios en la búsqueda, después de aplicar filtros de año, texto completo y tipo de estudio se revisaron 325, de los cuales se excluyeron aquellos artículos que estuvieran duplicados, 25 en total, se excluyeron 267 por título y resumen, evaluando 33, de los cuales se incluyeron 9 artículos una vez se revisaron completamente (Figura 1).

Riesgo de sesgo

Respecto a la evaluación de riesgo de sesgo se obtuvo que en la mayoría de los ítems cumplían con una calificación de "bajo riesgo" (Figura 2).

Características de los artículos

En cuanto al profesional a cargo que realizó la intervención, seis de los estudios tuvieron intervenciones dirigidas por profesionales en fisioterapia. Mientras que en tres estudios estuvieron dirigidas o supervisadas por fisiólogos del ejercicio (Tabla I).

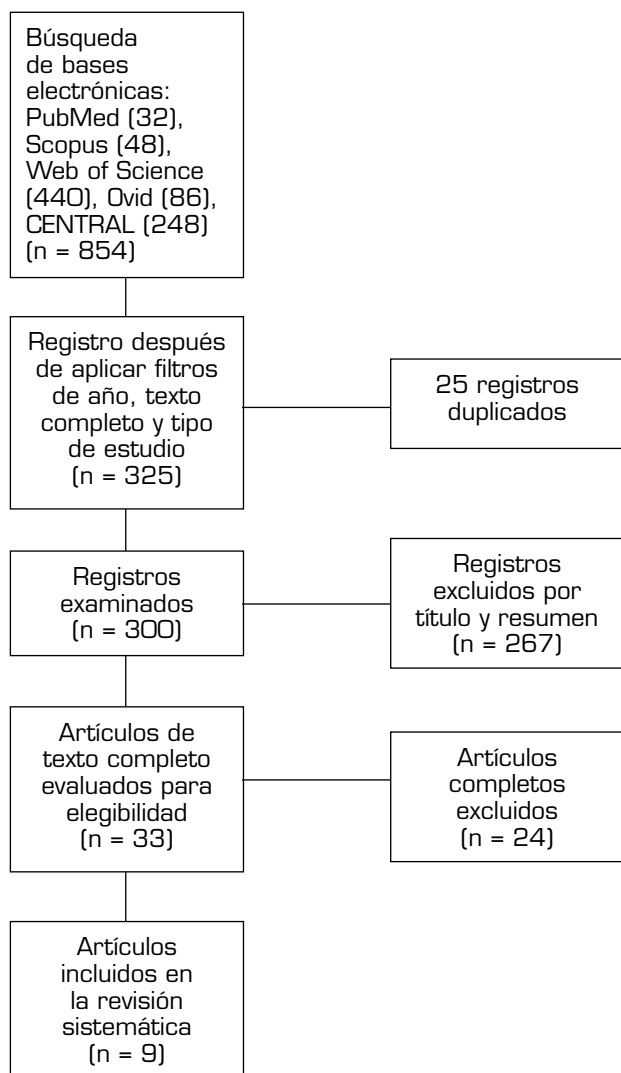


Fig. 1. Diagrama de flujo del proceso de búsqueda y selección de los artículos.

Respecto al diagnóstico, cuatro de los artículos seleccionados realizaron intervenciones en mujeres con cáncer de mama (44 %); dos artículos realizaron intervenciones en hombres con cáncer de próstata (22 %); un artículo realizó intervenciones en personas con cáncer de colon (11 %), y un artículo realizó intervenciones en personas con cáncer de mama, próstata o colon (11 %).

El tamaño de la población intervenida en los estudios varió entre 33 a 577 pacientes. En cuanto al tamaño promedio de la muestra fue 171,5 pacientes, con un total de 1544 participantes en todos los estudios, de estos el 50,71 % (783) eran mujeres, el 11,92 % (184) fueron hombres y del 37,37 % (577) de los participantes no registró sexo.

Acera de las variables evaluadas, siete de los estudios evaluó calidad de vida, seis estudios evaluaron aspectos psicológicos y del comportamiento, cinco

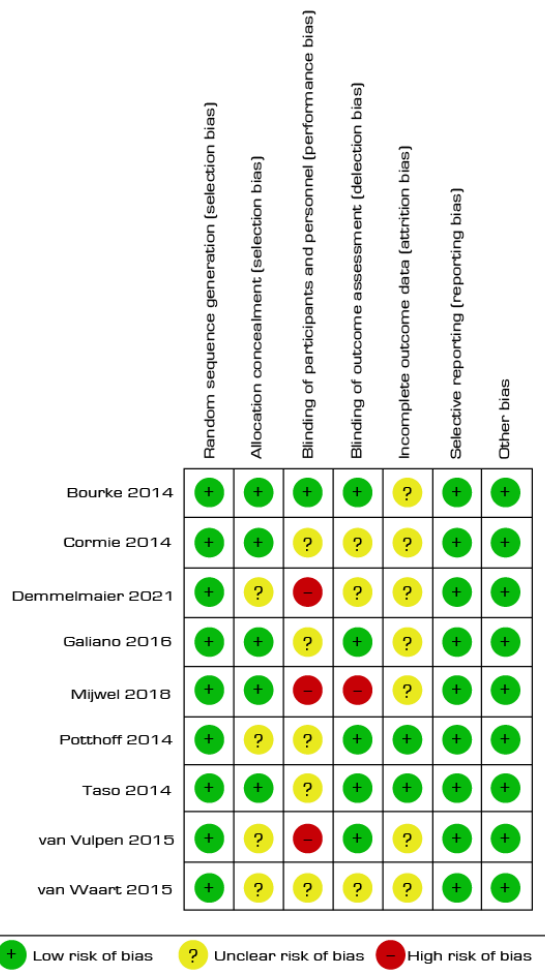


Fig. 2. Riesgo de sesgo en los estudios.

evaluaron fuerza, cuatro estudios evaluaron estado cardiovascular o cardiorrespiratorio, tres estudios evaluaron composición corporal, tres estudios evaluaron funcionalidad, un estudio evaluó nivel de actividad física, dos estudios evaluaron presión arterial, dos estudios evaluaron aptitud física, un estudio evaluó carga de síntomas, un estudio evaluó flexibilidad, un estudio evaluó tolerancia al ejercicio aeróbico, un estudio evaluó peso corporal, un estudio evaluó adherencia, un estudio evaluó dolor, un estudio evaluó función cognitiva, un estudio evaluó radiotoxicidad temprana y tardía.

Se identificó que cuatro de los estudios incluyeron dentro de sus intervenciones ejercicios con resistencia tanto moderada, como intervalos de alta intensidad, baja-moderada, moderada-alta, resistencia progresiva. Dos realizaban entrenamiento aeróbico de intensidad moderada y de intervalos de alta intensidad. A la vez se

TABLA I
DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS, PARTICIPANTES E INTERVENCIONES

Estudios n	9 estudios
Año de publicación	n (%)
2013	1 (11,1 %)
2014	3 (33,3 %)
2015	2 (22,2 %)
2016	1 (11,1 %)
2018	1 (11,1 %)
2021	1 (11,1 %)
Diseño del estudio	n (%)
Ensayo controlado aleatorio	7 (77,78 %)
Ensayo controlado aleatorio multicéntrico	2 (22,22 %)
País	n (%)
Inglaterra	1 (11,1 %)
Suecia	2 (22,2 %)
Australia	1 (11,1 %)
Países Bajos	2 (22,2 %)
España	1 (11,1 %)
Taiwán	1 (11,1 %)
Alemania	1 (11,1 %)
Participantes n	1544 pacientes
Rango de edad	n (%)
> 18 años	577 (37,37 %)
18 - 70 años	240 (15,54 %)
20 - 70 años	60 (3,89 %)
25 - 75 años	33 (2,14 %)
46 - 80 años	63 (4,08 %)
53 - 87 años	100 (6,48 %)
No registra	471 (30,51 %)
Sexo	n (%)
Hombres	184 (11,92 %)
Mujeres	783 (50,71 %)
No registra	577 (37,37 %)
Diagnóstico	n (%)
Cáncer de mama	1.228 (79,53 %)
Cáncer de próstata	260 (16,84 %)
Cáncer de colon y/o colorrectal	56 (3,63 %)

realizó una reducción gradual del ejercicio; una intervención de Onco-Move + técnicas de refuerzo conductual, OnTrack; con ejercicios individualizados; un programa de telerehabilitación y un programa de ejercicios de yoga.

Las intervenciones realizadas variaron en su duración desde 8 semanas hasta 6 meses. Además, la frecuencia en sesiones por semana y minutos por sesión, estas variaron en el número total de sesiones por semana de 2 con 5 sesiones, esto con una media de 2,27 sesiones. La duración de cada sesión varió de 20 minutos a 90 minutos, con una media de 48,88 minutos por sesión.

Resultados de los artículos

La medida de desenlace de esta revisión fue la fatiga relacionada con el cáncer evaluada mediante instrumentos validados, tales como la Escala de Fatiga de la Evaluación Funcional de la Terapia del Cáncer (en inglés FACT-Fatigue Scale) y su actualización, la Evaluación Funcional de la Terapia de Enfermedades Crónicas-Fatiga (en inglés FACIT-Fatigue); la Escala de Fatiga de Piper (en inglés PFS); el Instrumento Multidimensional de Fatiga (en inglés MFI); el Inventario Breve de Fatiga (BFI en inglés), el Cuestionario de Evaluación de la Fatiga (FAQ en inglés) y la Lista de Calidad de Fatiga, que es una lista de verificación de adjetivos destinada a evaluar diferentes percepciones de la fatiga (Tabla II).

Referente a los cambios estadísticos medidos en la fatiga se encontró que todos los estudios reportaron disminución en el nivel de fatiga del grupo intervenido en comparación con el grupo control, siete estudios reportaron diferencias estadísticamente significativas tras la intervención.

DISCUSIÓN

Con relación a los resultados a las intervenciones terapéuticas, concuerdan con los hallazgos mostrados en el metanálisis de Meneses y cols. (5), quienes hallaron beneficios en el ejercicio físico supervisado a nivel de fatiga en la población oncológica.

Se observan efectos satisfactorios a nivel de fatiga en intervenciones, influyendo en entrenamientos de resistencia de baja, moderada y alta intensidad en el paciente oncológico, coincidiendo con lo descrito por Mijwel y cols. y Demmelmaier y cols. (19,20), quienes realizaron intervenciones por 6 meses al inicio del tratamiento (neo)-adyuvante, realizaron ejercicios de resistencia grupal en gimnasios dos veces por semana, un entrenamiento de resistencia en el hogar a alta intensidad con 2 minutos de ejercicios al 80-90 % de la HRR (reserva de frecuencia cardiaca), seguidos de 2 minutos de descanso activo, con una progresión a partir de 5 intervalos, añadiendo intervalos en el tiempo hasta un máximo de 10 intervalos. Calentamiento y enfriamiento durante 5-10 min, y los ejercicios de resistencia de baja intensidad a moderada consisten en 150 minutos semanales de actividad de resistencia en sesiones de un mínimo de 10 min al 40-50 % de la HRR.

Potthoff y cols. (21) realizaron dos tipos de intervenciones una de ejercicios de resistencia y una de relajación, dicho estudio tuvo una duración de 12 semanas, las sesiones de ejercicios de resistencia en máquina eran con la realización de una a 1-6 series con un peso moderado de 8 a 12 repeticiones (aproximadamente 60-80 % de 1-RM), las intervenciones de relajación se basaron en el método de relajación muscular progresiva según Jacobson y no se incluyeron ejercicios aeróbicos o de fortalecimiento muscular. Para evitar los efectos adversos en las intervenciones de resistencia baja, moderada y alta, Mijwel y cols. y Potthoff y cols. (19,21) utilizaron en sus estudios pruebas estimadas 1-RM como método de reevaluación en el momento de aumentar la carga en los ejercicios de resistencia.

TABLA II
DESCRIPCIÓN DE LAS INTERVENCIONES

<i>Autor</i>	<i>Intervención</i>	<i>GI (n)</i>	<i>GC (n)</i>	<i>Total de participantes</i>	<i>Escala empleada</i>
Bourke y cols.	RGE + Nutrición	50	50	50	Functional Assessment of Cancer Therapy-Fatigue (FACT-F)
Mijwel y cols.	ER + HIIT EA + HIIT	80 80	80	80 80	PFS Piper fatigue scale (PFS)
Corrmie y cols.	EA + ER alta/moderada/baja	32	31	32	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-Fatigue)
Demmelmaier y cols.	ER alta ER baja a moderada ER alta + AC ER baja a moderada + AC	144 144 144 145	No	577	Multidimensional Fatigue Inventory (MFI), Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-Fatigue)
Van Waart y cols.	Ontrack Onco-Move	7 77	77	230	Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) Fatigue Quality List (FQL)
Van Vulpen y cols.	Programa de ejercicios individualizado	17	16	33	Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) Fatigue Quality List (FQL)
Galiano y cols.	Telerehabilitación (sistema e-CUIDATE)	40	41	81	Piper Fatigue Scale-revised (R-PFS)
Taso y cols.	Yoga	30	30	60	The Brief Fatigue Inventory (BFI)
Karin Potthoff y cols.	ER progresiva RM progresiva	80	80	160	Fatigue Assessment Questionnaire (FAQ)

GI: grupo intervención. GC: grupo control. RGE: reducción gradual del ejercicio. ER: entrenamiento de resistencia. HIIT: entrenamiento de intervalos de alta intensidad. EA: entrenamiento aeróbico. AC: apoyo adicional para el cambio de comportamiento. RM: relajación muscular. FACT-F: Evaluación Funcional de la Terapia del Cáncer-Fatiga. PFS: Escala de Fatiga de Piper. R-PFS: Escala de Fatiga de Piper Revisada. FACIT-F: Evaluación funcional de la terapia de enfermedades crónicas(fatiga). MFI: Inventario Multidimensional de Fatiga. FQL: Lista de Calidad de Fatiga. BFI: Inventario Breve de Fatiga. FAQ: Cuestionario de Evaluación de la Fatiga.

En cuanto a los efectos de las intervenciones que se realizaron con intervalos de alta o moderada intensidad, tres artículos mostraron beneficios sobre la fatiga en pacientes con cáncer. Coincidiendo con las intervenciones realizadas por Bourke y cols. [22], que realizó una combinación de ejercicio físico y asesoramiento dietético supervisado, los ejercicios aeróbicos duraron 30 minutos con una intensidad de entre el 55 % y el 75 % de la frecuencia cardiaca máxima prevista, para los ejercicios de resistencia se realizaron de 2 a 4 series de 8 a 12 repeticiones con una intensidad del 60 % de una repetición máxima con progresión a través de un volumen creciente antes de aumentar el peso. Asimismo, Van Waart y cols. [23], con su intervención de Onco-Move, un programa con una modalidad domiciliaria, de baja intensidad, individualizado y autogestionado que se realizó dos veces por semana, con ejercicios aeróbicos de 30 minutos con una intensidad del 50 % al 80 % de la carga de trabajo máxima estimada por el Steep Ramp Test, todo esto combinado con ejercicios de resistencia, estuvieron enfocados a seis grandes

grupos musculares y tuvieron una duración 20 minutos por sesión con 2 series de 8 repeticiones al 80 % del máximo de una repetición.

En cuanto a las intervenciones físicas que utilizan herramientas tecnológicas se encontró una revisión sistemática, la cual utiliza TIC como una herramienta que facilita la realización de los ejercicios en pacientes con enfermedades crónicas [24]. Esto concuerda con Galiano y cols. [25], quienes implementaron un programa en línea de telerehabilitación mediante el sistema e-CUIDATE, que tiene una interfaz pública y una interfaz privada separada, este se realizó tres veces a la semana con una duración de 90 minutos cada día, cada sesión contenía una batería de ejercicios que se dividían en 3 secciones: calentamiento, ejercicios aeróbicos, entrenamiento de resistencia y enfriamiento.

En relación a los efectos de las intervenciones sobre la fatiga, las escalas empleadas para medir fatiga, la herramienta Inventario Multidimensional de Fatiga (MFI) fue la utilizada con más frecuencia, empleada en 3 de los 9 estudios revisados, este incluye dimen-

siones como fatiga general, fatiga física, fatiga mental, motivación reducida y actividad reducida, con un coeficiente alfa de Cronbach promedio de 0,84; al compararlo con la revisión sistemática hecha por McGettigan y cols. [26], que evaluó la fatiga en nueve de dieciséis estudios incluidos, utilizando con mayor frecuencia la Evaluación Funcional de la Terapia del Cáncer-Fatiga (FACT-F) y la Evaluación Funcional de la Terapia del Cáncer-Colorrectal (FACT-C), respectivamente.

Los hallazgos sobre la efectividad del ejercicio físico en la fatiga concuerdan con la revisión sistemática y metanálisis realizada por Meneses y cols. [5] en la que se determinó la efectividad del ejercicio físico, incluyendo el entrenamiento de resistencia, en la fatiga de pacientes con cáncer, en tratamiento, encontrando que para el cáncer de mama y de próstata el efecto del ejercicio físico sobre la fatiga mostró diferencias estadísticamente significativas a favor del ejercicio, Taso y cols. [27] y Galiano y cols. [25] reportaron efectos significativos a nivel de fatiga después de 8 semanas de intervención convirtiéndose en los estudios con menos tiempo dedicado a las intervenciones.

Finalmente, se evidencia mediante los estudios de Potthoff y cols. [21], Galiano y cols. [25], Van Vulpen y cols. [28], Van Waart y cols. [23], Demmelmaier y cols. [20], Bourke y cols. [22] Mijwel y cols. [19] y Cormie y cols. [29] que las terapias tuvieron efecto sobre otras variables como fuerza y calidad de vida, contribuyendo al tipo de intervenciones utilizadas ya que se ha demostrado que a través del ejercicio físico se mejoran capacidades físicas y con esto también la percepción de calidad de vida en los pacientes.

LIMITACIONES

En cuanto a los estudios revisados se evidencia heterogeneidad en cuanto a la duración del tiempo de intervención, el cual varió desde las 8 semanas hasta los 6 meses y las edades de los participantes, que varió desde los 18 hasta los 87, haciendo evidente que no existe un protocolo o estandarización respecto a la aplicación del ejercicio físico como tratamiento para pacientes oncológicos. Por último, algunos estudios no reportaron datos de los participantes como el sexo y la edad, lo cual dificulta el análisis de los datos encontrados en cuanto a los resultados de las intervenciones.

CONCLUSIONES

Las intervenciones basadas en ejercicios de resistencia y ejercicios aeróbicos se mostraron como adecuadas para ayudar a disminuir la sensación de fatiga en pacientes adultos con cáncer de mama, próstata o colon.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

FINANCIACIÓN

Ninguna.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cáncer [Internet]. Organización Mundial de la Salud; 2022 [consultado 20 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
2. Factores de riesgo de cáncer [Internet]. Instituto Nacional del Cáncer; 2015 [consultado el 10 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo>
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49. DOI: 10.3322/caac.21660. DOI: 10.3322/caac.21660.
4. González R. El aporte de la kinesología en equipos interdisciplinarios de cuidados paliativos (Bachelor's thesis) [Internet]. Universidad del Gran Rosario; 2022. Disponible en: <https://rid.ugr.edu.ar/handle/20.500.14125/427>
5. Meneses-Echávez JF, González-Jiménez E, Schmidt-Río Valle J, Ramírez-Vélez R. Efectividad del ejercicio físico en la fatiga de pacientes con cáncer durante el tratamiento activo: revisión sistemática y metaanálisis. *Cuadernos de Saú-de Pública.* 2015;31(4):667-81. DOI: 10.1590/0102-311X00114414.
6. Lezcano MY, Oliva J. Propuesta de valoración de la Fatiga en pacientes tributarios de tratamientos oncoespecíficos. In: XVIII Congreso de la Sociedad Cubana de Enfermería [Internet] 2019 [consultado el 10 de noviembre de 2020]. Disponible en: <http://enfermeria2019.sld.cu/index.php/enfermeria/2019/paper/view/514/261>
7. Zhou Y, Zhu J, Gu Z, Yin X. Efficacy of Exercise Interventions in Patients with Acute Leukemia: A Meta-Analysis. *PLOS ONE.* 2016;11(7). DOI: 10.1371/journal.pone.0159966.
8. Nakano J, Hashizume K, Fukushima T, Ueno K, Matsuura E, Ikio Y, et al. Effects of Aerobic and Resistance Exercises on Physical Symptoms in Cancer Patients: A Meta-analysis. *Integr Cancer Ther.* 2018;17(4):1048-58. DOI: 10.1177/1534735418807555. DOI: 10.1177/1534735418807555.
9. Carralero ACY, Guerra DMR, Iribar GP. El cáncer de mama: bases fisiopatológicas y beneficios de la rehabilitación física y ocupacional. *AcciónO* 2020;16.
10. Bryant AL, Deal AM, Battaglini CL, Phillips B, Pergolotti M, Coffman E, et al. The Effects of Exercise on Patient-Reported Outcomes and Performance-Based Physical Function in Adults With Acute Leukemia Undergoing Induction Therapy: Exercise and Quality of Life in Acute Leukemia (EQUAL). *Integr Cancer Ther.* 2017;17(2):263-70. DOI: 10.1177/1534735417699881.
11. Leak A, Walton AM, Pergolotti M, Phillips B, Charlotte B, Mayer D, et al. Perceived Benefits and Barriers to Exercise for Recently Treated Adults With Acute Leukemia. *Oncology nursing forum.* 2017;44(4):413-20. DOI: 10.1188/17.ONF.413-420.
12. Bouchard E, Shephard R, Stephens T, Surton R, McPherson BD. *Exercise, Fitness and Health. A Consensus of Current Knowledge.* Champaign: Human Kinetics; 1990.
13. Muñoz IM, Briceño C, Figueroa G. Manejo multidisciplinario: una propuesta para mejorar la calidad de vida del paciente oncológico en quimioterapia. *Rev Hosp Clin Univ Chile.* 2013;24:142-9.

14. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org
15. Cancer-Related Fatigue, Version 2 [Internet]. The National Comprehensive Cancer Network (NCCN). 2017. Disponible en: https://www.nccn.org/guidelines/category_1
16. Hernández E, Zamboni A, Fabbri S, Thommazo AD. Using GQM and TAM to evaluate StArt – a tool that supports Systematic Review. *CLEI Electronic Journal*. 2012;15(1). DOI: 10.19153/cleiej.15.1.2.
17. Clark HD, Wells GA, Huët C, McAlister FA, Salmi LR, Ferguson D, et al. Assessing the Quality of Randomized Trials. *Controlled Clinical Trials*. 1999;20(5):448-52. DOI: 10.1016/S0197-2456(99)00026-4.
18. Cochrane Training. RevMan 5 download. Disponible en: <https://training.cochrane.org/online-learning/core-software-cochrane-reviews/revman/revman-5-download>
19. Mijwel S, Backman M, Bolam KA, Jervaeus A, Sundberg CJ, Margolin S, et al. Adding high-intensity interval training to conventional training modalities: optimizing health-related outcomes during chemotherapy for breast cancer: the Opti-Train randomized controlled trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;168(1):79-93. DOI: 10.1007/s10549-017-4571-3.
20. Demmelmaier I, Brooke HL, Henriksson A, Mazzoni AS, Bjørke ACH, Igelström H, et al. Does exercise intensity matter for fatigue during (neo-)adjuvant cancer treatment? The Phys-Can randomized clinical trial. *Scand J Med Sci Sports*. 2021;31(5):1144-59. DOI: 10.1111/sms.13930.
21. Potthoff K, Schmidt ME, Wiskemann J, Hof H, Klassen O, Habermann N, et al. Randomized controlled trial to evaluate the effects of progressive resistance training compared to progressive muscle relaxation in breast cancer patients undergoing adjuvant radiotherapy: the BEST study. *BMC Cancer*. 2013;13:162. DOI: 10.1186/1471-2407-13-162.
22. Bourke L, Gilbert S, Hooper R, Steed LA, Joshi M, Catto JW, et al. Lifestyle changes for improving disease-specific quality of life in sedentary men on long-term androgen-deprivation therapy for advanced prostate cancer: a randomised controlled trial. *Eur Urol*. 2014;65(5):865-72. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.09.040.
23. Van Waart H, Stuiver MM, van Harten WH, Geleijn E, Kieffer JM, Buffart LM, et al. Effect of Low-Intensity Physical Activity and Moderate- to High-Intensity Physical Exercise During Adjuvant Chemotherapy on Physical Fitness, Fatigue, and Chemotherapy Completion Rates: Results of the PACES Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol*. 2015;33(17):1918-27. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.1081.
24. Campos de Aldana MS, Moya Plata D, Mendoza Matajira JD, Duran Niño EY. Las enfermedades crónicas no transmisibles y el uso de tecnologías de información y comunicación: Revisión Sistemática. *Rev Cuidarte*. 2014;5(1). DOI: 10.15649/cuidarte.v5i1.104.
25. Galiano-Castillo N, Cantarero-Villanueva I, Fernández-Lao C, Ariza-García A, Díaz-Rodríguez L, Del-Moral-Ávila R, et al. Telehealth system: A randomized controlled trial evaluating the impact of an internet-based exercise intervention on quality of life, pain, muscle strength, and fatigue in breast cancer survivors. *Cancer*. 2016;122(20):3166-74. DOI: 10.1002/cncr.30172.
26. McGettigan M, Cardwell CR, Cantwell MM, Tully MA. Physical activity interventions for disease-related physical and mental health during and following treatment in people with non-advanced colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;5(5):CD012864. DOI: 10.1002/14651858.CD012864.pub2.
27. Taso CJ, Lin HS, Lin WL, Chen SM, Huang WT, Chen SW. The effect of yoga exercise on improving depression, anxiety, and fatigue in women with breast cancer: a randomized controlled trial. *J Nurs Res*. 2014;22(3):155-64. DOI: 10.1097/jnr.000000000000044.
28. Van Vulpen JK, Velthuis MJ, Steins Bisschop CN, Travier N, Van Den Buijs BJ, Backx FJ, et al. Effects of an Exercise Program in Colon Cancer Patients undergoing Chemotherapy. *Med Sci Sports Exerc*. 2016;48(5):767-75. DOI: 10.1249/MSS.0000000000000855.
29. Cormie P, Galvão DA, Spry N, Joseph D, Chee D, Taaffe DR, et al. Can supervised exercise prevent treatment toxicity in patients with prostate cancer initiating androgen-deprivation therapy: a randomised controlled trial. *BJU Int*. 2015;115(2):256-66. DOI: 10.1111/bju.12646.



Fibromialgia, disfunción mitocondrial, estrés oxidativo e inflamación: ozono como tratamiento multidiana. Caso clínico y revisión de la literatura

Fibromyalgia, mitochondrial dysfunction, oxidative stress and inflammation: ozone as a multitarget treatment. Case report and review of literature

M. E. Fernández-Cuadros¹, L. Martín-Martín², O. S. Pérez-Moro¹, J. Rodríguez-de-Cía³ y M. J. Albaladejo-Florín¹

¹Servicio de Rehabilitación y Medicina Física. Hospital Universitario Santa Cristina. Madrid, España.

²Servicio de Neurofisiología Clínica. Hospital Universitario Santa Cristina. Madrid, España. ³Servicio de Laboratorio Clínico. Hospital Universitario Santa Cristina. Madrid

RESUMEN

La fibromialgia (FM) es un síndrome de dolor crónico generalizado de alta prevalencia mundial y que supone un verdadero reto clínico debido a la variedad de síntomas y su etiología desconocida. Estudios recientes han propuesto varias hipótesis biológicas entre las cuales, la inflamación, la disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo han mostrado una gran implicación y plausibilidad biológica. Se postula que la disfunción mitocondrial origina estrés oxidativo, con elevación de radicales libres de oxígeno (ROS) y nitrógeno (NOS), la cual produce inflamación sistémica, que activaría los astrocitos y la microglía a nivel del sistema nervioso, lo que condicionaría hipersensibilidad y consecuentemente sensibilización periférica y central. El ozono es una terapia con propiedades multidiana que ha demostrado ser capaz de disminuir el estrés oxidativo y la inflamación y mejorar la respiración mitocondrial y la producción de ATP, por lo que postulamos su utilidad en pacientes con FM. Presentamos el caso clínico de una mujer de 44 años tratada con 8 sesiones de ozono rectal que mejoró el dolor y normalizó la habituación, medido por la respuesta simpática cutánea (RSC), prueba que pos-

ABSTRACT

Fibromyalgia (FM) is a widespread chronic pain syndrome with a high worldwide prevalence that represents a true clinical challenge due to the variety of symptoms and its unknown etiology. Recent studies have proposed several biological hypotheses, among which inflammation, mitochondrial dysfunction and oxidative stress have shown great implication and biological plausibility. It is postulated that mitochondrial dysfunction causes oxidative stress, with an increase in free radicals of oxygen (ROS) and nitrogen (NOS), which produces systemic inflammation, activating astrocytes and microglia at the level of the nervous system; this cell activation would condition hypersensitivity and consequently peripheral and central sensitization. Ozone is a therapy with multitarget properties that has been shown to be capable of reducing oxidative stress and inflammation, improving mitochondrial respiration and ATP production, that is the reason why we postulate its usefulness in patients with FM. We present the clinical case of a 44-year-old woman treated with 8 sessions of rectal ozone who improved pain and normalized habituation, measured

tulamos como un biomarcador neurofisiológico útil tanto para diagnóstico como para pronóstico en pacientes con sensibilización central (SC).

Palabras clave: Fibromialgia, disfunción mitocondrial, estrés oxidativo, inflamación, ozono rectal, sensibilización central, respuesta simpático cutánea.

by the sympathetic skin response (SSR), a test that we postulate as a useful neurophysiological biomarker for both diagnosis and prognosis in patients with Central Sensitization (CS).

Key words: Fibromyalgia, mitochondrial dysfunction, oxidative stress, inflammation, rectal ozone, central sensitization, sympathetic skin response.

INTRODUCCIÓN

La fibromialgia (FM) es un síndrome de dolor crónico generalizado acompañado de síntomas tan diversos como depresión, ansiedad, alteración del sueño, disminución del umbral del dolor, intolerancia al ejercicio y fatiga. El diagnóstico es puramente clínico, basado en los criterios de la Academia Americana de Reumatología, y no existe reportado ningún marcador bioquímico o neurofisiológico [1].

La prevalencia en países desarrollados se encuentra entre el 0,4 % y el 4 % y está descrito ser entre 9 y 11 veces más frecuente en mujeres que en hombres, por lo que se cree que afecta a 5 millones de norteamericanos y a 800 mil españoles [2].

La FM impacta de manera importante la economía de los países: a) por los gastos directos (origina el doble de gasto sanitario que otras patologías crónicas con/sin dolor); b) por los gastos indirectos (gran absentismo laboral) [2]. Recientemente, un juzgado en Sevilla (España) ha reconocido la incapacidad permanente absoluta por FM a una empleada del hogar [3], lo que puede sentar precedente, y esto quizás genere más demandas de este tipo, lo que repercutirá en la productividad laboral y en el coste económico que estas incapacidades generarán en la sociedad en general.

La etiología de la FM permanece incierta, aunque hay evidencias que sugieren que factores biológicos, genéticos y ambientales estarían implicados en su presentación. Recientes líneas de investigación apuntan a que en la etiopatogenia de la FM estarían involucrados: a) la disfunción mitocondrial; b) el estrés oxidativo, y c) la inflamación crónica de bajo grado. Por ese motivo, interesa tratar individualizadamente a pacientes con este fenotipo particular (fatiga/dolor/estrés oxidativo/inflamación) [1,2].

Desde el descubrimiento de la primera disfunción mitocondrial en 1960, ha habido grandes avances en el entendimiento que juega esta organela en el envejecimiento, la salud y la enfermedad [4]. Lund, en 1986, ya había descrito que los pacientes con FM presentaban a la microscopía electrónica: a) mitocondropatía; b) alteración del balance oxido-reducción; c) disminución de la oxigenación en los puntos dolorosos [5].

El papel de la mitocondria en la fisiopatología de las enfermedades mitocondriales (MELAS, MERFF, etc.) y en enfermedades como el Parkinson, el Alzheimer y las cardiomiopatías, se debería a la producción exagerada

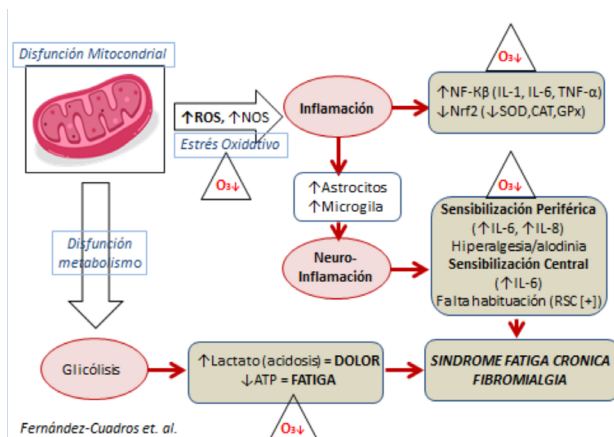
de radicales libres (ROS [reactive oxygen species] o NOS [Nitrogen oxidative species]), y en suma, al estrés oxidativo secundario [1]. Hidalgo-Tallón sostiene que se ha documentado el estrés oxidativo, evidenciado por la elevación de la pentosidina (un producto de glicación proteica) en pacientes con FM, Alzheimer, diabetes y aterosclerosis [6]. Bagis y cols. han documentado elevación del MAD (malondialdehído, un marcador de oxidación) y disminución de la SOD (superóxido dismutasa, una enzima antioxidante) en pacientes con FM [7].

Estos hallazgos sugieren que la disfunción mitocondrial originaría estrés oxidativo y esto formaría parte de la patogenia de la FM [1,2]. Cordero y cols. han observado en fibroblastos de pacientes con FM: a) niveles reducidos de masa mitocondrial; b) disminución de actividad de la cadena respiratoria mitocondrial; c) disminución energía celular (\downarrow ATP) [8]. Así, la disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo jugarían un papel importante en la fisiopatología de la FM. Además, se ha propuesto que la inflamación de bajo grado estaría también involucrada en la FM, debido a que se han observado altos niveles de citoquinas proinflamatorias, especialmente la IL-1 β en pacientes con FM [2,8]. Las citoquinas proinflamatorias a nivel muscular y del sistema nervioso central y periférico originan cambios estructurales y funcionales que producen respectivamente fatiga muscular y sensibilización central y periférica [2] (Figura 1).

Finalmente, el estrés oxidativo activaría la vía del inflamósoma NLRP3, el cual activaría secundariamente la vía del NF- κ B, generando liberación de citoquinas inflamatorias (\uparrow TNF- α , IL-1 β , IL-6) e inhibiendo la vía Nrf2 (vía antioxidante/antiinflamatoria), lo que disminuiría la producción de enzimas antioxidantes (SOD [superóxido dismutasa], CAT [catalasa], GPx [glutatión peroxidasa]) [9,10] (Figura 1).

Giannoccaro y cols. sugieren que las citoquinas inflamatorias circulantes pueden influenciar en el funcionamiento del sistema nervioso periférico (SNP) y central (SNC). La inflamación periférica puede desencadenar sensibilización periférica (vía IL-6 e IL-8), y posteriormente, tras alcanzar la barrera hematoencefálica, podrían activar la microglia y los astrocitos (vía IL-6, TNF- α), provocando inflamación cerebral y sensibilización central [11] (Figura 1).

El enfoque óptimo de tratamiento para la FM es la monoterapia (por ejemplo la duloxetina, que ha sido aprobado en Estados Unidos) [12]. Sin embargo,



ROS: especies reactivas de oxígeno. NOS: especies reactivas de nitrógeno. O₃: ozono. NF-κβ: factor nuclear κβ (vía inflamatoria). Nrf2: factor nuclear eritroide 2 (vía anti-inflamatoria/antioxidante). SOD: superóxido dismutasa. CAT: catalasa. GPx: glutatión peroxidasa. RSC: respuesta simpático cutánea. ATP: adenosin trifosfato.

Fig. 1. La disfunción mitocondrial produce estrés oxidativo, el cual libera radicales libres (ROS y NOS), los cuales producirían inflamación sistémica, y luego neuroinflamación, lo que finalmente produciría sensibilización periférica y central. Además, la disfunción mitocondrial altera el metabolismo, favoreciendo la glicólisis, una vía metabólica que genera acidosis (dolor muscular) y produce energía (ATP) en pequeña cantidad (fatiga).

la realidad es que los pacientes toman múltiples drogas (entre 2,7 y 3,3 drogas en promedio). Desafortunadamente, no existe evidencia de mejoría clínica con la combinación de varias drogas (analgésicos, antiinflamatorios, antidepressivos tricíclicos, inhibidores de la recaptación de serotonina y/u opioides débiles) [12]. La cura para la FM no está aún disponible. Por tanto, la intervención ideal para la FM debe incluir terapias farmacológicas (ya descritas) y no farmacológicas (acupuntura, biofeedback, terapia cognitivo conductual, hidroterapia, ejercicio, masaje, estimulación magnética transcraneal, mindfulness, cámara hiperbárica y/u ozonoterapia) [6,12]. Esto habla de la complejidad y la naturaleza multidimensional o biopsicosocial de la FM, lo cual apunta a tratar sobre todo orientándose a los múltiples mecanismos moleculares involucrados [12].

Recientes revisiones apuntan a que la disfunción mitocondrial, el estrés oxidativo, la inflamación y la baja producción de energía (ATP) estarían involucrados en la fisiopatología de la FM [1,2,8], por lo que nosotros postulamos al ozono como una terapia multidiana que podría actuar sobre la disfunción de la respiración mitocondrial, el metabolismo energético, el estrés oxidativo y la inflamación. El ozono podría ser una posibilidad en el manejo de la FM.

En la FM, la hipersensibilidad, la hiperalgesia y la alodinia son consecuencia de la respuesta amplificada desde los aferentes sensitivos periféricos y de la excitabilidad neuronal central [12]. Es necesario entender el rol del SNP y SNC en el procesamiento del dolor.

Recientemente, nuestro grupo de estudio ha evaluado la falta de habituación en la respuesta simpática cutánea (RSC) como probable marcador de sensibilización central en pacientes con VH, ya que la habituación es un rasgo de funcionamiento normal de la corteza cerebral [13]. En tal sentido, la evaluación de la RSC sería capaz de objetivar la excitabilidad periférica o central, lo que constituiría un biomarcador útil para el diagnóstico de síndrome de sensibilización. Además, la normalización de la RSC tras la ozonoterapia demostraría que el tratamiento es capaz de desensibilizar a los pacientes con FM/fatiga crónica.

El objetivo del presente estudio es presentar el caso clínico de una paciente mujer de 44 años diagnosticada con FM con 10 años de evolución quien, tras 8 sesiones de ozonoterapia rectal, presentó mejoría clínica importante del dolor (EVA de 10/10 a 6/10) y normalización de la RSC (100 % al 60 %), aparte de realizar una revisión sobre el tema.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una mujer de 44 años que acude a consulta con diagnóstico confirmado de 10 años de FM, enfermedad que le ha limitado de manera importante su actividad en las esferas laboral, social y personal, molestias que se han acentuado en este último año. Ha consultado con múltiples especialistas y solo le han ofrecido tratamientos farmacológicos, con muy poca mejoría desde el punto de vista clínico.

La paciente presenta como comorbilidades asociadas migraña, síndrome de intestino irritable, dolor hipogastrio inespecífico, dispareunia, cervicalgia y lumbalgias a repetición, además de depresión. La paciente normalmente refiere que presenta fatiga crónica y dolores generalizados que le obligan a tomar diversos medicamentos (pregabalina, duloxetina, tramadol, meloxicam, clorhidrato de bupropion y eszopiclona), los cuales le representan un gasto económico importante cada mes. La paciente radica en el extranjero y refiere que el coste de las medicinas le representa casi el 50 % de su sueldo. También refiere que presenta alergia alimentaria múltiple y que recuerda que desde niña presentaba hiperalgesia a estímulos que para otros niños de su edad no les desencadenaban dolor mientras jugaban.

La paciente es profesora y refiere presentar fatiga crónica al punto que le cuesta mucho escribir en la pizarra y ha tenido que escribir en un ordenador y, aun así, le cuesta escribir y poner notas en las libretas de los alumnos. Esta fatiga crónica y los dolores musculares le limitan la vida social y recreativa al punto que ya no sale de compras ni a comer con los amigos.

Al examen físico, la paciente presentaba dolores generalizados a la palpación en región cervical, trapecios, codos, rodillas, muslos y trocánteres. No presenta limitación en la movilidad ni rigidez articular en miembros superiores ni inferiores. Al aplicarle la escala EVA dolor, refirió dolor continuo de 10/10. Le solicitamos la prueba neurofisiológica RSC que evalúa el fenómeno neurofisiológico de habituación, la que ocurre tras estímulos repetitivos. Esta prueba reveló una falta

de habituación al 100 % de los estímulos aplicados, lo que se corresponde con probable signo de sensibilización central [13].

Con el diagnóstico clínico de FM y con una RSC positiva, compatible con síndrome de sensibilización central (falta de habituación) y ante la escasa mejoría tras tratamiento farmacológico múltiple, explicamos las propiedades del ozono para el manejo de la FM, el cual podría actuar sobre diferentes dianas terapéuticas (disfunción mitocondrial, estrés oxidativo, inflamación y generación de energía [ATP]). Dado que la paciente no presentaba contraindicaciones formales (embarazo, favismo, hipertiroidismo o enfermedad grave), se decidió iniciar tratamiento con ozono.

La ozonoterapia consistió en realizar insufflaciones rectales 2 veces/semana hasta completar 8 sesiones. La concentración de ozono siguió el principio de "start slow and go slow" [9]. Las sesiones aumentaron la concentración de ozono de 25 µg/ml x 400 ml (1.ª sesión, 10 mg), 30 µg/ml x 400 ml (2.ª sesión, 12 mg), 35 µg/ml x 400 ml (3.ª sesión, 14 mg), 40 µg/ml x 400 ml (4.ª sesión, 16 mg) y se mantuvo en esa dosis y concentración hasta la 8.ª sesión.

Tras las sesiones, la paciente refirió mejoría progresiva de la fatiga y el dolor (EVA 6/10), lo que le ha permitido disminuir el uso de medicamentos analgésicos, el estado de ánimo ha mejorado y la paciente por vez primera siente que puede dejar de depender de la medicación para el dolor.

En este escenario hemos repetido el estudio neurofisiológico (RSC) y se ha evidenciado una disminución de la falta de habituación del 100 % de estímulos a un 60 % (respuesta normal), además de un aumento en la latencia y amplitud de las respuestas (Figura 2).

Al mes de finalizado el tratamiento hemos hecho una valoración clínica y se ha observado que se mantiene el beneficio clínico. Se pauta una revisión en 4-5 meses, que es cuando la paciente podrá volver del extranjero, para volver a repetir un segundo ciclo de tratamiento, en caso de que fuera necesario.

DISCUSIÓN

Hasta donde sabemos, este es el primer caso clínico de una paciente con FM quien, tras 8 sesiones de ozonoterapia rectal, ha presentado mejoría clínica (EVA de 10/10 a 6/10) y una modificación de la sensibilización central, identificado por vez primera por una prueba neurofisiológica, la RSC, que se postula como una herramienta/biomarcador tanto diagnóstica como pronóstica de pacientes con sensibilización central, como ya se ha demostrado en migraña, vejiga hiperactiva [13] y ahora en FM.

Estudios recientes han demostrado que el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial y la inflamación podrán jugar un papel en el desarrollo de la FM [1,2,8]. En estudios con biopsia de piel, Cordero-Morales y cols. han observado disfunción mitocondrial (déficit de la cadena respiratoria, déficit de CoQ10 y disminución de niveles de energía [ATP]), aumento del daño oxidativo (↑ROS, ↑NOS) y estimulación del inflamósoma NLRP3 (↑Casp-1, ↑IL-1β, ↑IL-18), con la consecuente inflamación periférica y central [2] (Figura 1).

El ozono, el cual es el tercer oxidante más potente pero con efecto transitorio, y ha demostrado ser un estimulador del sistema antioxidante (↑SOD, ↑CAT, ↑GPx) vía estimulación de la vía Nrf2 y un excelente proinflamatorio inhibiendo la vía NF-κβ e inhibiendo

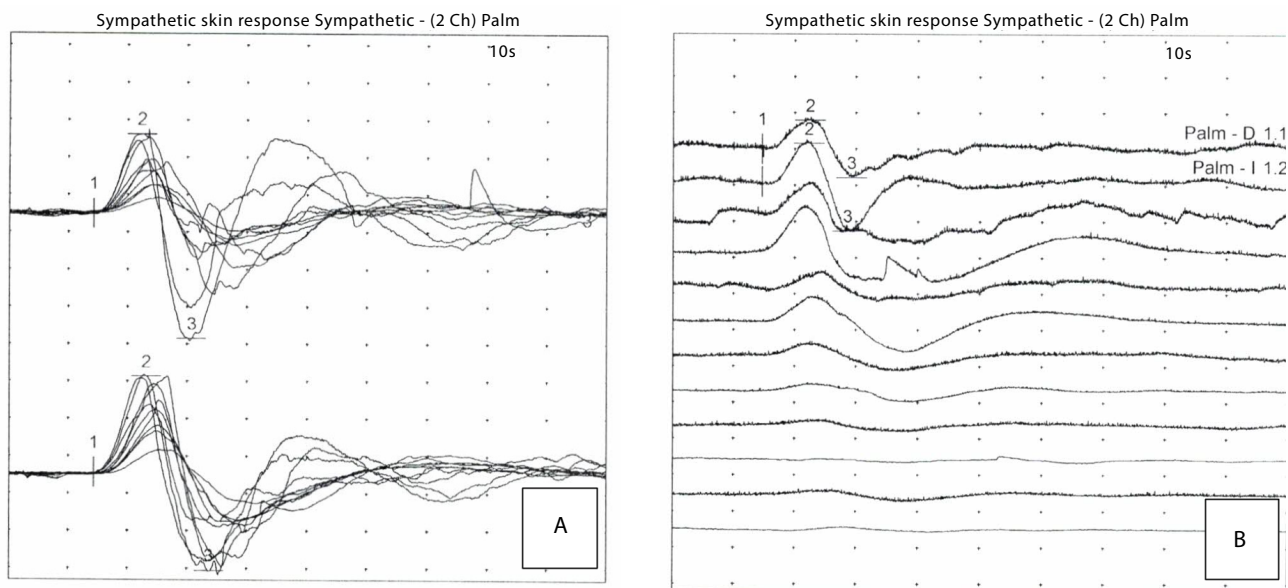


Fig. 2. La respuesta simpático-cutánea pretratamiento muestra una falta de habituación a los estímulos del 100 %. A: tras tratamiento con ozonoterapia se aprecia una habituación a la respuesta tras el 6 estímulos (60 %). B: el ozono ha normalizado la respuesta simpático-cutánea de un 100 % (falta de habituación) a un 60 % (habituación normal).

la producción de PgE2, disminuyendo así las citoquinas antiinflamatorias (\downarrow IL-1, IL-6, PCR, VSG) e inhibiendo el inflamósoma NLRP3 (\downarrow ácido úrico) [14], motivo por el cual el ozono ha demostrado efectividad en el manejo de la FM en este caso, actuando sobre diferentes dianas terapéuticas.

A pesar de los prometedores resultados observados con el uso del ozono en el manejo multidiana de la FM, apenas existen 6 estudios que han demostrado su utilidad clínica. De esos estudios apenas dos han utilizado la insuflación rectal, una vía que ha demostrado ser segura, barata y sin efectos adversos importantes.

Hidalgo-Tallón (2013) trató a 36 pacientes fibromiálgicos con ozonoterapia vía rectal aplicando un total de 24 sesiones (2/semana por 12 semanas) insuflando 200 ml a 40 μ g/ml (dosis total 8 mg ozono), observando una mejoría clínica objetivada por la escala FIQ (fibromyalgia impact questionnaire) [15]. Tirelli (2019) trató a 65 pacientes fibromiálgicos, 55 con autohemoterapia y 10 con ozono rectal, 8 sesiones de inicio (2/semana por 4 semanas) y luego 2/mes como mantenimiento, y observó mejoría significativa de los síntomas (mayor al 50 %) en la mayoría de los pacientes tratados (70 %) [16]. Balestrero y cols. (2017) presentaron el caso clínico de una paciente de 45 años quien, tras un total de 12 sesiones de autohemoterapia (2/semana por 6 semanas), presentó mejoría del dolor, el ánimo y la fatiga, evidenciado por el cuestionario FSQ (fibromyalgia survey questionnaire) [17]. Bocci y Borrelli (2002) trataron a 4 pacientes fibromiálgicos con autohemoterapia más CoQ10, disminuyendo los síntomas en las pacientes con FM [18]. Moreno-Fernández (2019) trató a 20 pacientes fibromiálgicos con autohemoterapia (2/semana) hasta completar 10 sesiones. El volumen de ozono fue de 150 ml con concentraciones ascendentes desde 30 μ g/ml hasta llegar a 60 μ g/ml. Los pacientes disminuyeron el número de puntos dolorosos, la escala FIQ y los marcadores de estrés oxidativo (ROS, LOPs [lipid peroxidation products] y nivel de protein carbonil) [19]. Türkyılmaz (2019) trató a 40 pacientes fibromiálgicos por un total de 13 sesiones (2/semana por 5 semanas) y luego mantenimiento (1/mes por 3 meses), observando mejoría medida por las escalas FIQ y SF-36 [20].

El ozono en nuestra paciente disminuyó el uso de medicamentos de 6 a 3, y el uso pasó a ser a demanda y ya no a horario. Los pacientes con FM utilizan en promedio 2,7 a 3,3 medicamentos; pero aun así, el efecto clínico de la combinación de tales medicamentos no es el esperado [12].

Nuestra paciente ha presentado 5 comorbilidades relacionadas con la FM (migraña, depresión, intestino irritable, dolor pélvico inespecífico y dispareunia). Reynolds ha establecido que en pacientes con síndrome de sensibilización central pueden coexistir hasta 5 comorbilidades, los cuales aparecen desde los primeros 5 años del establecimiento de la FM [21]. Se ha relacionado a la sensibilización central con enfermedades tales como cistitis intersticial, vejiga dolorosa, dolor pélvico crónico, prostatitis crónica, vestibulitis, vulvodinia, dispareunia, intestino irritable, vejiga hiperactiva, disfunción temporomandibular, latigazo cervical, lumbalgia de repetición, migraña, depresión, cefalea tensional, y así hasta 50 enfermedades [21].

En la serie de Hidalgo-Tallón, el 84 % de los pacientes tomaban al menos una droga, mientras que el 50 % tomaba al menos 2 o más drogas para el manejo del dolor [15]. También observó como comorbilidades más frecuentes la migraña, el intestino irritable y la disfunción temporomandibular [15]. En nuestra paciente, coincidían la presentación de la migraña y el intestino irritable.

La prevalencia de FM en mujeres se da en una relación de 9:11 a 11:1 más frecuente en mujeres que en hombres [2]. Esto concuerda con nuestro caso clínico, mujer de 44 años. Los estrógenos y la elevación de IL-1 y TNF- α (elevados en la FM, quizás secundaria a un proceso infeccioso previo), estimulan la HSP 90 (heat shock protein), la cual estimula al sistema calicreína cinasa (vasodilatador algógeno más potente) a producir PgE2, el cual causa dolor e hiperalgesia. La combinación de citoquinas inflamatorias (IL-1 y TNF- α) más la presencia de estrógeno explicaría por qué esta patología es más frecuente en mujeres [1,2].

La administración de ozono vía insuflación rectal es una técnica segura, sencilla y barata [9]. En nuestro caso clínico esta terapia solo causó leve meteorismo tras la insuflación, y fue transitorio, cediendo en minutos. Esto concuerda con Hidalgo-Tallón, quien ha reportado meteorismo tras insuflación rectal en el 36,1 % de los pacientes [15]. Türkyılmaz y cols. reportaron hipotensión transitoria tras tratamiento con autohemoterapia con ozono, y sostuvo que el ozono rectal produciría más efectos secundarios [20], afirmación que no ha sido corroborada en la serie de Hidalgo-Tallón [15], en pacientes tratados con COVID-19 [9] ni en nuestro caso clínico.

Cordero-Morales postula que en la fisiopatología de la FM subyacen: a) disfunción mitocondrial; b) estrés oxidativo; c) inflamación periférica y central [1,2]. Cordero ha observado en fibroblastos de pacientes con FM que la disfunción mitocondrial se expresa por: a) déficit en la cadena respiratoria; b) déficit de CoQ10; c) aumento de daño oxidativo (aumento de radicales libres ROS y NOS). La disfunción mitocondrial produce por tanto estrés oxidativo (\uparrow ROS y NOS). También ha observado que la disfunción mitocondrial activa el inflamósoma NLRP3 produciendo elevación de Caspasa-1, el cual es precursor de liberación de citoquinas inflamatorias IL-1 β e IL-18, causantes finales de la inflamación [2].

Hidalgo-Tallón [15] y Balestrero [17] sostienen que la elevación de las citoquinas inflamatorias TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-18 serían las responsables de los síntomas observados en la FM. Así, se cree que la IL-18 promueve el dolor tipo simpático, mientras que la IL-6 induciría hiperalgesia, fatiga y depresión. La liberación de ROS estimula la formación de óxido nítrico (ON), el cual induce la liberación de sustancia P, que es en definitiva la responsable de presentar hiperalgesia [17]. La liberación de ROS dañaría el sarcolema e induciría rigidez muscular. Finalmente, los ROS alterarían el metabolismo muscular favoreciendo el aumento de Ca⁺ intracelular y la pérdida secundaria de K⁺ del sarcómero, generando sensibilización, lo que desencadenaría finalmente dolor, debilidad y rigidez muscular [17].

El plantear el ozono como terapia multidiana para el manejo de la FM se debe a que el ozono es capaz de: a) mejorar el equilibrio de óxido-reducción; b) disminuir

el ON; c) lograr un equilibrio citoquinas inflamatorias/antiinflamatorias; d) mejorar el metabolismo del O_2 ; y d) estimular las enzimas antioxidantes vía Nrf2 (SOD, CAT, GPx) [6,9,10,14,15,19].

La citoquina inflamatoria IL-6 es la responsable de la hiperalgesia, fatiga, depresión y sensibilización periférica (causa de alodinia) y central (falta de habituación) [14]. Puesto que nuestro grupo de estudio ha demostrado que el ozono es capaz de disminuir la IL-6 (además de PCR, VSG, ácido úrico), creemos sería la causante final del beneficio clínico observado en nuestra paciente [14]. Hidalgo-Tallón establece que el efecto del ozono es acumulativo, el cual en pacientes con FM ocurrió tras el 5.ª-10.ª sesión [15]; lo que concuerda con nuestro caso clínico, que observó mejoría a la 8.ª sesión de tratamiento.

A día de hoy no existe ningún marcador diagnóstico ni pronóstico en FM. Aunque se sospecha que la sensibilización central juega un rol importante en la fisiopatología de la FM, aún se requiere entender el procesamiento del dolor a través del SNC y SNP en los pacientes con FM [12,21]. En este sentido, una prueba neurofisiológica que demuestre sensibilización sería de suma importancia tanto para realizar diagnóstico como para evaluar la efectividad de los tratamientos. La sensibilización se corresponde con un aumento exagerado en respuesta a un estímulo repetitivo, mientras que la habituación induce a una disminución ante estímulos repetitivos (efecto contrario) y se corresponde con un fenómeno neurológico normal de la corteza cerebral [21]. Se ha demostrado una disminución de habituación en FM y en migraña, lo que indica que hay alteración del procesamiento central del dolor e indica sensibilización central. Así, los síndromes de dolor crónico se promueven y mantienen por fenómenos de sensibilización central los cuales conducen a disminución de la habituación electrofisiológica, valorado por la RSC, como se ha observado en pacientes con FM, migraña y se ha verificado también en nuestro caso clínico [13]. Por ello, consideramos muy importante usar el paradigma de la habituación en los pacientes con síntomas de dolor crónico debido a sensibilización central o periférica.

La RSC es un potencial eléctrico generado por la sudoración de la piel (arco reflejo polisináptico) en respuesta a diferentes estímulos (eléctrico, visual, auditivo, táctil, respiración, etc.) o secundario a reacciones emocionales; tiene amplitud y latencia características, pero sobre todo presenta habituación frente a estímulos repetitivos [13].

La falta de habituación en nuestra paciente (Figura 2.A) refleja que la sensibilización central constituye un fenómeno neurofisiológico característico en personas con FM. Que el ozono haya producido una normalización de la respuesta indica que ha habido una normalización del procesamiento del dolor a nivel periférico y central, lo que se corresponde con la mejoría clínica observada en este caso clínico. El efecto antiinflamatorio del ozono a nivel periférico y central podría ser el causante de la normalización de la habituación en nuestra paciente con fibromialgia (Figura 2.B).

CONCLUSIÓN

En el presente caso clínico se ha observado que un ciclo corto de 8 sesiones con ozono rectal ha disminuido el dolor y normalizado la respuesta simpático cutánea (marcador neurofisiológico de sensibilización central) en una paciente con fibromialgia sin apenas efectos adversos, salvo meteorismo. En la fibromialgia, el ozono podría actuar sobre: a) la disfunción mitocondrial mejorando la respiración celular mitocondrial; b) sobre la disfunción metabólica, generando ATP y actuando sobre la fatiga; c) sobre la inflamación sistémica inhibiendo la $NF-\kappa\beta$ y estimulando la vía Nrf2; d) sobre el estrés oxidativo generando enzimas antioxidantes, e) sobre la inflamación inhibiendo las citoquinas inflamatorias y la sensibilización periférica y central. Hemos presentado la respuesta simpática cutánea como marcador diagnóstico y pronóstico de sensibilización central.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cordero MD, de Miguel M, Moreno-Fernández AM. La disfunción mitocondrial en la fibromialgia y su implicación en la patogénesis de la enfermedad. *Med Clin*. 2011;136(6):252-6. DOI: 10.1016/j.medcli.2010.01.030.
2. Cordero Morales MD. Implicación de la mitocondria y del complejo NLRP3-inflamasoma en la fisiopatología de la fibromialgia [Tesis Doctoral]. Universidad de Sevilla; 11 de diciembre de 2015. Disponible en: <https://idus.us.es/handle/11441/34710>
3. Barjola JM. Un juez concede una incapacidad permanente absoluta a una cocinera con fibromialgia. *Noticias jurídicas*; 21 de julio de 2020 [Accedido el 14 de abril de 2022]. Disponible en: <https://noticias.juridicas.com/actualidad/jurisprudencia/15418-un-juez-concede-una-incapacidad-permanente-absoluta-a-una-cocinera-con-fibromialgia/>
4. Luft R, Ikkos D, Palmieri G, Ernster L, Afzelius B. A case of severe hypermetabolism of nonthyroid origin with a defect in the maintenance of mitochondrial respiratory control: a correlated clinical, biochemical, and morphological study. *J Clin Invest*. 1962;41(9):1776-804. DOI: 10.1172/JCI104637.
5. Lund N, Bengtsson A, Thorborg P. Muscle tissue oxygen pressure in primary fibromyalgia. *Scand J Rheumatol*. 1986;15(2):165-73. DOI: 10.3109/03009748609102084.
6. Hidalgo Tallón FJ. Fibromialgia: un trastorno de estrés oxidativo. *Rev Soc Esp Dolor*. 2012;19(2):95-100.
7. Bagis S, Tamer L, Sahin G, Bilgin R, Guler H, Ercan B, et al. Free radicals and antioxidants in primary fibromyalgia: an oxidative stress disorder? *Rheumatol Int*. 2005;25(3):188-90. DOI: 10.1007/s00296-003-0427-8.
8. Cordero MD, Alcocer-Gómez E, de Miguel M, Culic O, Carrión AM, Alvarez-Suarez JM, et al. Can coenzyme q10 improve clinical and molecular parameters in fibromyalgia? *Antioxid Redox Signal*. 2013;19(12):1356-61. DOI: 10.1089/ars.2013.5260.

9. Fernández-Cuadros ME, Albaladejo-Florín MJ, Peña-Lora D, Álava-Rabasa S, Pérez-Moro OS. Ozone (O₃) and SARS-CoV-2: Physiological Bases and Their Therapeutic Possibilities According to COVID-19 Evolutionary Stage. *SN Compr Clin Med*. 2020;2(8):1094-102. DOI: 10.1007/s42399-020-00328-7.
10. Fernández-Cuadros ME, Pérez-Moro OS, Albaladejo-Florín MJ, Alava-Rabasa S, López-Muñoz MJ, Rodríguez-de-Cia J. Un nuevo paradigma para el tratamiento de la osteoartritis de rodilla: el papel del ácido hialurónico, el plasma rico en plaquetas (PRP) y el ozono en la modulación de la inflamación: una revisión. *Rev Soc Esp Dolor*. 2021;28(5):282-91. DOI: 10.20986/resed.2021.3903/2021.
11. MP, Cossins J, Sørland K, Fluge Ø, Vincent A. Searching for Serum Antibodies to Neuronal Proteins in Patients With Myalgic Encephalopathy/Chronic Fatigue Syndrome. *Clin Ther*. 2019;41(5):836-47. DOI: 10.1016/j.clinthera.2019.04.001.
12. Lawson K. Emerging pharmacological strategies for the treatment of fibromyalgia. *World J Pharmacology*. 2017;6(1):1-10. DOI: 10.5497/wjp.v6.i1.1.
13. Fernández-Cuadros ME, Martín-Martín LM, Albaladejo-Florín MJ, Pérez-Moro OS, Álava-Rabasa S, Goizueta-San-Martín G. La estimulación transcutánea del nervio tibial posterior modifica la respuesta simpática cutánea y mejora el síndrome de vejiga hiperactiva: serie de casos y posible prueba diagnóstica. *Rehabilitación*. 2021;56(4):255-63. DOI: 10.1016/j.rh.2021.04.005.
14. Fernández-Cuadros ME, Martín-Martín LM, Albaladejo-Florín MJ, Pérez-Moro OS, Álava-Rabasa S. El ozono intrarticular modula la inflamación, mejora el dolor, la rigidez, la función y tiene un efecto anabólico sobre la artrosis de rodilla: estudio cuasiexperimental prospectivo tipo antes-después, 115 pacientes. *Rev Soc Esp Dolor*. 2020;27(2):78-88. DOI: 10.20986/resed.2020.3775/2019.
15. Hidalgo-Tallón J, Menéndez-Cepero S, Vilchez JS, Rodríguez-López CM, Calandre EP. Ozone therapy as add-on treatment in fibromyalgia management by rectal insufflation: an open-label pilot study. *J Altern Complement Med*. 2013;19(3):238-42. DOI: 10.1089/acm.2011.0739.
16. Tirelli U, Cirrito C, Pavanello M, Piasentin C, Lleshi A, Taibi R. Ozone therapy in 65 patients with fibromyalgia: an effective therapy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23(4):1786-8.
17. Balestrero R, Franzini M, Valdenassi L. Use of oxygen-ozone therapy in the treatment of fibromyalgia. *Ozone Therapy*. 2017;2(1). DOI: 10.4081/ozone.2017.6744.
18. Borrelli E, Bocci V. A novel therapeutic option for chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *Riv It Ossigeno-Ozonoterapia*. 2002;1:149-53.
19. Moreno Fernández AM, Macías García L, Valverde Moreno R, Ortiz T, Fernández Rodríguez A, Molini Estrada A, et al. Autohemotherapy with ozone as a possible effective treatment for Fibromyalgia. *Acta Reumatol Port*. 2019;44(3):244-9.
20. Gazioglu Türkyılmaz G, Rumeli Ş, Bakır M. Effects of Major Ozone Autohemotherapy on Physical Functionality and Quality of Life in Fibromyalgia Syndrome: A Prospective Cross-sectional Study. *Altern Ther Health Med*. 2021;27(5):8-12.
21. Reynolds WS, Dmochowski R, Wein A, Bruehl S. Does central sensitization help explain idiopathic overactive bladder? *Nat Rev Urol*. 2016;13(8):481-91. DOI: 10.1038/nrurol.2016.95.



Dolor neuropático abdominopélvico secundario a compromiso de los nervios cutáneo anterior, iliohipogástrico e ilioinguinal: reporte de caso y revisión de la literatura

Abdominopelvic neuropathic pain secondary to involvement of the anterior cutaneous, iliohypogastric, and ilioinguinal nerves: case report and review of the literature

Lennis Jazmín Bedoya-Muñoz¹, María Alejandra Orjuela-Zuluaga² e Iván Mauricio González Zambrano³

¹Residente de Dolor y Cuidados Paliativos. Facultad de Medicina. Universidad de La Sabana. Bogotá, Colombia. Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, Colombia. ²Residente de Medicina Física y Rehabilitación. Facultad de Medicina. Universidad de La Sabana. Bogotá, Colombia. ³Especialista en Medicina Física y Rehabilitación. Clínica Universidad de la Sabana. Bogotá, Colombia.

RESUMEN

Introducción: El dolor abdominal neuropático es una patología subdiagnosticada y subtratada, frecuentemente confundida con trastornos viscerales, somáticos o psiquiátricos, retrasando el diagnóstico correcto, el tratamiento oportuno y aumentando costos importantes para el sistema de salud. Las causas de dolor neuropático abdominal pueden ser por lesión de las ramas sensoriales de los nervios de la pared abdominal producidas por resección parcial o completa, estiramiento, contusión o compresión.

Descripción de caso: Se trata de una paciente de 31 años con antecedente de embarazo gemelar y cesárea con posterior dolor abdominal crónico quien fue sometida a múltiples exámenes médicos en búsqueda de patología gastrointestinal. En el examen físico se evidencia un dolor abdominal de características neuropáticas asociado a signo de Carnett positivo y diástasis de rectos abdominales, por lo que se consideró un síndrome de atrapamiento de nervio abdominal cutáneo anterior.

ABSTRACT

Introduction: Neuropathic abdominal pain is an underdiagnosed and undertreated pathology, it is frequently confused with visceral, somatic or psychiatric disorders, delaying correct diagnosis, timely treatment and increasing significant costs for the health system. The causes of abdominal neuropathic pain can be due to damage to the sensory branches of the nerves of the abdominal wall caused by partial or complete resection, stretching, contusion or compression.

Case description: 31-year-old female patient with a history of twin pregnancy and cesarean delivery with subsequent chronic abdominal pain who underwent multiple medical examinations in search of gastrointestinal pathology. Physical examination revealed abdominal pain with neuropathic characteristics associated with a positive Carnett sign and diastasis recti abdominis, for which it was considered an anterior abdominal cutaneous nerve entrapment syndrome. In addition, evoked

Además, los potenciales evocados de nervios iliohipogástrico e ilioinguinal evidenciaron alteración de la vía somatosensorial, se indicó bloqueo de plano transverso del abdomen, lo cual sumado a terapia física y medicamento neuromodulador mejoró el dolor y la calidad de vida de manera significativa.

Discusión: La neuropatía de los nervios ilioinguinal e iliohipogástrico puede ser una complicación de las cirugías del hemiabdomen inferior; en el caso reportado la cesárea es una causa potencial de lesión de estos nervios. No obstante, su dolor y síntomas sensitivos neuropáticos se extendían hasta un área que va más allá del territorio de estos nervios, por lo que se consideró que la diástasis de rectos abdominales tuvo efecto compresivo, causando adicionalmente un síndrome de atrapamiento de nervio abdominal cutáneo anterior.

Conclusión: Ante la presencia de un dolor abdominal o pélvico crónico debe realizarse una historia clínica y un examen físico completo, identificando las características del dolor para determinar la necesidad de ayudas diagnósticas precisas y dirigidas, y así poder esclarecer la causa del dolor y tratarlo de forma adecuada.

Palabras clave: Dolor abdominal, dolor neuropático, nervio cutáneo anterior, nervio iliohipogástrico y nervio ilioinguinal.

potentials of iliohypogastric and ilioinguinal nerves showed alteration of the somatosensory pathway, a transverse abdominal plane block was performed, which added physical therapy and neuromodulatory medication significantly improved pain and quality of life.

Discussion: Neuropathy of the ilioinguinal and iliohypogastric nerves can be a complication of lower hemi-abdomen surgeries; in the reported case, cesarean section is a potential cause of injury to these nerves. However, his pain and neuropathic sensory symptoms extended to an area that went beyond the territory of these nerves, so it was considered that the diastasis recti abdominis had a compressive effect, additionally causing an anterior cutaneous abdominal nerve entrapment syndrome.

Conclusion: In the presence of chronic abdominal or pelvic pain, a clinical history and a complete physical examination should be performed, identifying the characteristics of the pain to determine the precise and targeted diagnostic aids and thus be able to clarify the cause of the pain and treat it appropriately.

Key words: Abdominal pain, neuropathic pain, anterior cutaneous nerve, iliohypogastric nerve, ilioinguinal nerve.

INTRODUCCIÓN

El dolor abdominal es el principal síntoma gastrointestinal y una importante causa de consulta en los servicios de urgencias, siendo principalmente de características viscerales o somáticas, lo que hace que el dolor abdominal neuropático sea una patología subdiagnosticada y subtratada [1]. Por lo anterior, los pacientes pueden verse sometidos a exámenes médicos innecesarios y diagnósticos incorrectos, lo cual retrasa la posibilidad de un tratamiento temprano, aumenta los costos para el sistema de salud y deja secuelas graves en los pacientes como dolores crónicos que limitan su calidad de vida [2].

El dolor neuropático abdominal puede ocasionarse por lesión de las ramas sensoriales de los nervios de la pared del abdomen, causado por resección parcial o completa, estiramiento, contusión o compresión del nervio, por lo tanto, debe ser sospechado en pacientes que han tenido cirugías abdominales bajas o alteraciones estructurales [3].

A continuación, presentamos un caso de dolor abdominal crónico de tipo neuropático en una paciente de 31 años, por compromiso de los nervios cutáneo anterior, iliohipogástrico e ilioinguinal secundario a diástasis de los rectos abdominales y procedimiento quirúrgico abdominal.

REPORTE DE CASO

Paciente de 31 años, con antecedente de cesárea por embarazo múltiple a los 26 años de edad, quien a las 32 semanas de gestación comienza con dolor en pared abdominal anterior que describe como quemazón. A los 2 meses postparto refiere presencia de "masa" a nivel de epigastrio, con exacerbación del cuadro, dado por dolor en región de rectos abdominales de predominio izquierdo, descrito como "tensión", escala numérica análoga (ENA) 10/10, irradiado a región pélvica y a ambos muslos; asociado a episodios de dolor irruptivo que describe como punzadas o corrientazo y sensación de parestesias y disestesias. Presentaba además dolor incidental a este mismo nivel, principalmente con la flexión del tronco, al levantar objetos pesados y con las relaciones sexuales. La paciente refería que el dolor le impedía conciliar el sueño y realizar las actividades diarias. Niega cambios en el hábito intestinal, síntomas gastrointestinales y urinarios. Consultó en múltiples oportunidades por exacerbación del dolor; recibió tratamiento con antiespasmódicos sin mejoría de los síntomas; fue valorada por cirugía general y gastroenterología, quienes descartan necesidad de manejo quirúrgico.

Por reporte de ecografía de tejidos blandos que evidenciaba diástasis de rectos abdominales, la paciente es remitida al servicio de fisioterapia con el objetivo de terapia sedativa y fortalecimiento de músculos de la

pared abdominal. En el examen físico se encontró diástasis de rectos abdominales y dolor a la palpación con presencia de alodinia, hiperalgesia y disestesias a este nivel y en fosa iliaca izquierda, además test de Carnett positivo bilateral, sin signos de radiculopatía.

Se realizó diagnóstico de dolor abdominal crónico no oncológico de características neuropáticas no modulado, con sospecha de síndrome de atrapamiento del nervio cutáneo abdominal, secundario a diástasis de rectos. Se solicitó valoración por clínica del dolor y se comenzó neuromodulación con pregabalina 75 mg/día, además se indicó terapia física y ocupacional. Se solicitó resonancia magnética nuclear (RMN) de columna dorsal y lumbosacra que estaba dentro de límites normales, y RMN de pared abdominal que reportaba rectos abdominales con pérdida de contacto de hasta 3,8 cm a nivel supraumbilical. Teniendo en cuenta el dolor en fosa iliaca izquierda, se solicitaron potenciales evocados somatosensoriales (PESS) del nervio ilioinguinal e iliohipogástrico con alteración de las fibras de grueso calibre de manera bilateral, compatible con alteración funcional de la vía somatosensorial de nervio ilioinguinal e iliohipogástrico bilateral.

Fue valorada por clínica del dolor y se determina realizar bloqueo del plano transverso del abdomen bilateral, bajo visión ecográfica con transductor lineal de alta frecuencia. Se identifica músculo recto y transverso del abdomen derecho e izquierdo, se realiza abordaje en planos, identificando espacio entre recto abdominal y músculo transverso del abdomen, se administran 15 ml de una mezcla de 7 ml de bupivacaína al 0,5 % más 7 ml de solución salina normal y 20 mg de metilprednisolona en cada lado. Termina el procedimiento sin complicaciones. Se continúa con pregabalina a dosis de 75 mg por la noche, hasta observar la respuesta de la paciente.

Posterior al procedimiento se observó mejoría significativa del dolor hasta del 80 % las primeras 2 semanas y después de esto del 50 % con ENA 4/10, con disminución de los episodios irruptivos de dolor, la alodinia y la dispareunia, todo ello asociado con adecuada tolerancia al ejercicio y a los cambios de posición y mejoría en su estado de ánimo y calidad de vida. Cuatro meses después se inicia disminución de dosis de pregabalina. Se realiza nueva valoración un año posterior a la intervención, con mejoría persistente de los síntomas, desmontaje completo de neuromoduladores y sin necesidad de nuevos procedimientos.

DISCUSIÓN

El dolor abdominal es un motivo de consulta frecuente tanto en los servicios de urgencias, como en consulta externa, sin embargo, hasta un 24-35 % de los casos permanecen sin diagnóstico específico, ya que en muchas ocasiones solo son tomados en cuenta los trastornos de origen gastrointestinal a la hora de hacer un diagnóstico [4]. El dolor abdominal neuropático debería ser tenido en cuenta dentro de las posibilidades diagnósticas. La neuropatía de los nervios ilioinguinal e iliohipogástrico puede ser una complicación que, aunque poco frecuente, se presenta con cirugías a nivel del hemiabdomen inferior, por lo que debe ser sospechado

en aquellos pacientes con dolor abdominal sin causa clara y con antecedente quirúrgico [5], como es el caso de la paciente, quien fue sometida a una cesárea. Es una complicación potencialmente incapacitante y que limita la calidad de vida [6].

No obstante, el dolor de la paciente se extendía al hemiabdomen superior, área que va más allá del territorio anatómico de dichos nervios, con presencia de test de Carnett positivo, por lo que en este caso es importante mencionar que la diástasis de rectos abdominales, según lo descrito en la literatura, puede tener un efecto compresivo a nivel del nervio cutáneo anterior, generando dolor en la pared abdominal de características neuropáticas [7].

La diástasis abdominal es más frecuente en mujeres durante el embarazo y en el postparto; además, cualquier causa que incremente la compresión en el anillo fibroso o la presión intraabdominal, como la contracción de los músculos rectos o diástasis de estos, puede aumentar el riesgo de compromiso del nervio cutáneo abdominal anterior [8]. La ausencia de pruebas complementarias y de un examen físico estandarizado para el diagnóstico de este síndrome conlleva que sea subdiagnosticado, por lo que el signo de Carnett, el cual fue descrito desde 1926, es útil para contribuir a la sospecha diagnóstica de dolor neuropático y ayuda a descartar el origen visceral, y por lo tanto, debería ser conocido y practicado por médicos de diferentes especialidades [9].

Como estudios diagnósticos, se cuenta con imágenes como el ultrasonido que ayuda a documentar lesiones superficiales y guiar las infiltraciones con anestésicos de los nervios lesionados, la tomografía permite identificar lesiones compresivas del nervio y la RMN brinda una evaluación más detallada de los órganos pélvicos y las raíces nerviosas. También se dispone de exámenes de electrodiagnóstico que son una herramienta bastante útil en el enfoque del dolor pélvico neurogénico, entre ellos se encuentran los estudios de neuroconducción y de electromiografía con aguja en los cuales las anomalías estarían representadas por potenciales de denervación y signos de reinervación crónica; sin embargo, su técnica es complicada y no se ha establecido la sensibilidad y especificidad en las neuropatías de estos nervios [10]. También se encuentran los PESS. Estos son procedimientos neurofisiológicos con mayor sensibilidad que especificidad, más objetivos, reproducibles y sin riesgo para el paciente, lo cual permite evaluar la integridad funcional de la vía somatosensorial desde los receptores cutáneos o nervios periféricos hasta la corteza somatosensorial primaria [11]. En el caso de la paciente, se realizó PESS de nervio iliohipogástrico e ilioinguinal, los cuales fueron anormales de forma bilateral.

El tratamiento del dolor abdominopélvico neuropático se divide en medidas farmacológicas y no farmacológicas; dentro de los aspectos farmacológicos, contamos con el uso de diferentes tipos de neuromoduladores [12]. Como parte de las opciones no farmacológicas, se encuentra la terapia ocupacional para técnicas de desensibilización y orientación en ejecución de actividades de la vida diaria de forma segura y la terapia física para fortalecimiento muscular de la pared abdominal en los casos donde el dolor es causado por diástasis de rectos abdominales [13].

De la misma forma, el intervencionismo ha demostrado que disminuye el dolor y mejora la calidad de vida de los pacientes [12]. Los bloqueos de los nervios ilioinguinal/iliohipogástrico pueden ser efectivos para tratar el dolor crónico del hemiabdomen inferior; los cuales se consideran antes que procedimientos más invasivos como la neurectomía. Aunque es un tratamiento útil, la tasa de éxito osciló entre el 32 y el 55 %, y puede requerir tratamientos repetidos [14], así como otro tipo de intervenciones como neurectomía por radiofrecuencia, la cual puede usarse en quienes el bloqueo ha fracasado y sobre todo en aquellos que presentaron una reducción inicial del dolor, pero presentan recidiva temprana de los síntomas; logrando con la radiofrecuencia una mayor duración del efecto [15]. Finalmente, para los pacientes con poca modulación del dolor a pesar de las opciones previamente mencionadas, existen técnicas quirúrgicas como la neurectomía triple, con curación completa del 68-80 % de los casos [16].

Por su parte, el bloqueo del plano transverso del abdomen es un método analgésico que se utiliza comúnmente después de cirugías que involucran la pared abdominal [17]; dado que es un procedimiento periférico que proporciona analgesia desde la piel, hasta el peritoneo parietal, tiene un factor de evidencia alto como régimen de analgesia multimodal posterior a cirugías abdominales como cesárea, histerectomía, herniorrafia inguinal, apendicectomía [18]. Tiene una eficacia del 82,25 %, en un tiempo medio de 13,8 semanas y tiene evidencia en mejora de calidad de vida a largo plazo, disminución en consumo de analgésicos y en las puntuaciones de la escala de dolor [19].

En la paciente del caso, teniendo en cuenta la localización del dolor, el signo de Carnett positivo y los hallazgos al examen físico, se realizó un bloqueo del plano transverso del abdomen que contribuyó a la marcada mejoría de sus síntomas, logrando un impacto a nivel físico, emocional y social, que perduró en el tiempo motivo por el cual no fue necesario realizar técnicas adicionales.

CONCLUSIÓN

Ante la presencia de un dolor abdominopélvico crónico debe realizarse una historia clínica y un examen físico completo, identificando las características del dolor para así determinar la posible causa, necesidad de ayudas diagnósticas y el tratamiento adecuado para el paciente. Es necesario tener presente el dolor abdominal neuropático, principalmente en aquellos pacientes que tienen alteraciones estructurales o procedimientos quirúrgicos previos abdominales.

NORMAS ÉTICAS

Consentimiento informado: Este estudio es la presentación de un caso con una revisión de historia clínica retrospectiva, se cuenta con consentimiento informado por parte de la paciente.

Los autores declaran que el artículo no ha sido publicado ni sometido en ninguna otra revista.

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

FUENTES DE FINANCIACIÓN

Recursos propios de los autores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Costanza CD, Longstreth GF, Liu AL. Chronic abdominal wall pain: Clinical features, health care costs, and long-term outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2(5):395-9. DOI: 10.1016/S1542-3565(04)00124-7.
2. Bouhassira D. Neuropathic pain: Definition, assessment and epidemiology. *Rev Neurol (Paris)*. 2019;175(1-2):16-25. DOI: 10.1016/j.neurol.2018.09.016.
3. Hawksworth DJ, Dellon AL, Herati AS. Ilioinguinal and iliohypogastric neuralgia as an etiology of bladder pain syndrome. *Urol Case Rep*. 2019;28:101056. DOI: 10.1016/j.eucr.2019.101056.
4. Sabo CM, Grad S, Dumitrascu DL. Chronic abdominal pain in general practice. *Dig Dis*. 2021;39(6):606-14. DOI: 10.1159/000515433.
5. Shian B, Larson ST. Abdominal wall pain: Clinical evaluation, differential diagnosis, and treatment. *Am Fam Physician*. 2018;98(7):429-36.
6. Gangopadhyay N, Pothula A, Yao A, Geraghty PJ, Mackinnon SE. Retroperitoneal approach for ilioinguinal, iliohypogastric, and genitofemoral neurectomies in the treatment of refractory groin pain after inguinal hernia repair. *Ann Plast Surg*. 2020;84(4):431-5. DOI: 10.1097/SAP.0000000000002226.
7. Fuentes Aparicio L, Rejano-Campo M, Donnelly GM, Vicente-Campos V. Self-reported symptoms in women with diastasis rectus abdominis: A systematic review. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2021;50(7):101995. DOI: 10.1016/j.jogh.2020.101995.
8. Scheltinga MR, Roumen RM. Anterior cutaneous nerve entrapment syndrome (ACNES). *Hernia*. 2018;22(3):507-16. DOI: 10.1007/s10029-017-1710-z.
9. García-Carmona JA, Sánchez-Lucas J. Role of Carnett's maneuver in the diagnosis of an anterior cutaneous nerve syndrome confused with a somatic symptom disorder: A case report. *Neurologia (Engl Ed)*. 2021;36(2):179-80. DOI: 10.1016/j.nrl.2020.02.010.
10. Hidalgo Paz ML. Valores normales de potenciales evocados somatosensoriales del nervio iliohipogástrico en una muestra de adultos sanos. [Tesis de maestría, Universidad Nacional de Colombia]. 2020.
11. Papazian O, Alfonso I, Luzondo R. Indicaciones médicas y quirúrgicas de los potenciales evocados. *Medicina (B. Aires)*. 2007;67(6 Pt 1):647-60.
12. Kohan L, McKenna C, Irwin A. Ilioinguinal neuropathy. *Curr Pain Headache Rep*. 2020;24(1):2. DOI: 10.1007/s11916-020-0833-6.
13. Radhakrishnan M, Ramamurthy K. Efficacy and challenges in the treatment of diastasis recti abdominis-A scoping review on the current trends and future perspectives. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(9):2044. DOI: 10.3390/diagnostics12092044.

14. Thomassen I, van Suijlekom JA, van de Gaag A, Ponten JE, Nienhuijs SW. Ultrasound-guided ilioinguinal/iliohypogastric nerve blocks for chronic pain after inguinal hernia repair. *Hernia*. 2013;17(3):329-32. DOI: 10.1007/s10029-012-0998-y.
15. Kastler A, Aubry S, Piccand V, Hadjidekov G, Tiberghien F, Kastler B. Radiofrequency neurolysis versus local nerve infiltration in 42 patients with refractory chronic inguinal neuralgia. *Pain Physician*. 2012;15(3):237-44. DOI: 10.36076/ppj.2012/15/237.
16. Zacest A, Magill S, Anderson V, Burchiel K. Long-term outcome following ilioinguinal neurectomy for chronic pain. *Clinical article. J Neurosurg*. 2010;112(4):784-9. DOI: 10.3171/2009.8.JNS09533.
17. Tran DQ, Bravo D, Leurcharumee P, Neal JM. Transversus Abdominis Plane Block: A narrative review. *Anesthesiology*. 2019;131(5):1166-90. DOI: 10.1097/ALN.0000000000002842.
18. Vilchis-Rentería JS, Zaragoza-Lemus MG. Bloqueo en el plano transverso abdominal. *Rev Mex de Anestesiología*. 2017;40(1):334-6.
19. Sellam S, Nguyen AT, Pogu M, Kianmanesh R, Malinovsky JM, Renard Y. Transversus abdominis plane block in the treatment of chronic postsurgical abdominal wall pain improves patient quality of life: A retrospective study and literature review. *Pain Physician*. 2023;26(2):E91-100.



Trayectorias del dolor y síntomas de dolor neuropático tras la cirugía de cáncer de pulmón: estudio de cohorte prospectivo

Pain trajectories and neuropathic pain symptoms following lung cancer surgery: a prospective cohort study

A. V. Danielsen^{1,2}, J. J. Andreasen^{1,2}, B. Dinesen³, J. Hansen⁴, K. K. Petersen⁵, K. S. Duch⁶, J. Bisgaard⁷, C. Simonsen¹, L. Arendt-Nielsen^{5,8,9}

¹Departamento de Cirugía Cardiorácica. Hospital universitario de Aalborg. Aalborg, Dinamarca.

²Departamento de Medicina Clínica. Universidad de Aalborg. Aalborg, Dinamarca. ³Laboratorio de Tecnologías del Bienestar - Salud Digital y Rehabilitación. Universidad de Aalborg, Dinamarca. Departamento de Ciencia y Tecnología de la Salud. Facultad de Medicina. Universidad de Aalborg. Aalborg, Dinamarca. ⁴Grupo de Investigación CardioTech. Departamento de Ciencia y Tecnología de la Salud. Facultad de Medicina. Universidad de Aalborg. Aalborg, Dinamarca. ⁵Centro de Neuroplasticidad y Dolor (CNAP). SMI. Departamento de Ciencia y Tecnología de la Salud. Facultad de Medicina. Universidad de Aalborg. Aalborg, Dinamarca.

⁶Investigación de Datos y Bioestadística. Hospital Universitario de Aalborg. Aalborg, Dinamarca.

⁷Departamento de Anestesiología y Cuidados Intensivos. Hospital Universitario de Aalborg. Aalborg, Dinamarca. ⁸Centro de Diabetes Steno. Hospital Universitario de Aalborg. Aalborg, Dinamarca.

⁹Departamento de Gastroenterología y Hepatología. Mech-Sense. Instituto clínico. Hospital Universitario de Aalborg. Aalborg, Dinamarca

RESUMEN

Antecedentes: El dolor postquirúrgico persistente (PPSP) tras la cirugía del cáncer de pulmón es frecuente y las definiciones actuales se basan en evaluaciones en un único momento tras la cirugía. Sin embargo, la intensidad del dolor y los síntomas pueden fluctuar y cambiar con el tiempo, y verse afectados por factores múltiples y cambiantes. Se necesitan estudios de los

ABSTRACT

Background: Persistent postsurgical pain (PPSP) after lung cancer surgery is common and current definitions are based on evaluations at a single time point after surgery. Pain intensity and symptoms may however fluctuate and change over time, and be impacted by multiple and shifting factors. Studies of postoperative recovery patterns and transition from acute to chronic

Danielsen AV, Andreasen JJ, Dinesen B, Hansen J, Petersen KK, Duch KS, Bisgaard J, Simonsen C, Arendt-Nielsen L. *Trayectorias del dolor y síntomas de dolor neuropático tras la cirugía de cáncer de pulmón: estudio de cohorte prospectivo. Rev Soc Esp Dolor. 2023;30(4):270-283*

Recibido: 30-08-2023
Aceptado: 05-03-2024

Correspondencia: A. V. Danielsen
a.danielsen@rn.dk

Danielsen AV, Andreasen JJ, Dinesen B, Hansen J, Petersen KK, Duch KS, et al. *Pain trajectories and neuropathic pain symptoms following lung cancer surgery: a prospective cohort study: A prospective cohort study. Eur J Pain. 2024;28(8):1343-55. DOI: 10.1002/ejp.2265*

* Este artículo se publicó originalmente en inglés. Revista de la Sociedad Española del Dolor es responsable de la exactitud de la traducción (Traductor: Ana María Rincón López. Traductora-Intérprete. N° Traductora Jurada: 4220).

Los términos de la licencia del artículo se pueden encontrar en la versión original publicada en el *European Journal of Pain*.

patrones de recuperación postoperatoria y de la transición del dolor agudo al crónico para seguir investigando medidas preventivas y tratamientos que modifiquen las trayectorias de recuperación desfavorables.

Métodos: En este estudio exploratorio, 85 pacientes sometidos a cirugía por cáncer de pulmón presunto o confirmado informaron bimensualmente sobre la intensidad del dolor durante 12 meses. Se investigaron las trayectorias del dolor durante la recuperación, utilizando modelos de trayectorias basados en grupos. También se estudiaron las asociaciones con posibles factores de riesgo de PPSP, incluidas variables clínicas y la puntuación de ansiedad y depresión (HADS).

Resultados: Se calculó un modelo de trayectoria que contenía tres grupos de recuperación del dolor a los 12 meses. Un grupo sin PPSP se recuperó totalmente (50 %) en un plazo de dos a tres meses. Otro grupo con PPSP de intensidad leve siguió una trayectoria de recuperación prolongada (37 %), mientras que en el último grupo se observó una recuperación incompleta (13 %). El dolor postoperatorio agudo y la menor edad se asociaron a una trayectoria de recuperación menos favorable. Se observaron más síntomas de dolor neuropático en los pacientes con recuperación incompleta.

Conclusiones: Se identificaron tres trayectorias de recuperación clínicamente relevantes, basadas en un seguimiento exhaustivo del dolor. La mayor intensidad del dolor postoperatorio agudo se asoció a una trayectoria de recuperación del dolor desfavorable.

Declaración de importancia: Comprender la transición del dolor postoperatorio agudo al crónico e identificar los factores de riesgo preoperatorios es esencial para el desarrollo de tratamientos específicos y la aplicación de medidas preventivas. Este estudio: 1) identificó distintas trayectorias de recuperación basadas en seguimientos frecuentes de evaluación del dolor durante 12 meses después de la cirugía; y 2) evaluó los factores de riesgo de trayectorias de recuperación del dolor postoperatorio desfavorables. Los resultados sugieren que una mayor intensidad del dolor postoperatorio al inicio se asocia con una trayectoria de recuperación desfavorable a largo plazo.

pain are needed for further investigation of preventive measures and treatments to modify unfavourable recovery paths.

Methods: In this explorative study, 85 patients undergoing surgery due to either presumptive or confirmed lung cancer reported pain intensities bi-monthly for 12 months. Pain trajectories during recovery were investigated, using group-based trajectory modelling. Associations with possible risk factors for PPSP, including clinical variables and anxiety and depression score (HADS), were also explored. Results: A trajectory model containing three 12-month pain recovery groups was computed. One group without PPSP fully recovered (50 %) within two to three months. Another group with mild-intensity PPSP followed a protracted recovery trajectory (37 %), while incomplete recovery was observed in the last group (13 %). Acute postoperative pain and younger age were associated with a less favourable recovery trajectory. More neuropathic pain symptoms were observed in patients with incomplete recovery.

Conclusions: Three clinically relevant recovery trajectories were identified, based on comprehensive pain tracking. Higher acute postoperative pain intensity was associated with an unfavourable pain recovery trajectory.

Significance Statement: Understanding the transition from acute to chronic post-operative pain and identifying preoperative risk factors is essential for the development of targeted treatments and the implementation of preventive measures. This study (1) identified distinct recovery trajectories based on frequent pain assessment follow-ups for 12 months after surgery and (2) evaluated risk factors for unfavourable postoperative pain recovery paths. Findings suggest that early higher postoperative pain intensity is associated with an unfavourable long-term recovery path.

INTRODUCCIÓN

El dolor posquirúrgico persistente (PPSP) es común en la mayoría de los campos de la cirugía [1]. El consenso actual define el PPSP como cualquier dolor nuevo, que ocurre después de un procedimiento quirúrgico en relación con el área de la cirugía, que persiste más allá de dos o tres meses [2]. La incidencia del PPSP tras la cirugía de cáncer de pulmón sigue siendo alta, independientemente del uso creciente de técnicas mínimamente invasivas, con prevalencias comunicadas del 30 al 60 % [3]. La mayoría de los estudios previos evalúan el resultado del dolor crónico en un único punto temporal, normalmente entre tres

y 12 meses después de la cirugía [4-8]. Sin embargo, la intensidad del dolor y los síntomas pueden fluctuar, y la percepción y el impacto del dolor crónico pueden verse influidos por muchos factores que no se atribuyen necesariamente a un traumatismo quirúrgico específico o a una afección subyacente [9,10].

El tratamiento óptimo del dolor es un aspecto clave en los protocolos actuales y en evolución de la recuperación mejorada tras la cirugía (ERAS) [11]. La evaluación individualizada del riesgo de dolor y la identificación de posibles factores de riesgo pre y perioperatorios modificables se consideran enfoques centrales y pragmáticos para las intervenciones de tratamiento dirigidas a prevenir la transición del dolor agudo al crónico [12-14].

Se han explorado varios posibles predictores de PPSP después de la cirugía torácica, por ejemplo, pruebas sensoriales cuantitativas (QST), dolor crónico preoperatorio, dolor postoperatorio agudo, factores psicológicos, patrón de sueño y comorbilidades [4,15-20] sin hallazgos consistentes a excepción del dolor postoperatorio agudo y posiblemente el dolor preexistente [21]. Las asociaciones entre los posibles predictores del PPSP y los resultados del dolor basados en las trayectorias del dolor a largo plazo tras la cirugía solo se han investigado en unos pocos estudios [6,18,22-25]. Este enfoque es de especial interés, ya que puede permitir la elaboración de perfiles de riesgo de PPSP preoperatorios y proporcionar información sobre cuándo divergen las trayectorias de recuperación, indicando así el momento oportuno para intervenir con el fin de aliviar o prevenir una trayectoria de recuperación desfavorable.

Los objetivos de este estudio exploratorio eran realizar un seguimiento quincenal de la intensidad del dolor postoperatorio durante un periodo de 12 meses en una cohorte de pacientes sometidos a cirugía de cáncer de pulmón e identificar posibles factores de riesgo preoperatorios para el PPSP. Las hipótesis eran: 1) que podrían identificarse distintas trayectorias del dolor en pacientes que desarrollan PPSP, con la opción de detectar el intervalo de tiempo en el que las trayectorias empiezan a divergir; 2) que estas distintas trayectorias del dolor estaban asociadas con factores de riesgo preoperatorios para el PPSP (dolor postoperatorio agudo, edad, sexo, abordaje quirúrgico y síntomas psicológicos); y, por último, 3) que los síntomas de dolor neuropático son comunes y más pronunciados en el PPSP tras la cirugía de cáncer de pulmón.

MÉTODOS

Población de estudio y selección de pacientes

Los pacientes remitidos para cirugía electiva con cáncer de pulmón primario confirmado o presunto fueron seleccionados de forma consecutiva durante un periodo de tres años, desde mayo de 2014 hasta abril de 2018. Los criterios de inclusión fueron: edad \geq 18 años, dominio de la lectura y comprensión del danés y programación de cirugía torácica con resección pulmonar. Los criterios de exclusión fueron abuso activo o previo de drogas y/o sustancias, dolor preexistente, cancelación de la cirugía o reintervención, incapacidad para cooperar en la evaluación preoperatoria y diagnóstico de cáncer sincrónico distinto del cáncer de pulmón primario.

La muestra de este estudio exploratorio basado en la trayectoria procedía de un estudio de cohortes más amplio que evaluaba los factores de riesgo preoperatorios del dolor crónico postoracotomía [26].

Recogida de datos

Se realizó una evaluación basal entre uno y tres días antes de la intervención en relación con la evaluación clínica preoperatoria rutinaria.

Escala de ansiedad y depresión hospitalaria preoperatoria (HADS)

Los síntomas preoperatorios de ansiedad y depresión se evaluaron mediante la escala HADS, que contiene catorce apartados sobre ansiedad y depresión con una puntuación de 0 a 3 para cada apartado, con subpuntuaciones máximas de ansiedad y depresión de 21 y una puntuación total combinada de 42. La HADS se utiliza ampliamente y se valora también en pacientes con cáncer [27].

Inventario de síntomas de dolor neuropático (NPSI)

Los síntomas de dolor neuropático se evaluaron mediante el NPSI al inicio y a los seis y doce meses de la intervención quirúrgica. El NPSI contiene cinco dimensiones (ardor, presión, paroxismo, evocación y disestesia) evaluadas mediante una escala de valoración numérica (NRS) de 0 (ausencia de dolor) a 10 (el peor dolor imaginable) para cada dimensión hasta una puntuación NPSI máxima de 50 [28].

Pruebas sensoriales preoperatorias

La alodinia en la zona de la operación se evaluó mediante un cepillo sensorial estándar (Somedic production AB, Suecia) en el que se indicó a los participantes que informaran de la sensación durante la estimulación como tacto ligero o desagradable/doloroso. La hiperalgesia se evaluó mediante estimulación punzante ponderada con fuerza creciente (3,2, 6, 4, 12,8, 25,6, 50,1 y hasta 60,0 mN) en ambos lados de la pared torácica hasta que el paciente informó de un dolor punzante. La prueba se inició en el lado contralateral opuesto a la zona de la operación (ipsilateral).

Características clínicas

Los datos demográficos, el tipo de intervención quirúrgica y el abordaje mediante toracotomía anterolateral o VATS (cirugía toracoscópica asistida por vídeo), la anestesia regional y la histología tumoral se extrajeron de los historiales médicos electrónicos.

Encuesta sobre el dolor continuo

Durante el seguimiento, se enviaron cuestionarios cada 2 semanas durante los 12 meses siguientes a la intervención. Los participantes informaron sobre la intensidad del dolor evocado por el movimiento, el dolor en reposo y la evolución del dolor, que se describió como ausencia de dolor, dolor constante con ligeras fluctuaciones, dolor constante con crisis de dolor, crisis de dolor sin dolor intermedio y crisis de dolor frecuentes. La intensidad del dolor se registró mediante la escala NRS.

Análisis estadísticos

Las variables continuas se presentan como medias con desviaciones estándar (DE) o medianas con rango intercuartílico (RIQ), según proceda, tras la evaluación de la normalidad mediante gráficos QQ. Las comparaciones de los análisis univariantes de los posibles predictores se realizaron mediante ANOVA unidireccional con la prueba de Tukey para determinar las estimaciones de las diferencias en las comparaciones múltiples, y las pruebas de rango con signo de Kruskal-Wallis y Wilcoxon, según procediera. Las variables categóricas se compararon mediante la prueba de chi-cuadrado de Pearson.

Se utilizó la modelización de trayectorias múltiples para calcular trayectorias basadas en datos múltiples en lugar de utilizar grupos preespecificados [29]. El modelado de trayectorias múltiples es un método para el modelado de trayectorias basado en grupos (GBTM) y se realizó utilizando STATA versión 16.1 (StataCorp) con el paquete traj [29,30]. Se investigaron tres modelos normales censurados, utilizando de dos a cuatro gráficos de trayectoria de la intensidad del dolor con diferentes términos de orden lineal a cúbico. Los modelos se evaluaron mediante el criterio de información bayesiano (BIC) y el criterio de información de Akaike (AIC), donde los valores más bajos representan un mejor ajuste del modelo. Las clasificaciones de grupos dentro de cada modelo se evaluaron mediante tres valoraciones: la probabilidad media de pertenencia a un grupo, la valoración gráfica de las curvas de trayectoria y la entropía, que denota la separación entre clases y grupos, donde los valores más próximos a 0 indican una separación deficiente y un valor de 1 significa una separación óptima. En la evaluación de los modelos se aplicó el principio de parsimonia, favoreciendo el modelo más sencillo sin pérdida de información clínicamente relevante. La selección final del modelo se basó en la evaluación estadística del ajuste del modelo, la mediana del número de observaciones en cada grupo, la evaluación gráfica y la aplicación clínica con respecto a las intensidades de dolor entre los grupos [31].

Los síntomas neuropáticos se evaluaron mediante el NPSI al inicio, 6 y 12 meses después de la cirugía, y se compararon en relación con la trayectoria del dolor. Los síntomas de dolor neuropático postoperatorio emergentes o aumentados se definieron como cualquier aumento del NPSI en comparación con el valor basal.

Los participantes con datos incompletos fueron excluidos de los análisis individuales. Los análisis estadísticos se realizaron en el paquete de software STATA Versión 16.1, StataCorp. College Station, Texas.

Ética

El estudio fue aprobado por el Comité de ética en investigación sanitaria de la región de Dinamarca Norte (N-20140062) y realizado según la Declaración de Helsinki.

RESULTADOS

Estadísticas descriptivas y tasa de respuesta

Se reclutó a 211 pacientes y se excluyó a 39 (19,4 %) debido al dolor preoperatorio declarado y a 19 (9,5 %) debido a que se desconocía el estado del dolor preoperatorio. Un total de 85 pacientes (42 %) siguieron respondiendo durante el seguimiento y se incluyeron en los análisis finales. En la Figura 1 se presenta un diagrama de flujo de la muestra del estudio.

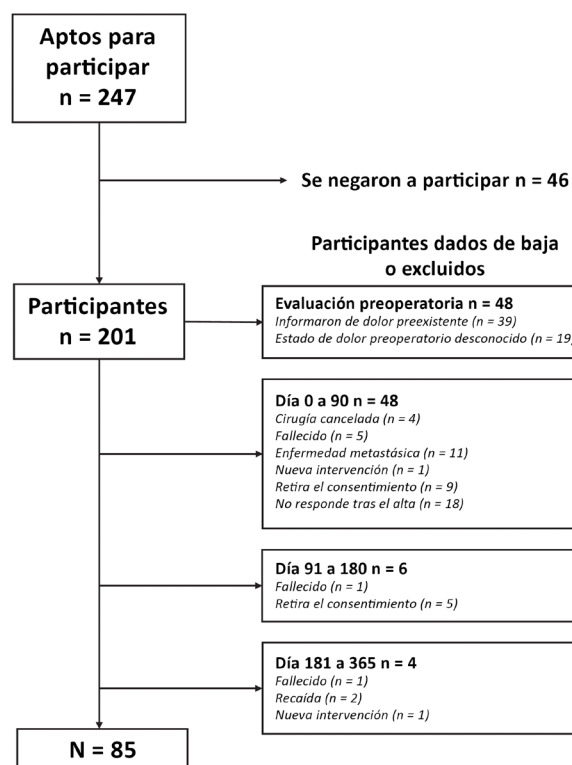


Fig. 1. Diagrama de flujo de la inclusión y el seguimiento del estudio. Participantes retirados y excluidos por puntos temporales con indicación de los motivos.

En la Tabla I se presentan las características basales de la cohorte y los datos que faltan. Las variables basales que faltaban > 10 % ocurrieron en el dolor postoperatorio agudo máximo (16,5 %), sin que se registraran los motivos.

Las tasas de respuesta globales durante la encuesta continua sobre el dolor fueron altas, con una mediana (IQR) de 25 [20; 26] puntuaciones de dolor notificadas de 27 posibles desde el inicio hasta el final del seguimiento a los 12 meses. Siete participantes (8,2 %) informaron de puntuaciones de dolor inferiores a diez para el dolor evocado por el movimiento.

TABLA I.
CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS
Y CLÍNICAS BASEALES

N = 85	
Edad (años), <i>media (DE)</i>	68,1 (9,9)
Sexo (mujer) <i>n (%)</i>	49 (57,7)
Índice masa corporal (kg/m ²), <i>media (DE)</i>	26,0 (5,0)
Cirugía	
Procedimiento quirúrgico <i>n (%)</i>	
Lobectomía por VATS	24 (28,2)
Lobectomía abierta	22 (25,9)
Resección en cuña por VATS	26 (30,6)
Resección en cuña abierta	3 (3,5)
Neumonectomía	3 (3,5)
Otras resecciones abiertas	3 (3,5)
Otras resecciones por VATS	4 (4,7)
Anestesia regional postoperatoria <i>n (%)</i>	
Bloqueo intercostal peroperatorio	40 (47,1)
Catéter epidural	30 (35,3)
Bloqueo intercostal + catéter epidural	5 (5,9)
No se registró anestesia regional	10 (11,7)
Duración estancia hospitalaria (días), <i>media (IQR)</i>	4 (2; 8)
Dolor agudo máximo POD 0 (NRS) ^a , <i>media (IQR)</i>	4 (0; 6)
Histología	
Cáncer de pulmón primario <i>n (%)</i>	62 (72,9)
Histología benigna <i>n (%)</i>	23 (27,1)
Escala de ansiedad y depresión hospitalaria (HADS)	
Puntuación ansiedad ^b , <i>media (DE)</i>	5,8 (2,8)
Puntuación depresión ^c , <i>media (DE)</i>	5,1 (2,1)
Puntuación combinada HADS ^d , <i>media (DE)</i>	11,0 (4,1)

Nota: No consta, *n (%)*.

Abreviaturas: HADS, Escala de ansiedad y depresión hospitalaria; NRS, escala de valoración numérica; POD, día postoperatorio; VATS, cirugía toracoscópica asistida por vídeo.

^a Dolor agudo máximo POD 0; 14 (16,5).

^b Puntuación ansiedad HADS; 5 (5,9).

^c Puntuación depresión HADS; 5 (5,9).

^d Puntuación HADS combinada; 7 (8,2).

Trayectorias de recuperación

Las evaluaciones de los modelos investigados se presentan en la Tabla II. Todos los modelos mostraron una entropía elevada, superior a 0,8, con probabili-

dades medias elevadas de pertenencia a grupos de trayectorias > 90 % entre clases. El modelo de dos clases mostró el mejor ajuste según el AIC y el BIC, pero sólo contenía dos grupos de trayectorias, lo que provocó la pérdida de información clínicamente relevante sobre las trayectorias de recuperación de los pacientes que declararon dolor de forma constante durante todo el seguimiento. El modelo de cuatro clases mostró el peor ajuste y relevancia clínica de las trayectorias.

Se eligió el modelo de tres clases porque presentaba un buen ajuste (probabilidad media de pertenencia a un grupo > 0,9 en todos los grupos con un valor de entropía de 0,94), e identificó tres trayectorias de recuperación clínicamente relevantes relacionadas con los resultados del PPSP después de 12 meses, que correspondían a tres vías de recuperación distintas: 1) Recuperación completa, en la que el dolor se resolvía en dos o tres meses (*n* = 43), 2) Recuperación prolongada, en la que el dolor era leve y disminuía más lentamente (*n* = 31), y 3) Recuperación incompleta, en la que el dolor permanecía de leve a moderado sin ninguna disminución significativa (*n* = 11). La mediana (IQR) del número de puntuaciones NRS notificadas dentro de los grupos de trayectoria fue de 25 [23; 26] en el grupo de recuperación completa, 25 [17; 27] en el grupo de recuperación prolongada y 23 [16; 26] en el grupo de recuperación incompleta. No hubo diferencias significativas en las tasas de respuesta entre los grupos de trayectoria (*p* = 0,47).

El modelo final se presenta en la Figura 2. Las distribuciones de las puntuaciones NRS comunicadas se presentan en la Figura 3. Las observaciones de NRS individuales subyacentes dentro de los grupos de trayectorias se presentan en el material suplementario (Figura S1 y Tabla S1), junto con las probabilidades individuales de pertenencia a los grupos de trayectorias (Tabla S2).

A lo largo del seguimiento, las trayectorias siguieron siendo significativamente diferentes, sin superposición de intervalos de confianza más allá del primer mes, donde se observó una superposición entre los grupos de recuperación completa y prolongada (Figura 2). Un total de 43 participantes (50,1 %) no desarrollaron PPSP y siguieron una trayectoria descendente con recuperación completa (NRS = 0) después de 60-90 días. Los participantes que siguieron la trayectoria de recuperación prolongada (*n* = 31, 36,7 %) también mostraron una disminución del dolor y finalmente alcanzaron la recuperación hacia el final del seguimiento, con una media de NRS (IC del 95 %) de 0,34 (0,28; 0,39) después de 12 meses. Los participantes que siguieron la trayectoria de recuperación incompleta (*n* = 11, 13,2 %) no experimentaron ningún descenso significativo de la intensidad del dolor durante el seguimiento, y su dolor se mantuvo constante, con una NRS media (IC del 95 %) de 4,0 (3,1; 4,9) al final del seguimiento.

TABLA II.
ESTADÍSTICAS DE AJUSTE DEL MODELADO DE TRAYECTORIAS BASADO EN GRUPOS

	<i>modelo grupo 2</i>	<i>modelo grupo 3</i>	<i>modelo grupo 4</i>
Estadísticas de ajuste			
AIC	-1979,28	-1820,21	-1777,18
BIC	-1987,82	-1833,65	-1795,50
Entropía	0,935	0,943	0,865
Número de participantes por clase	50/35	43/31/11	24/19/32/10
Probabilidad de pertenencia a una clase de grupo entre los miembros, <i>media</i> (DE)			
Clase 1 (lineal)	0,98 (0,1)	0,96 (0,13)	0,97 (0,05)
Clase 2 (cuadrático)	0,98 (0,1)	0,98 (0,08)	0,93 (0,14)
Clase 3 (cuadrático)		0,94 (0,15)	0,95 (0,13)
Clase 4 (cuadrático)			0,92 (0,17)
Número de observaciones por participante, <i>media</i> (IQR)			
Clase 1	25 (24; 27)	25 (17; 27)	25 (23; 26)
Clase 2	26 (22; 27)	25 (23; 26)	25 (22; 26)
Clase 3		23 (16; 26)	25 (19; 27)
Clase 4			23 (16; 26)

Nota: Los valores más bajos del criterio de información de Akaike (AIC) y del criterio de información bayesiano (BIC) y la entropía más alta (valores más cercanos a 1,00) indican un mejor ajuste del modelo

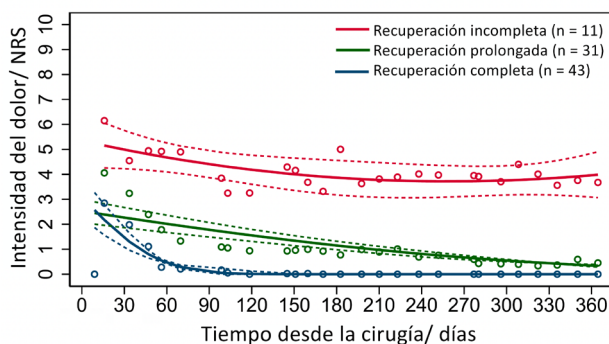


Fig. 2. Trayectorias de recuperación postoperatoria a los doce meses tras una operación de cáncer de pulmón. Los puntos de datos individuales muestran la intensidad media del dolor provocado por el movimiento. Las líneas continuas muestran las trayectorias de cada grupo. Las líneas discontinuas indican los límites superior e inferior de los intervalos de confianza del 95%.

Dolor neuropático

Ningún participante sufrió alodinia preoperatoria en relación con la zona quirúrgica prevista, evaluada mediante estimulación con pincel. Dos participantes (2,4 %) del grupo de recuperación completa presentaron diferencias en los umbrales de dolor por pinchazo al comparar el lado quirúrgico (ipsilateral) con el lado de control (contralateral); un participante informó de una disminución del umbral (3,2 g frente a 12,8 g) y otro de un aumento del umbral (ausencia de dolor frente a 60,0 g).

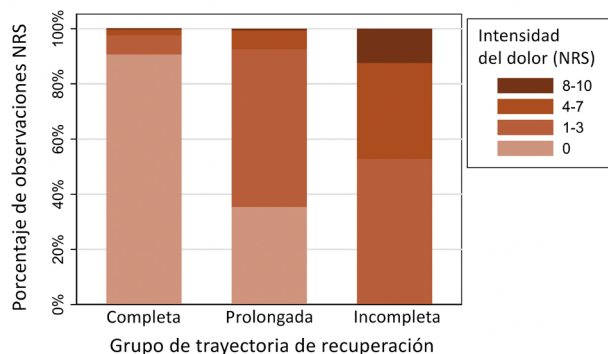


Fig. 3. Distribuciones de las puntuaciones NRS en los grupos de trayectoria de recuperación.

Se halló una relación significativa entre los síntomas de dolor neuropático postoperatorio emergente y el PPSP, ya que los participantes que seguían la trayectoria de recuperación incompleta eran más propensos a informar de síntomas de dolor neuropático a los 6 meses ($\chi^2 = 11,9$, $p < 0,01$) y a los 12 meses ($\chi^2 = 16,7$, $p < 0,01$) (Tabla III). Al comparar el Δ NPSI, los participantes que siguieron la trayectoria de recuperación incompleta informaron de un mayor NPSI en comparación con los grupos de recuperación prolongada y completa. Sin embargo, sólo se observó una diferencia clínicamente modesta en el Δ NPSI (Δ NPSI medio 1,5 IQR [1,0; 4,3], $p < 0,01$). Los síntomas de dolor neuropático se notificaron con mayor frecuencia después de 12 meses en los grupos de trayectoria prolongada e incompleta en comparación

con los participantes con recuperación completa. En la Tabla III se presenta una comparación de las puntuaciones NPSI y los síntomas de dolor neuropático entre los grupos de trayectoria. Todos los grupos de recuperación experimentaron un aumento significativo del NPSI desde el inicio hasta 6 meses después de la cirugía, pero no se observaron aumentos significativos entre el inicio y el final del seguimiento (Figura 4).

Se dispuso de datos sobre el dolor neuropático emergente o aumentado en relación con el abordaje quirúrgico de 60 participantes (70,6 %). Treinta y seis participantes (60,0 %) se sometieron a VATS, y

9 (25,0 %) de ellos informaron de dolor neuropático nuevo o aumentado, en comparación con 12 de 24 participantes (50,0 %) sometidos a toracotomía abierta ($\chi^2 = 4,0$, $p = 0,05$).

Predictores de las trayectorias del dolor

En la Tabla 4 se presentan los análisis univariantes de los predictores de la trayectoria del dolor. La edad tuvo un efecto significativo (ANOVA unidireccional: $F(2,82) = 5,84$, $p < 0,01$).

TABLA III.
SÍNTOMAS DE DOLOR NEUROPÁTICO AL INICIO, 6 Y 12 MESES DESPUÉS DE LA CIRUGÍA EN RELACIÓN CON LA TRAYECTORIA DE RECUPERACIÓN

<i>Síntomas de dolor neuropático al inicio, 6 y 12 meses después de la cirugía en relación con la trayectoria de recuperación.</i>							
<i>Síntomas de dolor neuropático emergente o aumentado tras la cirugía n (%)</i>							
6 meses							
Aumentado	36	11 (30,6)	22	15 (68,2)	7	6 (85,7)	<0,01 ^a
Sin cambios	36	25 (69,4)	22	7 (31,8)	7	1 (14,3)	
12 meses							
Aumentado	34	5 (14,7)	19	10 (52,6)	7	6 (85,7)	<0,01 ^a
Sin cambios	34	29 (85,3)	19	9 (47,4)	7	1 (14,3)	
Síntomas de dolor neuropático tras 12 meses n (%)							
Quemazón	40	2 (5,0)	27	7 (24,9)	8	2 (25,0)	0,24 ^a
Comprensión	40	2 (5,0)	26	6 (23,1)	8	3 (37,5)	0,08 ^a
Presión	40	3 (7,5)	26	10 (48,5)	8	5 (72,5)	<0,01 ^a
Descargas eléctricas	38	0 (0,0)	26	4 (15,4)	8	2 (25,0)	<0,01 ^a
Punzadas	38	0 (0,0)	26	9 (44,6)	8	7 (87,5)	<0,01 ^a
Dolor evocado por tacto ligero/roce	38	3 (7,9)	26	7 (76,9)	8	3 (38,5)	0,07 ^a
Dolor evocado por la presión	38	3 (7,9)	26	12 (54,1)	8	5 (62,5)	<0,01 ^a
Dolor evocado por el frío	38	2 (5,3)	26	7 (26,9)	8	2 (25,0)	0,01 ^a
Cosquilleo	38	6 (15,8)	26	6 (23,1)	8	5 (62,5)	0,03 ^a
Hormigueo	38	3 (7,9)	26	12 (54,1)	8	4 (50,0)	<0,01 ^a
Puntuación NPSI, <i>media (IQR)</i>							
Inicio	41	0 (0; 0)	26	0 (0; 0,3)	10	0 (0; 0)	0,09 ^b
6 meses	38	0 (0; 0,5)	25	1,2 (0,5; 4,3)	8	6,3 (3,5; 8,5)	<0,01 ^b
12 meses	35	0 (0; 0,5)	21	0,7 (0; 2,0)	7	2,0 (1,0; 4,3)	<0,01 ^b
Puntuación Δ NPSI, <i>media (IQR)</i>							
0-6 meses	36	0 (0; 0,8)	22	1,1 (0; 4,0)	7	5,5 (1,5; 9,0)	<0,01 ^b
6-12 meses	33	0 (-0,2; 0)	20	-0,25 (-2,8; 0,17)	6	-5,1 (-6,0; -0,5)	0,07 ^b
0-12 meses	34	0 (0; 0)	19	0,3 (0; 2,3)	7	1,5 (1,0; 4,3)	0,01 ^b

Nota: El dolor neuropático emergente o aumentado se define como cualquier aumento del NPSI en comparación con el valor inicial. El número de participantes con datos NPSI completos disponibles para el análisis se indica con «n*». Los resultados de los análisis univariantes con valores p.

Abreviaturas: NPSI, Inventario de síntomas de dolor neuropático; NRS, escala de valoración numérica; Δ NPSI, cambio en NPSI.

^aPrueba chi-cuadrado.

^bPrueba Kruskal-Wallis.

La prueba post-hoc de Tukey reveló que los participantes que seguían la trayectoria de recuperación prolongada eran más jóvenes que los del grupo de recuperación completa (diferencia media de -7,1 años, IC de 95 % [-12,4; -1,8], $p < 0,01$), con una tendencia similar observada en la comparación con el grupo de recuperación prolongada (diferencia media: -7,6 años, IC del 95 % [-15,6; -0,2], $p = 0,06$). No se observaron diferencias al comparar el grupo de recuperación completa con el de recuperación incompleta (diferencia media de 0,5 años, IC del 95 % [-0,2; 15,6], $p = 0,99$).

El dolor postoperatorio agudo máximo también se asoció significativamente con una trayectoria menos favorable de recuperación del dolor a los 12 meses ($\chi^2 = 12,47$, $p < 0,01$) (Tabla IV). Más de la mitad del grupo de recuperación incompleta (54,6 %) recibió un catéter epidural, pero no hubo diferencias significativas en la anestesia regional ($p = 0,73$) y el abordaje quirúrgico ($p = 0,74$) entre y dentro de los grupos (Tabla S3 en material suplementario).

La puntuación preoperatoria de HADS mostró un efecto general significativo en la trayectoria de recuperación (ANOVA unidireccional: $F(2,77) = 3,29$, $p = 0,04$). La prueba post-hoc de Tukey no reveló diferencias significativas al comparar el grupo de recuperación prolongada con el grupo de recuperación completa (diferencia media 2,0, IC del 95 % [-0,36; 4,4], $p = 0,11$), y al comparar el grupo de recuperación incompleta con los grupos de recuperación prolongada (diferencia media 0,8, IC del 95 % [-2,6; 4,3], $p = 0,83$) y completa (diferencia media 2,9, IC del 95 % [-0,4; 6,1], $p = 0,10$).

Las subpuntuaciones de ansiedad y depresión de HADS no mostraron un efecto significativo en la trayectoria de recuperación del dolor (ANOVA unidireccional: $F(2,77) = 2,24$, $p < 0,11$ y $F(2,77) = 2,20$, $p < 0,12$, respectivamente). Al comparar el grupo de recuperación prolongada con el grupo de recuperación completa, no se observaron diferencias en las puntuaciones parciales de ansiedad (diferencia media: 1,1; IC del 95 %: [-0,5; 2,7], $p = 0,21$) y depresión (diferencia media: 0,8; IC del 95 %: [-0,5; 2,0], $p = 0,29$). Del mismo modo, al comparar las puntuaciones parciales de ansiedad en el grupo de recuperación incompleta con los grupos de recuperación prolongada (diferencia media: 0,4; IC del 95 %: -1,9; 2,7; $p = 0,89$) y completa (diferencia media: 1,6; IC del 95 %: -1,9; 3,8; $p = 0,21$), no se observaron diferencias. Lo mismo ocurrió con las subpuntuaciones de depresión; recuperación incompleta frente a completa (diferencia media 1,3, IC del 95 % [-0,4; 3,0], $p = 0,17$), y recuperación incompleta frente a prolongada (diferencia media 0,5, IC del 95 % [-1,3; 2,3], $p = 0,76$).

OBJETO DE DISCUSIÓN

Mediante evaluaciones quincenales del dolor durante 12 meses tras la cirugía de cáncer de pulmón, este estudio identificó tres trayectorias de recuperación postoperatoria distintas y clínicamente relevantes. Un mayor dolor agudo durante las primeras 24 horas tras la cirugía se asoció con PPSP y una trayectoria de

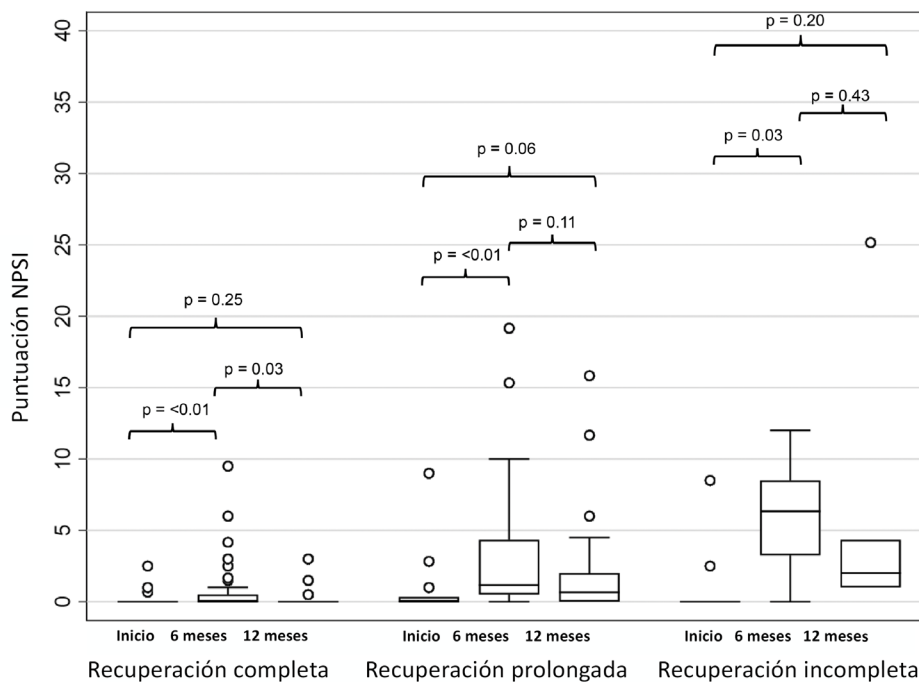


Fig. 4. Puntuaciones del inventario de síntomas de dolor neuropático (NPSI) antes de la cirugía (punto de partida) y después de seis y 12 meses en relación con la trayectoria de recuperación. Las cajas muestran los cuartiles superior e inferior con la mediana indicada (línea). Los bigotes indican el máximo y el mínimo. Los puntos indican valores atípicos individuales. Valores p de los análisis de los cambios intragrupo en las puntuaciones NPSI entre las evaluaciones.

TABLA IV.
RESULTADOS DEL ANÁLISIS UNIVARIANTE DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
Y LOS GRUPOS DE TRAYECTORIA DE RECUPERACIÓN A LOS 12 MESES

	Recuperación completa n = 43, 50,1%		Recuperación prolongada n = 31, 36,7%		Recuperación incompleta n = 11, 13,2%		
N = 85	n*		n*		n*		p-valor
Demografía							
Edad (años), <i>media (DE)</i>	43	70,6 (8,9)	31	63,5 (10,6)	11	71,2 (7,8)	<0,01 ^a
Sexo (mujer) n (%)	43	23 (50,5)	31	21 (67,7)	11	5 (45,5)	0,32 ^b
Índice de masa corporal (kg/m ²), <i>media (DE)</i>	43	25,9 (4,9)	31	25,1 (4,2)	11	28,9 (6,3)	0,07 ^a
Cirugía							
Método quirúrgico n (%)							
VATS	43	29 (67,4)	31	18 (58,0)	11	7 (63,6)	0,71 ^b
Abierto	43	14 (67,3)	31	27 (65,8)	11	4 (57,1)	
Procedimiento quirúrgico n (%)							
Lobectomía por VATS	43	14 (32,6)	31	8 (25,8)	11	2 (18,2)	0,74 ^b
Lobectomía abierta	43	9 (20,1)	31	10 (32,3)	11	3 (25,9)	
Resección en cuña por VATS	43	14 (32,6)	31	8 (25,8)	11	4 (36,4)	
Resección en cuña abierta	43	1 (2,3)	31	2 (6,5)	11	0 (0,0)	
Neumonectomía	43	3 (7,0)	31	0 (0,0)	11	0 (0,0)	
Otras resecciones abiertas	43	1 (2,3)	31	1 (3,2)	11	1 (9,1)	
Otras resecciones por VATS	43	1 (2,3)	31	2 (6,5)	11	1 (9,1)	
Anestesia regional postoperatoria n (%)							
Bloqueo intercostal peroperatorio	43	20 (46,5)	31	15 (48,4)	11	5 (45,5)	0,73 ^b
Catéter epidural	43	14 (32,6)	31	10 (32,3)	11	6 (54,5)	
Bloqueo intercostal + catéter epidural	43	3 (7,0)	31	2 (6,5)	11	0 (0,0)	
Sin anestesia regional	43	6 (14,0)	31	4 (12,9)	11	0 (0,0)	
Dolor agudo máximo POD 0 (NRS), <i>media (IQR)</i>	36	2 (0; 5)	25	5 (2; 7)	10	7 (4; 8)	<0,01 ^c
Duración estancia hospitalaria (días), <i>media (IQR)</i>	43	4 (2; 9)	31	5 (3; 8)	11	5 (4; 7)	0,89 ^c
Histología							
Cáncer de pulmón primario n (%)	43	32 (74,4)	31	22 (71,0)	11	8 (72,7)	0,95 ^b
Histología benigna n (%)	43	11 (25,6)	31	9 (29,0)	11	3 (27,3)	
Escala de ansiedad y depresión hospitalaria preoperatoria							
Puntuación ansiedad, <i>media (DE)</i>	41	4,2 (2,9)	28	6,3 (2,6)	11	6,7 (2,6)	0,11 ^a
Puntuación depresión, <i>media (DE)</i>	41	4,7 (2,2)	28	5,5 (1,9)	11	6,0 (2,4)	0,12 ^a
Puntuación HADS combinada, <i>media (DE)</i>	40	9,9 (4,2)	27	11,9 (3,6)	11	12,7 (4,4)	0,04 ^a

Nota: Porcentajes calculados de los datos disponibles (n*).

Abreviaturas: HADS, Escala de depresión y ansiedad hospitalaria; NRS, escala de valoración numérica; POD, día postoperatorio; VATS, cirugía toracoscópica asistida por vídeo.

^aANOVA unidireccional.

^bPrueba chi-cuadrado.

^cPrueba Kruskal-Wallis.

recuperación menos favorable. En el grupo de trayectoria de recuperación incompleta se observaron más síntomas de dolor neuropático, pero solo un aumento mínimo en la puntuación del inventario de síntomas de dolor neuropático.

Modelización de la trayectoria de recuperación

La mayoría de las evaluaciones del PPSP se basan en observaciones en un único punto temporal y no proporcionan información sobre la intensidad media del dolor y las fluctuaciones a lo largo del tiempo (4,8,32,33.). Según la definición actual de la IASP, cualquier dolor nuevo o intensificado que se produzca en relación con el lugar de la operación y que persista durante más de dos o tres meses debe considerarse PPSP (2). Al considerar la prevalencia de PPSP en relación con las trayectorias de recuperación pre sentadas en nuestro estudio, los hallazgos corresponden a informes anteriores, ya que la prevalencia de cualquier dolor (NRS ≥ 1) en este punto temporal fue de aproximadamente el 50 %, y del 12 % cuando se utilizó NRS ≥ 3 como punto de corte. Sin embargo, esta definición estática no tiene en cuenta las fluctuaciones temporales dinámicas de la intensidad del dolor y no ofrece información sobre las trayectorias de recuperación.

Varios estudios recientes sobre trayectorias del dolor postoperatorio agudo también han investigado la transición del dolor agudo al crónico (6,18,22,23,25,34-36). Estos estudios calculan principalmente trayectorias basadas en observaciones frecuentes durante la hospitalización, mientras que la frecuencia de observación se reduce considerablemente tras el alta. Hasta donde sabemos, el estudio a largo plazo más detallado que emplea el método de GBTM en cirugía torácica se basó en cuatro evaluaciones tras el alta, sin distinguir entre condiciones de dolor preexistentes y PPSP (35). Otros estudios también han informado de trayectorias de recuperación a largo plazo en pacientes sometidos a toracotomía, en los que se clasificó a los pacientes en relación con el estado de recuperación en función de la puntuación NRS final (15,23). La recuperación a NRS < 1 en los grupos designados sin dolor se produjo por primera vez después de 12-24 semanas, y NRS = 0 se alcanzó por primera vez, por razones obvias, al final del seguimiento. El modelo de trayectoria presentado en nuestro estudio transmite posiblemente una imagen más precisa y relevante desde el punto de vista clínico.

Nuestra hipótesis subyacente era que podía identificarse un intervalo de tiempo específico durante la recuperación en el que las trayectorias empezaban a divergir hacia la recuperación completa o el PPSP. Las trayectorias identificadas no revelaron un intervalo de tiempo específico para la diferenciación de las vías de recuperación, pero sí demostraron que la intensidad del dolor difería significativamente entre los grupos de trayectorias durante el periodo de seguimiento de 12 meses. El modelo de trayectoria presentado es compatible con la definición actual de PPSP, ya que la recuperación completa se alcanzó en los 3 primeros meses en el grupo de recuperación completa (2). El grupo de trayectoria de recuperación prolongada sí obtuvo una remisión casi completa, con una media

de NRS < 1 después de aproximadamente nueve a 12 meses, lo que indica la posibilidad de recuperación del PPSP. El modelo indicaba sólo una recuperación modesta en el mejor de los casos en caso de dolor más intenso durante las primeras semanas tras la cirugía, como se observó en el grupo de recuperación incompleta. Esto se corresponde con los hallazgos de un estudio de trayectoria similar (18), lo que implica que una atención particular al alivio y control del dolor temprano, incluidas las primeras semanas después del alta, podría ser un objetivo potencial para la prevención del PPSP, ya que la literatura actual indica que el dolor agudo es un factor de riesgo sustancial para el PPSP (4,23,32,34,37,38).

Dolor neuropático

Los síntomas de dolor neuropático crónico tras la cirugía torácica son frecuentes, con una incidencia notificada del 20 % al 30 % después de 6 a 12 meses (39-42). La extensión del daño del nervio intercostal puede ser un componente clave en el dolor neuropático postoperatorio, ya que se ha informado de menos dolor neuropático crónico después de la VATS mínimamente invasiva en comparación con la toracotomía abierta (40,42), mientras que otros no encontraron ninguna asociación con el enfoque quirúrgico (43,44). Nuestros resultados indican que el dolor neuropático emergente en relación con la zona de la operación se asoció con la toracotomía abierta y una trayectoria de recuperación menos favorable.

La intensidad del dolor neuropático, evaluada mediante NPSI, aumentó desde el inicio hasta los 6 meses en todos los grupos de trayectoria. Sin embargo, todos los grupos de trayectoria volvieron a los niveles basales de NPSI preoperatorios después de 12 meses. Se ha sugerido que los traumatismos quirúrgicos y las lesiones nerviosas no se asocian necesariamente a un aumento a largo plazo del dolor neuropático con un retorno a los niveles preoperatorios durante la recuperación (16,45). Nuestro estudio respalda estos hallazgos, aunque los resultados deben interpretarse con cautela debido al pequeño tamaño de las muestras y a la falta de datos.

Predictores de la trayectoria del dolor

El análisis exploratorio identificó la intensidad del dolor agudo como un factor predictivo de una trayectoria de recuperación menos favorable, como se había informado anteriormente en estudios de trayectoria similares (4,18,23).

La menor edad se asoció con una trayectoria de recuperación prolongada. Sin embargo, no se encontraron asociaciones significativas al comparar los grupos de recuperación completa e incompleta, lo que podría deberse al tamaño limitado de la muestra en este último. En cirugía torácica, las pruebas actuales sugieren una asociación pequeña pero significativa entre el PPSP y una edad más temprana (21). En nuestro estudio no se observaron efectos de la HADS en relación con la trayectoria de recuperación, como se había informado anteriormente en un estudio comparable (18).

Las pruebas actuales sobre la importancia de los factores psicológicos como predictores del riesgo de PPSP en cirugía torácica son contradictorias [21], pero las pruebas recopiladas en varios campos quirúrgicos indican una asociación entre los factores psicológicos preoperatorios y el riesgo de PPSP [46].

Limitaciones

El empleo del GBTM basado en datos conlleva intrínsecamente un riesgo de clasificación irrelevante y de clasificación errónea, especialmente cuando se considera una perspectiva clínica compleja. Sin embargo, el modelo de trayectoria identificado mostró trayectorias de recuperación clínicamente relevantes, basadas en numerosas observaciones dentro de cada grupo de trayectoria. Aunque las probabilidades de pertenencia a un grupo eran generalmente altas, la clasificación mediante GBTM es vulnerable a observaciones limitadas dentro de grupos más pequeños. El grupo de recuperación incompleta era relativamente pequeño, con dos participantes que mostraban una probabilidad de pertenencia inferior a la probabilidad media de > 90 %, que también se observó en tres y dos pacientes de los grupos de recuperación prolongada y completa, respectivamente.

Nuestros datos no contenían información sobre el uso de analgésicos, lo que constituye un posible factor de confusión, aunque los analgésicos estándar sólo tendrán un efecto mínimo en los pacientes con dolor neuropático. Sin embargo, los resultados de estudios anteriores muestran que los pacientes con trayectorias de dolor más elevadas utilizan más analgésicos [25,35], lo que implica que un menor dolor no puede atribuirse al uso de analgésicos, sino más bien al contrario.

Nuestro estudio presenta un modelo detallado de trayectoria de recuperación que describe la brecha entre las primeras semanas postoperatorias y la transición a la PPSP o a la remisión completa. Sin embargo, solo contiene información limitada sobre el dolor postoperatorio agudo inicial durante el ingreso. Informes anteriores indican que una trayectoria de dolor agudo inicial parece asociarse con el dolor postoperatorio después del alta, lo que implica que una imagen detallada de las trayectorias del dolor agudo y a corto plazo también es interesante en relación con el PPSP [4,23,34].

Dado que se excluyeron todos los pacientes con dolor preoperatorio, no se investigó el impacto del dolor crónico preexistente, que sería de interés, ya que los estudios existentes han informado de un mayor riesgo de PPSP en pacientes con cáncer de pulmón con dolor preoperatorio [4,18,35,47,48]. El dolor crónico es común en cualquier población de pacientes, y la exclusión de los pacientes con dolor preexistente limita la aplicabilidad clínica de nuestros resultados. No obstante, este estudio presenta una imagen detallada de las trayectorias de recuperación del dolor en pacientes con cáncer de pulmón quirúrgico sin dolor preexistente, con una descripción exclusiva del dolor relacionado con la cirugía.

Nuestros resultados se basan en un seguimiento exhaustivo, pero el tamaño de la muestra sigue siendo relativamente pequeño, y el análisis de los predictores del PPSP debe interpretarse en consecuencia.

CONCLUSIÓN

Las evaluaciones quincenales del dolor durante 12 meses proporcionaron una opción única para seguir y describir las trayectorias de recuperación postoperatoria a los 12 meses. Cada trayectoria representaba una vía de recuperación específica desde el dolor postoperatorio temprano hasta la recuperación completa, la recuperación prolongada o la recuperación incompleta. Los análisis exploratorios de los factores de riesgo mostraron una asociación significativa con el dolor postoperatorio agudo y la recuperación prolongada o incompleta. Los pacientes que siguieron la trayectoria de recuperación incompleta manifestaron significativamente más síntomas de dolor neuropático, mientras que sólo se observó un pequeño aumento de la intensidad del dolor neuropático. La elaboración de perfiles de riesgo de dolor preoperatorio y la investigación de la transición del dolor posquirúrgico agudo al crónico son fundamentales para seguir investigando las intervenciones destinadas a prevenir y aliviar el PPSP.

APORTACIONES DE LOS AUTORES

AVD contribuyó a la adquisición, validación, análisis e interpretación de los datos, así como a la redacción, revisión y presentación de la versión publicada de este artículo. BD y JH aportaron su experiencia en la adquisición electrónica de datos y proporcionaron la plataforma y el diseño de la base de datos. Además, JH contribuyó a la recopilación de datos. CS incluyó a los pacientes, realizó evaluaciones preoperatorias y contribuyó a la recopilación e interpretación de datos. KD y JB contribuyeron al análisis y la interpretación de los datos, junto con aportaciones críticas a la redacción del artículo. JJA, LAN y KKP contribuyeron a la concepción y el diseño del estudio, el análisis y la interpretación de los datos, y realizaron aportaciones críticas a la redacción del artículo. Todos los autores contribuyeron a la revisión crítica y a la aprobación final del artículo publicado.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al personal de enfermería de investigación y a los secretarios del Departamento de cirugía cardiotorácica del Hospital universitario de Aalborg su ayuda en la inclusión en el estudio, la recogida de datos y la validación de los mismos.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no tienen ningún conflicto de intereses presente o potencial que declarar en relación con el presente estudio

ORCID

A. V. Danielsen  <https://orcid.org/0000-0002-3025-7873>

BIBLIOGRAFÍA

1. Kehlet, H., Jensen, T. S., & Woolf, C. J. (2006). Persistent postsurgical pain: Risk factors and prevention. *Lancet (London, England)*, 367(9522), 1618-1625. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68700-X
2. Schug, S. A., Lavand'homme, P., Barke, A., Korwisi, B., Rief, W., & Treede, R.-D. (2019). The IASP classification of chronic pain for ICD-11: Chronic postsurgical or post-traumatic pain. *Pain*, 160(1), 45-52. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001413
3. Wang, L., Yang, M., & Meng, W. (2023). Prevalence and Characteristics of Persistent Postoperative Pain After Thoracic Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Anesthesia & Analgesia*, 137(1), 48-57. DOI: 10.1213/ane.0000000000006452
4. Bayman, E. O., Parekh, K. R., Keech, J., Selte, A., & Brennan, T. J. (2017). A prospective study of chronic pain after thoracic surgery. *Anesthesiology*, 126(5), 938-951. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001576
5. Bayman, E. O., & Brennan, T. J. (2014). Incidence and severity of chronic pain at 3 and 6 months after thoracotomy: Meta-analysis. *The Journal of Pain: Official Journal of the American Pain Society*, 15(9), 887-897. DOI: 10.1016/j.jpain.2014.06.005
6. Bendixen, M., Jorgensen, O. D., Kronborg, C., Andersen, C., & Licht, P. B. (2016). Postoperative pain and quality of life after lobectomy via video-assisted thoracoscopic surgery or anterolateral thoracotomy for early stage lung cancer: A randomised controlled trial. *The Lancet. Oncology*, 17(6), 836-844. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)00173-X
7. Wildgaard, K., Ravn, J., & Kehlet, H. (2009). Chronic post-thoracotomy pain: A critical review of pathogenic mechanisms and strategies for prevention. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery*, 36(1), 170-180. DOI: 10.1016/j.ejcts.2009.02.005
8. Wildgaard, K., Ringsted, T. K., Hansen, H. J., Petersen, R. H., & Kehlet, H. (2016). Persistent postsurgical pain after video-assisted thoracic surgery - an observational study. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 60(5), 650-658. DOI: 10.1111/aas.12681
9. Bean, D. J., Horne, J., Lee, A. C., & Johnson, M. H. (2021). Pre-sleep cognitive arousal exacerbates sleep disturbance in chronic pain: An exploratory daily diary and actigraphy study. *Scandinavian Journal of Pain*, 21(4), 724-731. DOI: 10.1515/sjpai-n-2020-0185
10. Galve Villa, M., S Palsson, T., Cid Royo, A., R Bjarkam, C., & Boudreau, S. A. (2020). Digital pain mapping and tracking in patients with chronic pain: Longitudinal study. *Journal of Medical Internet Research*, 22(10), e21475. DOI: 10.2196/21475
11. Batchelor, T. J. P., Rasburn, N. J., Abdelnour-Berchtold, E., Brunelli, A., Cerfolio, R. J., Gonzalez, M., Ljungqvist, O., Petersen, R. H., Popescu, W. M., Slinger, P. D., & Naidu, B. (2019). Guidelines for enhanced recovery after lung surgery: Recommendations of the enhanced recovery after surgery (ERAS®) society and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery*, 55(1), 91-115. DOI: 10.1093/ejcts/ezy301
12. Amaya, F. (2018). A good beginning makes a good ending: Association between acute pain trajectory and chronic postsurgical pain. *Journal of Anesthesia*, 32(6), 789-791. DOI: 10.1007/s00540-018-2570-0
13. Gupta, R., Van de Ven, T., & Pyati, S. (2020). Post-thoracotomy pain: Current strategies for prevention and treatment. *Drugs*, 80(16), 1677-1684. DOI: 10.1007/s40265-020-01390-0
14. Humble, S. R., Dalton, A. J., & Li, L. (2015). A systematic review of therapeutic interventions to reduce acute and chronic post-surgical pain after amputation, thoracotomy or mastectomy. *European Journal of Pain (London, England)*, 19(4), 451-465. DOI: 10.1002/ejp.567
15. Bayman, E. O., Parekh, K. R., Keech, J., Larson, N., Vander Weg, M., & Brennan, T. J. (2019). Preoperative patient expectations of postoperative pain are associated with moderate to severe acute pain after VATS. *Pain Medicine (Malden, Mass.)*, 20(3), 543-554. DOI: 10.1093/pm/pny096
16. Gandhi, W., Pomares, F. B., Naso, L., Asenjo, J.-F., & Schweinhardt, P. (2020). Neuropathic pain after thoracotomy: Tracking signs and symptoms before and at monthly intervals following surgery. *European Journal of Pain (London, England)*, 24(7), 1269-1289. DOI: 10.1002/ejp.1569
17. Grosen, K., Vase, L., Pilegaard, H. K., Pfeiffer-Jensen, M., & Drewes, M. (2014). Conditioned pain modulation and situational pain catastrophizing as preoperative predictors of pain following chest wall surgery: A prospective observational cohort study. *PLoS One*, 9(2), e90185. DOI: 10.1371/journal.pone.0090185
18. Liu, C. W., Page, M. G., Weinrib, A., Wong, D., Huang, A., McRae, K., Fiorellino, J., Tamir, D., Kahn, M., Katznelson, R., Ladha, K., Abdallah, F., Cypel, M., Yasufuku, K., Chan, V., Parry, M., Khan, J., Katz, J., & Clarke, H. (2021). Predictors of one year chronic post-surgical pain trajectories following thoracic surgery. *Journal of Anesthesia*, 35(4), 505-514. DOI: 10.1007/s00540-021-02943-7
19. Wang, H.-T., Liu, W., Luo, A.-L., Ma, C., & Huang, Y.-G. (2012). Prevalence and risk factors of chronic post-thoracotomy pain in Chinese patients from Peking union medical college hospital. *Chinese Medical Journal*, 125(17), 3033-3038.
20. Yarnitsky, D., Crispel, Y., Eisenberg, E., Granovsky, Y., Ben-Nun, A., Sprecher, E., Best, L.-A., & Granot, M. (2008). Prediction of chronic post-operative pain: Pre-operative DNIC testing identifies patients at risk. *Pain*, 138(1), 22-28. DOI: 10.1016/j.pain.2007.10.033
21. Lim, J., Chen, D., McNicol, E., Sharma, L., Varaday, G., Sharma, A., Wilson, E., Wright-Yatsko, T., Yeager, L., Gilron, I., Finnerup, N. B., & Haroutounian, S. (2021). Risk factors for persistent pain after breast and thoracic surgeries: A systematic literature review and meta-analysis. *Pain*, 163, 3-20. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000002301
22. Ellyson, A. M., Gordon, G., Zhou, C., & Rabbitts, J. A. (2022). Trajectories, risk factors and impact of persistent pain after major musculoskeletal surgery in adolescents: A replication study. *The Journal of Pain*, 23(6), 995-1005. DOI: 10.1016/j.jpain.2021.12.009
23. Gottschalk, A., & Ochroch, E. A. (2008). Clinical and demographic characteristics of patients with chronic pain after major thoracotomy. *The Clinical Journal of Pain*, 24(8), 708-716. DOI: 10.1097/AJP.0b013e318174badd
24. Hovik, L. H., Winther, S. B., Foss, O. A., & Gjeilo, K. H. (2016). Preoperative pain catastrophizing and postoperative pain after total knee arthroplasty: A prospective cohort study with one year follow-up. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 17, 214. DOI: 10.1186/s12891-016-1073-0
25. Müller, M., Bütikofer, L., Andersen, O. K., Heini, P., Arendt-Nielsen, L., Jüni, P., & Curatolo, M. (2021). Cold pain hyper-

- sensitivity predicts trajectories of pain and disability after low back surgery: A prospective cohort study. *Pain*, 162(1), 184-194. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000002006
26. Danielsen, A. V., Andreasen, J. J., Dinesen, B., Hansen, J., Kjær-Staal Petersen, K., Simonsen, C., & Arendt-Nielsen, L. (2023). Chronic post-thoracotomy pain after lung cancer surgery: A prospective study of preoperative risk factors. *Scandinavian Journal of Pain*, 23(3), 501-510. DOI: 10.1515/sjpain-2023-0016
 27. Annunziata, M. A., Muzzatti, B., Bidoli, E., Flaiban, C., Bomben, F., Piccinin, M., Gipponi, K. M., Mariutti, G., Busato, S., & Mella, S. (2020). Hospital anxiety and depression scale (HADS) accuracy in cancer patients. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 28(8), 3921-3926. DOI: 10.1007/s00520-019-05244-8
 28. Bouhassira, D., Attal, N., Fermanian, J., Alchaar, H., Gautron, M., Masquelier, E., Rostaing, S., Lanteri-Minet, M., Collin, E., Grisart, J., & Boureau, F. (2004). Development and validation of the neuropathic pain symptom inventory. *Pain*, 108(3), 248-257. DOI: 10.1016/j.pain.2003.12.024
 29. Nagin, D. S., Jones, B. L., Passos, V. L., & Tremblay, R. E. (2016). Group-based multi-trajectory modeling. *Statistical Methods in Medical Research*, 27(7), 2015-2023. DOI: 10.1177/0962280216673085
 30. Jones, B. L., & Nagin, D. S. (2013). A note on a Stata plugin for estimating group-based trajectory models. *Sociological Methods & Research*, 42, 608-613. DOI: 10.1177/0049124113503141
 31. Nagin, D., & Odgers, C. (2010). Group-based trajectory modeling in clinical research. *Annual Review of Clinical Psychology*, 6, 109-138. DOI: 10.1146/annurev.clinpsy.121208.131413
 32. Katz, J., Jackson, M., Kavanagh, B. P., & Sandler, A. N. (1996). Acute pain after thoracic surgery predicts long-term post-thoracotomy pain. *The Clinical Journal of Pain*, 12(1), 50-55.
 33. Rizk, N. P., Ghanie, A., Hsu, M., Bains, M. S., Downey, R. J., Sarkaria, S., Finley, D. J., Adusumilli, P. S., Huang, J., Sima, C. S., Burkharter, J. E., Park, B. J., & Rusch, V. W. (2014). A prospective trial comparing pain and quality of life measures after anatomic lung resection using thoracoscopy or thoracotomy. *The Annals of Thoracic Surgery*, 98(4), 1160-1166. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2014.05.028
 34. Awadalla, S. S., Winslow, V., Avidan, M. S., Haroutounian, S., & Kannampallil, T. G. (2022). Effect of acute postsurgical pain trajectories on 30-day and 1-year pain. *PLoS One*, 17(6), e0269455. DOI: 10.1371/journal.pone.0269455
 35. Gjeilo, K. H., Oksholm, T., Follestad, T., Wahba, A., & Rusteen, T. (2020). Trajectories of pain in patients undergoing lung cancer surgery: A longitudinal prospective study. *Journal of Pain and Symptom Management*, 59(4), 818-828.e1. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2019.11.004
 36. Saito, T., Hamakawa, A., Takahashi, H., Muto, Y., Mouri, M., Nakashima, M., Maru, N., Utsumi, T., Matsui, H., Taniguchi, Y., Hino, H., Hayashi, E., & Murakawa, T. (2023). Symptom severity trajectories and distresses in patients undergoing video-assisted thoracoscopic lung resection from surgery to the first post-discharge clinic visit. *PLoS One*, 18(2), e0281998. DOI: 10.1371/journal.pone.0281998
 37. Niraj, G., Kelkar, A., Kaushik, V., Tang, Y., Fleet, D., Tait, F., Mcmillan, T., & Rathinam, S. (2017). Audit of postoperative pain management after open thoracotomy and the incidence of chronic postthoracotomy pain in more than 500 patients at a tertiary center. *Journal of Clinical Anesthesia*, 36, 174-177. DOI: 10.1016/j.jclinane.2016.10.011
 38. Pluijms, W. A., Steegers, M. A. H., Verhagen, A. F. T. M., Scheffer, G. J., & Wilder-Smith, O. H. G. (2006). Chronic post-thoracotomy pain: A retrospective study. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 50(7), 804-808. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2006.01065.x
 39. Dualé, C., Ouchchane, L., Schoeffler, P., & Dubray, C. (2014). Neuropathic aspects of persistent postsurgical pain: A French multicenter survey with a 6-month prospective follow-up. *The Journal of Pain*, 15(1), 24.e1-24.e20. DOI: 10.1016/j.jpain.2013.08.014
 40. Homma, T., Doki, Y., Yamamoto, Y., Ojima, T., Shimada, Y., Kitamura, N., & Yoshimura, N. (2018). Risk factors of neuropathic pain after thoracic surgery. *Journal of Thoracic Disease*, 10(5), 2898-2907. DOI: 10.21037/jtd.2018.05.25
 41. Maguire, M. F., Ravenscroft, A., Beggs, D., & Duffy, J. P. (2006). A questionnaire study investigating the prevalence of the neuropathic component of chronic pain after thoracic surgery. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery*, 29(5), 800-805. DOI: 10.1016/j.ejcts.2006.02.002
 42. Shanthanna, H., Aboutouk, D., Poon, E., Cheng, J., Finley, C., Paul, J., & Thabane, L. (2016). A retrospective study of open thoracotomies versus thoracoscopic surgeries for persistent post-thoracotomy pain. *Journal of Clinical Anesthesia*, 35, 215-220. DOI: 10.1016/j.jclinane.2016.07.029
 43. Maguire, M. F., Latter, J. A., Mahajan, R., Beggs, F. D., & Duffy, J. P. (2006). A study exploring the role of intercostal nerve damage in chronic pain after thoracic surgery. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery*, 29(6), 873-879. DOI: 10.1016/j.ejcts.2006.03.031
 44. Searle, R. D., Simpson, M. P., Simpson, K. H., Milton, R., & Bennett, M. I. (2009). Can chronic neuropathic pain following thoracic surgery be predicted during the postoperative period? *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, 9(6), 999-1002. DOI: 10.1510/icvts.2009.216887
 45. Takenaka, S., Saeki, A., Sukenaga, N., Ueki, R., Kariya, N., Tatara, T., & Hirose, M. (2020). Acute and chronic neuropathic pain profiles after video-assisted thoracic surgery: A prospective study. *Medicine*, 99(13), e19629. DOI: 10.1097/MD.00000000000019629
 46. Giusti, E. M., Lacerenza, M., Manzoni, G., & Castelnovo, G. (2020). Psychological and psychosocial predictors of chronic post-surgical pain: a systematic review and meta-analysis. *Pain*, 162(1), 10-30. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001999
 47. Hetmann, F., Kongsgaard, U. E., Sandvik, L., & Schou-Bredal, I. (2015). Prevalence and predictors of persistent post-surgical pain 12 months after thoracotomy. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 59(6), 740-748. DOI: 10.1111/aas.12532
 48. Kampe, S., Geismann, B., Weinreich, G., Stamatis, G., Ebmeyer, U., & Gerbershagen, H. J. (2016). The influence of type of anesthesia, perioperative pain and preoperative health status on chronic pain six months after thoracotomy—A prospective cohort study. *Pain Medicine*, 18(11), pnw230-pnw2213. DOI: 10.1093/pm/pnw230
 49. Rosenberger, D. C., & Pogatzki-Zahn, E. M. (2022). Chronic post-surgical pain – update on incidence, risk factors and preventive treatment options. *BJA Education*, 22(5), 190-196. DOI: 10.1016/j.bjae.2021.11.008

INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA

Encontrará más información complementaria online en la sección Información complementaria al final de este artículo.