



# RESED

## Revista de la Sociedad Española del Dolor

### JUNTA DIRECTIVA DE LA SED

**Presidente:**

Dr. J. A. Micó Segura

**Presidente Pasado:**

Dr. D. Contreras de la Fuente

**Secretario:**

Dr. V. Mayoral Rojals

**Tesorero:**

Dr. J. J. Pérez Cajaraville

**Vocales:**

Dr. M. A. Camarés Álvarez

Dra. M. A. Canós Verdecho

Dr. A. Carregal Rañó

Dr. R. Cobos Romana

Dr. C. Margarit Ferri

Dr. E. Ortega Ladrón de Cegama

Dra. C. Pérez Hernández

Dr. J. Vidal Fuentes

**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

© 2019 REVISTA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DEL DOLOR.

© 2019 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](http://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](mailto: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](mailto: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](http://www.gestoreditorial.resed.es)  
Acceda a la revista a través de [www.resed.es](http://www.resed.es)



# RESED

## Revista de la Sociedad Española del Dolor

Editor Jefe / Editor in Chief:

**Javier Vidal Fuentes**

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

Redactora Jefe / Editora Adjunta /  
Managing Editor:

**Concepción Pérez Hernández**

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

Editor Jefe pasado / Editor in Chief past:

**Luis Miguel Torres Morera**

*Servicio de Anestesia, Reanimación y Tratamiento del Dolor; Hospital Puerta del Mar, Cádiz*

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*

Farmacología:

**Carlos Goicoechea García**

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

Intervencionismo:

**David Abejón Gonzalez**

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

Comité Editorial:

#### Acupuntura

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

#### Básica

**F. Cerveró** (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 Puerta 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** (Instit. 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. Benítez** (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 26, N.º 6 NOVIEMBRE-DICIEMBRE 2019

### SUMARIO

<b>EDITORIAL</b>	317	Bloqueo del axis celiaco en dolor por cáncer: medicina de oportunidad <i>R. Plancarte Sánchez y B. C. Hernández -Porras</i>
<b>AVANCES EN DOLOR</b>	320	Bloqueos de los nervios geniculados de la rodilla: ¿lo estamos haciendo bien? <i>A. Ortega Romero</i>
	322	Las conexinas en el dolor crónico. ¿Una nueva diana farmacológica? <i>C. Goicoechea García</i>
<b>ORIGINALES</b>	324	Correlación entre el dolor y los índices radiológicos en pacientes mayores de 60 años con fractura de radio distal <i>H. Gutiérrez-Espinoza, F. Araya-Quintanilla y R. Gutiérrez-Monclus</i>
	331	Estudio de correlación entre oportunidad diagnóstica y severidad del dolor en pacientes con fibromialgia que ingresan a la Unidad de Dolor Crónico No Oncológico en Hospital Clínico San Borja Arriarán <i>A. Tabach Apraiz, M. Lorena Oyanadel, H. Gutiérrez Espinoza y D. Bueno Buker</i>
<b>ORIGINAL BREVE</b>	337	Valoración de la relación entre la restricción rotacional de columna cervical alta y columna torácica alta en alumnas con y sin dolor cervical de la Facultad de Ciencias de la Rehabilitación de la Universidad Nacional Andrés Bello-Campus Casona <i>R. Guamaní Vásquez y D. Gatica</i>
<b>REVISIÓN</b>	342	Revisión de los procedimientos intervencionistas neurólíticos en el dolor asociado al cáncer de páncreas. Propuesta de algoritmo <i>M. Herrero Trujillano, A. Mendiola de la Osa, J. Insausti Valdivia y J. Pérez-Cajaraville</i>
<b>ARTÍCULO ESPECIAL</b>	359	Factores clave que afectan a la biodisponibilidad de los opioides sobre la médula espinal en el manejo del dolor agudo <i>B. Mugabure Bujedo</i>
<b>NOTA CLÍNICA</b>	368	Baclofeno intratecal para tratamiento de dolor y espasticidad en síndrome de persona rígida: reporte de un caso <i>J. E. Pérez Meléndez y J. R. Hernández Santos</i>
<b>CARTAS AL DIRECTOR</b>	372	Ketamina intravenosa perioperatoria, ¿un viejo conocido que vuelve para quedarse? <i>B. Mugabure Bujedo</i>
	374	Consideraciones para el uso de la práctica basada en evidencia en el manejo de personas con dolor <i>I. Cuyul Vásquez</i>
	376	Parálisis del nervio abducens, asociada a punción dural y a compresión neurovascular <i>M. B. Perdomo Perdomo, S. Hernández González, V. Martín García, E. M. Carrillo González y E. Espinosa Domínguez</i>
<b>ÍNDICE DE AUTORES</b>	379	



# RESED

## Revista de la Sociedad Española del Dolor

VOLUME 26, N.º 6 NOVEMBER-DECEMBER 2019

### CONTENTS

---

<b>EDITORIAL</b>	317	Celiac axis block in cancer pain: medicine of opportunity <i>R. Plancarte Sánchez and B. C. Hernández -Porras</i>
<b>ADVANCES IN PAIN</b>	320	Genicular nerve blockade: are we doing well? <i>A. Ortega Romero</i>
	322	Conexins in chronic pain. A new target? <i>C. Goicoechea García</i>
<b>ORIGINALS</b>	324	Correlation between pain and radiological parameters in patients older than 60 years of age with distal radius fracture <i>H. Gutiérrez-Espinoza, F. Araya-Quintanilla and R. Gutiérrez-Monclus</i>
	331	Correlation study between diagnostic opportunity and pain severity in patients with fibromyalgia who enter the Non-oncological Chronic Pain Unit at the San Borja Arriarán Clinical Hospital <i>A. Tabach Apraiz, M. Lorena Oyanadel, H. Gutiérrez Espinoza and D. Bueno Buker</i>
<b>SHORT ORIGINAL</b>	337	Valuation of the relationship between the rotational restriction of high cervical column and high thoracic column in students with and without cervical pain of the Faculty of Sciences of the Rehabilitation of the National University Andrés Bello-Campus Casona <i>R. Guamaní Vásquez and D. Gatica</i>
<b>REVIEW</b>	342	Neurolytic procedures for pancreatic cancer pain: a systematic review and a proposal for an algorithm treatment <i>M. Herrero Trujillano, A. Mendiola de la Osa, J. Insausti Valdivia and J. Pérez-Cajaraville</i>
<b>SPECIAL ARTICLE</b>	359	Key factors governing spinal cord opioid bioavailability in the management of acute pain <i>B. Mugabure Bujedo</i>
<b>CLINICAL NOTE</b>	368	Intrathecal baclophene for the treatment of pain and spasticity in stiff man syndrome: a case report <i>J. E. Pérez Meléndez and J. R. Hernández Santos</i>
<b>LETTERS OF DIRECTOR</b>	372	Intravenous perioperative ketamine, an old known who returns to stay? <i>B. Mugabure Bujedo</i>
	374	Considerations for the use of evidence-based practice in the management of people with pain <i>I. Cuyul Vásquez</i>
	376	Abducens nerve palsy, associated with dural puncture and neurovascular compression <i>M. B. Perdomo Perdomo, S. Hernández González, V. Martín García, E. M. Carrillo González and E. Espinosa Domínguez</i>
<b>AUTHORS INDEX</b>	379	

---



***Bloqueo del axis celiaco en dolor por cáncer:  
medicina de oportunidad***  
*Celiac axis block in cancer pain: medicine of opportunity*

Ofrecer a un paciente con dolor por cáncer el mejor abordaje terapéutico y analgésico con el objetivo de mejorar su calidad de vida ha sido motivo de estudio en las últimas décadas. Esta enfermedad puede presentarse de manera frecuente en pacientes con cáncer, estimándose una prevalencia de dolor del 70 % en los pacientes con enfermedad avanzada. El algoritmo de la escalera analgésica de la Organización Mundial de la Salud constituyó un “parteaguas” en el tratamiento del dolor oncológico y la analgesia multimodal. El intervencionismo en dolor, de igual manera, ha desarrollado avances tecnológicos y técnicas que son en la actualidad más seguras. Dentro del dolor mediado por el simpático, se identifican puntualmente sitios donde se puede interrumpir funcionalmente el sistema nervioso simpático (SNS). Estos bloqueos o inhibiciones se ejecutan con finalidades diagnósticas, pronósticas o terapéuticas. El conocimiento de la anatomía es fundamental en cualquier tratamiento intervencionista o quirúrgico. La compleja, pero susceptible al abordaje, anatomía del SNS ha permitido desarrollar técnicas ablativas para tratamiento del dolor.

Existen múltiples estudios anatómicos que evidencian que los nervios espláncnicos participan en la inervación de las vísceras del hemiabdomen superior. El esófago es inervado por el plexo esofágico, este se conforma por los troncos vagales y los troncos simpáticos torácicos a través de los nervios espláncnicos mayores (abdominopélvicos) y los plexos periarteriales que rodean la arteria gástrica izquierda y frénica inferior izquierda. El plexo celiaco recibe inervación preganglionar de los nervios espláncnicos mayores en su porción superior, y en su parte más baja se segmenta en el ganglio aórtico renal que, a su vez, recibe inervación por los nervios espláncnicos menores. El plexo celiaco inerva hígado, vesícula biliar, estómago, páncreas, bazo, ambos riñones, intestino delgado y la porción ascendente y transversa del colon [1,2].

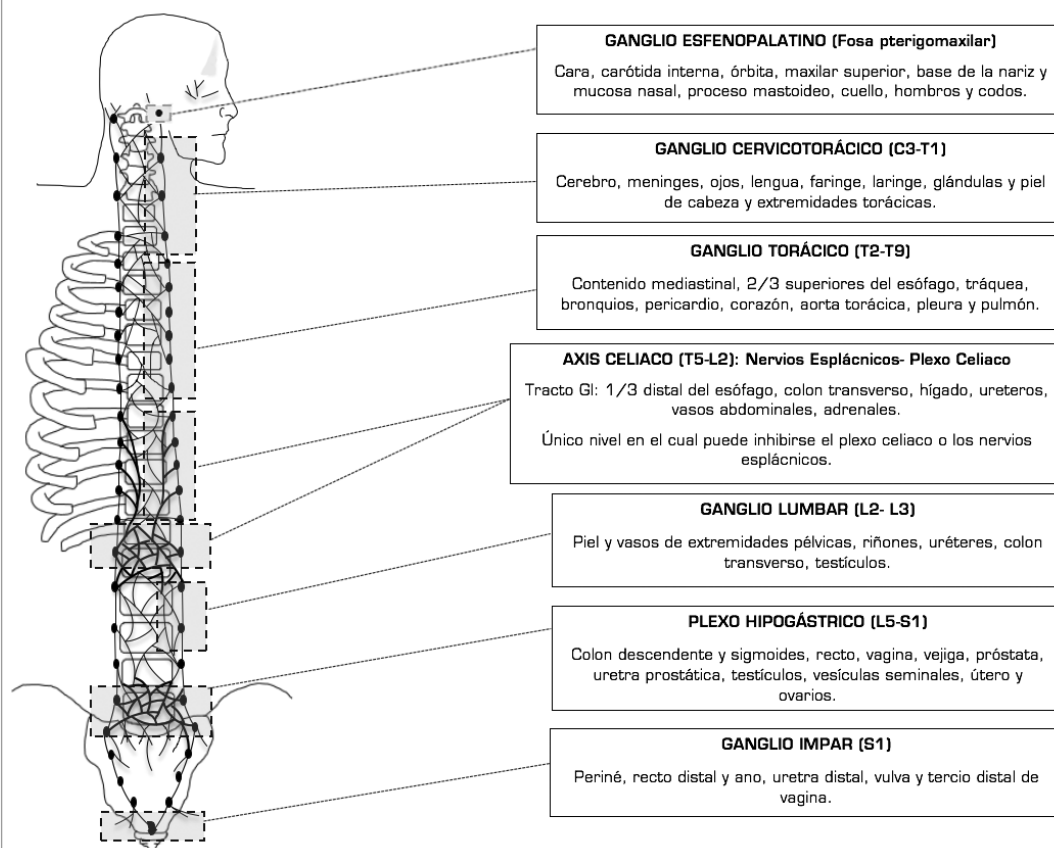
En el caso particular del eje celiaco, como se puede observar en la Figura 1, se identifica un único sitio susceptible a ser interrumpido en dos estructuras anatómicas para un mismo fin. Esta estructura, denominada axis celiaco, se encuentra integrada por los nervios espláncnicos (NE) y plexo celiaco.

Hemos postulado y publicado anteriormente nuestra preferencia por inhibir los NE sobre el plexo celiaco. La razón es que anatómicamente, la cúpula diafragmática puede representar una barrera que protege a los NE de invasión tumoral, a diferencia del plexo celiaco, el cual se encuentra expuesto a invasión por contigüidad y linfática. Este último se encuentra expuesto a alteraciones anatómicas como consecuencia de actividad tumoral, inflamación, cambios postradioterapia, fibrosis y/o adherencias postquirúrgicas. Por lo tanto, los NE ofrecen un blanco terapéutico con menos posibilidades de infiltración tumoral.

En la actualidad, existen diversas áreas de oportunidad y preguntas sobre dichas técnicas. Por ejemplo, el número de abordajes y la elección del tipo de denervación. La neurólisis química puede ofrecer la oportunidad de realizar un abordaje unilateral, mientras que en la neurólisis térmica requeriremos dos abordajes o un solo abordaje modificando la posición de la aguja para lograr cubrir el territorio que se desea denervar. Existen ambos tipos de estudios donde se favorece a la radiofrecuencia del ganglio celiaco *versus* la neurólisis química. Sin embargo, en el territorio de los NE, la neurólisis química puede, por su capacidad de distribución y difusibilidad del agente, abarcar estructuras de relevo como las *rami communicantes versus* las lesiones localizadas por radiofrecuencia.

Otra pregunta por resolver es si la combinación de los dos abordajes en un mismo tiempo (bloqueo de plexo celiaco y nervios espláncnicos) puede ofrecer verdaderamente los beneficios descritos en los ensayos. Por otro lado, los tipos de neurolíticos utilizados, alcohol *versus* fenol, el mejor nivel intervertebral para inhibir los NE, incluso el volumen óptimo de administración del neurolítico también seguramente serán motivo de estudio presente y futuro.

### ESTRUCTURAS ANATÓMICAS DEL SISTEMA AUTÓNOMO SUSCEPTIBLES A NEUROLISIS EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR



Clásicamente, el 10 % de los pacientes con cáncer presentan dolor de difícil control o intratable y se les considera candidatos a procedimientos invasivos para tratamiento de dicho dolor [3]. En el elaborado trabajo de revisión de este número de RESED se analizan los temas comentados. Herrero y cols. proponen un algoritmo intervencionista en dolor visceral por cáncer de páncreas cuando el paciente refiere una intensidad por escala visual análoga (EVA) mayor o igual a 7, o una dosis de morfina diaria mayor o igual a 90 mg. Nuestra experiencia en pacientes con dolor moderado (4), EVA > 4, ha mostrado que esta población puede beneficiarse de inhibirlos tempranamente. Sugerimos no esperar a que el paciente sea expuesto al sufrimiento de un dolor incapacitante, si este puede ser tratado a tiempo. Por ejemplo, si nuestra conducta clínica en este grupo de pacientes espera a que el síntoma (dolor) se torne intratable o refractario, el mismo criterio no se consideraría adecuado en un paciente diabético en el que se esperaría indicar un tratamiento más "agresivo" o esperar a tratarlo a partir de un determinado rango elevado de hiperglucemia.

Este concepto particularmente se aplica cuando se conoce la fisiopatología y la evolución de entidades en las que puede anticiparse la denervación del sistema simpático. En el caso de los pacientes con cáncer de páncreas irreseccable, donde la evidencia aporta elementos a favor del bloqueo en cuanto a su seguridad y eficacia. Pudiendo entonces integrarse el concepto de bloqueo temprano en pacientes que así lo ameriten.

Asimismo, en esta revisión se han mencionado y considerado las diferentes estructuras del eje celiaco y técnicas existentes en la actualidad, incluyendo la neurolisis ecoendoscópica. De igual manera, el bloqueo diagnóstico previo ha quedado, con base a la literatura existente, en controversia.

La necesidad de controlar el dolor mediado por el sistema simpático requiere de una evaluación integral en donde la anatomía del paciente, la semiología y las condiciones clíni-

cas se discutan con el objetivo de realizar las mejores indicaciones en cuanto a la elección del abordaje y el tipo de lisis de cada paciente evaluado.

R. Plancarte Sánchez y B. C. Hernández-Porras  
*Clínica del Dolor del Instituto Nacional de  
Cancerología. Universidad Nacional  
Autónoma de México*

Correspondencia: Ricardo Plancarte Sánchez  
planky@incan.edu.mx

## BIBLIOGRAFÍA

1. Moore K, Dalley A, Agur A. Anatomía con orientación clínica. 6.ª ed. Madrid; Wolters Kluwer; 2010.
2. Kambadakone A, Thabet A, Gervais DA, Mueller PR, Arellano RS. CT-guided celiac plexus neurolysis: a review of anatomy, indications, technique, and tips for successful treatment. *Radiographics*. 2011;31(6):1599-621. DOI: 10.1148/rg.316115526.
3. Fallon M, Guiusti R, Aielli F, Hoskin P, Rolke R, Sharma M, et al. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl 4):iv166-iv191. DOI: 10.1093/annonc/mdy152.
4. Plancarte R, Guajardo-Rosas J, Reyes-Chiquete D, Chejne-Gómez F, Plancarte A, González-Buendía NI, et al. Management of chronic upper abdominal pain in cancer: transdiscal blockade of the splanchnic nerves. *Reg Anesth Pain Med*. 2010;35(6):500-6. DOI: 10.1097/AAPOb013e3181fa6b42.



## ***Bloqueos de los nervios geniculados de la rodilla: ¿lo estamos haciendo bien?*** *Genicular nerve blockade: are we doing well?*

A. Ortega Romero

*Servicio de Anestesiología de Hospital ASEPEYO-Coslada. Coordinador de la Unidad del Dolor Crónico*

La gonartrosis es uno de los problemas musculoesqueléticos más comunes, especialmente en la senectud. Las terapias conservadoras han demostrado una eficacia limitada y la artroplastia total de rodilla sigue siendo el tratamiento de elección para las etapas avanzadas de la artrosis de rodilla. A pesar de ello, hasta el 44 % de los pacientes refieren dolor persistente después de una prótesis de rodilla, con una incidencia de un 15 % de dolor muy intenso y limitante (1).

El bloqueo de los nervios geniculares y la posibilidad de realizar una ablación por radiofrecuencia de los mismos han surgido recientemente como alternativas novedosas en el tratamiento del dolor crónico de rodilla. Estos nervios sensoriales se pueden localizar en el periostio de la rodilla antes de penetrar en cápsula de la articulación. Choi y cols. (2) fueron los primeros en describir unos puntos de referencia óseos con guía fluoroscópica para localizar tres nervios geniculares. La mayoría de los estudios clínicos posteriores se han guiado siguiendo los puntos de referencia originales de Choi y cols., a pesar de que estudios anatómicos recientes han demostrado que sus fundamentos anatómicos eran algo imprecisos o incompletos (3).

Fonkoue y cols. demuestran que la técnica de Choi y cols. no localiza de una forma precisa dos de los tres nervios geniculares descritos y proponen una nueva técnica basada en una revisión exhaustiva de los estudios anatómicos recientes y la disección anatómica de 21 rodillas cadavéricas frescas (4). Mediante este estudio detallado de la inervación de la cápsula de la articulación de la rodilla, establecen puntos de referencia óseos identificables con fluoroscopia para cinco de los nervios que inervan la zona anterior de la rodilla.

Es importante señalar que en la literatura (5,6) se describe muchas variaciones en la inervación de la articulación de la rodilla, y que esta nueva técnica solo se dirige a cinco de los nervios que inervan la cápsula ante-

rior, en lugar de los 12 o 13 nervios que realmente están relacionados con su inervación (anterior/posterior/intrarticular). Los autores eligieron estos cinco nervios porque pueden ser localizados de una forma constante y sencilla mediante control fluoroscópico.

Los cambios más relevantes con respecto a la técnica más comúnmente utilizada de Choi y cols. son:

- Los nervios geniculares superiores medial y lateral son ubicados en una zona *más posterior* del punto medio del eje femoral, estableciendo el tubérculo del aductor como referencia clave para localizar el nervio genicular medial superior.
- El punto de referencia del nervio genicular medial inferior no se modifica porque fue respaldado por sus hallazgos anatómicos.
- Se añaden a estos tres nervios geniculares la descripción de un punto seguro para bloqueo del nervio peroneo recurrente, que no ha sido previamente recomendado debido al riesgo de lesión del nervio peroneo común.
- Se establece también una referencia ósea para localizar de forma precisa la rama infrapatelar del nervio safeno.

Los autores probaron la técnica propuesta de estos cinco puntos de referencia inyectando azul de metileno en una muestra de cadáveres bajo guía fluoroscópica, seguido de una disección para evaluar la precisión y seguridad de las inyecciones según la difusión del colorante. Los resultados del estudio revelaron cómo el colorante logró impregnar los cinco nervios buscados con una precisión del 90 % para el nervio genicular lateral superior y del 100 % para los cuatro nervios restantes. En cambio, no encontraron colorante en los nervios geniculares superiores mediales y laterales superiores con la técnica de Choi y cols. (4).

Los autores destacan que es el primer estudio diseñado específicamente para evaluar la precisión de

los puntos de referencia anatómicos para el bloqueo de los nervios geniculados guiados por fluoroscopia en un modelo cadavérico. También sugieren que su nueva técnica propuesta de cinco sitios es una mejora en la técnica de bloqueo/radiofrecuencia de la rodilla más comúnmente utilizada. Dado que establecen el bloqueo de un mayor número de nervios y unas referencias óseas más precisas, estiman una mayor probabilidad de mejorar los resultados clínicos.

Este artículo tiene que ser validado en modelos vivos y demostrar que, bloqueando de forma precisa cinco nervios, logramos una mejor calidad de vida de nuestros pacientes y un mayor alivio del dolor crónico de rodilla. Lo más relevante del mismo es que cuestiona lo que estamos haciendo y aún el rigor del estudio anatómico con la claridad descriptiva de puntos de referencia óseos, para dar mayor precisión a nuestras técnicas intervencionistas en la rodilla. Aun así, la complejidad de la inervación de la articulación de la rodilla y la propia dificultad del tratamiento de un dolor crónico hace fundamental la individualización de los tratamientos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Wylde V, Hewlett S, Learmonth ID, Dieppe P. Persistent pain after joint replacement: prevalence, sensory qualities, and postoperative determinants. *Pain* 2011;152(3):566-72. DOI: 10.1016/j.pain.2010.11.023.
2. Choi WJ, Hwang SJ, Song JG, Leem JG, Kang YU, Park PH, et al. Radiofrequency treatment relieves chronic knee osteoarthritis pain: a double-blind randomized controlled trial. *Pain*. 2011;152(3):481-7. DOI: 10.1016/j.pain.2010.09.029.
3. Roberts SL, Stout A, Dreyfuss P. Review of knee joint innervation: implications for diagnostic blocks and radiofrequency ablation. *Pain Med*. 2019. DOI: 10.1093/pm/pnz189.
4. Fonkoue L, Behets CW, Steyaert A, Kouassi JK, Detrembleur C, De Waroux BLP, et al. Accuracy of fluoroscopic-guided genicular nerve blockade: a need for revisiting anatomical landmarks. *Reg Anesth Pain Med*. 2019. DOI: 10.1136/rapm-2019-100451.
5. Fonkoue L, Behets C, Kouassi J-ÉK, Coyette M, Detrembleur C, Thienpont E, et al. Distribution of sensory nerves supplying the knee joint capsule and implications for genicular blockade and radiofrequency ablation: an anatomical study. *Surg Radiol Anat*. 2019;41(12):1461-71. DOI: 10.1007/s00276-019-02291-y.
6. Tran J, Peng PWH, Gofeld M, Chan V, Agur AMR, et al. Anatomical study of the innervation of posterior knee joint capsule: implication for image-guided intervention. *Reg Anesth Pain Med*. 2019;44(2):234-8. DOI: 10.1136/rapm-2018-000015.



RESED

Revista de la Sociedad Española del Dolor

AVANCES EN DOLOR

DOI: 10.20986/resed.2019.3785/2019

## ***Las conexinas en el dolor crónico. ¿Una nueva diana farmacológica?*** *Connexins in chronic pain. A new target?*

C. Goicoechea García

*Catedrático de Farmacología. Director/Ciencias Básicas de la Salud. Universidad Rey Juan Carlos, Madrid*

Cualquiera que haya circulado alguna vez por el metro de Londres habrá oído, por los sistemas de megafonía, la expresión “mind the gap, mind the gap”, repetida casi hasta el hartazgo. Esa frase (“cuidado con el hueco”), se refiere al espacio que queda entre el vagón y el andén cuando el tren para en la estación.

Pero GAP se ha empleado también para definir un tipo de enlace entre células. Se trata de lugares concretos donde las membranas plasmáticas de dos células casi llegan a contactar; en realidad contactan, pero no directamente sino a través de unas estructuras en forma de canal, llamadas conexinas, y compuestas de 6 proteínas diferentes. A través de esas conexinas se puede transmitir información entre células, ya sean iones, ATP,  $IP_3$ , moléculas y pequeñas proteínas. Las uniones GAP también se han descrito entre células del sistema nervioso, tanto neuronas como células gliales. Cuando se producen entre neuronas, estas uniones se denominan sinapsis eléctricas, en contraposición a las sinapsis químicas, las tradicionales, las de los neurotransmisores (1).

Casi desde el mismo momento en que se relacionaron por primera vez neuronas y células gliales en el campo del dolor se habló, aunque fuera “de perfil”, de esas uniones GAP (2,3). Sin embargo, no se les ha prestado mucha atención hasta más recientemente (sobre todo en los últimos 5 años), cuando se han publicado varios artículos haciendo incluso alusión a una posible modulación farmacológica a través de ciertas conexinas.

No es la finalidad de esta reseña entrar a fondo en cada uno de estos artículos, sino animar al lector inquieto a que busque por sí mismo en las bases de datos tradicionales. Sin embargo, para facilitar la tarea, haremos brevemente alusión a un par de muy buenas revisiones publicadas en este mismo año.

Spray y Hanani han publicado recientemente un artículo que repasa las principales evidencias disponibles hasta el momento y que explican el papel jugado por las uniones GAP en el dolor, sobre todo a nivel espinal, y más concretamente en su relación entre neuronas y glía (4). Se ha observado que, en situaciones de dolor neuropático, las conexiones entre neuronas y glía (sobre todo astrocitos y células satélite ganglionares) aumentan de forma significativa. Este dato se ha comprobado en distintos modelos animales de dolor, ya sea neuropático, inflamatorio o visceral, y tanto a nivel del ganglio espinal como del trigémino. Aunque ni el mecanismo ni el factor detonante de tal activación están aún dilucidados, la relación entre ambos fenómenos (dolor y actividad GAP) es evidente, y se propone incluso que podría explicar las conductas “en espejo” que se producen en la médula espinal entre neuronas del lado contralateral y que difícilmente se pueden justificar basándonos solo en las sinapsis tradicionales.

Existen en el humano no menos de 21 genes que expresan conexinas. El grupo de Nakata ha revisado recientemente su papel en el dolor crónico y sus posibles implicaciones terapéuticas (5). De entre todas las conexinas implicadas, una se destaca frente a las demás (al menos por el momento). Es la conexina CX43. Se ha descrito su presencia en el sistema nervioso central y periférico, y tanto en astrocitos como en células satélite. Aunque, como se ha comentado, el mecanismo íntimo de la activación de esta conexina no se conoce bien, se sabe que ciertas sustancias relacionadas con la aparición del dolor crónico, como TNF, facilitan su expresión. Igualmente, el bloqueo del receptor sigma parece disminuir la presencia de CX43 en astrocitos espinales. Se ha demostrado que en dolor crónico su expresión aumenta y que su bloqueo farmacológico revierte la hipersensibilidad.

Sin embargo, la existencia de más tipos de conexinas (la mayoría se revisan en el artículo de Morioka), unas que ven aumentada su expresión en dolor crónico, mientras que otras ven disminuida su presencia, hace por el momento difícil poder encontrar un agente farmacológico ideal para estas dianas, ya que aún es mucho lo que no se sabe de ellas. En cualquier caso, sin duda, a partir de ahora, y también hablando de dolor, tendremos que preocuparnos más que nunca del hueco... Ya saben: *mind the gap!*

## BIBLIOGRAFÍA

1. Wu A, Green CR, Rupenthal ID, Moalem-Taylor G. Role of gap junctions in chronic pain. *J Neurosci Res.* 2012;90(2):337-45. DOI: 10.1002/jnr.22764.
2. Lin SH, Lu CY, Muhammad R, Chou WY, Lin FC, Wu PC, et al. Induction of connexin 37 expression in a rat model of neuropathic pain. *Brain Res Mol Brain Res.* 2002;99(2):134-40. DOI: 10.1016/s0169-328x(02)00112-2.
3. Spataro LE, Sloane EM, Milligan ED, Wieseler-Frank J, Schoeniger D, Jekich BM, et al. Spinal gap junctions: potential involvement in pain facilitation. *J Pain.* 2004;5(7):392-405. DOI: 10.1016/j.jpain.2004.06.006.
4. Spray DC, Hanani M. Gap junctions, pannexins and pain. *Neurosci Lett.* 2019;695:46-52. DOI: 10.1016/j.neulet.2017.06.035.
5. Morioka N, Nakamura Y, Zhang FF, Hisaoka-Nakashima K, Nakata Y. Role of Connexins in Chronic Pain and Their Potential as Therapeutic Targets for Next-Generation Analgesics. *Biol Pharm Bull.* 2019;42(6):857-66. DOI: 10.1248/bpb.b19-00195.



## Correlación entre el dolor y los índices radiológicos en pacientes mayores de 60 años con fractura de radio distal

*Correlation between pain and radiological parameters in patients older than 60 years of age with distal radius fracture*

Héctor Gutiérrez-Espinoza<sup>1,2</sup>, Felipe Araya-Quintanilla<sup>1,3</sup> y Rodrigo Gutiérrez-Monclus<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Rehabilitación and Health Research Center. CIRES, Universidad de las Américas. Santiago de Chile, Chile.

<sup>2</sup>Servicio de Kinesiología. Hospital Clínico San Borja Arriarán. Santiago de Chile, Chile. <sup>3</sup>Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad SEK. Santiago de Chile, Chile. <sup>4</sup>Equipo de Cirugía de Mano. Instituto Traumatológico. Santiago de Chile, Chile

### ABSTRACT

**Objective:** To determine whether there is a correlation between pain and acceptable distal radius fracture (DRF) alignment in patients older than 60 years of age.

**Material and method:** This correlational study was carried out at the San Borja Arriarán Clinical Hospital. A total of 210 patients diagnosed with extra-articular DRF, according to the AO classification, were recruited prospectively. Radiological parameters, including radial inclination, residual dorsal angulation and ulnar variance, were evaluated to assess the results of the orthopedic reduction. After the removal of the immobilization and after 6 months of follow-up, the pain intensity was assessed with the visual analogue scale (VAS), the wrist function with the PRWE questionnaire and the grip strength with a dynamometer.

**Results:** Only 88 patients (42%) showed acceptable DRF alignment. After cast removal, in the total of patients the correlations between alignment were as follows: VAS 0.17 ( $p = 0.546$ ), PRWE 0.09 ( $p = 0.821$ ), and grip strength 0.08 ( $p = 0.631$ ). At the 6th months of follow-up, the correlation with the VAS was 0.09 ( $p = 0.668$ ), PRWE 0.05 ( $p = 0.882$ ) and grip strength 0.04 ( $p = 0.614$ ).

### RESUMEN

**Objetivo:** Determinar si existe correlación entre el dolor y el alineamiento aceptable de la fractura de radio distal (FRD) en pacientes mayores de 60 años.

**Material y método:** El presente estudio correlacional fue realizado en el Hospital Clínico San Borja Arriarán. Se reclutaron de forma prospectiva 210 pacientes con FRD extrarticular según la clasificación AO. Para evaluar los resultados de la reducción ortopédica se evaluaron índices radiológicos como la inclinación radial, la angulación dorsal residual y la varianza ulnar. Tras la retirada de la inmovilización y a los 6 meses de seguimiento se evaluó la intensidad del dolor con la escala visual analógica (EVA), la función de la muñeca con el cuestionario de evaluación de la muñeca valorada por el paciente (PRWE) y la fuerza de puño con un dinamómetro.

**Resultados:** Solo 88 pacientes (42 %) presentaron un alineamiento aceptable de la FRD. Tras la retirada de la inmovilización, en el total de pacientes la correlación con la EVA fue de 0,17 ( $p = 0,546$ ), la puntuación PRWE de 0,09 ( $p = 0,821$ ) y la fuerza de puño de 0,08 ( $p = 0,631$ ). Al sexto mes de seguimiento la correlación con la EVA fue de 0,09 ( $p = 0,668$ ), PRWE de 0,05 ( $p = 0,882$ ) y la fuerza de puño de 0,04 ( $p = 0,614$ ).

*Conclusion:* In the short and medium term, there was no significant correlation between acceptable alignment according to radiological parameters and pain and function of patients older than 60 years with extra-articular DRF treated conservatively.

**Key words:** Distal radius fracture, radiological parameters, pain, elderly.

*Conclusión:* A corto y medio plazo no existe una correlación significativa entre el alineamiento aceptable basado en índices radiológicos y el dolor y la función de pacientes mayores de 60 años con FRD extrarticular tratados de manera conservadora.

**Palabras clave:** Fractura de radio distal, índices radiológicos, dolor, adultos mayores.

## INTRODUCCIÓN

Las fracturas de radio distal (FRD) son unas de las lesiones musculoesqueléticas más comunes, y representan de un 15 a un 20 % del total de las fracturas tratadas en los servicios de urgencia (1). En su distribución, muestran una mayor incidencia en la población blanca, especialmente en adultos mayores (2). Las FRD en pacientes mayores de 60 años habitualmente se han tratado de forma conservadora con reducción cerrada más inmovilización con yeso (3), aunque este método ha reportado tasas de redesplazamiento y consolidación viciosa en más del 50 % de los casos (4), debido a que la edad es uno de los factores de riesgo más significativos para la pérdida de la reducción y desplazamiento secundario de la fractura (4-7).

Algunos estudios han reportado que la restitución de los parámetros anatómicos normales, basada en índices radiológicos, es un factor pronóstico de buenos resultados funcionales postfractura, reduciendo de esta forma la incidencia de dolor postraumático (5,8-11). Los índices radiológicos más frecuentemente reportados en la bibliografía para evaluar la reducción de una FRD de tipo extrarticular son: ángulo de inclinación radial, altura radial, angulación volar, varianza ulnar y escalón articular (4-7,12,13). La correlación directa de estos índices radiológicos con los resultados funcionales ha sido un argumento frecuentemente usado por los cirujanos ortopédicos para decidir entre un tratamiento quirúrgico o uno conservador (14-17). A pesar de esto, la evidencia actual ha mostrado que en pacientes adultos mayores no existen diferencias clínicamente significativas entre el manejo conservador y los diferentes tipos de intervenciones quirúrgicas (18-20). Cabe señalar que el logro de óptimos parámetros anatómicos, basados en índices radiológicos, no es predictor de buenos resultados clínicos y/o funcionales en esta población; por lo tanto, la disminución del dolor, la mejoría de la función y la calidad de vida parecen ser independientes de la deformidad residual (18).

El dolor y las limitaciones funcionales de la muñeca y la mano son comunes durante la fase aguda de la FRD; sin embargo, el 16 % de las personas con FRD continúan reportando dolor incluso 1 año después de la lesión (21,22). Algunos estudios han mostrado que factores como la edad, el sexo femenino, el nivel de educación, la consolidación viciosa, el tipo de trabajo y la compensación económica desempeñan un rol fundamental en el dolor crónico y la discapacidad en personas con FRD (23-25). Otros estudios han mos-

trado que los malos resultados radiológicos pueden ser un factor de preocupación para el cirujano ortopédico, pero no siempre pueden resultar en dolor crónico o discapacidad (18,26,27).

El objetivo del presente estudio es determinar si existe correlación entre un alineamiento aceptable de la FRD en función de índices radiológicos y el dolor y la función de la muñeca posterior a la retirada de la inmovilización y al sexto mes de seguimiento, en pacientes mayores de 60 años tratados con reducción ortopédica más inmovilización con yeso.

## MÉTODOS

El presente estudio correlacional fue realizado en el Hospital Clínico San Borja Arriarán, bajo la aprobación del Comité de Ética del Servicio de Salud Metropolitano Central de Chile, en resolución exenta número O187. Entre los años 2012 y 2018 se reclutaron de forma prospectiva 210 pacientes adultos mayores de 60 años con diagnóstico de FRD extrarticular. Para evaluar el tipo de fractura se usó la clasificación AO. Esta clasificación efectúa una codificación alfanumérica de la fractura incorporando elementos biomecánicos, la gravedad de la lesión y el manejo terapéutico por parte del traumatólogo (28). El diagnóstico fue realizado por un médico traumatólogo basándose en la presentación clínica y los exámenes radiológicos. Todos los pacientes fueron tratados con reducción cerrada más inmovilización con yeso durante 6 a 7 semanas. Tras la retirada de la inmovilización, a todos se les prescribió acetaminofeno en dosis de 500 mg cada 8 horas durante 7 días y se les derivó a tratamiento fisioterapéutico.

Se seleccionaron los pacientes de acuerdo a los siguientes criterios de inclusión: sujetos mayores de 60 años derivados del Servicio de Traumatología Adulto del Hospital Clínico San Borja Arriarán, con diagnóstico médico de FRD de tipo extrarticular según la clasificación AO, tratados de forma conservadora con reducción cerrada más inmovilización con yeso, y que además aceptaran y firmaran el consentimiento informado. Se excluyeron pacientes tratados con algún tipo de intervención quirúrgica para la reducción y/o fijación de la FRD (placa volar, fijador externo y/o agujas de Kirchner), así como pacientes que presentasen alguna complicación inmediata posterior a la retirada de la inmovilización (complejo regional doloroso tipo I, síndrome de túnel carpiano, etc.).

## Medidas de resultados

En el momento de retirar la inmovilización, a todos los pacientes se les realizó un control radiológico para evaluar los resultados de la reducción ortopédica. El estudio comprendió radiografías simples en dos planos (anteroposterior y lateral), en las que el médico traumatólogo midió los siguientes índices radiológicos: ángulo de inclinación radial (se consideró normal de 21 a 25°), altura radial (normal 10 a 13 mm), angulación volar (normal 7 a 15°), varianza ulnar (normal 0,7 a 1,5 mm) y escalón articular (normal 0 a 1 mm) (13). Basándose en el estudio de Grewal y cols. (27), se consideró como "alineamiento aceptable" si la angulación dorsal residual era igual o inferior a 10°, si la inclinación radial era igual o mayor de 15° y el acortamiento radial con una varianza ulnar positiva inferior a 3 mm.

A todos los pacientes se les realizaron dos evaluaciones: la primera se efectuó tras la retirada de la inmovilización y la segunda a los 6 meses de seguimiento.

Para evaluar la intensidad del dolor se empleó la escala visual analógica (EVA) (29), que consiste en una línea horizontal de 10 cm de longitud donde el extremo izquierdo representa el 0 o "sin dolor" y el extremo derecho el 10 o "peor dolor imaginable". Se le pide al paciente que marque con una línea vertical la magnitud del dolor que siente en el momento de la evaluación. Es un método de valoración unidimensional, simple y reproducible (29), que se recomienda incluir en la evaluación de todos los pacientes con FRD (30).

Para evaluar la función de la muñeca se utilizó el cuestionario de evaluación de la muñeca valorada por el paciente (PRWE) (31), que es el instrumento específico más frecuentemente usado y recomendado para evaluar la función en pacientes con FRD (32,33). Originalmente fue descrito por MacDermid (31). El objetivo del cuestionario al inicio fue proporcionar una herramienta válida y confiable para cuantificar el dolor y la discapacidad de muñeca en pacientes con FRD (34), pero en 2004 fue modificado para ser usado además en la evaluación de patologías de mano (35). Tiene dos subítems: el ítem "dolor" incluye cinco preguntas y el ítem "función" 10 preguntas. Ambos utilizan una escala de valoración de 0 a 10 puntos. El resultado final va de 0 (sin discapacidad) a 100 (discapacidad grave) (31,34). Ha demostrado ser un instrumento válido y confiable en la evaluación clínica de todo paciente con FRD (36).

Para la valoración de la fuerza de puño se utilizó un dinamómetro hidráulico modelo Jamar (37). Las mediciones se realizaron según las recomendaciones de la Sociedad Americana de Terapeutas de Mano (38). Los participantes se evaluaron en postura sedente con el brazo a un lado del cuerpo, hombros en posición neutra, codo en flexión de 90° y antebrazo en rotación neutra. Después se les dio la indicación verbal de realizar el puño con la mayor fuerza posible, manteniéndolo durante 4 segundos y tomando 30 segundos de descanso entre cada intento. Primero se evaluó el lado no afectado y posteriormente el lado afectado; en ambos casos se registró el mayor valor obtenido de tres intentos (39). Se realizó un ajuste de un 6 % de la diferencia de la fuerza entre el lado dominante y no dominante (40). El resultado final se expresó en porcentaje en relación con el lado no afectado. Es un

instrumento válido y confiable que sirve como patrón de referencia para evaluar la función prensora en pacientes con FRD (41-44).

Estas evaluaciones fueron llevadas a cabo por un fisioterapeuta externo al equipo de investigación, con grado de magister en terapia manual ortopédica y con más de 15 años de experiencia en el área clínica.

## Análisis estadístico

Los datos fueron recolectados e incluidos en el programa Excel para su tabulación. Después se realizó el análisis estadístico con el programa Stata 11.0. Las variables cuantitativas se presentan como promedio y desviación estándar (DE), y las cualitativas como número y porcentaje. Se utilizó el coeficiente de Spearman para determinar la correlación entre el alineamiento aceptable de la FRD evaluado a través de criterios radiológicos y la intensidad del dolor, función y la fuerza de puño.

## RESULTADOS

Los resultados de las características basales del grupo estudiado se presentan en la Tabla I. El rango de edad fue entre 60 y 75 años, con un promedio de 68,8 años (8,2). El 82 % de la muestra fueron mujeres. Todos los pacientes fueron tratados con reducción ortopédica de la fractura más yeso. El tiempo de inmovilización fue de 6,2 semanas y el 75,2 % tenían afectado el lado dominante. En relación con el subtipo de fractura extrarticular según la clasificación AO, el 70 % presentaba una FRD A3 (n = 147), el 24,8 % una FRD A2 (n = 52) y el 5,2 % restante una A1 (n = 11).

Con respecto a los resultados de los índices radiológicos, el ángulo de inclinación radial fue de 13,5° (3,6), la altura radial de 3,7 mm (2,5), una angulación volar de -5,8° (13,3), lo que indica una angulación dorsal de tipo residual, un acortamiento radial con una varianza ulnar de 2,3 mm (3,5) y un escalón articular de 0,5 mm (0,2). Del total de pacientes evaluados, solo 88 (42 %) presentaron un alineamiento aceptable de la FRD, según los criterios propuestos por Grewal y cols. (27).

En la Tabla II se presentan los datos del dolor y las evaluaciones funcionales para el total de los pacientes. Tras la retirada de la inmovilización los resultados fueron: EVA 5,8 (DE 2,5), PRWE 68,7 puntos (DE 8,5) y fuerza de puño 25,4 (DE 12,1). Al sexto mes de seguimiento la EVA disminuyó a 1,6 (DE 1,1), el PRWE a 30,1 puntos (DE 9,4) y la fuerza de puño se incrementó al 62,8 (DE 21,6). Con respecto a la correlación con el alineamiento aceptable de la FRD evaluado tras la retirada de la inmovilización para todos los pacientes, los resultados para la EVA fueron 0,17 ( $p = 0,546$ ), para el PRWE 0,09 ( $p = 0,821$ ) y para la fuerza de puño 0,08 ( $p = 0,631$ ). En la evaluación al finalizar el sexto mes de seguimiento, la correlación con la EVA fue 0,009 ( $p = 0,668$ ), con el PRWE 0,05 ( $p = 0,882$ ) y con la fuerza del puño 0,04 ( $p = 0,614$ ).

Según el grado de gravedad de las FRD, la correlación del alineamiento aceptable con las FRD A1 para la EVA

**TABLA I**  
CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES MAYORES DE 60 AÑOS CON FRD EXTRA-ARTICULAR

<i>Variables</i>	<i>Pacientes con FRD (n = 210)</i>
<b>Género femenino</b> n (%)	172 (82)
<b>Edad (años)</b> Promedio (DE)	68,8 (8,2)
<b>Tiempo de inmovilización (semanas)</b> Promedio (DE)	6,2 (0,4)
<b>Afección del lado dominante</b> n (%)	158 (75,2)
<b>FRD tipo A1 según AO</b> n (%)	11 (5,2)
<b>FRD tipo A2 según AO</b> n (%)	52 (24,8)
<b>FRD tipo A3 según AO</b> n (%)	147 (70)
<b>Ángulo de inclinación radial (grados)</b> Promedio (DE)	13,5 (3,6)
<b>Altura radial (mm)</b> Promedio (DE)	3,7 (2,5)
<b>Angulación volar (grados)</b> Promedio (DE)	-5,8 (13,3)
<b>Varianza ulnar (mm)</b> Promedio (DE)	2,3 (3,5)
<b>Escalón articular (mm)</b> Promedio (DE)	0,5 (0,2)
<b>Alineamiento aceptable de la FRD (*)</b> n (%)	88 (42)

DE: desviación estándar\*; FRD: fractura de radio distal.  
(\*) Angulación dorsal residual  $\leq 10^\circ$ . Inclinación radial  $\geq 15^\circ$ . Acortamiento radial con una varianza ulnar positiva  $< 3$  mm.

fue 0,04 ( $p = 0,836$ ), para el PRWE 0,03 ( $p = 0,971$ ) y para la fuerza del puño 0,03 ( $p = 0,836$ ). Con las FRD A2, para la EVA fue 0,14 ( $p = 0,267$ ), para el PRWE 0,07 ( $p = 0,452$ ) y para la fuerza del puño 0,06 ( $p = 0,749$ ). Y con las FRD A3, para la EVA fue 0,21 ( $p = 0,095$ ), para el PRWE 0,18 ( $p = 0,235$ ) y para

la fuerza del puño 0,13 ( $p = 0,278$ ). En la evaluación al finalizar el sexto mes de seguimiento, la correlación del alineamiento aceptable con las FRD A1 para la EVA fue 0,03 ( $p = 0,921$ ), para el PRWE 0,02 ( $p = 0,986$ ) y para la fuerza del puño 0,02 ( $p = 0,863$ ). Con las FRD A2, para la EVA fue 0,08 ( $p = 0,378$ ), para el PRWE 0,04 ( $p = 0,781$ ) y para la fuerza del puño 0,04 ( $p = 0,791$ ). Y con las FRD A3, para la EVA fue 0,15 ( $p = 0,198$ ), para el PRWE 0,08 ( $p = 0,572$ ) y para la fuerza del puño 0,07 ( $p = 0,683$ ). Los valores obtenidos en el coeficiente de correlación de Spearman se interpretan como una correlación baja o nula que además no es estadísticamente significativa.

## DISCUSIÓN

En el presente estudio se determinó a corto y a medio plazo la correlación entre el alineamiento aceptable de la fractura, el dolor y la función de muñeca, en pacientes mayores de 60 años con FRD de tipo extrarticular tratados de manera conservadora mediante reducción cerrada más inmovilización con yeso. A pesar de algunas diferencias metodológicas, los resultados de nuestro estudio son concordantes con los reportados en la bibliografía, puesto que, a pesar de los malos resultados del alineamiento de la fractura, principalmente la angulación dorsal residual y el acortamiento radial, en nuestros pacientes no existe correlación entre el "alineamiento aceptable" de la FRD y la EVA, el PRWE y la fuerza del puño.

En la bibliografía hay varios artículos publicados que han estudiado la influencia de los índices radiológicos sobre los resultados clínicos de pacientes con FRD. Los resultados son controvertidos, ya que algunos estudios han reportado que el dolor y los resultados funcionales dependen directamente de los anatómicos (5,8-11,15); sin embargo, otros afirman que son independientes de la deformidad residual (26,27,45-56).

Existen varias consideraciones metodológicas que podrían explicar estos resultados controvertidos: variabilidad en el tamaño de la muestra, disparidad en el tiempo de seguimiento o diferencias en la forma de reportar los resultados y en el análisis estadístico. Pese a lo anterior, uno de los factores más relevantes tiene relación con los criterios de selección de los pacientes. A diferencia de varios trabajos publicados, en el nuestro decidimos incluir solo FRD de tipo extrarticulares, de manera que nos asegurásemos de que la condición clínica estudiada fuese lo más homogénea posible y la variabilidad asociada a los diferentes grados de complejidad de la lesión no influyera en los resultados finales. Otro aspecto importante a considerar es la edad: varios autores han propuesto un punto de corte en los 60 años, de manera que se analizara en forma diferenciada la evidencia de las intervenciones terapéuticas en este grupo etario, ya que a pesar de los malos resultados anatómicos asociados al manejo conservador con reducción cerrada e inmovilización con yeso, esto no se traduce en un incremento del dolor y malos resultados funcionales (18-22,26,27,45-56). La falta de asociación entre los resultados radiológicos y funcionales podría estar relacionada con la baja en las demandas funcionales de este grupo etario (49,50).

**TABLA II**  
CORRELACIÓN ENTRE EL ALINEAMIENTO ACEPTABLE Y LOS RESULTADOS FUNCIONALES EN PACIENTES MAYORES DE 60 AÑOS CON FRACTURA DE RADIO DISTAL EXTRARTICULAR

Variables	Promedio (DE)	Correlación con alineamiento aceptable total (*)	Valor p	Correlación con alineamiento aceptable FRD A1 (valor p)	Correlación con alineamiento aceptable CFRD A2 (valor p)	Correlación con alineamiento aceptable FRD A3 (valor p)
EVA inicial (0 a 10 cm)	5,8 (2,5)	0,17	0,546	0,04 (0,836)	0,14 (0,267)	0,21 (0,095)
EVA al 6º mes (0 a 10 cm)	1,6 (1,1)	0,09	0,668	0,03 (0,921)	0,08 (0,378)	0,15 (0,198)
PRWE inicial (0 a 100 puntos)	68,7 (8,5)	0,09	0,821	0,03 (0,971)	0,07 (0,452)	0,18 (0,235)
PRWE al 6º mes (0 a 100 puntos)	30,1 (9,4)	0,05	0,882	0,02 (0,986)	0,04 (0,781)	0,09 (0,572)
Fuerza de puño inicial (%)	25,4 (12,1)	0,08	0,631	0,03 (0,836)	0,06 (0,749)	0,13 (0,278)
Fuerza de puño al 6º mes (%)	62,8 (21,6)	0,04	0,614	0,02 (0,863)	0,04 (0,791)	0,07 (0,683)

DE: desviación estándar; EVA: escala visual analógica; PRWE: cuestionario de evaluación de la muñeca valorada por el paciente.

(\*) Se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman.

Existen pocos artículos publicados que hayan estudiado la relación entre los resultados anatómicos y el dolor utilizando la EVA en pacientes adultos mayores con FRD tratados de manera conservadora. Nelson y cols. (55) concluyeron que al año de ocurrida la FRD, una reducción inaceptable de la fractura, utilizando como criterio una inclinación lateral  $\geq 20^\circ$ , una inclinación radial  $\geq 15^\circ$ ,  $\geq 4$  mm de varianza ulnar o un escalón articular  $\geq 4$  mm, no afectaba el dolor, al rango de movimiento ni a la fuerza del puño de la muñeca afectada. Gutiérrez y cols. (56) concluyeron que, a corto y medio plazo de ocurrida la FRD, un mal alineamiento utilizando como criterio una angulación dorsal  $> 10^\circ$ , una inclinación radial  $< 15^\circ$  y una varianza ulnar positiva  $\geq 3$  mm, no se relacionaba con un incremento de la percepción del dolor ni malos resultados funcionales de la muñeca y la extremidad superior afectada. Con respecto al dolor como factor predictor de la recuperación funcional de pacientes con FRD, Mehta y cols. (57) publicaron un modelo teórico que describe el rol de diferentes factores personales y de la lesión en la predicción del dolor crónico. Este modelo mostró que las experiencias previas de dolor y los factores psicosociales que afectan la respuesta a la lesión contribuyen de manera significativa a los resultados de la rehabilitación física post FRD. Otro estudio publicado (58) mostró que la intensidad del dolor basal es un factor predictivo relevante en la

incidencia de dolor crónico post-FRD. Los resultados de estos estudios muestran que la intensidad del dolor crónico post-FRD no tiene relación con los parámetros radiológicos y la posición en la que se consolidó la fractura.

Una de las principales limitaciones de nuestro estudio es que realizamos una correlación simple o bivariada; cabe decir que solo consideramos la influencia de los índices radiológicos sobre el dolor y la función de la muñeca, no teniendo en cuenta otras variables que pueden influir en los resultados finales. Además, existen otras limitaciones metodológicas, ya que no hay un criterio estándar universalmente aceptado para definir una "reducción aceptable" de la FRD, y tampoco existe consenso en los valores límites de los índices radiológicos para calificarlos como aceptables o inaceptables (59,60); asimismo, no evaluamos los resultados en el largo plazo.

## CONCLUSIÓN

A corto y medio plazo, no existe una correlación significativa entre el alineamiento aceptable basado en índices radiológicos y el dolor y la función en pacientes mayores de 60 años con FRD extrarticular tratados de manera conservadora.

## CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflicto de interés potencial con respecto a la investigación, la autoría y/o la publicación de este artículo.

## FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron ningún apoyo financiero para la investigación, la autoría y/o la publicación de este artículo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bengnér U, Johnell O. Increasing incidence of forearm fractures. A comparison of epidemiologic patterns years apart. *Acta Orthop Scand*. 1985;56(2):158-60.
2. MacIntyre NJ, Dewan N. Epidemiology of distal radius fractures and factors predicting risk and prognosis. *J Hand Ther*. 2016;29(2):136-45.
3. Chung KC, Shauver MJ, Birkmeyer JD. Trends in the United States in the treatment of distal radius fractures in the elderly. *J Bone Joint Surg Am*. 2009;91(8):1868-73.
4. Mackenney PJ, McQueen MM, Elton R. Prediction of instability in distal radius fractures. *J Bone Joint Surg Am*. 2006;88(9):1944-51.
5. Lafontaine M, Hardy D, Delince P. Stability assessment of distal radius fractures. *Injury*. 1989;20(4):208-10.
6. Nesbitt KS, Failla JM, Les C. Assessment of instability factors in adult distal radius fractures. *J Hand Surg Am*. 2004;29(6):1128-38.
7. Jung HW, Hong H, Jung HJ, Kim JS, Park HY, Bae KH, y cols. Redisplacement of distal radius fracture after initial closed reduction: analysis of prognostic factors. *Clin Orthop Surg*. 2015;7(3):377-82.
8. Porter M, Stockley I. Fractures of the distal radius. Intermediate and end results in relation to radiologic parameters. *Clin Orthop Relat Res*. 1987;(220):241-52.
9. Aro HT, Koivunen T. Minor axial shortening of the radius affects outcome Colles' fracture treatment. *J Hand Surg Am*. 1991;16(3):392-8.
10. Field J, Warwick D, Bannister GC, Gibson AG. Long-term prognosis of displaced Colle's fracture: a 10-year prospective review. *Injury*. 1992;23(8):529-32.
11. Altissimi M, Mancini GB, Azzarà A, Ciuffoloni E. Early and late displacement of fractures of the distal radius. The prediction of instability. *Int Orthop*. 1994;18(2):61-5.
12. Knirk JL, Jupiter JB. Intra-articular fractures of the distal end of the radius in young adults. *J Bone Joint Surg Am*. 1986;68(5):647-59.
13. Dario P, Matteo G, Carolina C, Marco G, Cristina D, Daniele F. Is it really necessary to restore radial anatomic parameters after distal radius fractures? *Injury*. 2014;45 Suppl 6:S21-6.
14. Stewart HD, Innes AR, Burke FD. Factors affecting the outcome of Colles' fracture: an anatomical and functional study. *Injury*. 1985;16(5):289-95.
15. McQueen M, Caspers J. Colles fracture: does the anatomical result affect the final function? *J Bone Joint Surg Br*. 1988;70(4):649-51.
16. Mann FA, Wilson AJ, Gilula LA. Radiographic evaluation of the wrist: what does the hand surgeon want to know? *Radio-logy*. 1992;184(1):15-24.
17. Batra S, Gupta A. The effect of fracture-related factors on the functional outcome at 1 year in distal radius fractures. *Injury*. 2002;33(6):499-502.
18. Gutiérrez H, Gutiérrez R, Aguilera R, Ortiz L. Manejo terapéutico de pacientes con fractura del extremo distal del radio mayores de 60 años: revisión sistemática. *Rev Chilena Ortop y Traum*. 2010;51(2):79-90.
19. Díaz-García RJ, Oda T, Shauver MJ, Chung KC. A systematic review of outcomes and complications of treating unstable distal radius fractures in the elderly. *J Hand Surg Am*. 2011;36(5):824-35.
20. Chen Y, Chen X, Li Z, Yan H, Zhou F, Gao W. Safety and efficacy of operative versus nonsurgical of distal radius fractures in elderly patients: A systematic review and meta-analysis. *J Hand Surg Am*. 2016;41(3):404-13.
21. MacDermid JC, Roth JH, Richards RS. Pain and disability reported in the year following a distal radius fracture: a cohort study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2003;4:24.
22. Moore CM, Leonardi-Bee J. The prevalence of pain and disability one year post fracture of the distal radius in a UK population: a cross sectional survey. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008;9:129.
23. Grewal R, MacDermid JC, Pope J, Chesworth BM. Baseline predictors of pain and disability one year following extra-articular distal radius fractures. *Hand (NY)*. 2007;2(3):104-11.
24. MacDermid JC, Donner A, Richards RS, Roth JH. Patient versus injury factors as predictors of pain and disability six months after a distal radius fracture. *J Clin Epidemiol*. 2002;55(9):849-54.
25. MacDermid JC, Roth JH, McMurtry R. Predictors of time lost from work following a distal radius fracture. *J Occup Rehabil*. 2007;17(1):47-62.
26. Arora R, Gabl M, Gschwentner M, Deml C, Krappinger D, Lutz M. A comparative study of clinical and radiologic outcomes of unstable Colles type distal radius fractures in patients older than 70 years: nonoperative treatment versus volar locking plating. *J Orthop Trauma*. 2009;23(4):237-42.
27. Grewal R, MacDermid JC. The risk of adverse outcomes in extra-articular fractures is increased with malalignment in patients of all ages but mitigated in older patients. *J Hand Surg Am*. 2007;32(7):962-70.
28. Kreder HJ, Hanel DP, McKee M, Jupiter J, McGillivray G, Swiontkowski MF. Consistency of AO fractures classification for the distal radius. *J Bone Joint Surg Br*. 1996;78:726-31.
29. McCormack HM, Horne DJ, Sheather S. Clinical applications of visual analogue scales: a critical review. *Psychol Med*. 1988;18(4):1007-19.
30. Goldhahn J, Beaton D, Ladd A, MacDermid J, Hoang-Kim A. Recommendation for measuring clinical outcome in distal radius fractures: a core set of domains for standardized reporting in clinical practice and research. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2014;134(2):197-205.
31. MacDermid JC. Development of scale for patient rating of wrist pain and disability. *J Hand Ther*. 1996;9(2):178-83.
32. Changulani M, Okonkwo U, Keswani T, Kalairajah Y. Outcome evaluation measures for wrist and hand: which one to choose? *Int Orthop*. 2008;32(1):1-6.
33. Gupta S, Halai M, Al-Maiyah M, Muller S. Which measure should be used to assess the patient's functional outcome after distal radius fracture? *Acta Orthop Belg*. 2014;80(1):116-8.
34. MacDermid JC, Turgeon T, Richards RS, Beadle M, Roth JH. Patient rating of wrist pain and disability: a reliable and valid measurement tool. *J Orthop Trauma*. 1998;12(8):577-86.

35. MacDermid JC, Tottenham V. Responsiveness of the disability of the arm, shoulder, and hand (DASH) and patient-rated wrist/hand evaluation (PRWHE) in evaluating change after hand therapy. *J Hand Ther.* 2004;17(1):18-23.
36. Mehta S, MacDermid JC, Richardson J, Macintyre N, Grewal R. A systematic review of the measurement properties of the patient-rated wrist evaluation. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2015;45(4):289-98.
37. Hamilton A, Balnave R, Adams R. Grip strength testing reliability. *J Hand Ther.* 1994;7(3):163-70.
38. Richards L, Palmeter-Thomas P. Grip strength measurement: a critical review of tools, methods, and clinical utility. *Crit Rev Phys Rehabil Med.* 1996;8:87-109.
39. Coldham F, Lewis J, Lee H. The reliability of one vs three grip trials in symptomatic and asymptomatic subjects. *J Hand Ther.* 2006;19(3):318-26.
40. Crosby CA, Wehbé MA, Mawr B. Hand strength: normative values. *J Hand Surg Am.* 1994;19(4):665-70.
41. Mathiowetz V, Weber K, Volland G, Kashman N. Reliability and validity of grip and pinch strength evaluations. *J Hand Surg Am.* 1984;9(2):222-6.
42. Roberts HC, Denison HJ, Martin HJ, Patel HP, Syddall H, Cooper C, y cols. A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardized approach. *Age Ageing.* 2011;40(4):423-9.
43. Peters MJ, van Nes SI, Vanhoutte EK, Bakkers M, van Doorn PA, Merckies IS. Revised normative values for grip strength with the Jamar dynamometer. *J Peripher Nerv Syst.* 2011;16(1):47-50.
44. Trampish US, Franke J, Jedamzik N, Hinrichs T, Platen P. Optimal Jamar dynamometer handle position to assess maximal isometric hand strength in epidemiological studies. *J Hand Surg Am.* 2012;37(11):2368-73.
45. Kelly AJ, Warwick D, Crichlow TP, Bannister GC. Is manipulation of moderately displaced Colles' fracture worthwhile? A prospective randomized trial. *Injury.* 1997;28(4):283-7.
46. Young BT, Rayan GM. Outcome following nonoperative treatment of displaced radius fracture in low-demand patients older than 60 years. *J Hand Surg Am.* 2000;25(1):19-28.
47. Chang HC, Tay SC, Chan BK, Low CO. Conservative treatment of redisplaced Colles' fractures in elderly patients older than 60 years old anatomical and functional outcome. *Hand Surg.* 2001;6(2):137-44.
48. Fujii K, Henmi T, Kanematsu Y, Mishiro T, Sakai T, Terai T. Fractures of the distal end radius in elderly patients: a comparative study of anatomical and functional results. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2002;10(1):9-11.
49. Anzarut A, Johnson JA, Rowe BH, Lambert R, Blitz S, Majumdar S. Radiologic and patient-reported functional outcomes in an elderly cohort with conservatively treated distal radius fractures. *J Hand Surg.* 2004;29(6):1121-7.
50. Barton T, Chambers C, Bannister G. A comparison between subjective outcome score and moderate radial shortening following a fracture distal radius in patients of mean age 69 years. *J Hand Surg Eur.* 2007;32(2):165-9.
51. Jaremko JL, Lambert RG, Rowe BH, Johnson JA, Majumdar SR. Do radiographic indices of distal radius fracture reduction predict outcomes in older adults receiving conservative treatment? *Clin Radiol.* 2007;62(1):65-72.
52. Synn AJ, Makhni EC, Makhni MC, Rozental TD, Day CS. Distal radius fractures in older patients: is anatomic reduction necessary? *Clin Orthop Relat Res.* 2009;467(6):1612-20.
53. Egol KA, Walsh M, Romo-Cardoso S, Dorsky S, Paksima N. Distal radial fractures in the elderly: operative compared with nonoperative treatment. *J Bone Joint Surg Am.* 2010;92(9):1851-7.
54. Bentohami A, Bijlsma TS, Goslings JC, de Reuver P, Kaufmann L, Schep NW. Radiological criteria for acceptable reduction of extra-articular distal radial fractures are not predictive for patient-reported functional outcome. *J Hand Surg Eur Vol.* 2013;38(5):524-9.
55. Nelson GN, Stepan JG, Osei DA, Calfee RP. The impact of patient activity level on wrist disability after distal radius malunion in older adults. *J Orthop Trauma.* 2015;29(4):195-200.
56. Gutiérrez-Monclus R, Gutiérrez-Espinoza H, Zavala-González J, Olguín-Huerta C, Rubio-Oyarzún D, Araya-Quintanilla F. Correlation between radiological parameters and functional outcomes in patients older than 60 years of age with distal radius fracture. *Hand (NY).* 2018 Apr 1:1558944718770203. [Epub ahead of print].
57. Mehta S, MacDermid J, Tremblay M. The implications of chronic pain models for rehabilitation of distal radius fracture. *Hand Ther.* 2011;16:2-11.
58. Mehta SP, MacDermid JC, Richardson J, MacIntyre NJ, Grewal R. Baseline pain intensity in individuals with distal radius fracture. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2015;45(2):119-27.
59. Kodama N, Takemura Y, Ueba H, Imai S, Matsusue Y. Acceptable parameters for alignment of distal radius fracture with conservative treatment in elderly patients. *J Orthop Sci.* 2014;19(2):292-7.
60. Lalone EA, Grewal R, King GJ, MacDermid JC. A structured review addressing the use of radiographic measures of alignment and the definition of acceptability in patients with distal radius fractures. *Hand (NY).* 2015;10(4):621-38.



## ***Estudio de correlación entre oportunidad diagnóstica y severidad del dolor en pacientes con fibromialgia que ingresan a la Unidad de Dolor Crónico No Oncológico en el Hospital Clínico San Borja Arriarán***

*Correlation study between diagnostic opportunity and pain severity in patients with fibromyalgia who enter the Non-oncological Chronic Pain Unit at the San Borja Arriarán Clinical Hospital*

A. Tabach Apraiz<sup>1</sup>, M. Lorena Oyanadel<sup>2</sup>, H. Gutiérrez Espinoza<sup>2,3</sup> y D. Bueno Buker<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Física y Rehabilitación. Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile.

<sup>2</sup>Servicio de Medicina Física y Rehabilitación. Hospital Clínico San Borja Arriarán. Santiago, Chile. <sup>3</sup>Escuela Kinesiología. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Las Américas. Santiago, Chile. <sup>4</sup>Unidad de Ejercicio y Deporte Adaptado. Instituto Teletón, Chile

### ABSTRACT

**Objectives:** The main objective is to determine if there is a correlation between the time elapsed for the diagnosis of fibromyalgia (FM) and the severity of pain in patients who enter the Non-Oncological Chronic Pain Unit (UDCNO) of the San Borja Arriarán Clinical Hospital. The secondary objectives are to characterize the population that enters with FM diagnosis, and to describe the severity of pain according to intensity and related disability.

**Materials and methods:** correlational study of patients admitted to the UDCNO with a diagnosis of FM, who were evaluated at the time of admission pain through the Numerical Pain Scale (NDT) and the Chronic Pain Grade Questionnaire (CPGC). Data were obtained for the characterization of the population through the clinical record: schooling, employment status, tobacco consumption, pharmacological and non-pharmacological treatments indicated at the time of admission to the UDCNO. In addition, data on episodes of falls in the last year were obtained

### RESUMEN

**Objetivos:** El objetivo principal es determinar si existe correlación entre el tiempo transcurrido para el diagnóstico de fibromialgia (FM) con la severidad del dolor que presentan los pacientes que ingresan a la Unidad de Dolor Crónico no Oncológico (UDCNO) del Hospital Clínico San Borja Arriarán. Los objetivos secundarios son caracterizar a la población que ingresa con diagnóstico FM y describir la severidad del dolor según intensidad y la discapacidad relacionada.

**Materiales y métodos:** Estudio correlacional de pacientes que ingresan a la UDCNO con diagnóstico de FM, a los que se les evaluó al momento del ingreso dolor a través de la Escala Numérica del Dolor (END) y del Cuestionario de graduación del dolor Crónico (CGDC). Se obtuvieron datos para la caracterización de la población a través de la ficha clínica: escolaridad, situación laboral, consumo de tabaco, tratamientos farmacológicos y no farmacológicos indicados al momento del ingreso a la UDCNO. Además se obtuvieron datos de episodios de caídas en el último año.

Tabach Apraiz A, Lorena Oyanadel M, Gutiérrez Espinoza H, Bueno Buker D. Estudio de correlación entre oportunidad diagnóstica y severidad del dolor en pacientes con fibromialgia que ingresan a la Unidad de Dolor Crónico No Oncológico en Hospital Clínico San Borja Arriarán. *Rev Soc Esp Dolor* 2019;26(6):331-336

Recibido: 29-05-2018  
Aceptado: 31-10-2019

Correspondencia: Andrea Tabach Apraiz  
andrea.tabach.apraiz@gmail.com

**Results:** Of the 38 patients evaluated, 100 % were women, with an average age of 56 years. The average time for diagnosis was 36 months ( $\pm 32.2$  months), with an evolution time at admission to UDCNO of 53.8 months on average ( $\pm 36.4$  months). The intensity of the pain measured by NTD was on average 7.29 ( $\pm 2.02$ ). There was no association between diagnostic opportunity and pain intensity at the time of admission. 94 % were in grades 3 and 4 of the CPGC, corresponding to high pain intensity and moderate to severe limitation.

**Conclusions:** According to our study, the correlation between the time elapsed at diagnosis and the intensity of pain measured at admission is low and not statistically significant, which we consider is given by the multiple aspects that interfere in the experience of pain, which do not depend only of the evolution time. In this sense, a very high percentage of the population evaluated with high intensity of pain and moderate to severe limitation stands out.

**Key words:** Fibromyalgia, chronic pain, numeric rating scale for pain.

**Resultados:** De los 38 pacientes evaluados, el 100 % fueron mujeres, con una edad promedio de 56 años. El tiempo promedio para el diagnóstico fue de 36 meses ( $\pm 32,2$  meses), con un tiempo de evolución al ingreso a UDCNO de 53,8 meses en promedio ( $\pm 36,4$  meses). La intensidad del dolor medida por END fue en promedio 7,29 ( $\pm 2,02$ ). No hubo asociación entre oportunidad diagnóstica e intensidad del dolor al momento del ingreso. El 94 % se encontraba en los grados 3 y 4 del CGDC, correspondientes a alta intensidad del dolor y limitación moderada a severa.

**Conclusiones:** Según nuestro estudio la correlación entre el tiempo transcurrido al diagnóstico y la intensidad del dolor medida al momento del ingreso es baja y no estadísticamente significativa, que consideramos está dada por los múltiples aspectos que interfieren en la vivencia del dolor, que no dependen solo del tiempo de evolución. En ese sentido destaca un muy alto porcentaje de la población evaluada con alta intensidad de dolor y limitación moderada a severa.

**Palabras clave:** Fibromialgia, dolor crónico, escala numérica del dolor.

## INTRODUCCIÓN

La fibromialgia (FM) es un síndrome clínico caracterizado por dolor generalizado crónico y puntos sensibles, de etiología desconocida. Es una enfermedad frecuentemente acompañada de síntomas somáticos y cognitivos como fatiga, trastornos del sueño, ansiedad y trastornos psicológicos (1,2).

Las teorías con respecto a su etiología son múltiples; no obstante, se ha considerado al procesamiento anormal del dolor a nivel de sistema nervioso central, *la sensibilización central*, como una de las claves en la génesis de la enfermedad (3). La sensibilización central es consecuencia de la actividad nerviosa espontánea, aumento de la representación cortical y respuesta aumentada a estímulos transmitidos por fibras aferentes primarias. Otros factores relacionados a su etiopatogenia se relacionan con aumento de la excitabilidad en neuronas a nivel de médula espinal, disfunción en las vías inhibitorias del dolor (4,5), factores genéticos, disfunción del sistema inmune y hormonal, neuropatía de fibra fina, estresores externos y aspectos psiquiátricos (6-8).

La prevalencia de la FM se describe en la población general en el 2 % y es la segunda patología reumatológica más frecuente después de la osteoartritis (3,5,9). Corresponde al 5 % de las consultas en el nivel primario de atención (10), y con franco predominio en mujeres (11).

Actualmente sin test clínicos objetivos que permitan confirmar el diagnóstico, siendo el correcto diagnóstico aún un desafío para el clínico, esto trae como consecuencia que exista un número importante de pacientes sin diagnóstico establecido a los 5 años de iniciado los síntomas (12), y que en promedio requieran 3,7 consul-

tas por distintos especialistas antes de su confirmación (13).

En el año 2010, el Colegio Americano de Reumatología (ACR) propuso nuevos criterios diagnósticos para FM (1,14), que fundamentalmente se basan en la información aportada por los pacientes, no requieren del examen físico y no necesitan un entrenamiento especializado del observador (15). No obstante, a pesar de estos criterios establecidos, algunos estudios apuntan a que no se usan de manera rutinaria para realizar el diagnóstico, particularmente entre los médicos de atención primaria (13,16). A estas dificultades se suma la falta de consistencia en las indicaciones de manejo entre los distintos profesionales: muchos pacientes sin manejo, cambios habituales de tratamientos, polifarmacia y falta de continuidad (13).

Las metas del tratamiento de la FM son aliviar el dolor, aumentar el sueño reparador y mejorar la función física, el estado emocional y la calidad de vida (4). Las bases del tratamiento del dolor son multidisciplinarias (farmacológica, cognitivas y físicas), con énfasis a las intervenciones no farmacológicas como pilar y primera etapa del manejo (5,6,17). La Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR), en su revisión publicada en 2017 (17), le asignaría nivel de recomendación IA para ejercicio aeróbico, terapias cognitivas conductuales y terapias multicomponente, acupuntura e hidroterapia, terapias de meditación y reducción de estrés (mindfulness, yoga tai chi). En relación con el manejo farmacológico el grado de recomendación es IA para amitriptilina, duloxetina, pregabalina y ciclobenzaprina e IB para tramadol.

La experiencia de la Unidad de Dolor Crónico no Oncológico (UDCNO) en el Servicio de Medicina Física y Rehabilitación (SMFRh) del Hospital Clínico San Borja

Arriarán (HCSBA), respecto a los pacientes que ingresan con sospecha o diagnóstico confirmado de FM, es concordante con la literatura. Existe retraso en el diagnóstico, importante heterogeneidad en el tratamiento y gran impacto funcional. En ese sentido, nos parece relevante revisar algunas características de la población con FM que es derivada desde otras especialidades médicas, con el objetivo de ser un aporte a la red de salud e impactar positivamente en reducir los tiempos para el diagnóstico, optimizar el manejo del dolor y con ello mejorar la calidad de vida de pacientes con FM. No se cuenta hasta la fecha en nuestro país con estudios que evalúen tiempo de evolución e intensidad del dolor en pacientes con FM. Por ello, nos hemos planteado como objetivo principal determinar si existe correlación entre tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de FM con la severidad del dolor que presentan los pacientes que ingresan a la UDCNO en el SMFRh del HCSBA. Los objetivos secundarios son caracterizar a la población que ingresa con diagnóstico o sospecha de FM y describir severidad del dolor según la intensidad y la discapacidad relacionada.

**MATERIALES Y MÉTODOS**

Estudio transversal correlacional, realizado en la UDCNO del HCSBA, aprobado previamente por el Comité de Ética del Servicio de Salud Metropolitano Central en Santiago de Chile. Debido a que se desconoce la prevalencia de FM en usuarios que se atienden en el HCSBA, durante el año 2017, a través de una estrategia de muestreo no probabilística, se reclutaron 38 pacientes con diagnóstico de FM, confirmado a través de la evaluación clínica completa (anamnesis, examen físico) y los Criterios ACR 2010, instrumento que fue elegido por su validación en español, sensibilidad y especificidad (1). Los criterios de inclusión y exclusión se muestran en la Tabla I.

Al momento del ingreso se le solicitó al paciente que describiera la intensidad máxima de su dolor en la última semana a través de la Escala Numérica del Dolor (END) (18). Para la valoración multidimensional del dolor se ocupó el Cuestionario para la Graduación del Dolor Crónico (CGDC) (19), instrumento que evalúa el dolor y la discapacidad asociada y que, a pesar de no estar validado en pacientes con FM, cuenta con una versión chilena que presenta una buena fiabilidad y validez en pacientes con dolor crónico de origen musculoesquelético (20), sumado a que es aplicada a todos los pacientes que ingresan a la unidad, a manera de poder contar con un instrumento que objetive dolor y discapacidad. Los resultados de este cuestionario clasifican el dolor crónico en 4 grados jerárquicos según intensidad y discapacidad asociada (Tabla II) (21). Se obtuvo información desde la ficha electrónica respecto al tiempo transcurrido hasta la confirmación diagnóstica para determinar la oportunidad diagnóstica (OD). Se obtuvieron datos de escolaridad, situación laboral, consumo de tabaco, tratamientos farmacológicos y no farmacológicos indicados al momento del ingreso a UDCNO. Además, se obtuvieron datos de episodios de caídas en el último año.

**Medidas de resultados**

Una vez confirmado el diagnóstico, y cumpliendo con los criterios de inclusión, se evaluaron distintas medidas de resultado. Para la valoración de la intensidad del dolor se utilizó la END, que corresponde a una escala de medida unidimensional del dolor, simple y útil en la medición de intensidad de dolor en adultos (18). Para la valoración multidimensional del dolor se ocupó el Cuestionario para la Graduación del Dolor Crónico (CGDC) (19), validado en Chile, y que consiste en 7 preguntas autoaplicadas. Las primeras 3 preguntas evalúan intensidad de dolor (actual, habitual y el peor) en los últimos 6 meses usando una escala numérica de 11 puntos (0: "sin dolor", 10: "peor dolor que existe"). Una pregunta evalúa el

**TABLA I**  
CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Criterios de inclusión	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacientes mayores de 18 años</li> <li>- Cumple criterios diagnósticos ACR 2010 para MF</li> <li>- Haber completado evaluación de ingreso con médico fisiatra en UDCNO</li> <li>- Acepta participar y firma consentimiento informado</li> </ul>
Criterios de exclusión	Se descarta diagnóstico de FM

**TABLA II**  
CLASIFICACIÓN DEL DOLOR CRÓNICO EN GRADOS JERÁRQUICOS PARA EL CGDC

CGDC: Clasificación del dolor crónico en 4 grados jerárquicos según intensidad y discapacidad asociada
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Grado I (baja discapacidad – baja intensidad)</li> <li>- Grado II (baja discapacidad – alta intensidad)</li> <li>- Grado III (alta discapacidad – limitación moderada)</li> <li>- Grado IV (alta discapacidad – limitación severa)</li> </ul>

número de días, durante los últimos 6 meses, en los que el paciente se ha mantenido ausente en sus actividades habituales por dolor. Las últimas 3 preguntas evalúan las limitaciones en las actividades diarias, sociales, familiares y trabajo, usando una escala numérica de 11 puntos (0: "sin interferencia", 10: "imposibilitado"). Los resultados del cuestionario clasifican el dolor crónico en 4 grados jerárquicos según intensidad de este y discapacidad asociada (20,21).

### Análisis estadístico

Los datos fueron recolectados e ingresados al programa Microsoft Excel para su tabulación; después se realizó el análisis estadístico con el programa Stata 11.0 SE. Las variables cuantitativas se presentan como promedio y desviación estándar (DE) y las cualitativas como número y porcentaje. Para determinar los test estadísticos a utilizar en el análisis de los datos, primero se evaluó la distribución normal con el test Shapiro-Wilk. Además, se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson (CCP) para determinar si existe correlación entre la OD y la intensidad del dolor que presentan los pacientes al momento del ingreso a la UDCNO.

### RESULTADOS

Los resultados de las características basales del grupo estudiado se presentan en la Tabla III.

En cuanto a la descripción del tratamiento farmacológico y terapéutico al momento del ingreso, 7 pacientes (18,42 %) confirmaron uso de antidepresivos tricíclicos, 13 pacientes (34,21 %) utilizaban anticonvulsivantes neuromoduladores, 14 pacientes (36,84 %) utilizaban opioides, la mitad de los pacientes referían consumir antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (50 %) y 11 pacientes (28,95 %) tenían prescritos inhibidores de la receptación de serotonina y noradrenalina (IRSN).

Solo 5 pacientes (13,16 %) estaban realizando ejercicio, considerando como ejercicio actividad aeróbica mínimo 2 veces por semana por, al menos, 30 minutos. Ningún paciente se encontraba realizando terapia cognitivo conductual. 9 pacientes (23,68 %) estaban realizando terapia kinesiológica y 3 pacientes (7,89 %) terapia ocupacional. Solo un paciente participaba de terapias complementarias (2,63 %). Se consultó además por consumo de tabaco, con 18 pacientes (47,3 %) con consumo activo.

Las variables END y CGDC intensidad presentaron distribución normal y se presentan como media y DE. Para END el promedio de intensidad fue de  $7,29 \pm 2,02$  con intervalo de confianza del 95 % (IC 95 %) entre 8,7 y 5,1. Para CGDC intensidad fue de  $79,23 \pm 13,7$  IC 95 % entre 89,5 y 68,8.

Las variables CGDC discapacidad y grado se presentan de manera descriptiva en las Tablas IV y V.

Para OD e intensidad del dolor al momento del ingreso, el CCP fue de  $-0,1110$  ( $p = 0,5131$ ), lo que se interpreta una baja fuerza de asociación, cuya dirección es inversamente proporcional y que además no es estadísticamente significativa.

### DISCUSIÓN

El resultado principal de nuestro estudio es que encontramos una baja correlación y no estadísticamente significativa entre el tiempo transcurrido al diagnóstico y la intensidad del dolor, medida al momento del ingreso, considerando que existen múltiples factores y de diversa naturaleza que interfieren en la percepción del dolor, que no dependen exclusivamente del tiempo de evolución.

La muestra de nuestro estudio estuvo conformada solo por mujeres, lo que se ve corroborado con estudios de prevalencia de FM a nivel mundial en una relación 3:1 (22), con un franco predominio de mujeres en esta patología (23-25). Esto podría explicarse según

TABLA III  
CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN EVALUADA

Edad (Media $\pm$ DE)	56 $\pm$ 13,7
Sexo (F:M)	38 (100 %): 0 (0 %)
Escolaridad	Baja: 17 (45,95 %); Media: 13 (35,14 %); Superior: 7 (18,92 %)
Situación laboral	Empleado: 15 (40,54 %); Desempleado: 23 (59,46 %)
Evento gatillante	TF: (1,16 %); EA: 11 (28,95 %); NR: 22 (57,89 %)
Caídas	9 (23,68 %)
Oportunidad diagnóstica (Media $\pm$ DE)	36 $\pm$ 32,2 meses
Tiempo de evolución (Media $\pm$ DE)	53,8 $\pm$ 36,4 meses

TF: trauma físico. EA: estrés afectivo. NR: no reconoce.

**TABLA IV**  
FRECUENCIA EN LA PUNTUACIÓN  
DE LA DISCAPACIDAD DEL CGDC

Puntuación discapacidad	N	%
1	1	2,7 %
2	1	2,7 %
3	5	13,51 %
4	11	29,73 %
5	6	16,22 %
6	13	35,14 %

CGDC: cuestionario para la graduación del dolor crónico.

**TABLA V**  
FRECUENCIA EN EL GRADO  
DE DISCAPACIDAD DEL CGDC

Grado de discapacidad	N	%
2	2	5,41 %
3	16	43,24 %
4	19	51,35 %

CGDC: cuestionario para la graduación del dolor crónico.

lo descrito por Miró y cols. (2012) (26), en relación con que las mujeres presentarían menor umbral de sensibilidad al dolor y, por ello, mayor predisposición a consumo de fármacos para su manejo. Lo anterior podría dificultar el manejo del dolor en FM y favorecer mayor catastrofización asociada en el grupo de mujeres, requiriendo con más frecuencia derivación a unidades especializadas.

La edad promedio fue de 56 años, y solo un 45 % completó la educación básica, concordante con estudios previos, en que a menor nivel educacional mayor prevalencia de FM (22). Además, llama la atención que el 47 % de las pacientes consumía tabaco, que en relación con lo evidenciado por Goesling y cols. (2016) (27) expondría a la población con FM a dolor de mayor severidad y mayor discapacidad física.

En relación con si las pacientes reconocen algún evento asociado al inicio del cuadro, casi un 50 % asocia algún factor desencadenante reconocible (13 % físico y 29 % estrés emocional), menor en comparación a la revisión de Guymer y cols. (2012) (23), donde casi un 90 % de las pacientes logra describir un desencadenante, pero similar en cuanto al predominio de aspectos emocionales y afectivos asociados. Según lo evaluado por Nakamura y cols. (2014) (28), los desencadenantes más recurrentes son estrés crónico, trauma psicológico, accidentes automovilísticos y abuso físico/emocional, significativamente mayor a poblaciones con otros cuadros de dolor crónico.

Desde el inicio de los síntomas hasta la confirmación diagnóstica, el tiempo transcurrido tuvo un promedio de 36 meses, mayor a lo evidenciado por Guymer y cols. (2012) (23) en la población australiana. Este retraso podría explicarse tanto por el tiempo en que se demoraron los pacientes en tomar la decisión para realizar la primera consulta, como por la dificultad en el proceso diagnóstico. En cuanto al tiempo de evolución, este fue de 53 meses en promedio, menor que el de otras revisiones (23,29,30). Al evaluar la intensidad del dolor en nuestra población, esta tuvo de promedio de 7,2, menor a lo reportado por Martínez y cols. (2017) (31) en población brasileña atendida en niveles terciarios de salud, pero es similar a lo mostrado por Choy y cols. (2010) (30), donde un alto porcentaje (70 %) de los pacientes con FM refiere dolor severo.

Al analizar la correlación entre OD e intensidad del dolor, se encontró baja asociación entre ambas variables. Es probable que el carácter subjetivo y multifactorial de la vivencia del dolor pueda implicar en parte estos resultados, sin embargo, se debe considerar que el mayor impacto producido por el retraso en el diagnóstico incide mayormente en aspectos de discapacidad y funcionalidad, más que en la intensidad del dolor. Es así como casi el 52 % de las pacientes se encontraban en los niveles de mayor compromiso en el ítem de discapacidad del CGDC, y el 94 % se encontraba en los grados 3 y 4 del CGDC, correspondientes a alta intensidad del dolor y limitación moderada a severa.

### Limitaciones

Nuestro estudio tiene importantes limitaciones metodológicas al ser de tipo descriptivo: no hay un grupo control, no hubo un cálculo de tamaño muestral para seleccionar la muestra y el reducido tamaño muestral dificulta la extrapolación de los resultados. El cuestionario para la Graduación del Dolor Crónico no está validado en usuarios con FM y pregunta sobre los síntomas en los últimos 6 meses, lo que introduce un sesgo de memoria en la recolección de la información. No se consideró evaluar la presencia de psicopatología y estado emocional, que son factores muy prevalentes en la FM y pueden condicionar el estado clínico. El reducido tamaño muestral y la alta dispersión de los datos pueden afectar la fuerza de la correlación.

Estudios a futuro deberían considerar incluir mayor cantidad de centros con unidades de dolor que atiendan a este grupo de pacientes y considerar seguimientos a mediano y largo plazo.

### CONCLUSIONES

No encontramos correlación entre el tiempo transcurrido al diagnóstico y la intensidad del dolor medida al momento del ingreso, que consideramos está dado por los múltiples aspectos que interfieren en la vivencia del dolor, que no dependen solo del tiempo de evolución. En ese sentido destaca un muy alto porcentaje de la población evaluada con alta intensidad del dolor y limitación moderada a severa.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Casanueva B, García-Fructuoso F, Belenguer R, Alegre C, Moreno-Muelas JV, Hernández JL, et al. The Spanish version of the 2010 American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for fibromyalgia: reliability and validity assessment. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(2 Suppl 96):S55-58.
2. On AY, Aykanat D, Atamaz FC, Eyigor C, Kocanogullari H, Oksel F. Is it necessary to strictly diagnose fibromyalgia syndrome in patients with chronic widespread pain? *Clin Rheumatol*. 2015;34(8):1473-9. DOI: 10.1007/s10067-015-2975-1.
3. Chinn S, Caldwell W, Gritsenko K. Fibromyalgia Pathogenesis and Treatment Options Update. *Curr Pain Headache Rep*. 2016;20(4):25. DOI: 10.1007/s11916-016-0556-x.
4. Bellato E, Marini E, Castoldi F, Barbasetti N, Mattei L, Bonasia DE, et al. Fibromyalgia Syndrome: Etiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Pain Res Treat*. 2012;2012:426130. doi: 10.1155/2012/426130.
5. Clauw DJ. Fibromyalgia: a clinical review. *JAMA*. 2014;311(15):1547-55. DOI: 10.1001/jama.2014.3266.
6. Borchers AT, Gershwin ME. Fibromyalgia: A Critical and Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015;49(2):100-51. DOI: 10.1007/s12016-015-8509-4.
7. Bazzichi L, Giacomelli C, Consensi A, Atzeni F, Batticciotto A, Di Franco M, et al. One year in review: fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(2):S145-S149.
8. Sluka KA, Clauw DJ. Neurobiology of fibromyalgia and chronic widespread pain. *Neuroscience*. 2016;338:114-29. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.06.006.
9. Oncu J, Iliser R, Kuran B. Do new diagnostic criteria for fibromyalgia provide treatment opportunity to those previously untreated? *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2013;26(4):437-43. DOI: 10.3233/BMR-130403.
10. García-Campayo J, Magdalena J, Magallón R, Fernández-García E, Salas M, Andrés E. A meta-analysis of the efficacy of fibromyalgia treatment according to level of care. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(4):R81. DOI: 10.1186/ar2455.
11. Roskell NS, Beard SM, Zhao Y, Le TK. A Meta-Analysis of Pain Response in the Treatment of Fibromyalgia: Meta-Analysis of Fibromyalgia Treatments. *Pain Pract*. 2011;11(6):516-27. DOI: 10.1111/j.1533-2500.2010.00441.x.
12. D'arcy Y, Kraus S, Clair A, Kiley D. Fibromyalgia: Timely diagnosis and treatment options. *Nurse Pract*. 2016;41(9):37-43. DOI: 10.1097/01.NPR.0000490394.96969.Od.
13. Arnold LM, Gebke KB, Choy EHS. Fibromyalgia: management strategies for primary care providers. *Int J Clin Pract*. 2016;70(2):99-112. DOI: 10.1111/ijcp.12757.
14. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RL, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46(3):319-29. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2016.08.012.
15. Moyano S, Kilstein JG, Alegre de Miguel C. Nuevos criterios diagnósticos de fibromialgia: ¿vinieron para quedarse? *Reumatol Clínica*. 2015;11(4):210-4.
16. Hayes SM, Myhal GC, Thornton JF, Camerlain M, Jamison C, Cytryn KN, et al. Fibromyalgia and the therapeutic relationship: where uncertainty meets attitude. *Pain Res Manag*. 2010;15(6):385-91. DOI: 10.1155/2010/354868.
17. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Häuser W, Fluß E, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):318-28. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209724.
18. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res*. 2011;63(S11):S240-52. DOI: 10.1002/acr.20543.
19. Ferrer-Peña R, Gil-Martínez A, Pardo-Montero J, Jiménez-Penick V, Gallego-Izquierdo T, La Touche R. Adaptation and Validation of the Spanish Version of the Graded Chronic Pain Scale. *Reumatol Clínica Engl Ed*. 2016;12(3):130-8. DOI: 10.1016/j.reuma.2015.07.004.
20. Maldonado P, Miranda A, Rivera C, Miranda J. Validación del Cuestionario para la Graduación del Dolor Crónico en Pacientes Chilenos con Patología Musculoesquelética. *Dolor*. 2015;24(63):18-24.
21. Von Korff M, Ormel J, Keefe FJ, Dworkin SF. Grading the severity of chronic pain. *Pain*. 1992;50(2):133-49.
22. Queiroz LP. Worldwide epidemiology of fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep*. 2013;17(8):356. DOI: 10.1007/s11916-013-0356-5.
23. Guymer EK, Maruff P, Littlejohn GO. Clinical characteristics of 150 consecutive fibromyalgia patients attending an Australian public hospital clinic. *Int J Rheum Dis*. 2012;15(4):348-57. DOI: 10.1111/j.1756-185X.2012.01767.x.
24. Perrot S, Vicaut E, Servant D, Ravaut P. Prevalence of fibromyalgia in France: a multi-step study research combining national screening and clinical confirmation: The DEFI study (Determination of Epidemiology of Fibromyalgia). *BMC Musculoskelet Disord*. 2011;12:224. DOI: 10.1186/1471-2474-12-224.
25. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum*. 1995;38(1):19-28. DOI: 10.1002/art.1780380104.
26. Miró E, Diener FN, Martínez MP, Sánchez AI, Valenza MC. [Fibromyalgia in men and women: comparison of the main clinical symptoms]. *Psicothema*. 2012;24(1):10-5.
27. Goesling J, Brummett CM, Meraj TS, Moser SE, Hassett AL, Ditre JW. Associations Between Pain, Current Tobacco Smoking, Depression, and Fibromyalgia Status Among Treatment-Seeking Chronic Pain Patients. *Pain Med Malden Mass*. 2015;16(7):1433-42. DOI: 10.1111/pme.12747.
28. Nakamura I, Nishioka K, Usui C, Osada K, Ichibayashi H, Ishida M, et al. An epidemiologic internet survey of fibromyalgia and chronic pain in Japan. *Arthritis Care Res*. 2014;66(7):1093-101. DOI: 10.1002/acr.22277.
29. Vincent A, Whipple MO, McAllister SJ, Aleman KM, St Sauver JL. A cross-sectional assessment of the prevalence of multiple chronic conditions and medication use in a sample of community-dwelling adults with fibromyalgia in Olmsted County, Minnesota. *BMJ Open*. 2015;5(3):e006681. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-006681.
30. Choy E, Perrot S, Leon T, Kaplan J, Petersel D, Ginovker A, et al. A patient survey of the impact of fibromyalgia and the journey to diagnosis. *BMC Health Serv Res*. 2010 Apr 26;10:102. DOI: 10.1186/1472-6963-10-102.
31. Martínez JE, Paiva ES, Rezende MC, Heymann RE, Helfenstein M, Ranzolin A, et al. EpiFibro (Registro Brasileiro de Fibromialgia): dados sobre a classificação do ACR e preenchimento dos critérios diagnósticos preliminares e avaliação de seguimento. *Rev Bras Reumatol*. 2017;57(2). DOI: 10.1016/j.rbre.2016.09.012.



***Valoración de la relación entre la restricción rotacional de columna cervical alta y columna torácica alta en alumnas con y sin dolor cervical de la Facultad de Ciencias de la Rehabilitación de la Universidad Nacional Andrés Bello-Campus Casona***  
*Valuation of the relationship between the rotational restriction of high cervical column and high thoracic column in students with and without cervical pain of the Faculty of Sciences of the Rehabilitation of the National University Andrés Bello-Campus Casona*

R. Guamaní Vásquez y D. Gatica

Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Quito, Ecuador

ABSTRACT

*Introduction:* Cervical pain is one of the disorders that most affects and worries people. One of its possible causes are joint dysfunctions that can develop in the upper cervical, lower cervical and upper thoracic spines. However, studies that have focused on the dysfunctional relationships of both columns in a transverse plane are still very scarce.

*Objective:* To contribute to the knowledge about cervical pain and clinical analysis, the objective of this study was to evaluate if there is a relationship between the rotational mobility restriction of the high cervical spine (C1-C2) and the high thoracic spine (T1-T2-T3) in female students with and without cervical pain.

*Material and methodology:* 37 female students with acute neck pain and 37 asymptomatic female students belonging to the Faculty of Rehabilitation Sciences of the Andrés Bello University were recruited. The rotational mobility of the upper cervical spine was evaluated by means of the Dvorák Flexion-Rotation Test and the rotational mobility of the upper thoracic spine was evaluated with the Mitchell Test.

RESUMEN

*Introducción:* El dolor cervical es uno de los trastornos que más afecta y preocupa a las personas. Una de sus posibles causas son las disfunciones articulares que pueden desarrollarse en la columna cervical alta, cervical baja y torácica alta. Sin embargo, los estudios que se han enfocado en las relaciones disfuncionales de ambas columnas en un plano transverso aún son muy escasos.

*Objetivo:* Para contribuir al conocimiento sobre dolor cervical y al análisis clínico, se planteó como objetivo de este estudio evaluar si existe relación entre la restricción de movilidad rotacional de columna cervical alta (C1-C2) y columna torácica alta (T1-T2-T3) en alumnas con y sin dolor cervical.

*Material y metodología:* Se reclutaron 37 alumnas con dolor cervical agudo y 37 alumnas asintomáticas pertenecientes a la Facultad de Ciencias de la Rehabilitación de la Universidad Andrés Bello. La movilidad rotacional de columna cervical alta se evaluó mediante el Test de Flexión-Rotación de Dvorák y la movilidad rotacional de columna torácica alta fue evaluada con el Test de Mitchell.

R. Guamaní Vásquez y D. Gatica. Valoración de la relación entre la restricción rotacional de columna cervical alta y columna torácica alta en alumnas con y sin dolor cervical de la facultad de ciencias de la rehabilitación de la Universidad Nacional Andrés Bello-Campus Casona Rev Soc Esp Dolor 2019;26(6):337-341

Recibido: 10-07-2018  
Aceptado: 31-10-2019

Correspondencia: Rodrigo Guamaní Vásquez  
romaster1985@gmail.com

*Results and conclusions:* Based on the results obtained, it was concluded that there was no relationship between cervical pain, rotational restriction of the upper and upper thoracic spine. In addition, subsequent studies are necessary to have a better understanding of the functional relationship of these segments.

**Key words:** Column, pain, neck, mobility restriction, women.

*Resultados y conclusiones:* En base a los resultados obtenidos se pudo concluir que no hubo relación entre el dolor cervical, restricción rotacional de columna cervical alta y torácica alta. Además, estudios posteriores son necesarios para tener un mejor entendimiento de la relación funcional de dichos segmentos.

**Palabras clave:** Columna, dolor, cuello, restricción de movilidad, mujeres.

## INTRODUCCIÓN

El dolor cervical es una de las afecciones musculoesqueléticas con mayor prevalencia, que tiene como resultado limitaciones físicas y funcionales (1). Como resultado, numerosos estudios se han enfocado solo en el análisis de las disfunciones de la columna cervical, sin considerar que las disfunciones de la columna torácica pueden influir también en la aparición del dolor cervical. En consecuencia, actualmente existe escasa información sobre cómo la columna cervical puede estar afectada por la falta o exceso de movilidad de la columna torácica alta. No obstante, se ha podido comprobar que la lordosis cervical se ve influenciada por la angulación sagital del tórax y del complejo articular cervicotorácico (2). Por otro lado, la restricción de movilidad de la columna cervical se ha asociado con la hipomovilidad en escoliosis torácica (3), lo cual sugiere una vinculación entre las vértebras cervicales y torácicas en un plano sagital como frontal (1). Sin embargo, la relación de movilidad existente en un plano transversal aún no ha sido del todo esclarecida. Para tener un mejor entendimiento de esta relación, el objetivo del presente estudio fue valorar la relación entre la columna cervical alta y torácica alta en uno de los problemas más comunes de la práctica kinésica, como lo es el dolor cervical. Debido a que se ha evidenciado que las mujeres tienden a desarrollar dolor de cervical con mayor frecuencia en comparación con hombres (4,5), este estudio solo se centró en mujeres.

## MATERIALES Y METODOLOGÍA

De las alumnas pertenecientes a la Facultad de Ciencias de la Rehabilitación de la Universidad Nacional Andrés Bello-Campus Casona, se reclutaron 74 alumnas para ser evaluadas en este estudio.

Los datos obtenidos tras las evaluaciones de las alumnas fueron registrados en fichas elaboradas por los autores, las cuales, en una primera instancia, fueron confeccionadas mediante el programa Microsoft Excel 2013 para el análisis de las variables. Posteriormente se traspasaron los datos al programa G-Stat, en el cual, mediante la prueba de Chi cuadrado, se evaluó la relación existente entre las variables independientes, cuantitativas y paramétricas.

De acuerdo con los resultados obtenidos tras la aplicación de la prueba Chi cuadrado, si el valor de  $p$  encontrado era mayor a 0,05, el resultado se interpretaba como no significativo y se concluía que ambas variables estudiadas eran independientes la una de la otra. Por el contrario, si el valor de  $p$  encontrado era menor a 0,05, el resultado era interpretado como significativo y se concluía que ambas variables estudiadas eran dependientes entre ellas.

Al total de 74 alumnas, divididas en dos subgrupos de 37 con dolor cervical y 37 sin dolor cervical, se les realizó el Test de Flexión-Rotación de Dvorák con el fin de evaluar la restricción de movilidad de columna cervical alta, y el Test de Mitchell para evaluar la restricción de movilidad de columna torácica alta.

La recolección de datos se llevó a cabo en el mes de mayo del año 2017.

Todas las alumnas fueron enroladas en el estudio de forma voluntaria y firmaron un consentimiento informado diseñado por los evaluadores.

Para llevar a cabo este estudio se utilizaron las instalaciones de la Facultad de Ciencias de la Rehabilitación de la Universidad Andrés Bello-Campus Casona y una camilla regulable en altura, perteneciente a la misma institución.

### Escala de Evaluación Visual Análoga del Dolor (EVA)

Ventajas de esta escala son su simplicidad, su uniformidad y su confiabilidad (6).

Para medir la intensidad del dolor se requirió que la alumna marcara un punto en la línea que refleja la cantidad de dolor que presentó en ese momento entre "no dolor" y "peor dolor que haya sentido".

### Test de Mitchell

El Test de Mitchell posee un 82 % de sensibilidad y un 79 % de especificidad (7).

### Test de Flexión-Rotación de Dvorák

El Test de Flexión-Rotación de Dvorák posee un 91 % de sensibilidad y un 90 % de especificidad (8).

## RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN

En la evaluación realizada a 74 alumnas divididas en dos subgrupos de 37 alumnas, conformados por aquellas con dolor cervical agudo y por aquellas sin dolor cervical, se revelaron los siguientes resultados:

- En el subgrupo que no presentó dolor cervical y que se evaluó la restricción de movilidad rotacional de C1-C2, se detectó que 19 alumnas presentaron restricción rotacional a la derecha, 8 presentaron restricción rotacional a la izquierda mientras que 10 no presentaron restricción rotacional.
- En el subgrupo con dolor cervical se detectó que 23 alumnas presentaron restricción rotacional derecha, 8 presentaron restricción rotacional a la izquierda mientras que 6 no presentaron restricción rotacional.

Tras aplicar la prueba de Chi cuadrado para analizar la relación existente entre las variables restricción de movilidad rotacional de C1-C2, dolor y no dolor cervical, se obtuvo un valor de  $p$  mayor a 0,05, por lo tanto se interpretó como ausencia de relación entre las variables categorizadas.

Con respecto a los resultados de la evaluación de la restricción de movilidad rotacional de los segmentos T1, T2 y T3 en alumnas con y sin dolor cervical agudo, se pudo observar lo siguiente: en el subgrupo en donde se evaluó la presencia de restricción de movilidad rotacional de T1 en alumnas sin dolor cervical se detectó que una alumna presentó restricción rotacional a la derecha, 14 presentaron restricción rotacional a la izquierda, mientras que 22 no presentaron restricción rotacional. En el subgrupo en donde se evaluó la presencia de restricción de movilidad rotacional de T1 en alumnas con dolor cervical agudo se detectó que 9 alumnas presentaron restricción rotacional de la derecha, 23 presentaron restricción rotacional a la izquierda, mientras que 5 no presentaron restricción rotacional. Tras aplicar la prueba de Chi cuadrado para analizar la relación existente entre las variables restricción de movilidad rotacional de T1, dolor y no dolor cervical, se obtuvo un valor de  $p$  menor a 0,05, lo cual se interpretó como existencia de relación entre las variables categorizadas.

En relación con la restricción de movilidad rotacional de T2 en el subgrupo de alumnas sin dolor cervical, se observó que 2 alumnas presentaron restricción rotacional a la derecha, 16 presentaron restricción rotacional a la izquierda mientras que 19 no presentaron restricción rotacional.

En relación con la restricción de movilidad rotacional de T2 en el subgrupo de alumnas con dolor cervical agudo, se observó que 10 alumnas presentaron restricción rotacional a la derecha, 23 presentaron restricción rotacional a la izquierda, mientras que 4 no presentaron restricción rotacional. Tras aplicar la prueba de Chi cuadrado para analizar la relación existente entre las variables restricción de movilidad rotacional de T2, dolor y no dolor cervical, se obtuvo un valor de  $p$  menor a 0,05, lo cual se interpretó como existencia de relación entre las variables categorizadas.

En relación con la restricción de movilidad rotacional de T3 en alumnas sin dolor cervical, se observó que 2 alumnas presentaron restricción rotacional a la dere-

cha, 14 presentaron restricción rotacional la izquierda, mientras que 21 no presentaron restricción rotacional.

En relación con la restricción de movilidad rotacional de T3 en alumnas con dolor cervical agudo, se observó que 6 alumnas presentaron restricción rotacional a la derecha, 22 presentaron restricción rotacional a la izquierda, mientras que 9 no presentaron restricción rotacional. Tras aplicar la prueba de Chi cuadrado para analizar la relación existente entre las variables restricción de movilidad rotacional de T3, dolor y no dolor cervical, se obtuvo un valor de  $p$  menor a 0,05, lo cual se interpretó como existencia de relación entre las variables categorizadas.

Con respecto a la relación que hay entre la restricción de movilidad rotacional de C1-C2 y restricción de movilidad rotacional de T1, se observó lo siguiente: de un total de 58 alumnas que presentaron restricción rotacional de C1-C2, 5 alumnas presentaron restricción rotacional de C1-C2 a la derecha con restricción rotación de T1 a la derecha, 20 presentaron restricción rotacional de C1-C2 a la derecha con restricción rotacional de T1 a la izquierda, 3 presentaron restricción rotacional de C1-C2 a la izquierda con restricción rotacional de T1 a la derecha, 7 presentaron restricción rotacional de C1-C2 a la izquierda con restricción rotacional de T1 a la izquierda mientras que 17 alumnas que presentaron restricción rotacional de C1-C2 a la derecha y 6 que presentaron restricción rotacional de C1-C2 a la izquierda, no presentaron restricción rotacional de T1.

Tras aplicar la prueba de Chi cuadrado para analizar la relación existente entre las variables de restricción de movilidad rotacional de C1-C2 con restricción de movilidad rotacional de T1, se obtuvo un valor de  $p$  mayor a 0,05, lo cual se interpretó como ausencia de relación entre las variables categorizadas.

Con respecto a la relación que hay entre la restricción de movilidad rotacional de C1-C2 y restricción de movilidad rotacional de T2, se observó lo siguiente: de un total de 58 alumnas que presentaron restricción rotacional de C1-C2, 5 alumnas presentaron restricción rotacional de C1-C2 a la derecha con restricción rotación de T2 a la derecha, 21 presentaron restricción rotacional de C1-C2 a la derecha con restricción rotacional de T2 a la izquierda, 3 presentaron restricción rotacional de C1-C2 a la izquierda con restricción rotacional de T2 a la derecha, 8 presentaron restricción rotacional de C1-C2 a la izquierda con restricción rotacional de T2 a la izquierda mientras que 16 alumnas que presentaron restricción rotacional de C1-C2 y 5 que presentaron restricción rotacional a la izquierda de C1-C2, no presentaron restricción rotacional de T2. Tras aplicar la prueba de Chi cuadrado para analizar la posible relación existente entre las variables de restricción de movilidad rotacional de C1-C2 con restricción de movilidad rotacional de T2, se obtuvo un valor de  $p$  mayor a 0,05, por lo tanto se interpretó como ausencia de relación entre las variables categorizadas.

Con respecto a la relación que hay entre la restricción de movilidad rotacional de columna cervical alta y restricción de movilidad rotacional de T3, se observó lo siguiente: de un total de 58 alumnas que presentaron restricción rotacional de C1-C2, 2 alumnas presentaron restricción rotacional de C1-C2 a la derecha con

restricción rotación de T2 a la derecha, 23 presentaron restricción rotacional de C1-C2 a la derecha con restricción rotacional de T2 a la izquierda, 4 presentaron restricción rotacional de C1-C2 a la izquierda con restricción rotacional de T2 a la derecha, 9 presentaron restricción rotacional de C1-C2 a la izquierda con restricción rotacional de T2 a la izquierda mientras que 17 alumnas que presentaron restricción rotacional de C1-C2 y 3 que presentaron restricción rotacional de la izquierda de C1-C2, no presentaron restricción rotacional de T2. Tras aplicar la prueba de Chi cuadrado para analizar la relación existente entre las variables de restricción de movilidad rotacional de C1-C2 con restricción de movilidad rotacional de T3, se obtuvo un valor de  $p$  mayor a 0,05, lo cual se interpretó como ausencia de relación entre las variables categorizadas.

## DISCUSIÓN

En este estudio se investigó la relación que hay entre el dolor cervical, la restricción de movilidad rotacional de columna cervical alta y la restricción de movilidad rotacional de columna torácica alta. Según nuestros resultados que relacionaron la presencia o ausencia de dolor cervical con la presencia o ausencia de restricción de movilidad rotacional de columna cervical alta, se pudo apreciar que hubo ausencia de relación; esto quiere decir que, ante la presencia de dolor cervical, no necesariamente nos encontraremos con restricción de movilidad rotacional de columna cervical alta. Por otro lado, se ha descrito que la disminución de la movilidad cervical ante la presencia de dolor cervical puede deberse a mecanismos neurofisiológicos de origen central desarrollados por la persona afectada que, por una parte, provocarían miedo y rechazo al movimiento cervical y, por otra, cambios estructurales y funcionales en la musculatura perteneciente a la columna cervical que limitarían el movimiento (9).

La restricción de movilidad rotacional de C1-C2 no necesariamente causó dolor cervical y pérdida de la funcionalidad cervical, por lo tanto, en relación con nuestros resultados, si evaluamos a una persona que presente restricción de movilidad en un segmento en particular, no necesariamente tendrá dolor y disfunciones musculares en la zona correspondiente a ese segmento.

La existencia de dolor sí tuvo relación con la presencia de restricción de movilidad rotacional en los segmentos T1, T2 y T3; este es un punto muy importante a tener en cuenta, ya que se ha postulado que los pacientes que han recibido manipulación de columna torácica, experimentaron una mayor disminución en el dolor cervical en relación a quienes no recibieron manipulación de la misma (10). Esto podría ser un indicativo de que la restricción de movilidad de columna torácica alta sea una compensación para evitar el aumento de dolor cervical, pero que en el corto o largo plazo podría aumentarlo, o bien la restricción de movilidad rotacional de columna torácica alta podría causar disfunciones articulares cervicales y que estas últimas causen el dolor cervical.

Respecto a la relación entre restricción de movilidad rotacional de columna cervical alta y torácica alta

se pudo apreciar que no se encontró relación alguna, independientemente de si la persona tuvo o no dolor cervical, por lo tanto nuestra hipótesis planteada no se pudo cumplir. Esto nos podría dar un indicio de que la falta de movilidad rotacional de columna cervical alta no necesariamente podría provocar disfunciones en la columna torácica alta. Es importante destacar que el segmento C1-C2, por sí solo, aporta el 50 % de la movilidad rotacional de la columna cervical (11), y que la manipulación de este puede mejorar el rango de movimiento rotacional cervical, si es que se presenta una disminución de movimiento en el plano transversal. Por otro lado, la manipulación torácica puede disminuir el dolor cervical y mejorar el rango de movimiento cervical (12,13). En este punto se podría pensar que ambos segmentos vertebrales son funcional y directamente dependientes los unos de los otros, pero en base a nuestros resultados no se podría demostrar esto.

Hay que tener en cuenta que músculos como el esplenio del cuello, elevador de la escápula, romboides, trapecio, multifidos, semiespinoso de la cabeza y el cuello, entre otros, son músculos tónicos que unen la columna torácica con la columna cervical, lo que conllevaría a que ante la presencia de disfunciones musculares y/o articulares a nivel de los segmentos torácicos, pueda afectar a los segmentos cervicales debido a que la musculatura antes nombrada aumenta su tono y disminuye su longitud al presentar alguna disfunción (14), lo que podría rigidizar las zonas afectadas y traspasar las disfunciones presentes de una columna a otra.

En conclusión, existen diversas estructuras que unen directamente la columna cervical con la torácica; aun así, pese a existir esta unión, no se puede asegurar que si la columna cervical presenta una disfunción articular, la columna torácica también la desarrolle.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Tsang S, Szeto G, Lee R. Normal kinematics of the neck: The interplay between the cervical and thoracic spines. *Man Ther*. 2013;18(5):431-7. DOI: 10.1016/j.math.2013.03.002.
2. Hardacker JW, Shuford RF, Capicotto PN, Pryor PW. Radiographic standing cervical segmental alignment in adult volunteers without neck symptoms. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1997;22(13):1472-80. DOI: 10.1097/00007632-199707010-00009.
3. Floman Y. Thoracic scoliosis and restricted neck motion: a new syndrome? A report of six cases. *Eur Spine J*. 1998;7(2):155-7. DOI: 10.1007/s005860050046.
4. Bravo Acosta T. Diagnóstico y rehabilitación en enfermedades ortopédicas. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2006. p. 149.
5. Palanca I, Puig R, Somoza J, Bernal J, Paniagua J. Unidad de tratamiento de dolor: estándares y recomendaciones. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; 2011. p. 13-39.
6. Serrano-Atero M, Caballero J, Cañas A, García P, Serrano-Álvarez C, Prieto J. Valoración del Dolor. *Rev Soc Esp Dolor*. 2002;9(2):94-108.
7. Cook C, Hegedus E. *Orthopedic Physical Examination Tests: An Evidence-Based Approach*. 2nd Edition; 2012. p. 140.
8. Ogince M, Hall T, Robinson K, Blackmore A. The diagnostic validity of the cervical flexion-rotation test in C1/2-related

- cervicogenic headache. *Man Ther.* 2007;12(3):256-62. DOI: 10.1016/j.math.2006.06.016.
9. Bahat H, Weiss P, Sprecher E, Krasovsky A, Laufer Y. Do neck kinematics correlate with pain intensity, neck disability or with fear of motion? *Man Ther.* 2014;19(3):252-8. DOI: 10.1016/j.math.2013.10.006.
  10. Salom M, Ortega S, Cleland J, Palacios C, Truyols D, Fernández de las Peñas C. Immediate changes in neck pain intensity and widespread pressure pain sensitivity in patients with bilateral chronic mechanical neck pain: a randomized controlled trial of thoracic thrust manipulation vs non-thrust mobilization. *Journal of manipulative and physiological therapeutics. J Manipulative Physiol Ther.* 2014;37(5):312-9. DOI: 10.1016/j.jmpt.2014.03.003.
  11. Neumann D. *Kinesiology of the Musculoskeletal System.* 2nd ed. Mosby; 2009. p. 384-8.
  12. Cleland J, Childs J, McRae M, Palmer J, Stowell T. Immediate effects of thoracic manipulation in patients with neck pain: a randomised clinical trial. *Man Ther.* 2005;10(2):127-35. DOI: 10.1016/j.math.2004.08.005.
  13. Cross K, Kuenze C, Grindstaff T, Hertel J. Thoracic Spine Thrust Manipulation Improves Pain, Range of Motion, and Self-Reported Function in Patients With Mechanical Neck Pain: A Systematic Review. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2011;41(9):633-42. DOI: 10.2519/jospt.2011.3670.
  14. Janda V. Muscles, central nervous motor regulation and back problems. In: Korr IM. (eds). *The Neurobiologic Mechanisms in Manipulative Therapy.* Boston, MA: Springer; 1978. p. 27-41.



## ***Revisión de los procedimientos intervencionistas neurolíticos en el dolor asociado al cáncer de páncreas. Propuesta de algoritmo***

*Neurolytic procedures for pancreatic cancer pain: a systematic review and a proposal for an algorithm treatment*

M. Herrero Trujillano, A. Mendiola de la Osa, J. Insausti Valdivia y J. Pérez-Cajaraville

*Centro Integral de Dolor Oncológico CIDO. HM Hospitales*

**ABSTRACT**

Pancreatic cancer provokes pain in more than 80 % of patients, resulting in a management of pain that is often unsatisfactory due to the limited treatment options and the significant variation in clinical practice, emphasizing the need for a multidisciplinary approach. This article has been redacted to review the literature and summarize the actual evidence of neurolytic procedures to treat pain caused by pancreatic cancer. The sources of these of articles have been obtained by using PubMed and Medline, restricting the search to randomized control comparative studies, systematic reviews, prospective and retrospective studies, and case series presentations. This article shows the actual evidence of the different approaches for the celiac plexus and splanchnic nerve neurolysis, regarding its efficacy, risks, adverse effects, and limitations. The final objective has been to propose an interventional algorithm that might help to improve pain management in patients suffering from pancreatic cancer.

**Key words:** Neurolysis, pancreatic cancer, celiac plexus, splanchnic nerves, endoscopic ultrasound, cancer pain.

**RESUMEN**

El cáncer de páncreas produce dolor en más del 80 % de los pacientes, con un manejo analgésico en ocasiones insatisfactorio debido a las opciones terapéuticas limitadas y a la variación de la práctica clínica, siendo necesario un manejo multidisciplinar. El desarrollo de este artículo ha consistido en revisar la literatura y resumir la evidencia actual de los procedimientos intervencionistas neurolíticos para manejar el dolor visceral asociado al cáncer de páncreas. La fuente de artículos de esta revisión se ha obtenido a través de PubMed y Medline, limitando la búsqueda a ensayos controlados y aleatorizados, revisiones sistematizadas, estudios prospectivos y retrospectivos y presentaciones de series de casos. Se muestra la evidencia actual de los diferentes abordajes para la neurólisis del plexo celiaco y de los nervios espláncnicos, describiendo su eficacia, riesgos, complicaciones y limitaciones. El objetivo final ha sido establecer una propuesta de algoritmo intervencionista que pueda mejorar el manejo del dolor en los pacientes que sufren dolor visceral debido al cáncer de páncreas.

**Palabras clave:** Neurólisis, cáncer de páncreas, plexo celiaco, nervios espláncnicos, ecoendoscopia, dolor oncológico.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de páncreas es uno de los tumores sólidos con peor pronóstico que existen, siendo el adenocarcinoma ductal el que ocupa más del 90 % de los casos. La supervivencia a 5 años es únicamente del 5-10 % y más de la mitad de los pacientes no sobreviven pasado el primer año (1). Esto es debido a que la sintomatología suele aparecer de forma tardía, provocando que en el momento del diagnóstico solo un 10-20 % de los adenocarcinomas de páncreas sean reseables. Más del 80 % de los pacientes padecerán dolor abdominal y dorsolumbar a lo largo de su enfermedad, con un 50-70 % referido como dolor severo (2), en gran parte debido a que este tipo de cáncer tiene un rango de infiltración perineural de un 80-100 % (3). Es por ello fundamental el control del dolor de estos pacientes, ya que muchas veces se presenta como un reto para los médicos debido a su alta complejidad y a su mala evolución.

La existencia de cualquiera de las siguientes situaciones supone una contraindicación para la cirugía con intención curativa en el adenocarcinoma de páncreas (4): metástasis a distancia, ausencia del plano graso normal entre el tumor y el tronco celiaco, encajonamiento de la arteria mesentérica superior mayor de 180° de su circunferencia, invasión de la vena cava y/o aorta, afectación irreseable del eje mesentérico-portal, y afectación de los ganglios linfáticos fuera del campo de resección estándar. Cuando ocurre alguna de estas situaciones y el dolor se vuelve severo y refractario al tratamiento médico según las guías de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (5), podemos recurrir a procedimientos intervencionistas que han demostrado tener una alta eficacia y perfil de seguridad, con una baja incidencia de complicaciones graves. Los procedimientos van desde la neurólisis del plexo celiaco y de los nervios espláncnicos, con sus diversos abordajes y técnicas de imagen, hasta la infusión espinal y la neuroestimulación. Esta revisión trata de aclarar las indicaciones, eficacia, ventajas y desventajas de las técnicas neurolíticas dirigidas a aliviar el dolor visceral asociado al cáncer de páncreas.

## DIANAS ANATÓMICAS

El dolor visceral del abdomen superior es recogido por un conjunto especial de fibras nerviosas aferentes agrupadas en el plexo celiaco y los nervios espláncnicos (6):

- El plexo celiaco está situado a nivel retroperitoneal en la cara anterior de la aorta, a la altura de las vértebras T12 y L1 por delante de la crura diafragmática. Este plexo está formado por dos o más ganglios que se disponen alrededor del tronco celiaco y de la arteria mesentérica superior, recibiendo fibras simpáticas de los nervios espláncnicos y fibras parasimpáticas del nervio vago. Los ganglios reciben las aferencias de las fibras simpáticas del tubo digestivo que van desde el tercio distal del esófago hasta el ángulo esplénico del colon, incluyendo fibras simpáticas del hígado, páncreas, vesícula biliar, bazo, riñones, uréter proximal y glándulas suprarrenales, así como de los vasos sanguíneos que forman el plexo celiaco.

- Los nervios espláncnicos son tres nervios que nacen de la cadena simpática torácica y se disponen lateralmente en la columna vertebral: 1) el esplácnico mayor se forma por las fibras preganglionares simpáticas de T5 a T9; 2) el esplácnico menor se forma por las fibras procedentes de T10 y T11; y 3) el esplácnico inferior, por las fibras que vienen de T11 y T12. Todos ellos confluyen en la cara lateral de las vértebras T11 y T12 –lugar idóneo para la realización de una neurólisis– y discurren paralelos hasta atravesar el diafragma y unirse al plexo celiaco.

## PROCEDIMIENTOS INTERVENCIONISTAS NEUROLÍTICOS

Para indicar una neurólisis en un proceso tumoral maligno es crucial la selección del paciente. Las variables más importantes a tener en cuenta son: 1) la severidad del dolor, 2) el dolor persistente a pesar del tratamiento médico, con quimioterapia o radioterapia, 3) el dolor fundamentalmente visceral, 4) el dolor que no puede ser tratado mediante otros procedimientos menos invasivos, y 5) una expectativa de vida reducida de los pacientes.

Hay factores que pueden influir en el resultado del procedimiento, como son: 1) La imagen utilizada (fluoroscopia, tomografía computerizada, ecografía o ecoendoscopia); 2) el volumen y concentración del agente neurolítico, ya que el incremento de ambos puede mejorar la eficacia del bloqueo, pero conlleva también un mayor riesgo de complicaciones (7); 3) la localización del tumor en la viscera, siendo más exitosa la neurólisis si el tumor se encuentra en la cabeza del páncreas (92 %) que si se localiza en el cuerpo o en la cola (29 %) (8); 4) la extensión de la masa tumoral, ya que si infiltra el plexo celiaco (9), áreas somáticas (peritoneo, diafragma) o produce dolor neuropático, puede reducirse notablemente la tasa de éxito; y 5) el bloqueo diagnóstico previo como factor predictivo positivo, pero cuestionable si es negativo en pacientes con cáncer terminal (10).

Dentro de las contraindicaciones generales para la neurólisis del plexo celiaco y de los nervios espláncnicos se encuentran: las alteraciones de la coagulación (INR > 1,5, trombocitopenia < 50000); el tratamiento concomitante con antiagregantes y/o anticoagulantes (11); la presencia de obstrucción intestinal, debido al efecto simpaticolítico del bloqueo; la imposibilidad del paciente para permanecer en decúbito supino o prono según qué abordaje; y la invasión tumoral del tronco celiaco cuando nuestra diana es el plexo celiaco.

Teniendo en cuenta que nuestras dianas son el plexo celiaco y/o los nervios espláncnicos, podemos distinguir los procedimientos intervencionistas según el abordaje en el espacio, la técnica de imagen utilizada y el tipo de abordaje percutáneo.

### Según el abordaje en el espacio

- **Posterior:** abordaje clásico más utilizado, realizado mediante fluoroscopia o tomografía computerizada (TAC), con el paciente en decúbito prono.
- **Anterior:** se puede realizar a través de ecoendoscopia, de aguja percutánea guiada por ecografía o

TAC, o intraoperatoriamente mediante laparotomía. El abordaje anterior percutáneo se realiza en decúbito supino y precisa de profilaxis antibiótica por el riesgo de perforación de vísceras intestinales.

### Según la técnica de imagen utilizada

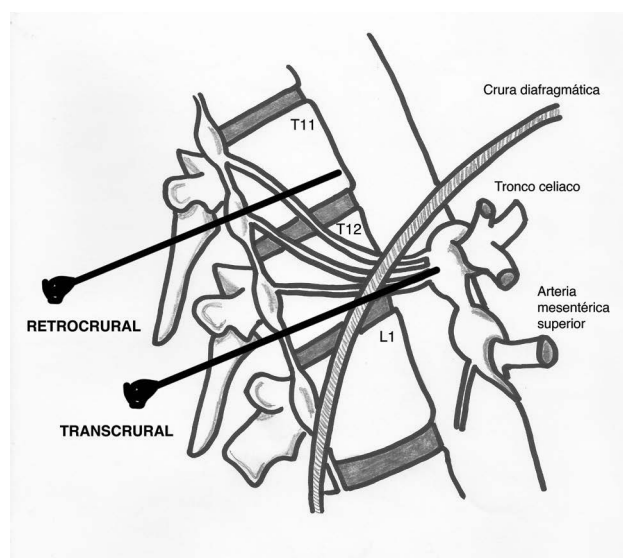
Cada técnica de imagen conlleva unas ventajas, desventajas e indicaciones, que pueden verse resumidas en la Tabla I.

### Según el abordaje percutáneo

La crura diafragmática va a determinar anatómicamente si el bloqueo realizado representa un verdadero bloqueo del plexo celiaco o se trata de un bloqueo de los nervios espláncnicos (Figura 1). Si la punta de la aguja queda posterior a la crura, los nervios bloqueados serán los espláncnicos. Las agujas dispuestas a nivel del cuerpo vertebral de T11 siempre quedarán por detrás de la crura. Por debajo de este nivel, la crura se hace posterior y se inserta en los cuerpos vertebrales de

**TABLA I**  
DIFERENCIAS ENTRE LAS TÉCNICAS DE IMAGEN PARA LOS PROCEDIMIENTOS NEUROLÍTICOS EN EL CÁNCER DE PÁNCREAS

<i>Modalidad</i>	<i>Ventajas</i>	<i>Desventajas</i>	<i>Indicaciones</i>
Fluoroscopia	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sencillez y rapidez</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Radiación</li> <li>- Solo visualiza estructuras óseas</li> <li>- Necesidad de contraste radiopaco para descartar complicaciones</li> <li>- Riesgo de complicaciones neurológicas graves</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Neurólisis del plexo celiaco y nervios espláncnicos (únicamente por vía posterior)</li> </ul>
Ecografía	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sencillo, barato y muy rápido</li> <li>- No produce radiación</li> <li>- Identificación de estructuras anatómicas</li> <li>- Visualización de la difusión del agente neurolítico</li> <li>- Abordaje anterior, relacionado con menor incidencia de complicaciones neurológicas graves</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Operador dependiente</li> <li>- Presencia de gas, ascitis u obesidad dificultan el procedimiento</li> <li>- Estructuras óseas imposibilitan el abordaje posterior</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Neurólisis del plexo celiaco (vía transabdominal anterior)</li> </ul>
Tomografía computerizada	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gran resolución espacial</li> <li>- Visualización de variantes anatómicas del tronco celiaco y alteraciones de la anatomía regional secundarias a la neoplasia</li> <li>- Visualización de la difusión del agente neurolítico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Radiación</li> <li>- Mayor tiempo de realización</li> <li>- Riesgo de complicaciones neurológicas graves</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Neurólisis del plexo celiaco y nervios espláncnicos (vía anterior o posterior, prefiriéndose esta última por menor riesgo de complicaciones)</li> </ul>
Ecoendoscopia	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Identificación de estructuras anatómicas y según la tecnología, del propio plexo celiaco</li> <li>- Control en tiempo real de la administración del neurolítico</li> <li>- Abordaje anterior, relacionado con menor incidencia de complicaciones neurológicas graves</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Operador dependiente</li> <li>- Invasivo</li> <li>- Mayor coste-efectividad que el TAC</li> <li>- Riesgo de complicaciones intestinales graves</li> <li>- Sedación profunda o anestesia general</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Neurólisis del plexo celiaco</li> </ul>
Resonancia magnética	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gran resolución tisular</li> <li>- No necesita contraste</li> <li>- No produce radiación</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Caro y no disponible en todos los centros</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Neurólisis del plexo celiaco y nervios espláncnicos</li> </ul>

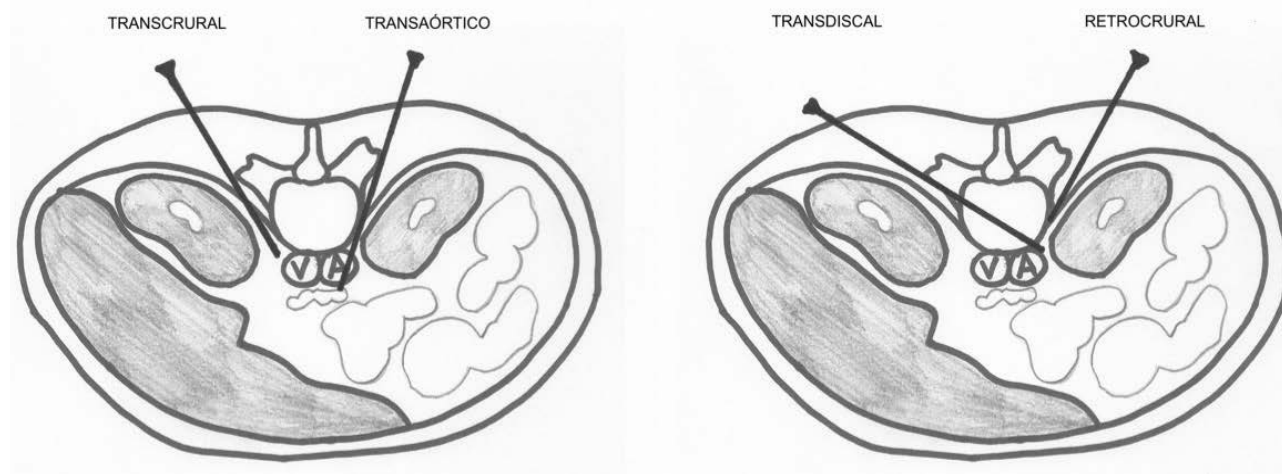


**Fig. 1.** La crura diafragmática y su disposición anatómica como límite entre los abordajes retro y transcrural.

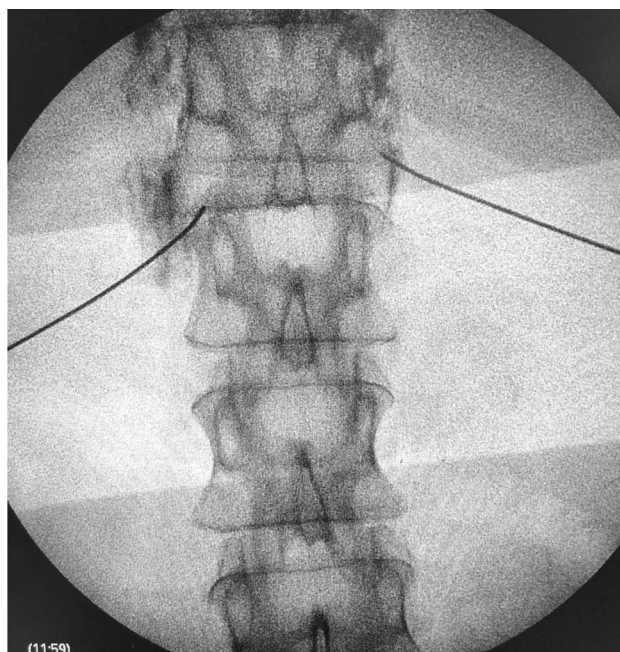
T12 y L1. A esta altura, las agujas pueden ser colocadas tanto anteriores como posteriores a la crura. El abordaje clásico de Kappis (12) de posicionamiento de la aguja en el borde anterior del cuerpo vertebral suele resultar en un bloqueo retrocrural, demostrado en trabajos posteriores en cadáveres con TAC (13). Para conseguir un verdadero bloqueo anterior a la crura, se debe avanzar más la aguja para que quede anterior a la aorta abdominal.

Aclarada esta cuestión, podemos clasificar los abordajes percutáneos de la siguiente manera (Figura 2):

- **Abordaje transcrural:** el más utilizado para el bloqueo del plexo celiaco (Figura 3). El paciente se coloca en decúbito prono, identificando el cuerpo vertebral L1 y avanzando una aguja por cada lado, a unos 7,5 cm de la línea media, hasta atravesar la crura diafragmática y bloquear el plexo.
- **Abordaje retrocrural:** abordaje que clásicamente se ha descrito tanto para el bloqueo del plexo celiaco (a nivel L1) como para los nervios espláncnicos. En el abordaje retrocrural puro, el paciente se coloca en decúbito prono y se localizan los cuerpos vertebrales de T11 y T12, avanzando las agujas hasta el tercio anterior de estos y bloqueando así los nervios espláncnicos.
- **Abordaje transaórtico:** descrito por Ischia y cols. (14), se trata de un abordaje unilateral con el paciente en decúbito prono, accediendo desde el lado izquierdo del cuerpo vertebral de L1 hasta atravesar la aorta y quedando la punta de la aguja anterior a esta. Se apreciará salida de sangre en el momento en el que atravesemos la arteria, con un cese posterior en cuanto nos dispongamos anteriores a ella. Se ha visto que el riesgo de hemorragia oculta es bajo, ya que en esta zona la aorta se encuentra reforzada por las cruras diafragmáticas y la fascia prevertebral. Sin embargo, las publicaciones son escasas y son necesarios estudios de mayor evidencia científica. Las contraindicaciones específicas para este abordaje son la presencia de aneurisma de aorta abdominal, trombo mural y calcificaciones.
- **Abordaje transdiscal:** se realiza bajo control TAC atravesando el disco intervertebral T12-L1 hasta alcanzar los nervios espláncnicos. Aunque la bibliografía es escasa, con este abordaje se consigue teóricamente disminuir el riesgo de complicaciones como paraplejia, neumotórax y perforación hepática o renal, ya que la aguja se introduce más



**Fig. 2.** Principales abordajes percutáneos posteriores para el plexo celiaco.



**Fig. 3.** Neurólisis percutánea posterior del plexo celiaco guiada por fluoroscopia.

cerca de la línea media, siendo de gran utilidad en pacientes con alteraciones anatómicas alrededor del plexo celiaco o en pacientes con organomegalias (15,16).

- **Abordaje abdominal:** utilizado normalmente bajo visión ecográfica por vía anterior.

### NEURÓLISIS PERCUTÁNEA CLÁSICA DEL PLEXO CELIACO

Consiste en la destrucción de las fibras que componen el plexo celiaco mediante la inyección de un agente neurotóxico, prefiriéndose el uso de alcohol debido a su menor afinidad por los vasos sanguíneos, comparado con el fenol. El abordaje clásico más utilizado es el transcrural bilateral por vía posterior, guiado por fluoroscopia o TAC.

En los últimos años han surgido varios ensayos controlados y aleatorizados que han sido analizados en una revisión sistemática posterior por Mercadante y cols. (17), demostrando una mayor eficacia analgésica de manera significativa, aunque mínima, en los grupos en los que se realizó la neurólisis del plexo celiaco comparado con los grupos tratados con opioides sistémicos. Además, demostraron una reducción en el consumo de opioides en la mayoría de trabajos (18-29) y una mejoría en la calidad de vida en algunos de ellos (20,27,29). Las complicaciones eran raras en todos los abordajes, aunque no era una variable primaria en ningún estudio. A pesar de estos resultados, la calidad de todos los trabajos,

exceptuando dos (24,28), era pobre debido a limitaciones importantes como el tamaño muestral, la ocultación de la asignación o el tiempo de evaluación de la eficacia del bloqueo.

Se han publicado complicaciones derivadas de la neurólisis del plexo celiaco, siendo infrecuentes en la mayoría de casos (30). Hay que saber diferenciar los efectos adversos esperados de la simpatectomía química de las complicaciones derivadas de la técnica. Un 20-42 % de pacientes presentan hipotensión debido a la vasodilatación secundaria a la neurólisis. La diarrea tiene una incidencia del 10-25 %, resolviéndose en las primeras 48-72 horas. La presencia de dolor lumbar tiene una incidencia que va del 5 % al 60 % según las series. También está descrita la omalgia en un 1 % de casos, debido a la irritación diafragmática. Con respecto al abordaje percutáneo, las complicaciones de la técnica son raras (2 %), estando descritos el déficit neurológico (debilidad y parestesias), la gastritis hemorrágica, la duodenitis, el neumotórax, la hematuria y la muerte (3,1 %). La paraplejía está publicada con los abordajes posteriores (0,15 %), pudiendo ser debida a la lesión directa de la aguja en la médula espinal o al infarto espinal secundario a un espasmo arterial.

### NEURÓLISIS PERCUTÁNEA ECOGRÁFICA DEL PLEXO CELIACO

En los últimos años la ecografía ha ido ganando terreno a la fluoroscopia y al TAC en el manejo intervencionista del dolor. El primero en describir la técnica sobre el plexo celiaco fue Bhatnagar (31), pudiendo ser realizada percutáneamente en la cabecera del paciente y en decúbito supino, lo que da mayor comodidad tanto para el paciente como para el médico. Sin embargo, todavía no existen ensayos controlados y aleatorizados que comparen la neurólisis ecográfica abdominal del plexo celiaco frente al tratamiento sistémico opioide. La técnica se realiza utilizando una sonda *convex* (2-5 MHz), colocada inicialmente justo por debajo de la apófisis xifoides en el plano transversal, para identificar estructuras como hígado, estómago, intestino, venas portales, cava y aorta. Con la ayuda del Doppler, escaneamos caudalmente para identificar la bifurcación del tronco celiaco en las arterias hepática y esplénica, y más distalmente en la arteria mesentérica superior. Es entonces cuando giramos el transductor en el plano longitudinal, visualizando en la misma imagen la bifurcación de la aorta en el tronco celiaco y en la arteria mesentérica superior con el plexo celiaco rodeando estas estructuras. El abordaje se realiza en plano, transabdominal, atravesando el hígado o el estómago, siempre y cuando no haya grandes vasos interfiriendo el recorrido de la aguja (Figura 4).

No se han reportado complicaciones con el abordaje percutáneo ecográfico; de todas formas, la literatura al respecto es insuficiente como para extraer conclusiones (32).



**Fig. 4.** Imagen ecográfica del plexo celiaco para el abordaje percutáneo transabdominal. Ao: aorta abdominal, H: hígado, TC: tronco celiaco, PC: plexo celiaco, AMS: arteria mesentérica superior.

#### DIFERENCIAS ENTRE LOS ABORDAJES PERCUTÁNEOS PARA LA NEURÓLISIS DEL PLEXO CELIACO

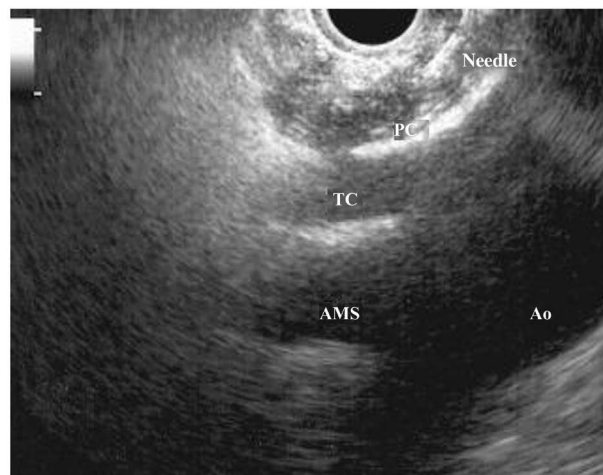
No existen diferencias en términos de control del dolor a corto y largo plazo. Ischia y cols. (33) realizaron un estudio comparativo y aleatorizado sin encontrar diferencias en el grado de analgesia comparando tres abordajes posteriores (retrocrurol, transaórtico y esplanicectomía química), obteniendo un alivio significativo del dolor del 70-80 % de manera inmediata y del 60-75 % hasta el momento del fallecimiento. No obstante, los grupos eran pequeños y el consumo de opioides no fue evaluado. El resto de trabajos son de una calidad pobre: Tewari y cols. (34) mostraron superioridad con el bloqueo retrocrurol del plexo celiaco frente al bloqueo transaórtico, si bien el bloqueo retrocrurol probablemente estaba actuando sobre los nervios espláncnicos. Marcy y cols. (35) mostraron un control del dolor en 27 de 34 pacientes con un éxito similar con el abordaje ecográfico abdominal comparado con el guiado por TAC (93 % *versus* 100 %), prefiriendo la trayectoria a través del hígado, con presencia únicamente de complicaciones menores. En otro estudio controlado y randomizado comparando los mismos abordajes (36), el éxito de la técnica y la calidad de vida de los pacientes fue similar, pero el abordaje guiado por TAC requirió de menos intentos y repeticiones del bloqueo. Por tanto, no existe suficiente evidencia científica en el momento actual para decantarnos por una técnica percutánea sobre otra.

#### NEURÓLISIS ECOENDOSCÓPICA DEL PLEXO CELIACO

La ecoendoscopia ofrece la ventaja de una mayor visualización del plexo celiaco a corta proximidad, permitiendo una mayor precisión y seguridad en la administración del agente neurolítico y evitando la inyección en estructuras vasculares mediante el uso del Doppler (37) (Figura 5). No obstante, los trabajos que apoyan la neurólisis ecoendoscópica, considerada al igual que la técnica percutánea como una terapia de rescate, están limitados a estudios retrospectivos no controlados (38). Pauli y cols. publicaron un metanálisis que concluye que esta técnica consigue una reducción del dolor del 80 % en pacientes con cáncer de páncreas (39). Algunos estudios muestran un ligero descenso en el consumo de opioides, pero sin una fuerte evidencia científica.

No existen a día de hoy trabajos que demuestren un aumento de la supervivencia tras la neurólisis del plexo celiaco utilizando la técnica ecoendoscópica. Hay un estudio retrospectivo de casos y controles, que concluye que la neurólisis es un factor independiente en la supervivencia de los pacientes con cáncer de páncreas (40), pero se necesitan trabajos que aporten mayor evidencia.

En cuanto a los efectos adversos, se limitan a una serie de publicaciones retrospectivas y series de casos, estando descritos la hipotensión (11 %), la diarrea (18 %) y el dolor abdominal transitorio (1,5 a 8 %) (37). Teóricamente, esta técnica es más segura, con su abordaje anterior a través de la pared gástrica y paso directo de la aguja al plexo visualizando los vasos, sin tener que atravesar el espacio retrocrurol (41). Aun así, también se han publicado complicaciones fatales con esta técnica. Gimeno-García y cols. (42) describieron la primera complicación de trombosis y vasoespasmo de la arteria celiaca que produjo una isquemia



**Fig. 5.** Imagen ecoendoscópica para la neurólisis del plexo celiaco. Ao: aorta abdominal, TC: tronco celiaco, PC: plexo celiaco, AMS: arteria mesentérica superior.

multiorgánica y la muerte del paciente. Desde entonces esta complicación se ha publicado en otros 2 trabajos, que también acabaron en muerte (43,44). Otros efectos adversos descritos son el sangrado retroperitoneal y 2 casos de paraplejía.

Dentro de las contraindicaciones relativas a esta técnica se encuentran: la presencia de varices gástricas o esofágicas –ya que aumentan el riesgo de sangrado–, una anatomía desestructurada, la invasión tumoral directa del plexo, y las malformaciones congénitas del tronco celiaco o de la arteria mesentérica superior.

### ¿ABORDAJE PERCUTÁNEO O ECOENDOSCÓPICO DEL PLEXO CELIACO?

No existen estudios que comparen directamente los dos abordajes en pacientes con cáncer de páncreas. Solo hay dos ensayos controlados y aleatorizados que comparen el abordaje percutáneo —uno con TAC y el otro con fluoroscopia— frente al abordaje ecoendoscópico, pero en pacientes con pancreatitis crónica (45,46), demostrando una mayor eficacia en el control del dolor para el procedimiento ecoendoscópico, pero solo en las primeras 4 semanas, sin diferencias a las 8 y 12 semanas, y sin diferencias en cuanto a efectos adversos, como también refleja la revisión sistemática de Nobre Moura y cols. (47). Además, en estos estudios no se utilizaron agentes neurolíticos sino anestésicos locales y corticoides, ya que se trataba de pacientes con patología benigna.

### NEURÓLISIS DE LOS NERVIOS ESPLÁCNICOS

Los nervios esplácnicos se encuentran ubicados en la cara anterolateral de los cuerpos vertebrales de T9 a T11, por encima de la inserción de las cruras diafragmáticas, constituyendo una importante barrera para situaciones que pueden aumentar el fracaso de una neurólisis sobre el plexo celiaco (variables o cambios anatómicos, fibrosis, adherencias o infiltración tumoral) (16). En estos casos, la neurólisis de los nervios esplácnicos puede ser de gran utilidad, pudiendo ser realizada por vía quirúrgica o percutánea.

#### Técnica quirúrgica

Se realiza a través de toracoscopia con el paciente en decúbito prono. Las ventajas de esta técnica incluyen la posibilidad de realizar la neurólisis bilateralmente mediante insuflación de CO<sub>2</sub> e inserción de los dos trócares al mismo tiempo, y la alta precisión en la identificación de los nervios esplácnicos, pudiendo abordar de T5 a T12. Puede realizarse sin ventilación selectiva pulmonar, aunque un alto porcentaje de cirujanos lo prefieren, ya que facilita la técnica y reduce el tiempo quirúrgico. Las desventajas a destacar son la presencia de adherencias pleurales que dificulten el procedimiento y los riesgos que conlleva una anestesia general.

Las publicaciones se limitan a trabajos prospectivos y series de casos (48). Bhutiani (49) demostró en un estudio comparativo entre pacientes con cáncer de páncreas y pacientes con pancreatitis crónica, una mayor

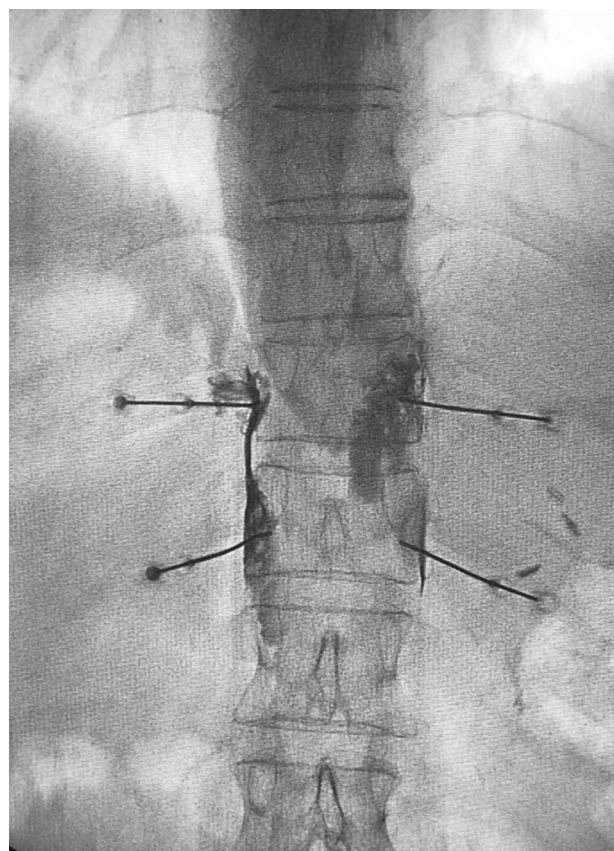


Fig. 6. Neurólisis percutánea posterior de los nervios esplácnicos guiada por fluoroscopia, a nivel T11 y T12.

eficacia analgésica con menor consumo de opioides y hospitalización en el grupo oncológico.

#### Técnica percutánea

Se realiza mediante un abordaje posterior retrocrustral, normalmente guiado por fluoroscopia (Figura 6). Las lesiones pueden llevarse a cabo mediante radiofrecuencia convencional o utilizando agentes neurolíticos como en el plexo celiaco.

#### Radiofrecuencia convencional o térmica de los nervios esplácnicos

Consiste en la producción de una corriente eléctrica de alta frecuencia en la punta de la aguja, generándose calor alrededor de esta y llegando a producir una destrucción tisular si se sobrepasan los 45-50 °C y los 20 segundos de estabilización de la temperatura, influido también por otros factores como el calibre de la aguja y la longitud de la punta activa (50). Para los nervios esplácnicos se suelen utilizar agujas de 18 a 20 G, con una punta activa mínima de 10 milímetros, estableciendo lesiones de 80 °C y 90 segundos por aguja (51).

La radiofrecuencia convencional de los nervios esplácnicos está ampliamente documentada en la literatura con estudios que han demostrado su eficacia en el dolor asociado a la pancreatitis crónica, pero no en el cáncer de páncreas. Esto es debido a la radioanatomía más predecible de los nervios esplácnicos y a la menor tasa de complicaciones severas, ya que la técnica permite una estimulación sensitiva y motora previa para evitar la lesión de otros nervios, y no precisa necesariamente de agentes neurolíticos que puedan difundir y afectar otras estructuras (51,52). Respecto al cáncer de páncreas, hay un estudio retrospectivo de 56 pacientes que muestra un descenso significativo de la escala visual analógica (EVA) y del consumo de opioides, con una mejoría en la calidad de vida de los pacientes de hasta seis meses de duración, pudiendo ser más prolongado el efecto que con el uso de agentes neurolíticos (53). No obstante, son necesarios estudios controlados y aleatorizados para llegar a obtener conclusiones relevantes.

### **Neurólisis química de los nervios esplácnicos**

Recientemente, la administración de agentes neurolíticos en los nervios esplácnicos ha vuelto a ganar interés debido a su menor variabilidad anatómica en relación a estructuras circundantes y a su mayor accesibilidad percutánea (54-56). No obstante, hasta ahora no hay una evidencia superior de la neurólisis química frente a la radiofrecuencia convencional en los pacientes con cáncer de páncreas.

Amr y cols. (57) realizaron un estudio comparativo en pacientes con dolor asociado al cáncer de páncreas y a otras neoplasias del abdomen superior, comparando la neurólisis química de los nervios esplácnicos con la radiofrecuencia convencional. El descenso de la EVA fue más importante en el grupo tratado con radiofrecuencia, con un descenso en el consumo de opioides y con una mejoría en la calidad de vida similar en ambos grupos, sin presencia de complicaciones graves. De todas formas, se trata de un estudio pequeño y son necesarios más trabajos que ofrezcan una mayor evidencia científica.

Las complicaciones en el abordaje de los nervios esplácnicos son infrecuentes. Al igual que los bloqueos neurolíticos, la radiofrecuencia también puede producir neuritis que suele desaparecer a las pocas semanas. La hipotensión y la diarrea son autolimitadas y se derivan de la simpaticólisis, aunque con menor frecuencia que con el bloqueo del plexo celiaco. Como en todos los procedimientos torácicos, hay que estar alerta del posible neumotórax, recomendándose un control radiográfico posterior. La sensación de disnea que a veces presentan los pacientes puede ser debida al bloqueo anestésico del nervio frénico, produciéndose una elevación del hemidiafragma. Otras complicaciones raras reportadas en la literatura son la lesión del ductus torácico, sospechosa cuando se aspira fluido amarillento y turbio a través de la aguja, o la inyección intradiscal e intravascular, que siempre debe ser verificada previamente con contraste radiopaco. Las parestesias pueden aparecer si hay contacto de la aguja con las raíces dorsales torácicas (58). El uso de radiofrecuencia en los nervios esplácnicos debería evitar el riesgo de paraplejía (51), pero los resultados han sido poco estudiados.

Dentro de las contraindicaciones específicas para la destrucción de los nervios esplácnicos se encuentran: la existencia de un aneurisma de aorta abdominal, la insuficiencia respiratoria, el neumotórax unilateral y la presencia de adhesiones pleurales.

### **¿NEURÓLISIS DEL PLEXO CELIACO O NEURÓLISIS DE LOS NERVIOS ESPLÁCNICOS?**

La inmensa mayoría de trabajos publicados hasta la fecha sobre el manejo intervencionista del dolor asociado al cáncer de páncreas se han centrado en la neurólisis química del plexo celiaco, incluyendo los dos con mayor calidad científica (24,28), demostrando su superioridad frente al tratamiento farmacológico. El primer estudio comparativo entre la neurólisis del plexo celiaco —mediante abordaje transaórtico— y la neurólisis de los nervios esplácnicos en pacientes con cáncer de páncreas lo realizaron Ozyalcin y cols. (59), mostrando diferencias estadísticamente significativas en favor de la neurólisis de los esplácnicos, y sorprendentemente una menor tasa de supervivencia para el grupo tratado sobre el plexo celiaco. Posteriormente, Shwita (56) publicó otro estudio comparativo similar, con mayor número de pacientes y a 2 años de seguimiento, aunque incluía diferentes patologías oncológicas del abdomen superior, mostrando una eficacia analgésica similar para ambos grupos en las primeras semanas, con un mejor control del dolor con opioides y mejor calidad de vida en el grupo de la neurólisis esplácnica a partir del cuarto mes. El descenso en el consumo de opioides fue similar en ambos grupos.

Plancarte y cols. (54) describieron la neurólisis química de los nervios esplácnicos como una alternativa a la neurólisis del plexo celiaco cuando existen alteraciones anatómicas en la zona. Se trataba del primer trabajo publicado en pubmed donde se explicaba el abordaje de estos nervios por vía transdiscal. El estudio observacional incluía a 109 pacientes con dolor abdominal superior maligno y mostraba un descenso de la EVA y del consumo de opioides con una mejoría que se mantenía hasta un año de seguimiento o hasta la muerte, y sin presencia de complicaciones graves relacionadas con la técnica. Posteriormente, Ahmed y cols. (56) realizaron otro estudio pequeño retrospectivo que incluía pacientes con diferentes neoplasias abdominales (biliar, gástrica y pancreática), mostrando resultados similares a los de Plancarte y cols. (54).

Marra y cols. (60) presentaron una serie de 150 casos sometidos a neurólisis química del plexo celiaco, nervios esplácnicos, o de ambos, mediante un abordaje anterior guiado por TAC, obteniendo mejores resultados en los pacientes sometidos al bloqueo de nervios esplácnicos y bloqueo combinado, frente a los que se les realizaba únicamente el bloqueo del plexo celiaco.

Con respecto al procedimiento toracoscópico de los nervios esplácnicos, algunos estudios comparan la eficacia de la videotoracoscopia frente a la neurólisis del plexo celiaco. Stefaniak y cols. (27) investigaron la severidad del dolor, la calidad de vida y el consumo de opioides en 35 pacientes tratados con neurólisis del plexo celiaco y 24 tratados con esplanicectomía toracoscópica unilateral, concluyendo que ambos procedimientos aportaban una

eficacia similar, prefiriendo el bloqueo del plexo celiaco al ser menos invasivo y a que mejoraba más la calidad de vida de los pacientes comparado con la videotoracoscopia. Por otro lado, Johnson y cols. (61) compararon la eficacia de la neurólisis bilateral del plexo celiaco, la esplancnectomía toracoscópica y el tratamiento médico con opioides en 65 pacientes con dolor oncológico abdominal superior, con un seguimiento de dos meses. Las conclusiones de este estudio, a diferencia de los demás, es que los dos abordajes intervencionistas no obtenían suficiente reducción del dolor ni consumo de opioides comparado con el grupo tratado únicamente con opioides.

### ¿NEURÓLISIS CON ALCOHOL O CON FENOL?

El alcohol y el fenol son los dos agentes que se utilizan para la neurólisis química de la cadena simpática (63). El alcohol etílico es una solución incolora e hipobárica respecto al plasma, diluyéndose al 50-70 % para obtener un efecto simpaticolítico. El fenol no se comercializa en España y debe ser preparado previamente en la farmacia del hospital. Es inestable a temperatura ambiente y su vida media es de 1 año cuando se conserva en frío y lejos de la luz. Se suele utilizar a concentraciones de 6-10 % para los bloqueos simpáticos, ya que por debajo de 2 % solo produce un efecto anestésico y por encima del 20 %

puede destruir nervios somáticos. Las propiedades químicas y diferencias entre ambos agentes pueden verse resumidas en la Tabla II.

Los trabajos que comparan el alcohol con el fenol en los bloqueos simpáticos son escasos. Koyalagunta y cols. (63) publicaron un estudio retrospectivo de 93 pacientes con cáncer abdominal sometidos a neurólisis química de los nervios espláncnicos, valorando la eficacia, duración del bloqueo y efectos adversos de los dos agentes. No encontraron diferencias en el alivio del dolor ni en la incidencia de complicaciones. La infiltración tumoral del tronco celiaco y la radioterapia previa no interfirió en la eficacia del procedimiento, razón por la que los investigadores eligieron los nervios espláncnicos como diana.

Hay mucha variedad bibliográfica sobre qué tipo de agente usar y qué cantidad de volumen administrar, dependiendo básicamente de la diana elegida, el abordaje percutáneo, y la técnica de imagen que utilizemos. Para los bloqueos realizados por vía transcrural, se recomiendan unos 15-20 ml de agente neurotóxico por cada lado, prefiriéndose el alcohol por su menor afinidad por los vasos sanguíneos. Para el abordaje ecográfico abdominal, son suficientes 8-10 ml de alcohol. Para la neurólisis de los nervios espláncnicos, se recomiendan 6-8 ml de fenol, por su menor afinidad por los nervios somáticos. Si utilizamos la técnica ecoendoscópica, el volumen también es bajo. LeBlanc y cols. (64) no encontraron diferencias entre la administración ecoendoscópica de 20 ml frente a 10 ml de alcohol.

TABLA II  
DIFERENCIAS ENTRE EL ALCOHOL Y EL FENOL COMO AGENTES NEUROLÍTICOS

	<i>Alcohol 50-70 %</i>	<i>Fenol 6-10 %</i>
Propiedades físicas	Baja solubilidad en agua	Hidrosoluble si se expone al aire
Temperatura ambiente	Estable	Inestable, conservar en frío
Diluyente	Ninguno, no se puede añadir a contraste radiológico	Glicerina, se puede añadir a contraste radiológico (más denso, agujas > 20 G)
Relación respecto al plasma	Hipobárico	Hiperbárico
Afinidad	Por nervios somáticos	Por vasos sanguíneos
Sensación con inyección	Dolorosa	No dolorosa, sensación de calor
Efecto total de la acción neurotóxica	1 día	3-5 días
Duración teórica de la neurólisis	3-4 meses	2-3 meses

### ¿NECESIDAD DE UN BLOQUEO DIAGNÓSTICO PREVIO?

El procedimiento habitual para cualquier técnica intervencionista percutánea que produzca una destrucción tisular es realizar previamente un bloqueo diagnóstico. Sin embargo, cuando se trata de enfermedades oncológicas incurables, este algoritmo puede ser discutido. Yuen y cols. (10) publicaron un estudio retrospectivo que comparaba pacientes con cáncer abdominal sometidos a neurólisis del plexo celiaco tras un bloqueo diagnóstico positivo, frente a pacientes en los que se realizaba la neurólisis directamente. Concluyeron que una respuesta positiva al bloqueo diagnóstico se correlacionaba positivamente con el bloqueo neurolítico, pero que el bloqueo diagnóstico era un predictor pobre cuando la respuesta era negativa. Por tanto, su papel clínico puede ser cuestionable en pacientes con cáncer terminal, aunque se requiere de más estudios comparativos que apoyen esta conclusión.

Por otro lado, en la neurólisis ecoendoscópica no se realiza un bloqueo diagnóstico previo, probablemente debido a que se trata de un procedimiento más invasivo, pero se ve favorecido porque obtiene una mejor visualización de las estructuras y del agente neurolítico.

### ¿NEURÓLISIS UNILATERAL O BILATERAL?

La neurólisis unilateral consiste en una única inyección en la base del tronco celiaco, pero conlleva el riesgo de una exposición inadecuada del plexo, teniendo en cuenta que está situado ligeramente hacia la izquierda con respecto a la aorta; y si utilizamos la ecoendoscopia, en la mayoría de casos se encuentra entre el tronco celiaco y la glándula suprarrenal izquierda. La neurólisis bilateral consiste en la administración del agente neurolítico a ambos lados del plexo celiaco, bien sea por un abordaje percutáneo posterior o bien girando el ecoendoscopio a cada lado del tronco celiaco (37). Pese a que el abordaje bilateral podría asociarse a mayor riesgo de complicaciones, ha demostrado tener mejores resultados en el descenso del dolor en los pacientes incluso en la duración del bloqueo neurolítico, con una incidencia de complicaciones similar al abordaje unilateral, tanto para la técnica percutánea clásica como para la ecoendoscopia (64,65). En un metanálisis reciente (66) no se muestran diferencias entre la técnica ecoendoscópica unilateral o bilateral, pero se demuestra un descenso en la necesidad de analgésicos postoperatorios en el grupo de la neurólisis bilateral. De todas formas, hay que tener en cuenta que la mayoría de los metanálisis están realizados con el abordaje bilateral, tanto para el procedimiento percutáneo clásico como para el ecoendoscópico.

La neurólisis percutánea ecoguiada también se ha publicado en un estudio randomizado (68), comparando el abordaje unilateral paramedial frente al bilateral en pacientes con patología oncológica abdominal, sin encontrar diferencias en el alivio del dolor y la duración del mismo de hasta 3 meses, pero con mayor incomodidad del paciente utilizando el abordaje bilateral. Las limitaciones de este estudio eran que no estaba realizado a doble ciego —el paciente estaba despierto durante la técnica— y que hasta ahora no existen trabajos que demuestren

la superioridad de la ecografía abdominal frente a otros abordajes y técnicas de imagen.

### NEURÓLISIS CENTRAL

La neurólisis central consiste en la inyección directa del agente neurolítico en los ganglios del plexo celiaco, siendo posible únicamente mediante ecoendoscopia, gracias al desarrollo tecnológico de los últimos años. Hay estudios prospectivos que muestran la capacidad de detección de los ganglios entre el 81 y el 89 % de los casos (69,70). Existe un ensayo controlado y aleatorizado que compara la neurólisis ecoendoscópica unilateral con la central, demostrando un mayor alivio del dolor en el grupo de la neurólisis central (75 % *versus* 45,5 %), pero no hay ensayos que comparen el abordaje bilateral con el central (71). La neurólisis central del plexo celiaco es dependiente de la tecnología del equipo instrumental y además es presumible que cuando se inyecta el agente neurolítico dentro del ganglio, la droga pueda difundir más allá de su diana y destruir otros ganglios no visibles. Por tanto, la neurólisis bilateral sigue siendo el principal abordaje en los pacientes con cáncer de páncreas.

### RADIOFRECUENCIA ECOENDOSCÓPICA DEL PLEXO CELIACO

Recientemente ha surgido la ablación por radiofrecuencia de los ganglios celiacos por vía ecoendoscópica como otra alternativa para paliar el dolor oncológico pancreático. Existe un estudio controlado y aleatorizado que compara la radiofrecuencia de los ganglios celiacos con la neurólisis química del plexo por vía endoscópica (72), con un mayor control del dolor y calidad de vida de los pacientes tratados con radiofrecuencia, aunque el tamaño muestral es pequeño y el seguimiento es únicamente de 4 semanas, por lo que se necesitan más estudios comparativos sobre este tema.

### ¿NEURÓLISIS TEMPRANA O TARDÍA?

La neurólisis del plexo celiaco no se recomienda antes de la cirugía debido al riesgo de fibrosis y de otras complicaciones. Para tumores irreseccables, la posible ventaja de una neurólisis temprana es prevenir y minimizar la progresión del dolor y la tolerancia a los opioides. Sin embargo, parece ser que el efecto analgésico suele desaparecer después de 8 semanas y en la mayoría de pacientes el dolor recurre a los 3 meses (73). Después de este tiempo, podría repetirse la neurólisis del plexo celiaco sin que aumente el riesgo de complicaciones, pero con una tasa de efectividad que puede descender hasta el 30 %, como demuestra el trabajo de McGreevy y cols. (74).

Algunos trabajos cuestionan el algoritmo que propone la OMS sobre uso de métodos invasivos únicamente cuando falla el tercer escalón. Amyr y cols. (74) demostraron en un estudio comparativo un mayor control del dolor a los 2 meses, asociado a una mejor calidad de vida y menor consumo de opioides, en un grupo de pacientes con cáncer de páncreas sometidos a neurólisis des-

pués del tratamiento con opioides sistémicos, frente a otro grupo de pacientes sometidos a la neurólisis antes de comenzar con opioides. Curiosamente, los mismos investigadores concluyen en un estudio posterior de 109 pacientes con cáncer abdominal y pélvico (76), un aumento estadísticamente significativo de respondedores a la neurólisis simpática cuando se realizaba antes del segundo escalón de la OMS, frente a otro grupo que seguía el algoritmo normal, con un descenso mayor de efectos adversos y de consumo de opioides de hasta 12 meses en el primer grupo.

Respecto a las dosis de opioides, De Oliveira y cols. (29) no encontraron diferencias significativas en el bloqueo neurolítico de pacientes con altas dosis de morfina (> 90 mg/día de morfina oral) frente a los que estaban con dosis bajas (< 90 mg/día de morfina oral). Hay un estudio prospectivo sobre el abordaje percutáneo ecoguiado y temprano para el dolor gastrointestinal y pélvico maligno (31) que incluye un total de 44 pacientes, sometidos a neurólisis del plexo celiaco, hipogástrico superior y ganglio impar: Para ser considerada una "neurólisis temprana", los criterios de inclusión de los pacientes debían ser el tener un EVA > 7 o estar en tratamiento con morfina oral > 30 mg/día en el mes previo al bloqueo. La EVA se redujo de manera significativa, con solo un 11,4 % de pacientes que necesitaban morfina oral tras el procedimiento, aunque el seguimiento fue únicamente dos meses.

Si hablamos de la técnica ecoendoscópica, hay publicado un ensayo controlado y aleatorizado que compara la neurólisis ecoendoscópica temprana con la analgesia sistémica, siendo el descenso del dolor más significativo en el grupo de la neurólisis, con un seguimiento de hasta 3 meses, pero con una diferencia menos marcada en el consumo de opioides entre los dos grupos, influida también si los pacientes recibían quimioterapia o radioterapia (28).

## DISCUSIÓN

A diferencia de otros dolores oncológicos abdomino-pélvicos, el dolor visceral asociado al cáncer de páncreas posee la ventaja de tener bien definidas las dianas anatómicas en las que actuar sobre el eje simpático, con trabajos que demuestran un alivio del dolor de más del 70-90 % de los pacientes, mostrando una ligera superioridad frente al tratamiento farmacológico sistémico y una menor incidencia de efectos adversos. No obstante, sigue habiendo controversias sobre qué abordaje y qué técnica de imagen son los más adecuados para estos pacientes. El procedimiento intervencionista ideal sería aquel que cumpliera con las siguientes características: 1) ser mínimamente invasivo, 2) asociarse a un riesgo mínimo de complicaciones graves, 3) conseguir un alivio significativo del dolor, 4) mejorar la calidad de vida de los pacientes, 5) prolongar la supervivencia de estos y 6) producir un descenso en el consumo de opioides.

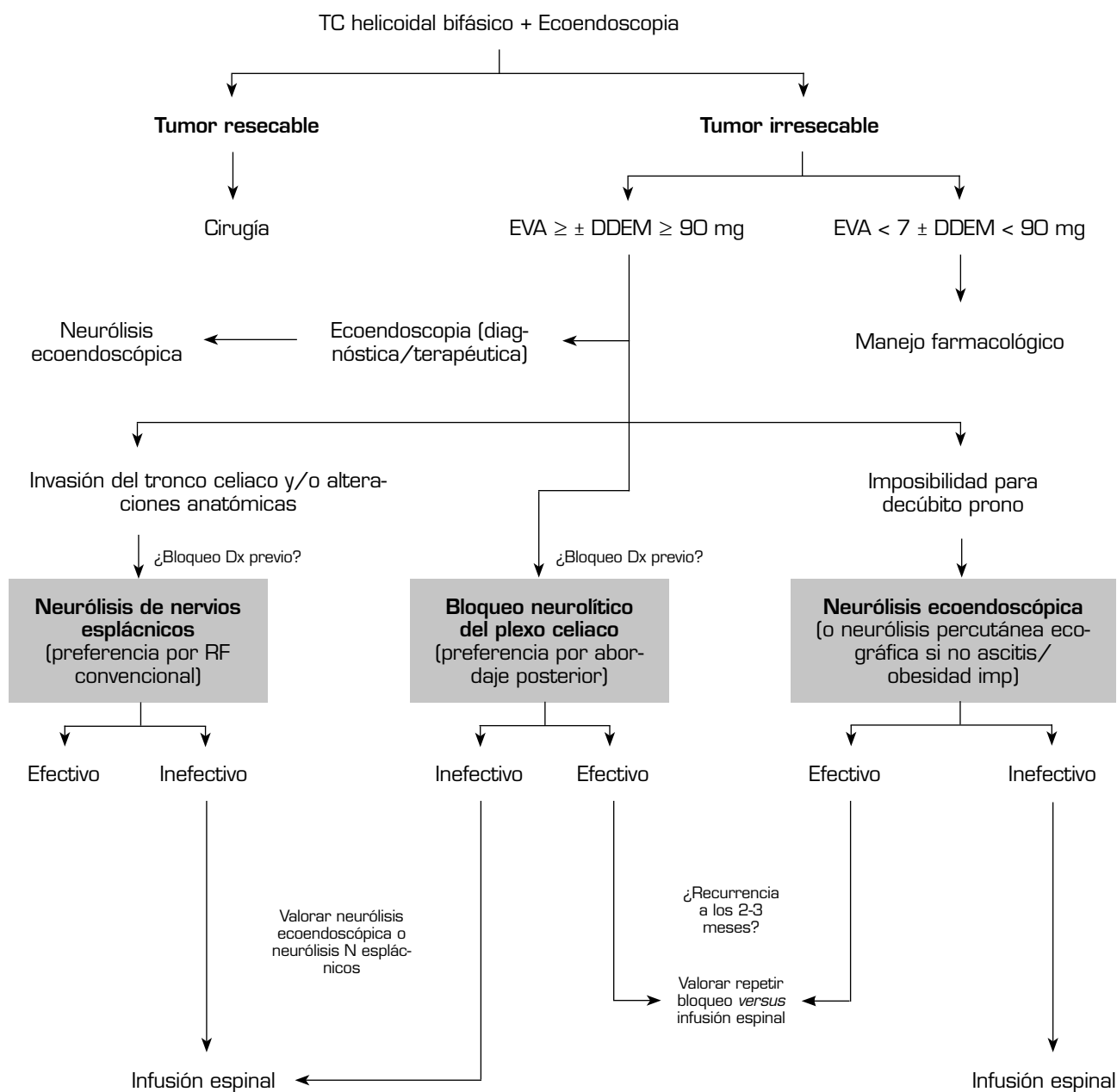
Hasta ahora, los trabajos de mayor evidencia científica han sido realizados sobre el plexo celiaco (nivel de evidencia 2 A+ con grado de recomendación II B) (77,78), la mayoría utilizando el abordaje percutáneo posterior a pesar de que casi todos ellos tenían limitaciones impor-

tales. Según los resultados del trabajo de Mercadante y cols. (17) se puede concluir que la neurólisis del plexo celiaco tiene una eficacia superior al tratamiento con opioides sistémicos, siendo mínima, pero con unos efectos adversos mucho menos frecuentes, algo que es importante para los pacientes. Otro dato importante extraído de la misma revisión es que no se encontraron diferencias significativas en la EVA tras 2 meses de seguimiento, si bien solo había 2 trabajos que evaluaban el dolor hasta 3 meses después de la neurólisis (24,26). El descenso en el consumo de opioides fue significativo en todos los trabajos pero solo hasta los 2 meses de seguimiento, habiendo un único estudio que seguía encontrando este descenso 3 meses después de la neurólisis (26). Por tanto, estos resultados reflejan que el efecto del bloqueo neurolítico puede durar entre 2 y 3 meses (73), algo importante a tener en cuenta a la hora de decidir el momento apropiado para realizar la técnica.

El bloqueo neurolítico del plexo celiaco podría teóricamente prolongar la supervivencia de los pacientes con cáncer de páncreas. El adenocarcinoma ductal tiene características neurotróficas, y como el crecimiento tumoral sigue el recorrido de los nervios, la destrucción de estos podría ser ventajosa. Sin embargo, solo hay un ensayo controlado y aleatorizado que demostró una mayor supervivencia en pacientes que recibían neurólisis del plexo celiaco frente a un grupo que recibía suero salino (19), aunque este estudio fue realizado en pacientes sometidos a laparotomía exploradora, con diagnóstico *in situ* de tumor irreseccable e inyección directa del agente químico por parte del cirujano. Staats y cols. (22) publicaron un trabajo mostrando un aumento de supervivencia tras la neurólisis del plexo celiaco, sin que se haya podido reproducir en estudios retrospectivos posteriores (79), por lo que no hay una evidencia suficiente a favor de que el bloqueo neurolítico afecte a la progresión de la enfermedad.

Por otro lado, la evolución de los equipos de trabajo junto con la especialización de los operadores médicos ha motivado el desarrollo de nuevas técnicas intervencionistas, como la neurólisis ecoendoscópica (nivel de evidencia B con grado de recomendación II A) (80) y la neurólisis percutánea ecoguiada del plexo celiaco. Estos procedimientos mejoran la visibilidad de la anatomía alrededor del plexo y la precisión a la hora de inyectar el agente neurolítico, pudiendo disminuir las complicaciones relacionadas. La neurólisis percutánea ecoguiada puede además llevarse a cabo en la cabecera del paciente, reduciendo el tiempo quirúrgico y el estrés al enfermo. No obstante, no existen todavía trabajos con suficiente calidad científica que se inclinen por estos procedimientos sobre los anteriores. Tampoco hay una evidencia suficiente a favor de la neurólisis de los nervios espláncnicos (nivel de evidencia 2 B+ con grado de recomendación II B+) (78) frente al plexo celiaco, si bien los escasos trabajos publicados sugieren una eficacia analgésica similar, con una mayor calidad de vida de los pacientes y un posible alivio del dolor más prolongado si utilizamos la radiofrecuencia convencional, a la espera de que se publiquen más trabajos comparativos para obtener conclusiones más acertadas.

Sigue habiendo controversias sobre el momento apropiado para realizar la neurólisis. Algunos estudios sugie-



**Fig. 7.** Algoritmo intervencionista en el manejo del dolor visceral asociado al cáncer de páncreas. EVA: escala visual analógica; DDEM: dosis diaria equivalente de morfina.

ren una intervención temprana (20-22,29,33), mientras otros como De Oliveria y cols. (29) no mostraban diferencias significativas entre pacientes tratados con altas dosis de opioides frente a otros tratados con dosis bajas. Hay que aclarar que el nivel de consumo de opioides no debe reflejar en ningún caso el estadio de la enfermedad. Amr y Makharita (75) obtuvieron mejores resultados con la neurólisis del plexo celiaco si se controlaba antes el dolor con medicación sistémica. Para decidir en qué momento podemos realizar la neurólisis, los principales factores a tener en cuenta son la duración de la eficacia del bloqueo, la evolución tumoral y la esperanza de vida del paciente. No obstante, postponer mucho esta intervención conlleva el riesgo de que el tumor acabe infiltrando otras estructuras no viscerales y que el consumo excesivo de opioides produzca tolerancia y efectos adversos incontrolables, reduciendo drásticamente el éxito de la técnicas. Por tanto, la supervivencia de los pacientes no debería ser un factor limitante para la simpaticolisis, ya que muchas veces no está bien clara y depende de más factores. El bloqueo neurolítico puede conseguir una reducción de los opioides y de sus efectos secundarios y, en muchas ocasiones, mejorar la calidad de vida de los pacientes durante el periodo que dura su efecto, sin por

ello aumentar de manera significativa la tasa de complicaciones graves.

### PROPUESTA DE ALGORITMO INTERVENCIONISTA

El manejo del dolor asociado al cáncer de páncreas debería ser, como en cualquier otro tipo de dolor oncológico, un manejo multidisciplinar. Esto exige de una estrecha colaboración entre los servicios de oncología médica, oncología radioterápica, cirugía, digestivo, cuidados paliativos y dolor, ya que la evolución de la enfermedad provoca que estos pacientes se sometan a diferentes pruebas y tratamientos que pueden influir en la toma de decisiones. La ecoendoscopia puede ser necesaria no solo en el momento del diagnóstico, sino también en otras situaciones a lo largo de la enfermedad como, por ejemplo, para diagnosticar complicaciones. Por tanto, tendrá que haber un trabajo en equipo para aprovechar esta técnica y realizar la neurólisis en ese momento si está indicada, para evitar así un mayor sufrimiento a los pacientes con más técnicas intervencionistas innecesarias. Otras consideraciones a tener en cuenta son que algunos trata-

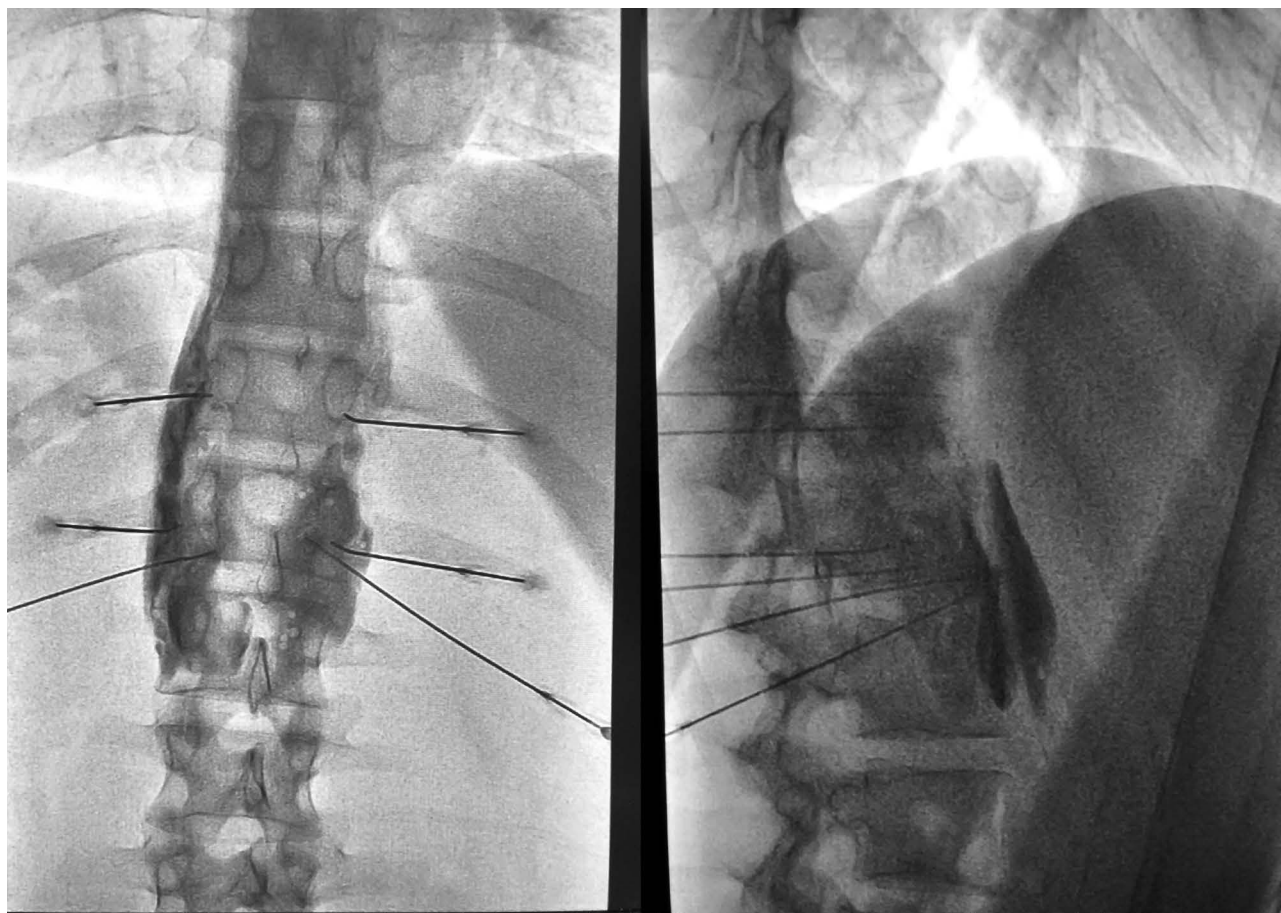


Fig. 8. Neurólisis combinada del plexo celiaco y los nervios esplácnicos por vía posterior.

mientos quimioterápicos pueden producir alteraciones de la hemostasia, a tener en cuenta para la selección del abordaje percutáneo, y que el uso de radioterapia puede mejorar el dolor tumoral, otro motivo más para llevar a cabo un manejo multidisciplinar y ordenado. Por último, es aconsejable una valoración psicológica de los pacientes para controlar factores que pueden disminuir el umbral del dolor, como son la angustia, la ansiedad o la depresión asociadas, ya que pueden influir en la valoración de la EVA y en la decisión final del bloqueo neurolítico.

Siguiendo las conclusiones de las publicaciones previamente descritas, se puede establecer un algoritmo de tratamiento intervencionista de los pacientes con dolor visceral asociado al cáncer de páncreas (Figura 7). El procedimiento estándar sería el abordaje posterior del plexo celiaco (abordaje clásico), ya que a día de hoy continúa siendo el de mayor evidencia científica, preferiblemente transcrural y guiado por fluoroscopia, debido a su sencillez y rapidez. La ecoendoscopia estaría indicada para la neurólisis aprovechando su indicación diagnóstica o terapéutica, para situaciones de imposibilidad para el decúbito prono, y como alternativa en caso de que falle el abordaje posterior. La neurólisis percutánea ecográfica quedaría reservada para casos seleccionados, dependiendo de la experiencia del operador, ya que es la técnica que menos publicaciones tiene hasta la fecha. Confiamos en que en un futuro se publiquen trabajos que permitan a las técnicas ecoguiadas, ya sean percutáneas o ecoendoscópicas, ocupar el puesto de “método de referencia”, ya que permiten la visualización de las estructuras circundantes con control de la inyección en tiempo real. Una alternativa al bloqueo del plexo celiaco es la radiofrecuencia convencional de los nervios espláncnicos, indicada cuando existe infiltración tumoral del tronco celiaco, alteraciones anatómicas importantes o si fracasa la neurólisis del plexo celiaco. También es posible considerar una neurólisis combinada —bloqueo neurolítico del plexo celiaco asociado a bloqueo neurolítico o radiofrecuencia de los nervios espláncnicos—, como refleja el trabajo de Marra y cols. (60), y como venimos realizando en nuestra práctica clínica habitual en HM hospitalares, con el objetivo de aumentar la tasa de éxito y la duración de la analgesia sin aumentar la incidencia de complicaciones, pero hasta ahora no hay trabajos comparativos suficientes para apoyar esta hipótesis (Figura 8).

Respecto al momento idóneo para realizar el bloqueo, nuestro equipo aboga por una neurólisis que no sea tardía a pesar de que la duración del efecto es limitado, ya que vemos una serie de ventajas en los pacientes, como son un mayor control del dolor, una mejora en la calidad de vida, y una menor tolerancia a opioides. Lo que sí es mandatorio, como indica una de las principales variables para realizar la neurólisis, es que el dolor sea severo, que según la OMS se estima en un EVA > 7. Los pacientes con cáncer de páncreas y dolor severo que se sometan a procedimientos neurolíticos, deben estar previamente tratados con opioides potentes, pudiendo establecer una dosis diaria equivalente de morfina (DDEM) por encima de 90 mg para confirmar la decisión del bloqueo, o menor si

el paciente padece efectos secundarios importantes derivados de los opioides.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sirri E, Castro FA, Kieschke J, Jansen L, Emrich K, Gondos A, Holleczer B, Katalinic A, Urbschat I, Vohmann C, et al. Recent trends in survival of patients with pancreatic cancer in Germany and the United States. *Pancreas* 2016; 45: 908-914.
2. Arcidiacono PG, Calori G, Carrara S, McNicol ED, Testoni PA. Celiac plexus block for pancreatic cancer pain in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; CD007519.
3. Bapat AA, Hostetter G, Von Hoff DD, Han H. Perineural invasion and associated pain in pancreatic cancer. *Nat Rev Cancer* 2011; 11: 695-707.
4. Ayuso C, Sánchez M, Ayuso JR, De Caralt TM, De Juan C. Diagnosis and staging of carcinoma of the pancreas. *Radiologia* 2006; 48: 283-94.
5. World Health Organization. *Cáncer Pain Relief*, 2nd ed., WHO: Geneva, Switzerland, 2006.
6. Waldman SD. *Atlas of interventional pain management*. Saunders (W.B.) Co Ltd, 6/2009.
7. Ogawa S, Suzuki H, Yazaki S, et al. A clinical study of volumes and concentrations of ethyl alcohol for splanchnic nerve block. *Pain Clin* 1991; 4: 37-42.
8. Rykowski JJ, Hilgier M. Efficacy of neurolytic celiac plexus block in varying locations of pancreatic cancer: Influence on pain relief. *Anesthesiology* 2000; 92: 347-54.
9. Iwata K, Yasuda I, Enya M, Mukai T, Nakashima M, Doi S, et al. Predictive factors for pain relief after endoscopic ultrasound-guided celiac plexus neurolysis. *Dig Endosc* 2011; Apr 23(2).
10. Yuen TST, Ng KFJ, Tsui SL. Neurolytic celiac plexus block for visceral abdominal malignancy: Is prior diagnostic block warranted? *Anaesth Intensive Care* 2002; 30: 442-8.
11. Herrero Trujillano M, Insausti Valdivia J, Mendiola de la Osa A, Pellejero Collado EM. An update of the management of antiplatelet and antithrombotic therapy for interventional techniques in chronic pain. *Rev. Soc. Esp. Dolor* vol. 22 no. 3 Madrid may./jun. 2015.
12. Kappis M. Erfahrungen mit Lokalanästhesie bei Bauchoperationen. *Verh Dtsch Ges Chir* 1914; 43: 87.
13. Meare DC, Bush WH, Bumett LL. Celiac plexus block: A roentgenographic, anatomic study of technique and spread of solution in patients and corpses. *Anesth Anal* 1981; 60: 369.
14. Ischia S, Luzzani A, Ischia A, Faggion S. A new approach to the neurolytic block of the coeliac plexus: The transaortic technique. *Pain* 1983; 16: 333-41.
15. Ina H, Kitoh T, Kobayashi M, Imai S, Ofusa Y, Goto H. New Technique for the neurolytic coeliac plexus block: The transintervertebral disc approach. *Anesthesiology* 1996; 85: 212-17.
16. Plancarte-Sánchez R, Máyer-Rivera F, del Rocío Guillén Núñez M, Guajardo-Rosas J, Acosta-Quiroz CO. Transdiscal percutaneous approach of splanchnic nerves. *Cir Cir* 2003; 71: 192-203.
17. Mercadante S, Klepstad P, Kurita GP, Sjögren P, Giarratano A. On the behalf of The European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC). Sympathetic blocks for visceral cancer pain management: A systematic review and EAPC

- recommendations. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015; Dec; 96(3): 577-83.
18. Mercadante S. Celiac plexus block versus analgesics in pancreatic cancer pain. *Pain* 1993; 52: 187-192.
  19. Lillemoe K, Cameron JL, Kaufman HS, Yeo C, Pitt H, Sauter PK. Chemical splanchnicectomy in patients with unresectable pancreatic cancer. A prospective randomized trial. *Ann Surg.* 1993; 217: 447-457.
  20. Kawamata M, Ishitani K, Ishikawa K, Sasaki H, Ota K, Omote K, Namiki A. Comparison between celiac plexus block and morphine treatment on quality of life in patients with pancreatic cancer pain. *Pain* 1996; 64: 597-602.
  21. Polati E, Finco G, Gottin L, Bassi C, Pederzoli P, Ischia S. Prospective randomized double-blind trial of neurolytic celiac plexus block in patients with pancreatic cancer. *Br J. Cáncer* 1998; 85: 199-201.
  22. Staats PS, Hekmat H, Sauter P, Lillemoe K. The effects of alcohol celiac plexus block, pain, and mood on longevity in patients with unresectable pancreatic cancer: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Pain Med* 2001; Mar 1;2(1): 28e34.
  23. Okuyama M, Shibata T, Morita T, Kitada M, Tukahara Y, Fukushima Y, Ikeda K, Fuzita J, Shimano T. A comparison of intraoperative celiac plexus block with pharmacological therapy as a treatment for pain of unresectable pancreatic cancer. *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* 2002; 9: 372-375.
  24. Wong G, Schroeder D, Carns P, et al. Effect of neurolytic celiac plexus block on pain relief, quality of life, and survival in patients with unresectable pancreatic cancer: A randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1092-9.
  25. Jain PN, Shrikhande SV, Myatra SN, Sareen R. Neurolytic celiac plexus block: a better alternative to opioid treatment in upper abdominal malignancies: an Indian experience. *J. Pain Palliat. Care Pharmacother* 2005; 19: 15-20.
  26. Zhang CL, Zhang TJ, Guo YN, et al. Effect of neurolytic celiac plexus block guided by computerized tomography on pancreatic cancer pain. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 856-60.
  27. Stefaniak T, Basinski A, Vingeerhoets A, Makarewicz W, Connor S, Kaska L, Stanek A, Kwienicka B, Lachinski AJ, Siedzinski Z. A comparison of two invasive techniques in the management of intractable pain due to inoperable pancreatic cancer: neurolytic celiac plexus block and videothoracoscopic splanchnicectomy. *Eur. J. Cáncer Surg.* 2005; 31: 768-773.
  28. Wyse JM, Carone M, Paquin SC, Usatii M, Sahai AV. Randomized, double-blind, controlled trial of early endoscopic ultrasound-guided celiac plexus neurolysis to prevent pain progression in patients with newly diagnosed, painful, inoperable pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3541-3546.
  29. De Oliveira R, Dor Reis MP, Prado WA. The effects of early or late neurolytic sympathetic plexus block on the management of abdominal or pelvic cancer pain. *Pain* 2004; Jul 11(1-2): 400-8.
  30. Zhong W, Yu Z, Zeng JX, Lin Y, Yu T, Min XH, et al. Celiac plexus block for treatment of pain associated with pancreatic cancer: A meta-analysis. *Pain Pract.* 2014; 14: 43-51.
  31. Bhatnagar S, Khanna S, Roshni S, Goyal GN, Mishre S, Rana SP, Thulkar S. Early ultrasound-guided neurolysis for pain management in gastrointestinal and pelvic malignancies: an observational study in a tertiary care center of urban India. *Pain Pract.* 2012; Jan 12(1): 23-32.
  32. Baig S, Moon JY, Shankaar H. Review of Sympathetic Blocks: Anatomy, Sonoanatomy, Evidence, and Techniques. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2017; Vol 42, Number 3, May-June.
  33. Ischia S, Ischia A, Polati E, et al. 3 posterior percutaneous celiac plexus block techniques —A prospective, randomized study in 61 patients with pancreatic-cancer pain—. *Anesthesiology* 1992; 76: 534-40.
  34. Tewari S, Agarwal A, Dhiraaj S, Gautam SK, Khuba S, Madabushi R, Shamsheery C, Kumar S. Comparative Evaluation of Retrocrural versus Transaortic Neurolytic Celiac Plexus Block for Pain Relief in Patients with Upper Abdominal Malignancy: A Retrospective Observational Study. *Indian J Palliat Care* 2016; Jul-Sep 22(3): 301-306.
  35. Marcy P, Magné N, Descamps B. Coeliac plexus block: utility of the anterior approach and the real time colour ultrasound guidance in cancer patient. *Eur J Surg Oncol.* 2001; 27: 746-749.
  36. Radpay B, Farhadi K, Radpay MZ, Goldstah A, Dabir S, Parsa T, Karam MB, Fathi M. Comparison between CT-scan and trans-abdominal sonography in celiac and splanchnic plexus blocks in patients with advanced pancreatic head cancer. *Tanaffos* 2009; 8: 51-57.
  37. Wyse JM, Chen Y, Sahai A. Celiac plexus neurolysis in the management of unresectable pancreatic cancer: When and how? *World J Gastroenterol* 2014; March 7 20(9): 2186-2192.
  38. Luz L, Al-Haddad M, DeWitt J. EUS-guided celiac plexus interventions in pancreatic cancer pain: an update and controversies for the endosonographer. *Endosc Ultrasound* 2014; Oct 3(4): 213.
  39. Puli SR, Reddy JB, Bechtold ML, Antillon MR, Brugge WR. EUS-guided celiac plexus neurolysis for pain due to chronic pancreatitis or pancreatic cancer pain: a meta-analysis and systematic review. *Dig Dis Sci* 2009.
  40. Fujii-Lau LL, William WR, Eldrige JS, Chari ST, Gleeson FC, MD1, Abu Dayyeh BK, Clain JE, Pearson RK, Petersen BT, Rajan E, Topazian MD, Vege SS, Wang KK, Wiersema MJ, Levy, MJ. Impact of celiac neurolysis on survival in patients with pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc* 2015; July 82(1): 46-56.e2.
  41. Ascunce G, Ribeiro A, Reis I, Rocha-Lima C, Sleeman D, Merchan J, Levi J. EUS visualization and direct celiac ganglia neurolysis predicts better pain relief in patients with pancreatic malignancy (with video). *Gastrointest Endosc* 2011.
  42. Gimeno-García AZ, Elwassief A, Paquin SC, Sahai AV. Fatal complication after endoscopic ultrasound-guided celiac plexus neurolysis. *Endoscopy* 2012.
  43. Fujii L, Clain JE, Morris JM, Levy MJ. Anterior spinal cord infarction with permanent paralysis following endoscopic ultrasound celiac plexus neurolysis. *Endoscopy* 2012; 44 Suppl 2.
  44. Mittal MK, Rabinstein AA, Wijidicks EF. Acute spinal cord infarction following endoscopic ultrasound-guided celiac plexus neurolysis. *Neurology* 2012; 78: e57-e59.
  45. Gress F, Schmitt C, Sherman S, Ikenberry S, Lehman G. A prospective randomized comparison of endoscopic ultrasound- and computed tomography-guided celiac plexus

- block for managing chronic pancreatitis pain. *Am J Gastroenterol.* 1999; Apr 94(4): 900-5.
46. Santosh D, Lakhtakia S, Gupta R, Reddy DN, Rao GV, Tandan M, Ramchandani M, Guda NM. Clinical trial: a randomized trial comparing fluoroscopy guided percutaneous technique vs. endoscopic ultrasound guided technique of coeliac plexus block for treatment of pain in chronic pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 979-984.
  47. Nobre Moura R, Guimaraes Hourneaux De Moura E, Marques Bernardo Wm Otoch JP, Castillo Bustamante FA, Vieira Albers Dm Rodelda Silva GL, Marques Chaves D, Luiz de Almeida Artifon E. Endoscopic-ultrasound versus percutaneous-guided celiac plexus block for chronic pancreatitis pain. A systematic review and meta-analysis. *Rev Gastroenterol Peru.* 2015; 35(4): 333-41.
  48. Masuda T, Kuramoto M, Shimada S, Ikeshima S, Yamamoto K, Nakamura K, Baba H. Splanchnicectomy for pancreatic cancer pain. *Biomed Res Int.* 2014; 2014: 941726.
  49. Bhutiani N, Cheadle GA, Bahr MH, Vitale GC. Comparative efficacy of bilateral thoracoscopic splanchnicectomy for intractable pain secondary to pancreatic cancer vs chronic pancreatitis. *J Am Coll Surg* 2017; Apr 224(4): 566e71.
  50. Cosman ER. Electric and thermal field effects in tissue around radiofrequency electrodes. *Pain Med* 2005; 6(6): 405-24.
  51. Raj P, Sahinder B, Lowe M. Radiofrequency lesioning of splanchnic nerves. *Pain Pract.* 2002; 2: 241-247.
  52. Garcea G, Thomasset S, Berry DP, Tordoff S. Percutaneous splanchnic nerve radiofrequency ablation for chronic abdominal pain. *ANZ J Surg.* 2005; 75: 640-644.
  53. Papadopoulos D, Kostopanagiotou G, Batistaki C. Bilateral Thoracic Splanchnic Nerve Radiofrequency Thermocoagulation for the Management of End-Stage Pancreatic Abdominal Cancer Pain. *Pain Physician.* 2013; Mar-Apr 16(2): 125-33.
  54. Plancarte R, Guajardo-Rosas J, Reyes-Chiquete D, Chejne-Gómez F, Plancarte A, González-Buendía NI, et al. Management of chronic upper abdominal pain in cancer: transdiscal blockade of the splanchnic nerves. *Reg Anesth Pain Med.* 2010;35(6):500-6. DOI: 10.1097/AAP.0b013e3181fa6b42.
  55. Ahmed A, Arora R. Fluoroscopy-guided Neurolytic Splanchnic Nerve Block for Intractable Pain from Upper Abdominal Malignancies in Patients with Distorted Celiac Axis Anatomy: An Effective Alternative to Celiac Plexus Neurolysis—A Retrospective Study. *Indian J Palliat Care* 2017; Jul-Sep 23(3): 274-281.
  56. Shwita A, Amr Y, Okab M. Comparative Study of the Effects of the Retrocruval Celiac Plexus Block Versus Splanchnic Nerve Block, C-arm Guided, for Upper Gastrointestinal Tract Tumors on Pain Relief and the Quality of Life at a Six-month Follow Up. *Korean J Pain* 2015; January Vol. 28, No. 1: 22-31.
  57. Amr SA, Reyad RM, Othman AH, Mohamad MF, Mostafa MM, Alieldin NH, Hamed FA. Comparison between radiofrequency ablation and chemical neurolysis of thoracic splanchnic nerves for the management of abdominal cancer pain, randomized trial. *Eur J Pain.* 2018; Jul 5.
  58. Puylaert M, Kapural L, Van Zundert J, Peek D, Lataster A, Mekhail N, Van Kleef M, C. A. Keulemans Y. Pain in Chronic Pancreatitis. *Pain Practice* 2011; Volume 11, Issue 5, 492-505.
  59. Özyalçın NS, Talu GK, Camlica H, et al. Efficacy of coeliac plexus and splanchnic nerve blockades in body and tail located pancreatic cancer pain. *Eur J Pain* 2004; 8: 539-45.
  60. Marra V, Debernardi F, Frigerio A, Menna S, Musso L, Di Virgilio MR. Neurolytic block of the celiac plexus and splanchnic nerves with computed tomography. The experience in 150 cases and an optimization of the technic. *Radiol Med.* 1999; Sep 98(3): 183-8.
  61. Johnson CD, Berry DP, Harrisetal S. An open randomized comparison of clinical effectiveness of protocol-driven opioid analgesia, celiac plexus block or thoracoscopic splanchnicectomy for pain management in patients with pancreatic and other abdominal malignancies. *Pancreatolgy* 2009; vol. 9, no. 6, pp. 755-763.
  62. Molloy R, Benzon H. Neurolytic blocking agents: Uses and complications. In: *Raj's Practical Management of Pain.* Mos- by Elsevier, Philadelphia, PA, 2008, 839-850.
  63. Koyalagunta D, Engle MP, Yu J, Feng L, Novy DM. The effectiveness of alcohol versus phenol based splanchnic nerve neurolysis for the treatment of intra-abdominal cancer pain. *Pain Physician* 2016; 19(4): 281e92.
  64. LeBlanc JK, Al-Haddad M, McHenry L, Sherman S, Juan M, McGreevy K, Johnson C, Howard TJ, Lillemoie KD, DeWitt J. A prospective, randomized study of EUS-guided celiac plexus neurolysis for pancreatic cancer: one injection or two? *Gastrointest Endosc.* 2011; Dec 74(6): 1300-7.
  65. Sahai AV, Lemelin V, Lam E, Paquin SC. Central vs. bilateral endoscopic ultrasound-guided celiac plexus block or neurolysis: a comparative study of short-term effectiveness. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 326-329.
  66. Lu F, Dong J, Tang Y, Liu H, Song L, Zhang K. Bilateral vs. unilateral endoscopic ultrasound-guided celiac plexus neurolysis for abdominal pain management in patients with pancreatic malignancy: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer* 2018; Feb 26(2): 353-359.
  67. De Cicco M, Matovic M, Balestreri L, Fracasso A, Morasut S, Testa V. Single-needle Celiac Plexus Block: Is Needle Tip Position Critical in Patients with No Regional Anatomic Distortions? *Anesthesiology* DEC 1997; 87(6): 1301-1308.
  68. Bhatnagar S, Joshi S, Rana SP, Mishra S, Garg R, Ahmed SM. Bedside ultrasound-guided celiac plexus neurolysis in upper abdominal cancer patients: a randomized, prospective study for comparison of percutaneous bilateral paramedian vs. unilateral paramedian needle-insertion technique. *Pain Pract.* 2014; Feb 14(2): E63-8.
  69. Gleeson FC, Levy MJ, Papachristou GI, Pelaez-Luna M, Rajan E, Clain JE, Topazian MD. Frequency of visualization of presumed celiac ganglia by endoscopic ultrasound. *Endoscopy* 2007; 39: 620-624.
  70. Ha TI, Kim GH, Kang DH, Song GA, Kim S, Lee JW. Detection of celiac ganglia with radial scanning endoscopic ultrasonography. *Korean J Intern Med* 2008; 23: 5-8.
  71. Doi S, Yasuda I, Kawakami H, Hayashi T, Hisai H, Irisawa A, Mukai T, Katanuma A, Kubota K, Ohnishi T, Ryozaawa S, Hara K, Itoi T, Hanada K, Yamao K. Endoscopic ultrasound-guided celiac ganglia neurolysis vs. celiac plexus neurolysis: a randomized multicenter trial. *Endoscopy* 2013; 45: 362-369.
  72. Bang JY, Sutton B, Hawes RH, Varadarajulu S. EUS-guided celiac ganglion radiofrequency ablation versus celiac

- plexus neurolysis for palliation of pain in pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc.* 2018; August 15.
73. Nagels W, Pease N, Bekkering G, Cools F, Dobbels P. Celiac plexus neurolysis for abdominal cancer pain: a systematic review. *Pain Med* 2013; Aug 1; 14(8): 1140e63.
74. McGreevy K, Hurley RW, Erdek MA, Aner MM, Li S, Cohen SP. The effectiveness of repeat celiac plexus neurolysis for pancreatic cancer: a pilot study. *Pain Pract* 2013; Feb 13(2): 89e95.
75. Amr YM, Makharita MY. Comparative study between 2 protocols for management of severe pain in patients with unresectable pancreatic pain one year follow-up. *Clin J Pain* 2013; Sep 29(9): 807-13.
76. Amr YM, Makharita MY. Neurolytic sympathectomy in the management of cancer pain-time effect: a prospective, randomized multicenter study. *J Pain Symptom Manage* 2014; Nov 48(5): 944-56.e2.
77. Ripamonti CI, Santini D, Maranzano E, Berti M, Roila F. ESMO Guidelines Working Group. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2012.
78. Vissers KC, Besse K, Wagemans M, Zuurmond W, Giezenman MJ, Lataster A, et al. 23. Pain in patients with cancer. *Pain Pract.* 2011; 11: 453-75.
79. Oh TK, Lee WJ, Woo SM, Kim NW, Yim J, Kim DH. Impact of celiac plexus neurolysis on survival in patients with unresectable pancreatic cancer: a retrospective, propensity score matching analysis *Pain Physician* 2017; Mar 20(3): E357e65.
80. Levy MJ, Wiersema MJ. EUS-guided celiac plexus neurolysis and celiac plexus block. *Gastrointest Endosc.* 2003; 57: 923-30.



## ***Factores clave que afectan a la biodisponibilidad de los opioides sobre la médula espinal en el manejo del dolor agudo***

*Key factors governing spinal cord opioid bioavailability in the management of acute pain*

B. Mugabure Bujedo

*Departamento de Anestesiología, Cuidados Críticos y Medicina del Dolor. Unidad del dolor, Manejo del dolor agudo y crónico. Hospital Universitario de Donostia, San Sebastián, España*

### ABSTRACT

Although there is no either ideal analgesic or route of neuraxial administration, clinicians alike continue to search for compounds with qualities which may approach this idea. However, it's a demonstrated fact that spinal administration of an opioid drug does not always guarantee segmental and selective analgesia into the spinal cord. This point is valid due to partial reuptake of the drug to systemic blood circulation reaching specific brain opioid receptors, rather than the differences are explained by variations in the clearance rate from the cerebrospinal fluid. Published evidence from either human or animal experimental studies indicates that bioavailability in the spinal cord biophase is negatively correlated with liposolubility. Therefore, opioid spinal cord bioavailability is higher for hydrophilic opioids like morphine, than for lipophilic ones such as fentanyl, sufentanil or alfentanil.

**Keywords:** analgesics, opioids, biological availability, opioid receptors, acute pain, spinal cord.

### RESUMEN

Aunque no existe un analgésico ni una vía de administración neuroaxial ideal, los clínicos continúan buscando compuestos con cualidades que puedan acercarse a esta idea. Sin embargo, se ha demostrado que la administración espinal de un medicamento opioide no siempre garantiza una analgesia segmentaria y selectiva en la médula espinal. Este punto es cierto debido a la recaptación parcial del fármaco a la circulación sistémica sanguínea que alcanza receptores opioides cerebrales específicos, además de las diferencias que se explican por las variaciones en la tasa de eliminación del líquido cefalorraquídeo. La evidencia publicada de estudios experimentales en humanos o animales indica que la biodisponibilidad en la biofase medular está correlacionada negativamente con la liposolubilidad. Por lo tanto, la analgesia espinal es mayor para los opioides hidrófilos como la morfina, que para los lipófilos como el fentanilo, el sufentanilo o el alfentanilo.

**Palabras clave:** analgésicos, opioides, biodisponibilidad medular, receptores opioides, dolor agudo, médula espinal.

## INTRODUCCIÓN

Los fármacos opioides se han utilizado para conseguir analgesia espinal durante más de un siglo y actualmente las inyecciones epidurales o intratecales tienen un papel clave en el control del dolor postoperatorio. Desde el descubrimiento del sistema opioide endógeno hace tres décadas, su uso se ha vuelto generalizado para la analgesia en obstetricia y para el tratamiento del dolor postoperatorio, además del dolor oncológico crónico (1). Es de suponer que la presencia de cualquier opioide en el cuerpo humano producirá cierto nivel de analgesia, pero no es necesariamente cierto que la administración neuroaxial garantice su acción a nivel de la médula espinal e, incluso si así fuera, que el efecto sea mejor que la analgesia lograda por otras vías de administración sistémicas como la intravenosa o la subcutánea. De hecho, no todos los opioides administrados vía neuroaxial producen analgesia espinal. Por ello, para usar los opioides de manera efectiva para este tipo de analgesia, es importante comprender la fisiología y la farmacología clínica de estos principios activos, centrándose en los que producen analgesia por un mecanismo espinal intrínseco. En resumen, podríamos decir que las pruebas de ensayos en animales y humanos indican que los opioides hidrofílicos, como la hidromorfona, la diamorfina y la morfina, se unen más fuertemente a receptores específicos dentro del asta dorsal de la médula espinal, lo que se entiende como selectividad y biodisponibilidad de la médula espinal, que los opioides lipofílicos, como alfentanilo, fentanilo y sufentanilo. Esto es atribuible a las diferencias en las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de los dos grupos. Es más difícil para los opioides lipofílicos alcanzar y permanecer en concentraciones suficientemente altas en el lugar de acción o biofase medular en la lámina II de Rexed, debido a su secuestro en la grasa epidural y al rápido aclaramiento plasmático de los espacios epidural e intratecal, lo que da como resultado una analgesia con una extensión y duración limitadas, así como la aparición de efectos secundarios supraespinales tempranos. En contraste, la morfina y demás opioides hidrofílicos tienen propiedades muy diferentes, que incluyen una mayor biodisponibilidad y esto significa que, administrada vía neuroaxial, su tiempo de residencia en su compartimento efecto es mayor y, por lo tanto, es una opción adecuada para el tratamiento del dolor agudo (2).

El propósito de esta revisión narrativa fue determinar los factores clave para explicar qué opioides alcanzan concentraciones suficientemente altas para producir analgesia selectiva cuando se administra por vía epidural o intratecal y hacer algunas recomendaciones sobre su uso racional para el tratamiento del dolor postoperatorio. Con este fin, se realizó una búsqueda en Ovid / Medline / Embase / Cochrane Database para identificar todos los artículos publicados hasta diciembre de 2018 utilizando las palabras clave: analgésicos, opioides; disponibilidad biológica; receptores opioides; dolor agudo; médula espinal.

Los términos de búsqueda incluyeron lo siguiente:

*Dolor agudo posoperatorio ± morfina, fentanilo, alfentanilo, sufentanilo.*

*Bloqueo neuraxial ± receptores opioides.* Para los opioides se han recopilado revisiones sistemáticas, metanálisis o revisiones Cochrane. Para los agentes que no se han sometido a una combinación de datos tan sistemática se valoraron individualmente para realizar una revisión narrativa.

*Para biodisponibilidad medular* se obtuvieron los estudios pertinentes a través de una búsqueda en Medline y se revisaron individualmente para identificar cualquier estudio que pudiera haberse perdido en la búsqueda principal. Se recuperó material adicional mediante la revisión manual de referencias de artículos relevantes identificados con mayor nivel de impacto y citas previas.

Todas las citas bibliográficas finalmente incluidas se eligieron por el autor con el fin de conseguir enfocar la revisión en los términos previstos.

## MECANISMOS QUE RIGEN LA DISTRIBUCIÓN ESPINAL DE LOS OPIOIDES

Todos los fármacos opioides producen analgesia por el mismo mecanismo molecular; es decir, a través de una disminución en la excitabilidad de las células nerviosas. Para lograr esto, necesitan unirse a la proteína G, inhibir la enzima adenilato-ciclasa y estimular la activación de los canales de potasio, así como conseguir la inhibición de los canales de calcio dependientes del voltaje. Dado este mecanismo común, es lógico preguntarnos por qué existen tantas diferencias clínicas entre los opioides. La explicación reside en sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas y qué implican estas para la selección del régimen farmacológico postoperatorio óptimo (3). En consecuencia, durante las últimas tres décadas, el esfuerzo científico en este campo se ha centrado en la realización de ensayos clínicos controlados para determinar cuál de los opioides disponibles es el más adecuado para el uso vía espinal. Se suele suponer que, al menos en algunos aspectos, la administración neuroaxial de opioides produciría una mejor analgesia con relación al uso de otras vías parenterales y también menos efectos adversos, incluida la depresión respiratoria. Desafortunadamente, esto no siempre es cierto, ya que muchos opioides pueden alcanzar los centros cerebrales superiores a través del líquido cefalorraquídeo (LCR) o por su reabsorción al torrente sanguíneo, lo que redundaría en una biodisponibilidad espinal muy baja (4) (Tabla I).

### Estudios experimentales en animales

#### *Difusión epidural*

Para que los fármacos opioides surtan efecto analgésico medular deben moverse desde el espacio epidural al lugar específico de acción en la materia gris del asta posterior medular. Por lo tanto, uno de los factores más importantes a considerar es la capacidad de los fármacos para redistribuir a los tejidos vecinos, difundiendo lejos del espacio epidural y específicamente cruzando una gama de barreras como las meninges, el LCR y la sustancia blanca espinal. En general, todas las sustancias difunden siguiendo un gradiente de concentración; por lo tanto, cualquier opioide colocado en

**TABLA I**  
GRADO DE SELECTIVIDAD MEDULAR DE LOS OPIOIDES EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR AGUDO: GRADO DE ANALGESIA POR UNIÓN A RECEPTORES ESPECÍFICOS DEL ASTA POSTERIOR MEDULAR (1-15)

Opioide	Epidural	Intradural
Morfina	Muy alta	Muy alta
Diamorfina	Alta	Alta
Hidromorfona	Alta	Alta
Fentanilo <sup>a</sup>	Baja/moderada (bolos)	Moderada
Sufentanilo <sup>b</sup>	Baja/moderada	Moderada
Meperidina <sup>c</sup>	Baja	Moderada
Oxicodona	Moderada	Moderada
Metadona	Moderada/baja	Baja
Buprenorfina	Baja	Baja
Alfentanilo <sup>d</sup>	Muy baja	Muy baja
Tramadol <sup>e</sup>	Muy baja	Muy baja

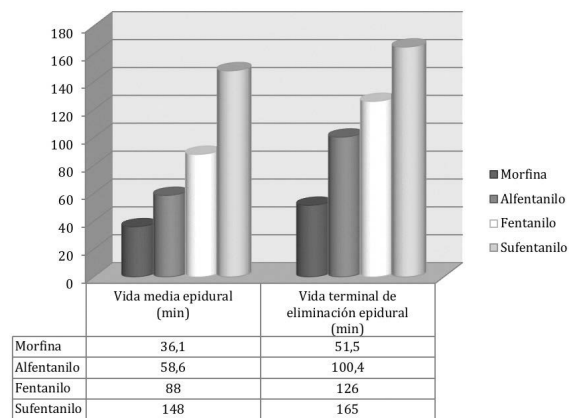
<sup>a</sup> La selectividad medular del fentanilo epidural parece ser mayor tras su administración en forma de bolo epidural.  
<sup>b</sup> Mayor eficacia clínica en perfusión continua epidural junto a anestésico local.  
<sup>c</sup> El efecto anestésico local dificulta la determinación del mecanismo de producción de la analgesia.  
<sup>d</sup> Su rápido aclaramiento plasmático redundante en una eficacia muy baja.  
<sup>e</sup> Mecanismo de acción no opioide. 6 000 veces menor afinidad por receptor  $\mu$  que morfina.

el espacio epidural tenderá a propagarse a los tejidos circundantes. Sin embargo, la velocidad y la distancia a la que un fármaco se mueve en un tejido específico depende del volumen de ese tejido y de sus propiedades físicas y químicas en relación con las de dicho fármaco. En particular, las leyes de la termodinámica favorecen la acumulación de fármacos hidrófobos en tejidos con propiedades similares. Dado esto, se puede esperar que el fentanilo y el sufentanilo difundan preferentemente en la grasa epidural en lugar del LCR, por lo que ya no estarán disponibles para los receptores opioides de la columna vertebral. La grasa epidural, localizada principalmente en las partes laterales y posteriores del espacio epidural, amortigua la pulsación del saco dural y facilita el movimiento del periostio del canal espinal, durante la flexión y extensión de la columna vertebral. Dada su naturaleza lipófila, se comporta como un reservorio de fármacos solubles en lípidos, lo que puede producir una liberación sostenida del fármaco y una analgesia prolongada (5). En un modelo animal (cerdos), Bernards y cols. (6) exploraron la administración de diferentes opioides epidurales mediante bolos (morfina, fentanilo, alfentanilo y sufentanilo) y midieron su concentración a lo largo del tiempo en el espacio y la grasa epidural, el espacio intradural, el plasma venoso central y el plexo venoso epidural. Demostraron que el tiempo de residencia en el espacio epidural y la concentración en la grasa epidural se correlacionaron directamente con la liposolubilidad del fármaco, siendo ambos más altos para sufentanilo y fentanilo y más bajos para morfina (Figura 1). Específicamente, se encontró que la concentración acumulada en la grasa epidural era 32 y 20 veces más alta para el fentanilo y el alfentanilo respectivamente que para la morfina y, en consecuencia, cantidades menores de los opioides anteriores alcanzan la biofase espinal. Además, como podría esperarse, la proporción de fármaco que alcanzó el LCR fue mayor para la morfina que para los opioides lipófilos, que fueron

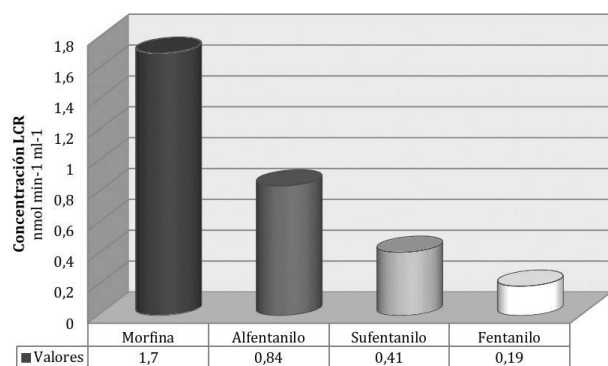
secuestrados en la grasa (Figura 2). Finalmente, encontraron que el alfentanilo tenía la concentración plasmática más alta del grupo de opioides debido a su rápida eliminación hacia el compartimento central vascular.

**Difusión meníngea**

Los estudios experimentales sugieren que el mecanismo primario por el cual los opioides alcanzan el LCR es difusión simple a través de las meninges, ayudado por la energía cinética del flujo pulsátil del LCR asociado al movimiento secundario de la médula espinal. Concre-



**Fig. 1.** Vida media epidural y vida terminal de eliminación epidural expresada en minutos (min), de los fármacos opioides más comúnmente utilizados vía epidural en forma de bolo único en estudios experimentales [datos extraídos de Bernards y cols. (6)].

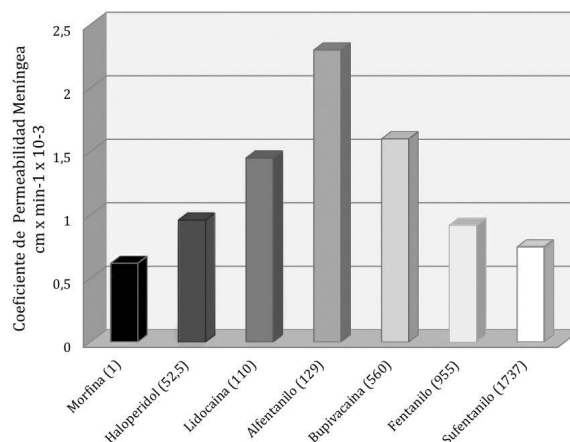


**Fig. 2.** Concentración de los opioides medida en el líquido cefalorraquídeo (nmol min<sup>-1</sup> ml<sup>-1</sup>) tras su administración epidural [datos extraídos de Bernards y cols. (6)].

tamente, se ha observado que la difusión a través de las vellosidades aracnoides en las raíces de la médula espinal (7) y las arterias radicales implicadas en su vascularización (8) no participan en este proceso. Aunque hay diferencias entre los fármacos opioides, estas no parecen ser importantes en la redistribución desde epidural a los espacios más profundos subaracnoideos.

Hay una relación bifásica entre la solubilidad del fármaco y la permeabilidad de la aracnoides (9). Al principio, la permeabilidad aumenta con el aumento de la solubilidad a lípidos, pero solo hasta los valores moderados (alrededor de 125) del coeficiente de distribución octanol/buffer. En valores más altos, la permeabilidad disminuye significativamente con la solubilidad. En consonancia con esto, los coeficientes de la permeabilidad meníngea de la morfina (M) y del sufentanilo (S) son similares, 0,6 y 0,75 respectivamente, pero sus coeficientes de distribución del octanol/buffer son muy diferentes, 1 (M) y 1787 (S) (Figura 3). La explicación de esta relación bifásica radica en el hecho de que los fármacos tienen primero que cruzar las bicapas lipídicas de las células de la aracnoides y luego progresar a través de los fluidos de los espacios extra e intracelulares. Los fármacos altamente lipofílicos completan el primer paso fácilmente pero el segundo con dificultad, mientras que para los fármacos hidrófilos el mecanismo opuesto es más correcto. Esto, junto con el hecho de que la aracnoides es la principal barrera para la permeabilidad meníngea (90 %), explica por qué los fármacos con valores intermedios de solubilidad lipídica (lidocaína o alfentanilo) logran mejores tasas de transferencia de manera global en este tipo de tejidos.

Por ello, y aunque las meninges no desempeñan un papel esencial como barrera física selectiva para la difusión espinal de opioides, es, sin embargo, digno de resaltar su función esencial como lugar para la regulación de la absorción intratecal de fármacos, dada la red densa de capilares en la superficie interna de la duramadre. Esta conclusión se basa en los resultados de dos estudios experimentales en animales: Kozody y cols. (10) demostraron que la administración espinal de adrenalina y fenilefrina redujo significativamente el flujo sanguíneo a la duramadre sin afectar a la de la médula espinal y Bernards y cols. (11) encontraron que



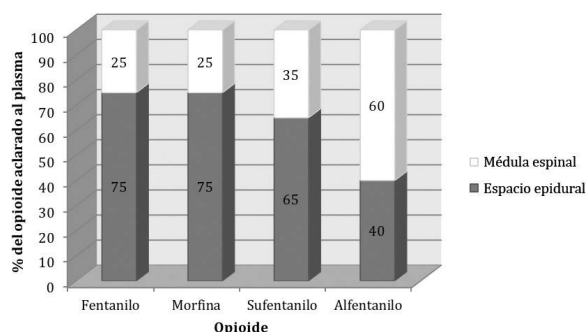
**Fig. 3.** Relación entre la liposolubilidad, entre paréntesis, expresada como el coeficiente de distribución octanol/buffer (pH = 7,40) y el coeficiente de permeabilidad meníngea determinado en estudios experimentales en primates [datos extraídos de Bernards CM and Hill HF (9)].

la administración de adrenalina junto con un opioide epidural hidrofílico como morfina redujo su aclaramiento plasmático y concluyeron que fue probablemente debido a la constricción del flujo sanguíneo a la duramadre.

### Transporte intratecal

Sin diferencias entre la baricidad, el volumen de fármaco administrado, el lugar de inyección o la energía cinética proporcionada por la propia inyección, los opioides que alcanzan el LCR deberían comportarse de manera similar. Ummenhofer y cols. (12) encontraron que el volumen de distribución de los opioides inyectados vía intratecal estaba directamente relacionado con su solubilidad lipídica, siendo el volumen 40 veces mayor para el sufentanilo que para la morfina. Esto significa una redistribución rápida del compartimento intratecal hacia ambientes más lipofílicos, y en ese estudio, la ruta más crucial del aclaramiento fue a través de las meninges hacia el espacio epidural, salvo para alfentanilo (Figura 4). La implicación con respecto a los opioides lipofílicos es que su propagación rostral a través del LCR es, por lo tanto, limitada y su biodisponibilidad espinal es relativamente débil.

El mecanismo primario para que los fármacos se propaguen a través del LCR es el movimiento del fluido en sí. La energía asociada proviene del flujo pulsátil en el sistema nervioso central. Este aumenta transitoriamente el volumen del cerebro y en menor medida el de la médula espinal, obligando al LCR en dirección caudal por la superficie dorsal y dirección craneal por la ventral. Este efecto es mayor en las zonas cercanas a las metámeras medulares cervicales C4-C5, y mínimo en la zona lumbar baja. A medida que el LCR se mueve, lleva consigo diluida cualquier molécula suspendida en él, y este mecanismo no induce ninguna diferencia entre los opioides, que también pueden propagarse por difusión. La velocidad de difusión simple de cualquier



**Fig. 4.** Lugares de aclaramiento previos a su distribución plasmática tras la administración intratecal de dosis equimolares en forma de bolo de los opioides más frecuentemente utilizados en estudios experimentales en animales [datos extraídos de Ummenhofer y cols. (12)].

molécula en un fluido ideal es proporcional a la temperatura del líquido e inversamente proporcional a la raíz cuadrada de su peso molecular. Sin embargo, dado que la temperatura del LCR es constante y la raíz cuadrada del peso molecular de diferentes opioides es similar y oscila entre 17 y 20, las tasas teóricas de difusión son idénticas para todos los fármacos opioides y no pueden explicar las diferencias observadas en su propagación a través del LCR. En cambio, las diferencias sí se explican por las variaciones en la tasa de aclaramiento del LCR, dado que si un fármaco desaparece de este compartimento rápidamente, hay, por definición, poco resto para propagarse rostralmente y, a su vez, producir analgesia espinal. Por ejemplo, en los seres humanos, la tasa de aclaramiento de sufentanilo ( $27 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) es casi 10 veces más rápida que la de la morfina ( $2,8 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ). Por esta razón, este último fármaco permanece en el LCR por más tiempo y tiene, por lo tanto, más probabilidades de extenderse hacia el cerebro y causar otros efectos supraespinales como la sedación y la depresión respiratoria (2-4).

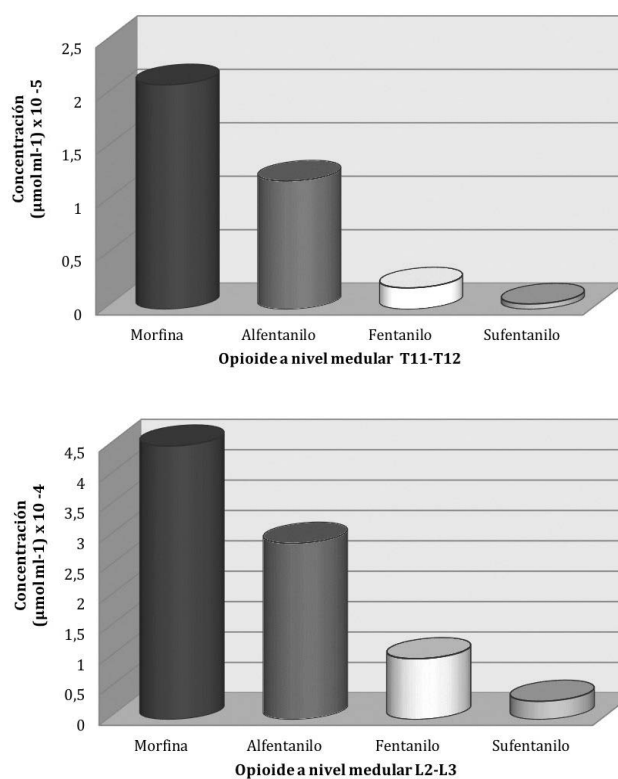
En un fascinante estudio experimental en animales (cerdos) (13), se descubrió que después de la infusión continua intratecal de bupivacaína y baclofeno existía una redistribución interna muy pobre a través del LCR y las diferencias en las concentraciones de los fármacos eran muy importantes entre las superficies posteriores y anteriores de la médula espinal, existiendo un gradiente rostro-caudal. Este último gradiente, previamente observado para la albúmina y la glucosa, es atribuible a una pequeña transferencia de energía cinética de la fase de sístole del ciclo cardíaco y al alto grado de compartimentalización anatómica interna de este espacio intradural. Después de 8 horas de infusión, los fármacos se habían extendido no más de 7 cm del lugar de punción y se detectaron a esta distancia en concentraciones mucho más altas en la parte posterior que en la superficie anterior de la médula espinal. Por lo tanto, los factores que son clínicamente importantes para determinar la analgesia espinal son la tasa de aclaramiento de fármacos del LCR y la cantidad de fármaco disponible en la biofase espinal, así como la semivida de eliminación. La biodisponibilidad de los fármacos será mayor cuando

se adhiera directamente al asta posterior de la médula espinal en lugar de distribuirse a través de la sangre o el espacio epidural. También debemos determinar qué fracción del efecto analgésico se puede atribuir a una acción espinal y qué a una acción supra espinal, así como si este último es necesario para el efecto analgésico final observado (2-6).

### Acción analgésica medular

Finalmente, el último paso para los opioides ya presentes en la médula espinal es cruzar la materia blanca y unirse a los receptores específicos en la materia gris. En un estudio clásico en los años 70, von Cube y cols. (14) inyectaron morfina, hidromorfina y fentanilo marcados radioactivamente en el LCR de los ventrículos laterales de conejos y midieron la distancia alcanzada en los tejidos vecinos del sistema nervioso central a lo largo del tiempo. Encontraron que los tres fármacos penetraron  $700 \mu\text{m}$  en los primeros 7 minutos, pero, a medida que pasaba el tiempo, el fentanilo no avanzó más y se eliminó del tejido cerebral en 120 minutos. En contraste, la distribución de morfina e hidromorfina continuó y al final del estudio, después de 5 horas, la morfina había alcanzado una profundidad de tejido de alrededor de  $3000 \mu\text{m}$ . Una observación aún más sorprendente fue que el fentanilo tenía una mayor afinidad por la materia blanca, en comparación con los fármacos solubles en agua, que tenían más afinidad por la materia gris. Más recientemente, a finales de los años 90, este hecho se confirmó en un modelo experimental en cerdos (12), con administración intratecal de morfina, alfentanilo, sufentanilo y fentanilo, en dosis equimolares, y mediciones posteriores de las concentraciones de los fármacos en el espacio extracelular de la médula espinal. La exposición a la morfina fue mayor que la de todos los fármacos lipofílicos, ya que tenía una concentración 3 veces mayor, tanto en la columna lumbar al nivel de la inyección (L2-L3) como en la columna torácica (T11-T12) (Figura 5). La explicación de estas observaciones es que la materia blanca se compone principalmente de membranas de plasma axonal rodeadas por capas de células de Schwann y, en consecuencia, tiene un contenido de lípidos de alrededor del 80 % y, por lo tanto, una mayor afinidad por los opioides lipofílicos. Como la materia gris no contiene mielina, es relativamente hidrófila y, por lo tanto, tiene una mayor afinidad por la morfina. Bernards CM (15) revisó en 2004 los estudios experimentales en animales que miden las concentraciones de opioides en los espacios epidural e intratecal, la médula espinal y los tejidos circundantes después de la administración epidural o intradural. Su trabajo concluyó que estos datos en animales nos ayudan a comprender los hallazgos de varios ensayos clínicos sobre el efecto analgésico de los opioides lipofílicos, es decir, que el resultado se debe en parte, o incluso exclusivamente en algunos casos, a la captación por el plasma y la redistribución hacia receptores opioides centrales del cerebro y no a su acción selectiva medular.

Recientemente, se han estudiado la potencia y algunos efectos adversos de una serie de péptidos opioides de pequeño tamaño denominados *péptidos DALDA* (DMT-DALDA, dDALc, dDALcn, dDAL-TICP y dDAL-TIPP) después de la administración en forma de bolo intrate-



**Fig. 5.** Concentración máxima medida en el líquido extracelular de la médula espinal a nivel medular T11-12, L2-L3 tras la inyección intratecal de dosis equimolares en forma de bolo de diferentes opioides en la cisterna lumbar nivel L2-L3, en un estudio experimental en animales. Nótese que las concentraciones alcanzadas a nivel T-11 son 10 veces inferiores a las medidas en L2-L3 y siempre superiores para morfina [datos extraídos de Ummenhofer y cols. (12)].

cal en ratas. Se hizo especial hincapié en separar los efectos adversos de los efectos antinociceptivos reales. Estos péptidos son hidrófilos, como la morfina, lo que puede hacer posible que se puedan usar para producir un efecto de larga duración después de una dosis única en bolo intratecal. Debido a que la administración intratecal continua es algo problemática en la práctica clínica, especialmente después de los efectos adversos relacionados con el uso de catéteres espinales, una analgesia prolongada después de una dosis única sería una propiedad altamente deseable dentro de la analgesia espinal. Obviamente, antes de cualquier aplicación clínica, se necesita más investigación sobre su eficacia y su seguridad. En este estudio los animales de experimentación se trataron con morfina intratecal durante cinco días antes de la administración de DMT-DALDA, y se observó que el efecto analgésico no se redujo como ocurre con la morfina como resultado del desarrollo de la tolerancia. Esta tolerancia asimétrica es interesante, ya que podría indicar que el péptido tiene un mejor efecto intrínseco en comparación con la morfina y abre una línea prometedora de investigación (16).

## Estudios sobre difusión espinal experimentales en humanos

### Estudios experimentales clásicos

El opio es el látex seco obtenido del *Papaver somniferum* y el uso de la planta en sí tiene una larga historia en el desarrollo de la humanidad. El uso médico generalizado de opio no procesado fue una práctica común a lo largo de los siglos hasta que la morfina fue descubierta por primera vez en 1804 por un farmacéutico alemán, Friedrich Sertürner, quien distribuyó este medicamento por primera vez en 1817 (17). El cirujano rumano Racoviceanu-Pitesti informó sobre su experiencia utilizando una mezcla de cocaína y morfina en 1901, y realizó la primera publicación sobre el uso de opioides en anestesia espinal (18). Después del desarrollo de nuevos agonistas/antagonistas opioides en la década de 1940, los científicos empezaron a creer que debían existir otros lugares de unión naturales en el cerebro para estos fármacos similares a los opiáceos. Estos problemas se superaron en 1973 cuando Pert y Snyder caracterizaron aún más las propiedades de esta unión específica para los opioides en el tejido nervioso (19). Estos receptores no solo residían en el cerebro, sino también en la sustancia gelatinosa de la médula espinal. Más adelante, Fields y cols. encontraron que el tejido aferente primario de la raíz dorsal y el asta dorsal de la médula espinal contenían múltiples tipos de receptores opioides (20). El año 1975 fue crucial en relación con el descubrimiento de opioides endógenos (encefalinas) por Kosterlitz y cols. (21). Además, fue un hecho comprobado por Yaksh y cols. (22) que la aplicación directa de morfina en la columna vertebral de ratas mediante un catéter intratecal produjo analgesia, y esta práctica se convirtió en una realidad cuando Wang y cols. usaron con éxito la inyección intratecal en bolo de morfina en seres humanos (23). Asignaron al azar a ocho pacientes con dolor debido a cáncer genitourinario para recibir ya sea solución salina sola o junto con 0,5-1,0 mg de morfina. Seis de ellos informaron un alivio completo del dolor después de la inyección de morfina, que duró 12-24 horas. La publicación de Behar y cols. en *The Lancet*, en 1979, se constituyó en el primer artículo sobre el uso de morfina epidural en dosis de 2 mg tanto para el tratamiento del dolor agudo como crónico (24). Los autores informaron que lograron aliviar el dolor durante entre 6 y 24 horas en 10 pacientes y sugirieron que había un efecto espinal directo en los receptores específicos de la médula espinal. Por lo tanto, transcurrió más de un siglo hasta que el uso de opioides neuraxiales se convirtió en una rutina clínica para conseguir analgesia en pacientes agudos y crónicos.

Después de su administración en el interior del canal vertebral, los opioides se distribuyen de forma compleja, lo que puede describirse mediante un modelo multicompartmental. Un fármaco depositado directamente en, o que alcanza, el espacio intratecal sufre simultáneamente un movimiento en una dirección caudal en el lado dorsal de la médula espinal, y luego sube por el lado ventral hacia craneal. Posteriormente, en su difusión en la médula espinal, se une a receptores específicos en la materia gris y también a receptores no específicos en la

materia blanca. También difunde en la dirección opuesta, hacia el espacio epidural, quedando secuestrada en la grasa epidural y, por último, la depuración hacia la sangre, de cada uno de estos compartimentos. El equilibrio entre todos estos procesos, descrito en relación con la biodisponibilidad espinal del fármaco, determina sus características clínicas y su eficacia analgésica general (25). Existe cierta evidencia de que la depresión respiratoria, la sedación y el prurito están asociados con el grado de migración rostral de los opioides en el LCR y el momento de aparición de estos efectos secundarios varía entre los opioides lipófilos e hidrófilos. Se ha estimado que la morfina administrada en la cisterna lumbar alcanza la cisterna magna en 1-2 horas y los ventrículos cuarto y lateral en 3-6 horas. Por otro lado, los opioides lipófilos también pueden tener un efecto central, ya que se distribuyen más rápidamente a través del torrente sanguíneo, alcanzando así el sistema nervioso central. Además, aunque en menor medida, la distribución también se produce a través del LCR, habiéndose encontrado trazas de opioides, incluso sufentanil en la cisterna magna solo 30 minutos después de la administración intratecal lumbar (26). Se ha encontrado que el fentanilo alcanza una concentración máxima de LCR cervical tan pronto como 10 minutos después de la administración epidural lumbar, en un promedio del 10 % de las concentraciones máximas de LCR lumbar, con una gran variabilidad individual (27). En este estudio, se encontró que el fentanilo penetraba muy poco en el LCR cervical y lumbar después de la administración intravenosa, y solo 4 de las 60 muestras de LCR estudiadas tenían concentraciones detectables de fentanilo. En contraste, después de la administración epidural lumbar, la penetración del fentanilo a través de la duramadre fue de mayor magnitud y rapidez. Para investigar la diseminación cefálica de opioides, a un grupo de voluntarios sanos se les administraron inyecciones intratecales de 50 µg de fentanilo (F) junto con la misma dosis de morfina (M), en el interespacio palpable más bajo (L5-S1), y se tomaron muestras de LCR en el nivel más alto posible en el espacio lumbar (L2-L3) que se analizaron hasta 120 minutos después de la inyección. Se encontró que ambos fármacos alcanzaron su concentración máxima en el punto más cefálico en tiempos similares ( $41 \pm 13$  min para F y  $57 \pm 12$  min para M), mientras que la relación de concentración de M : F aumentó de 2 : 1 después de 36 minutos a 4 : 1 después de 103 minutos, y ninguna constante de velocidad se correlacionó con el peso, la altura o el volumen del LCR. Estos hallazgos se explicaron utilizando un modelo farmacocinético simple con una variabilidad individual relativamente alta. Los autores concluyeron que el fentanilo se elimina más rápidamente que la morfina del LCR por tener un aclaramiento mayor, aunque la distribución en la primera hora después de la administración es similar en los dos fármacos (28).

Si bien la administración de opioides espinales puede ser claramente una técnica analgésica efectiva, existe una idea errónea generalizada de que cualquier opioide administrado epidural o intratecalmente siempre producirá analgesia por un mecanismo espinal selectivo. Esto no es del todo cierto, ya que varios opioides que se administran comúnmente por vía espinal también pueden producir analgesia temprana por absorción en la circulación sistémica, con la redistribución posterior a los receptores opioides del tronco cerebral. Esto es

más aplicable para los lipófilos porque su concentración analgésica mínima (CAEM) es demasiado baja y se puede alcanzar fácilmente en plasma después de la administración neuroaxial (0,03 µg/ml para sufentanilo y 0,63 µg/ml para fentanilo). Por lo tanto, en algunos casos, la analgesia producida podría no ser superior a la producida por la administración intravenosa (i.v.). Por otro lado, los opioides hidrófilos, como la morfina (CAEM 9-30 µg/ml), permanecen durante un tiempo suficiente en el líquido cefalorraquídeo (LCR) para que la recirculación cefálica produzca un retraso en la analgesia o efectos adversos (2-6). Es por ello que existen aún controversias respecto a la acción selectiva medular de los opioides lipofílicos, como fentanilo, vía epidural. En un estudio experimental de dolor en voluntarios por Ginosar y cols. (29), el fentanilo epidural causó analgesia segmentaria cuando se administró como un bolo y no segmentaria o sistémica cuando se administró como una infusión continua. La respuesta al dolor máximo tolerable se evaluó sobre un periodo de 420 min con estímulos eléctricos y térmicos en dos regiones, en cabeza y pierna (supraespinal y espinal respectivamente). Las concentraciones plasmáticas de fentanilo se midieron y solo se encontraron poder alcanzar la CAEM después de una infusión continua en altas dosis. Los hallazgos estuvieron mayormente de acuerdo con los estudios anteriores revisados y fueron explicados por el nivel más alto de fentanilo que alcanzó la médula espinal o biofase en el grupo de bolo. Se ha sugerido que este efecto se debe al gradiente de concentración alcanzada entre la zona epidural y el espacio intratecal tras la administración en bolos y no en infusión continua. La dosis que el fentanilo necesitaría alcanzar para producir anestesia espinal se ha estimado en alrededor 10 µg/ml. En consecuencia, si en la práctica clínica postoperatoria de rutina combinaron este opioide con una infusión de AL a dosis de 2-5 µg/ml, lo que esperamos lograr sería una mejora de la analgesia al disminuir la dosis de AL, con un potencial efecto sistémico y, por tanto, un efecto aditivo en lugar de uno sinérgico espinal (30). Por lo tanto, estos hallazgos pueden ayudar a resolver la controversia que rodea el lugar de acción del fentanilo epidural según su modo de administración pero se necesitan ensayos en el futuro para evaluar esta afirmación.

En relación con este tema, Mather y Cousins (31) opinaron que es sensato no pensar en los mecanismos supraespinales y espinales en términos de una dicotomía. A pesar de los comentarios sobre fármacos lipofílicos como el fentanilo que se distribuye en la grasa epidural, innumerables estudios con opioides inyectados epiduralmente y AL (recuerde que el fentanilo y la bupivacaína tienen propiedades fisicoquímicas similares) han demostrado que la absorción sistémica tiene un perfil de concentración en la sangre similar al de la inyección intramuscular (i.m.). Los patrones de absorción bifásicos encontrados se pueden interpretar como una "porción" de la dosis que se absorbe de manera razonablemente rápida con una vida media de alrededor de 5 a 10 minutos, generando la concentración sanguínea arterial "máxima" en alrededor de 10-20 minutos después de la inyección. La "porción" restante, presumiblemente que se distribuye en los tejidos grasos, se absorbe más lentamente con una vida media de varias horas, lo que mantiene las concentraciones de fármaco en la sangre en comparación con

la administración de fármacos por vía intravenosa. Por lo tanto, el fármaco transmitido por la sangre se unirá tanto a los receptores supraespinales como a los de la columna vertebral en proporción a la distribución del gasto cardíaco, además del fármaco administrado por mecanismos locales de difusión. Aunque la cantidad de fármaco en plasma que se uniría a receptores opioides supraespinales puede ser pequeña después de la administración epidural en comparación con la inyección intravenosa, hay que recordar, como se señaló en la farmacología de los opioides espinales previa, que las acciones opioides duales espinales y supraespinales tienen una acción de refuerzo que es relevante tanto para el agonista como para el antagonismo clínico.

### Estudios computacionales y en vitro

En estudios experimentales en seres humanos, se demostró que tanto la frecuencia cardíaca como el volumen de pulso en el LCR del paciente influyen determinadamente en la distribución del fármaco después de la administración intratecal. El efecto pulsátil sobre el LCR debido a la frecuencia y volumen sistólico cardíaco fue investigado para una inyección en forma de bolo de un fármaco modelo en el nivel vertebral L2. Los perfiles de distribución de fármaco a lo largo de toda la columna vertebral se calcularon para diferentes frecuencias cardíacas: 43, 60 y 120 (latidos por minuto) lpm, y diferentes volúmenes de inyección: 1, 2 y 3 ml. La duplicación de la frecuencia cardíaca, de 60 a 120 lpm, causó una disminución del 26,4 % en la concentración máxima en el LCR después de la inyección. Asimismo, el aumento del doble del volumen de inyección disminuyó el nivel máximo después de la inyección en un 38,1 %. Los cálculos muestran que los niveles potencialmente tóxicos de los fármacos debidos al modo de inyección se pueden evitar cambiando la velocidad de infusión. El uso de velocidades de infusión más lentas podría evitar altas concentraciones máximas en el LCR mientras se mantienen los niveles de fármaco por encima del umbral terapéutico (32). En otro estudio reciente, los autores adquirieron datos anatómicos de imágenes de resonancia magnética (RMN) y mediciones de velocidad en el líquido cefalorraquídeo con RMN CINÉTICA para dos sujetos voluntarios. Usando reconstrucciones a partir de datos de RMN, también introdujeron un modelo informático específico para el sujeto para predecir la propagación del fármaco. Los resultados encontrados fueron sorprendentes. Las mediciones de velocidad en tres regiones espinales de interés coincidían razonablemente con los campos de flujo simulados en la computadora específica del sujeto. La infusión de fármacos en forma de multibolos simulada localizaba teóricamente el fármaco en la región cervical y torácica alta. Por otro lado, la inyección en forma de infusión continua y la inyección de un solo bolo fueron ventajosas para concentrar el fármaco en el punto determinado de inyección en la columna lumbar. Los autores presentaron unas pautas potenciales que tienen en cuenta la cinética específica del fármaco para la captación final en un punto de tejido, que influye en la velocidad de dispersión del fármaco en el modelo (33). Este estudio también cuantifica cómo la cinética de inyección cambia radicalmente la ubicación

específica de la acción final del fármaco. Debido a las diferentes captaciones tisulares de 3 agentes de uso habitual (morfina, sufentanilo, alfentanilo), una fracción más alta de sufentanilo y morfina permaneció en el LCR, a lo largo del neuroaxis, lo que indujo una acción más fuerte en la región cervical superior. En el tratamiento clínico crónico del dolor cervical, estos agentes podrían utilizarse con más potencia, mientras que la simulación preliminar demuestra que el alfentanilo podría ser más adecuado para el dolor lumbar, según nuestra alta tasa de captación por los tejidos circundantes al punto de inyección. Sin embargo, para un dolor asociado con el cáncer, la morfina se distribuiría más fácilmente a lo largo de todo el eje espinal.

### CONCLUSIONES

Como el profesor Bernards, solía decir: *“Cada opioide inyectado en el cuerpo humano, desde la oreja derecha hasta el pie izquierdo, inducirá un efecto analgésico debido a la distribución sistémica a los receptores cerebrales. Por lo tanto, la administración espinal de un opioide no siempre garantiza un efecto medular selectivo”*. Existe un consenso en la comunidad científica de que los opioides son los fármacos de acción central más potentes disponibles en el arsenal para tratar tanto el dolor postoperatorio como el crónico. Sin embargo, el debate continúa sobre si la vía neuroaxial mantiene un perfil de eficacia/seguridad para obtener analgesia espinal selectiva (1-6). Los experimentos en animales o humanos apoyan la teoría de que la biodisponibilidad en la biofase espinal es inversamente proporcional a la solubilidad del fármaco, que es más alta en opioides hidrofílicos que en lipofílicos (7-15). Por lo tanto, la morfina epidural se considera muy útil en pacientes con dolor agudo y postoperatorio pero su corta duración de acción por menos de 24 horas limita la utilidad de las inyecciones en bolo, y los efectos adversos se asocian con el aumento de la dosis. Por estas razones, se ha recomendado administrar morfina mediante infusión continua en combinación con anestésicos locales (25-31). La morfina puede considerarse el opioide con el mejor conjunto de características para la administración espinal, pero esto no significa que sea el fármaco ideal en todas las situaciones. En particular, no debe usarse en cirugía ambulatoria o en pacientes con alto riesgo cardiorrespiratorio, y causa efectos secundarios supraespinales retardados, como depresión respiratoria, lo que significa que no se puede recomendar para uso general y los pacientes deben seleccionarse cuidadosamente (34). Todos los opioides intratecales causan algunos de sus efectos analgésicos a través de la selectividad medular, pero los fármacos lipofílicos también pueden alcanzar centros cerebrales más altos mediante la absorción en la sangre y, por lo tanto, causan tanto sedación temprana como depresión respiratoria, dentro de la media hora de comenzar su administración hasta las 2-4 horas de vida media de eliminación (35).

Finalmente, debemos recordar que todos los pacientes que reciben opioides neuroaxiales deben recibir vigilancia y monitorización adecuadas enfocadas a garantizar ventilación, profundidad y frecuencia respiratorias suficientes, así como un nivel apropiado de conciencia,

durante un periodo equivalente a la vida media de los fármacos. Por lo tanto, este periodo es de alrededor de 4-6 h para los opioides lipófilos y de 12-48 h para la morfina en el caso de las inyecciones en bolo, y la duración completa del tratamiento cuando es necesaria la infusión continua, para lograr un control analgésico seguro en pacientes con dolor postoperatorio (36).

## BIBLIOGRAFÍA

- Mugabure Bujedo B, Gonzalez Santos S, Uría Azpiazua A, Torán García L. Up to date in clinical management of neuraxial opioids for the treatment of postoperative pain. *Rev. Soc. Esp. Dolor* 2012; 19(2): 72-94.
- Bujedo BM. Spinal Opioid Bioavailability in postoperative pain. *Pain Pract* 2014; 14: 350-364.
- Bernards CM. Understanding the physiology and pharmacology of epidural and intrathecal opioids. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2002; 16: 489-505.
- Bujedo BM, Santos GS, Azpiazua UA. A review of epidural and intrathecal opioids used in the management of postoperative pain. *J Opioid Manag* 2012; 8: 177-192.
- Reina MA, Pulido P, Castedo J, Villanueva MC, López A, Sola RG. Characteristics and distribution of normal human epidural fat. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2006; 53: 363-72.
- Bernards CM, Shen DD, Sterling ES, *et al.* Epidural, cerebrospinal fluid and plasma pharmacokinetics of epidural opioids: Part 1. Differences among opioids. *Anesthesiology* 2003; 99: 455-465.
- Bernards CM, Sorkin LS. Radicular artery blood flow does not redistribute fentanyl from the epidural space into the spinal cord. *Anesthesiology* 1994; 80: 872-878.
- Bernards CM, Hill HF. The spinal nerve root sleeve is not a preferred route for the redistribution of drugs from the epidural space to the spinal cord. *Anesthesiology* 1991; 75: 827-832.
- Bernards CM, Hill HF. Physical and chemical properties of drugs molecules governing their diffusion through the spinal meninges. *Anesthesiology* 1992; 77: 750-756.
- Kozody R, Palahniuk RJ, Wade JG, Cumming MD, Pucci WR. The effect of subarachnoid epinephrine and phenylephrine on spinal cord blood flow. *Can Anaesth Soc J* 1984; 31: 503-508.
- Bernards CM, Shen DD, Sterling ES, *et al.* Epidural, cerebrospinal fluid and plasma pharmacokinetics of epidural opioids: Part 2. Effect of epinephrine. *Anesthesiology* 2003; 99: 466-475.
- Ummenhofer WC, Arends RH, Shen DD, Bernards CM. Comparative spinal distribution and clearance kinetics of intrathecally administered morphine, fentanyl, alfentanil, and sufentanil. *Anesthesiology* 2000; 92: 739-753.
- Bernards CM. Cerebrospinal fluid and spinal cord distribution of baclofen and bupivacaine during low intrathecal infusion in pigs. *Anesthesiology* 2006; 105(1): 169-178.
- Von Cube B, Teschemacher H, Herz A, Hess R. Permeation of active morphine-like substances at their sites of antinociceptive action in the brain as a function of their lipid-solubility following intravenous and intraventricular application. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmakol* 1970; 265(5): 455-473.
- Bernards CM. Recent insights into the pharmacokinetics of spinal opioids and the relevance to opioid selection. *Curr Opin Anaesthesiol* 2004; 17: 441-447.
- Kokubu S, Eddinger KA, Nguyen TM-D, Libertad Huerta-Esquivel L, Yamaguchi S, Schiller PW, Yaksh TL. Characterization of the antinociceptive effects of intrathecal DALDA peptides following bolus intrathecal delivery. *Scand J Pain* 2018; 18: (in press).
- Krames ES. A history of intraspinal analgesia, a small and personal journey. *Neuromodulation* 2012; 15: 172-193.
- Brill S, Gurman GM, Fisher A. A history of neuroaxial administration of local analgesics and opioids. *Eur J Anaesthesiol* 2003; 20: 682-689.
- Pert CB, Snyder SH. Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. *Science* 1973; 179: 1011-1014.
- Fields HL, Emson PC, Leight BK, Gilbert RFT, Iversen LL. Multiple opiate receptor sites on primary afferent fibres. *Nature* 1980; 284: 351-353.
- Kosterlitz HW, Waterfield AA. In vitro models in the study of structure-activity relationships of narcotic analgesics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1975; 15: 29-47.
- Yaksh TL, Rudy TA. Chronic catheterization of the spinal subarachnoid space. *Physiol Behav* 1976; 17: 1031-1036.
- Wang JK, Nauss LA, Thomas JE. Pain relief by intrathecally applied morphine in man. *Anesthesiology* 1979; 50: 149-151.
- Behar M, Magora F, Olshwang D, Davidson JT. Epidural morphine in treatment of pain. *Lancet* 1979; 10: 527-529.
- De León Casasola OA. Postoperative epidural opioid analgesia: What are the choices? *Anesth Analg* 1996; 83: 867-875.
- Swenson JD, Owen J, Lamoreaux W, Viscomi C, McJames S, Cluff M. The effect of distance from injection site to the brainstem using spinal sufentanil. *Reg Anesth Pain Med* 2001; 26: 306-309.
- Gourlay GK, Murphy TM, Plummer JL, Kowalski SR, Cherry DA, Cousins MJ. Pharmacokinetics of fentanyl in lumbar and cervical CSF following lumbar epidural and intravenous administration. *Pain* 1989; 38: 253-259.
- Eisenach JC, Hood DD, Curry R, Shafer SL. Cephalad movement of morphine and fentanyl in humans after intrathecal injection. *Anesthesiology* 2003; 99(1): 166-173.
- Ginosar Y, Riley ET and Angst MS. The site of action of epidural fentanyl in humans: the difference between infusion and bolus administration. *Anesth Analg.* 2003; 97: 1428-38.
- George MJ. The site of action of epidurally administered opioids and its relevance to postoperative pain management. *Anaesthesia.* 2006; 61: 659-64.
- Mather LE and Cousins MJ. The site of action of epidural fentanyl: what can be learned by studying the difference between infusion and bolus administration? The importance of history, one hopes. *Anesth Analg.* 2003; 97: 1211-3.
- Hsu Y, Hettiarachchi HD, Zhu DC, Linninger AA. The Frequency and Magnitude of Cerebrospinal Fluid Pulsations Influence Intrathecal Drug Distribution: Key Factors for Inter-patient Variability. *Anesth Analg.* 2012; 115: 386-394.
- Tangen KM, Leval R, Mehta AI, Linninger AA. Computational and In Vitro Experimental Investigation of Intrathecal Drug Distribution: Parametric Study of the Effect of Injection Volume, Cerebrospinal Fluid Pulsatility, and Drug Uptake. *Anesth Analg.* 2017; 124: 1686-1696.
- Bujedo BM. Physiology of Spinal Opioids and its relevance for Pain Management Selection. *Open J Pain Med.* 2017; 1(1): 021-026.
- Sultan P, Gutiérrez MC, Carvalho B, Neuraxial morphine and respiratory depression: finding the right balance, *Drugs* 2011; 71(4): 1807-1819.
- An updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on neuraxial opioids, Practice Guidelines for the prevention, detection and management of respiratory depression associated with neuraxial opioid administration, *Anesthesiology* 2016; 124: 535-52.



## **Baclofeno intratecal para tratamiento de dolor y espasticidad en síndrome de persona rígida: reporte de un caso**

### *Intrathecal baclophene for the treatment of pain and spasticity in stiff man syndrome: a case report*

J. E. Pérez Meléndez<sup>1</sup> y J. R. Hernández Santos<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Residente del Curso de Alta Especialidad de Algología Intervencionista. <sup>2</sup>Jefe del Servicio de Clínica de Dolor. Centro médico Nacional "20 de Noviembre" del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado. Ciudad de México. México

#### ABSTRACT

**Objective:** To present the case of a 32-year-old female patient with a diagnosis of stiff person syndrome, with multiple treatments for pain and spasticity without response, with an intrathecal baclofen test with a positive response, so a definitive implantable device was placed for administration of intrathecal medication (baclofen), performed at the National Medical Center November 20 of the ISSSTE with an improvement of more than 80 % in terms of pain, decreased spasticity.

**Methodology:** Presentation of clinical case, descriptive and observational study carried out in the National Medical Center November 20, of Mexico City, with follow-up of the patient and its evolution for a period of 12 months between 2017 and 2018.

**Results:** After the trial with a single dose of intrathecal baclofen, the permanent device was placed for administration of intrathecal baclofen, in the last consultation with a dose of 300 micrograms a day, with an improvement of pain of more than 80 % and with improvement of 100 % in spasticity and overall improvement of the symptoms and with the reincorporation to his habitual life.

**Conclusions:** The use of intrathecal baclofen should be considered an optimal and real alternative for the treatment of rigid person syndrome through intrathecal administration in Mexico.

**Key words:** Stiff person syndrome, baclofen, intrathecal, pain, spasticity.

#### RESUMEN

**Objetivo:** Presentar el caso de una paciente femenina de 32 años con diagnóstico de síndrome de persona rígida, con múltiples tratamientos para el dolor y espasticidad sin respuesta a los mismos, con una prueba por vía intratecal de baclofeno con respuesta positiva, por lo que se colocó un dispositivo implantable definitivo para administración de medicamento intratecal (baclofeno), realizada en el Centro Médico Nacional 20 de noviembre del ISSSTE con una mejora de más de 80 % en cuanto al dolor, disminución de la espasticidad.

**Metodología:** Presentación de caso clínico, estudio descriptivo y observacional realizado en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, de la Ciudad de México, con seguimiento a la paciente y su evolución por un periodo de 12 meses entre los años 2017 y 2018.

**Resultados:** Posterior a la prueba con dosis única de baclofeno intratecal se realiza colocación del dispositivo permanente para administración de baclofeno intratecal, en la última consulta con dosis de 300 microgramos al día, con una mejora del dolor de más del 80 % y con mejora de 100 % en la espasticidad y mejora en general de la sintomatología y con la reincorporación a su vida habitual.

**Conclusiones:** El uso de baclofeno intratecal se debe considerar una alternativa óptima y real para el tratamiento del síndrome de persona rígida mediante la administración por vía intratecal en México.

**Palabras clave:** Síndrome de persona rígida, baclofeno, intratecal, dolor, espasticidad.

## PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 32 años, sin antecedentes de patología crónico-degenerativa, diagnóstico de SPR con pruebas anticuerpos antidecarboxilasa glutámica ácida (antiGAD) positivas. Este padecimiento es una patología neurológica poco frecuente, descrita en la clínica Mayo por Moersch y Woltman en 1956 (1). La prevalencia estimada del SPR es entre 1-2 casos por millón de habitantes, aunque esta cifra podría estar subestimando casos sin diagnóstico, por lo que no se toman en consideración como parte de las estadísticas, debido a lo raro de la patología y el desconocimiento sobre el diagnóstico de la misma (2-4). La enfermedad se describe como de etiología desconocida, caracterizada por la rigidez dolorosa, fluctuante y progresiva de los músculos axiales y de las extremidades, con ausencia de signos de enfermedad cerebral o de la médula espinal, pero con la actividad electromiográfica continua, así como con fibrilaciones y fasciculaciones (2,5-7) que conducen progresivamente a la invalidez, comorbilidad asociada y muerte por complicaciones. Los síntomas generalmente comienzan entre la cuarta y quinta décadas. Afecta a mujeres más que a hombres, relación 2:1 (8,9) (Figura 1).

En la actualidad se considera totalmente una patología autoinmune en donde están presentes los anticuerpos antidecarboxilasa glutámica ácida (antiGAD) positivos en solamente un 60 % de los casos; estos anticuerpos influyen en la transmisión gabérgica. Una parte de los afectados tiene anticuerpos antianfifisina asociados a la presentación de cáncer de mama y pulmón; también se relaciona en portadores de diabetes tipo 1, miastenia gravis, timoma, epilepsia, vitíligo, anemia perniciosa y fracaso suprarrenal, entre otros (10-12).

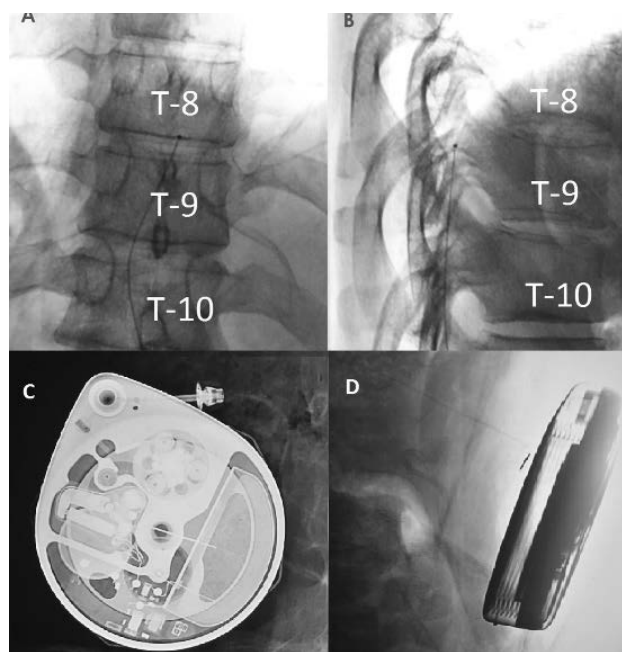


**Fig. 1.** Paciente con secuelas de la enfermedad, rigidez en miembros pélvicos y postrada en cama con imposibilidad a la deambulación.

Se estiman reportes de 300 casos en el mundo con 3 diferentes presentaciones clínicas de acuerdo con el predominio de los síntomas: la forma típica o síndrome con el tronco rígido (en inglés, Stiff trunc syndrome), el síndrome de las extremidades rígidas (Stiff limbs o legs syndrome), y la encefalomiopatía con rigidez y mioclonía (13,14). Los criterios clínicos para el diagnóstico de la forma típica de la enfermedad son: clínica de comienzo lento y progresivo, rigidez muscular progresiva de predominio axial y espasmos musculares dolorosos. Existen variantes del síndrome de la persona rígida típica, entre las que podemos encontrar: el jerking stiff-man, el focal stiff-man y el paraneoplastic stiff-man (12,14).

El diagnóstico continúa en la actualidad siendo un reto para los médicos involucrados en el caso; se determina mediante la presencia de criterios clínicos y de anticuerpos antiglutamato decarboxilasa y el electromiograma con alguna anomalía, mientras que la resonancia magnética nuclear craneal y medular, así como el análisis del líquido cefalorraquídeo, resultan en la mayoría de los casos normales (11,15).

El pronóstico de esta patología es incierto y variable; en la actualidad no hay ningún indicador confiable de la velocidad y la gravedad de la aparición de la enfermedad; se han reportado complicaciones comunes como ansiedad, depresión, fracturas patológicas, rupturas musculares y disfagia y, en etapas avanzadas, puede llegar a haber una afectación del sistema respiratorio. La paciente estuvo hospitalizada 10 meses previos a la colocación del dispositivo permanente, fue tratada con dosis de analgésicos opioides vía intravenosa para el dolor así como múltiples tratamientos (inmunoglobulinas, esteroides, baclofeno vía oral, el cual provocó retención urinaria y cuadros de hipotensión severa) para el dolor y espasticidad sin respuesta a los mismos, se realizó una prueba por vía intratecal de baclofeno con dosis de 50 microgramos con respuesta positiva, considerada esta disminución de la espasticidad en un periodo de 24 horas y con disminución de dolor en un 50 % aproximadamente, por lo que se decidió colocar en octubre de 2017 el dispositivo de infusión intratecal de fármacos modelo Synchromed II, de 20 ml de reservorio, el cual se realizó por abordaje percutáneo, en sala de fluoroscopia con sedación consciente de la paciente; se colocó a la paciente en posición de decúbito prono con sistema Spine para rectificación de la columna lumbar; se realizó monitoreo tipo 1, posteriormente mediante la técnica habitual se introdujo catéter hasta llegar la punta a plataforma inferior de T8 y se tunelizó el catéter hasta región abdominal en cuadrante superior derecho en donde se realizó la colocación del reservorio definitivo a nivel subcutáneo finalizando el procedimiento sin complicaciones ni incidentes (Figura 2), con dosis iniciales de 25 microgramos cada 24 horas, durante 4 días, con una mejora en la espasticidad en un 50 % y de dolor en un 70 %. En esta fecha se realizó aumento de la dosis de manera progresiva hasta llegar a 150 microgramos con los que se egresó en noviembre del 2017, ya habiendo iniciado rehabilitación física, con disminución de la espasticidad en más de un 80 % y de dolor en más de un 70 %, sin otros medicamentos agregados a su egreso. En la actualidad con un segui-



**Fig. 2.** Imágenes de la colocación del dispositivo de infusión intratecal de fármacos modelo SynchroMed II, de 20 ml de reservorio. A y B: imagen del catéter; C y D: imagen del dispositivo.



**Fig. 3.** Paciente en seguimiento con deambulacion sin necesidad de ayuda, sin presentar dolor y sin crisis de espasticidad.

miento por un periodo de 12 meses se encuentra con dosis de 300 microgramos cada 24 horas.

## RESULTADOS

Posterior a seguimiento por 18 meses durante los cuales se incrementó la dosis de manera progresiva hasta llegar en la última consulta en febrero del 2019, con dosis de 300 mcgs cada 24 horas en infusión, sin presencia de efectos adversos al medicamento, con EVA 1/10, EVERA leve, con deambulacion por cuenta propia, mejora de un 90 % en relación con el dolor y mejora de un 100 % en la espasticidad. Última crisis de espasticidad presentada hace más de 6 meses, sin necesidad de aumento de la dosis (Figura 3).

## DISCUSIÓN

El presente trabajo tiene la intención de presentar una entidad clínica rara e inusual como lo es el SPR, además de confirmar el uso de un medicamento el cual no se cuenta por vía intratecal en México y en muchos otros lugares del mundo, pero coincide con los estudios de Dalakas [5] y Jairala [6] en cuanto a la presentación clínica y al manejo médico establecido. Sin embargo, no presentó la mejoría esperada con el uso de los tratamientos convencionales, por lo que se determinó el uso del dispositivo vía intratecal de manera definitiva como una última opción, coincidiendo con el trabajo de Kamenšek [16], en donde se concluye que a pesar de no haber ensayos a largo plazo, los resultados de dicho estudio

sugieren que el baclofeno intratecal es una terapia eficaz para la espasticidad médicamente intratable debido a SPR, y la reducción de síntomas se puede lograr sin comprometer la ambulacion y coincide con nuestro caso en donde concluimos que el baclofeno intratecal se presenta como una opción terapéutica eficaz para la espasticidad refractaria o espinal, alcanzando niveles terapéuticos en el líquido cefalorraquídeo con dosis mucho más pequeñas en comparación con las medicaciones orales mientras reduce los efectos secundarios sistémicos [10,15]. Las posibles complicaciones de la terapia ITB están bien descritos, y la manera de disminuir al mínimo estas complicaciones consiste desde la adecuada selección del paciente hasta el cuidado de todo el procedimiento, el cual deberá ser realizado por personal con experiencia en este tipo de dispositivos [15,16]. En nuestro caso, y con el seguimiento posterior de más de 6 meses con una mejora de un 100 % en la espasticidad y la ausencia de crisis, nos dan la indicación sustentada en la bibliografía y en la escasa experiencia de nuestro país para el manejo definitivo de esta patología mediante el uso de baclofeno intratecal.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cabo López, I, Negueruela López M, García Bermejo P, Zamarbide Capdepón I, García Ruiz PJ, Durán Martínez P, et al. Síndrome de la persona rígida: A propósito de un caso. *Rev Neurol.* 2008;47(5):249-52. DOI: 10.33588/rn.4705.2008154.
2. Dalakas MC. Stiff-person Syndrome: Advances in Pathogenesis and Therapeutic Interventions. *Curr Treat Options Neurol* 2009;11(2):102-10.

3. Pagano MB, Murinson BB, Tobian AA, King KE. Efficacy of Therapeutic Plasma Exchange for Treatment of Stiff-person Syndrome. *Transfusion*. 2014;54(7):1851-6. DOI: 10.1111/trf.12573.
4. Moersch FP, Woltman HW. Progressive Fluctuating Muscular Rigidity and Spasm ("Stiff-man" Syndrome); Report of a Case and Some Observations in 13 Other Cases. *Mayo Clin*. 1956;31(15):421-7.
5. Dalakas MC, Fujii M, Li M, Lutfi B, Kyhos J, Mcelroy B. High-dose Intravenous Immune Globulin for Stiff-person Syndrome. *N Engl J Med*. 2001;345(26):1870-6. DOI: 10.1056/NEJMoa01167.
6. Jairala-Quade L, Sánchez-Espinoza J, León E, Naranjo J, Vásquez E. Síndrome de la persona rígida. *Rev Neurol*. 2009;48(4):16-28.
7. Hijazi J, Bedat-Millet AL, Hannequin D. Stiff-person Syndrome and other Neurological Disorders Associated with anti-GAD Antibodies. *Rev Med Interne*. 2010;31(1):23-8. DOI: 10.1016/j.revmed.2009.01.012.
8. Hadavil S, Noyce AJ, Leslie RD, Giovannoni G. Stiff-man Syndrome. *Pract Neurol*. 2011;11(5):272-82. DOI: 10.1136/practneurol-2011-000071.
9. Rakocevic G, Floeter MK. Autoimmune Stiff-person Syndrome and Related Myelopathies: Understanding of Electrophysiological and Immunological Processes. *Muscle Nerve*. 2012;45(5):623-34. DOI: 10.1002/mus.23234.
10. Ciccoto G, Blaya M, Kelley RE. Stiff-person Syndrome. *Neurol Clin*. 2013;31(1):319-28. DOI: 10.1016/j.ncl.2012.09.005.
11. Murinson BB, Wilson RK. Stiff-person Syndrome. *Neurologist*. 2004;10(3):131-7.
12. Teresa N, Neame R. Síndrome de Stiff Person, Departamento de Farmacología Molecular y Fisiología, Universidad del Sur de la Florida [Internet]. [Citado 28 Sep 2009]. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/1172135-diagnosis>.
13. Hagiwara H, Nakatani SE, Sakai K, Ugawa Y, Kusunoki S, Kanazawa I, et al. Stiff-person Syndrome Associated with Invasive Thymoma: a Case Report. *J Neurol Sci*. 2001;193(1):59-62.
14. McKeon A, Robinson MT, McEvoy KM, Matsumoto JY, Lennon VA, Ahlskog JE, et al. Stiff-man Syndrome and Variants: Clinical Course, Treatments, and Outcomes. *Arch Neurol* 2012;69(2):230-8. DOI: 10.1001/archneurol.2011.991.
15. Abbatemarco JR, Willis MA, Wilson RG, Nagel SJ, Machado AG, Bethoux FA. Case Series: Intrathecal Baclofen Therapy in Stiff-Person Syndrome. *Neuromodulation*. 2018;21(7):655-9. DOI: 10.1111/ner.12765.
16. Kamensek J. Continuous Intrathecal Baclofen Infusions. An Introduction and Overview. *Axone* 1999;20(4):93-8.



## CARTAS AL DIRECTOR

**Ketamina intravenosa perioperatoria, ¿un viejo conocido que vuelve para quedarse?***Intravenous perioperative ketamine, an old known who returns to stay?*

DOI: 10.20986/resed.2019.3703/2018

*Sr. Director:*

La ketamina es uno de los medicamentos más antiguos utilizados por los anestesiólogos, ya que ha estado en uso clínico por más de 50 años. En los últimos tiempos ha habido un resurgimiento en el uso de ketamina dentro y fuera del quirófano, ya que se ha mostrado prometedor para el tratamiento del dolor crónico, la depresión y el síndrome de dolor regional complejo (1). Perioperatoriamente, la ketamina se ha convertido en uno de los agentes de primera línea cuando los pacientes no responden a dosis crecientes de opioides o tienen contraindicaciones para dosis altas, y la anestesia regional no es una opción elegida, aunque la evidencia sobre cómo y cuándo usarla se ha mantenido en un contexto ambiguo. La ketamina tiene una multitud de acciones farmacológicas que incluyen antagonismo en el receptor N-metil-D-aspartato, potenciación de la inhibición del sistema nervioso central mediada por el ácido  $\gamma$ -aminobutírico, unión a los receptores opioides  $\mu$ ,  $\delta$  y  $\kappa$ , también aumentando la norepinefrina, dopamina y niveles de serotonina e interaccionando con receptores colinérgicos, el sistema purinérgico, los canales de calcio y los canales de potasio. Finalmente, la ketamina puede bloquear los canales de sodio al igual que los anestésicos locales. Clínicamente, la ketamina actúa como un analgésico, anestésico disociativo, broncodilatador, antiinflamatorio, neuroprotector y antidepressivo. Los efectos adversos se observan con frecuencia en dosis más altas, como incremento de la presión intraocular, taquicardia, fenómenos de despertar como alucinaciones, sueños, delirio, psicosis, confusión grave, náuseas, vómitos, erupción cutánea o hiperglucemia, y solo a largo plazo puede aparecer tolerancia o dependencia psicológica. Sin embargo, la aplicación de dosis bajas generalmente es bien tolerada y, cuando se usa en combinación con opioides, produce efectos ahorradores de estos junto con una reducción de los efectos adversos relacionados con dichos fármacos. A largo plazo, la ketamina incluso puede ayudar a prevenir el dolor crónico, aunque este concepto aún está en debate (2).

Las Directrices Consensuadas sobre el Uso de Ketamina Intravenosa (i.v.) para el Manejo del Dolor Agudo, elaboradas por un panel de expertos de la Sociedad Estadounidense de Anestesia Regional y Medicina del Dolor, la Academia Estadounidense del Dolor y la Sociedad Americana de Anestesiología, difícilmente podrían publicarse en un momento más apropiado como el actual (3). Las pautas surgen cuando luchamos por implementar regímenes analgésicos multimodales y,

al menos en los Estados Unidos, enfrentarnos a una crisis de opioides compleja y sin precedentes. Cómo hemos llegado a este punto muerto difícil y por qué luchamos contra el uso de opioides en el manejo del dolor en primer lugar serían las cuestiones principales a valorar y difíciles de clarificar. A primera vista, uno podría pensar que el manejo del dolor agudo después de la cirugía es sencillo, pero nada más lejos de la realidad. Sabemos en gran medida qué procedimientos son dolorosos y tenemos herramientas para ayudar a identificar a los pacientes que probablemente experimenten dolor postquirúrgico severo. Pero a pesar de que tenemos a nuestra disposición una amplia gama de modalidades terapéuticas en todo el mundo, el dolor agudo postoperatorio (DAPO) sigue infratratado, por un cúmulo de factores culturales, emocionales, contextuales, organizativos y logísticos (4).

El comité de redacción de este artículo de revisión sobre el uso de ketamina en el dolor agudo (3) ha destacado las deficiencias en la investigación publicada y la falta de estudios más sólidos, específicamente, la falta de ensayos clínicos disponibles para definir su perfil de eficacia/tolerabilidad en entornos quirúrgicos y poblaciones específicas de pacientes. Sus recomendaciones se han basado en dar respuestas a 6 preguntas claves:

- Pregunta n.º 1: *¿Qué pacientes y condiciones de dolor agudo deben considerarse para el tratamiento con ketamina?* En general, llegamos a la conclusión de que las infusiones subanestésicas de ketamina deben considerarse para pacientes sometidos a cirugía dolorosa (recomendación de grado B, nivel de certeza moderado). La ketamina se puede considerar para pacientes dependientes de opioides o pacientes tolerantes a opioides sometidos a cirugía (recomendación de grado B, bajo nivel de certeza). Debido a que la evidencia se limita a series de casos clínicos, así como a la experiencia clínica del comité, la ketamina puede considerarse para pacientes dependientes de opioides o pacientes con opioides con dolor relacionado con la anemia de células falciformes (recomendación de grado C, bajo nivel de certeza). Para los pacientes con apnea del sueño la ketamina puede considerarse como un complemento para limitar los opioides (recomendación de grado C, bajo nivel de certeza).
- Pregunta n.º 2: *¿Qué rango de dosis se considera subanestésico y cómo la evidencia apoya la dosificación en este rango para el dolor agudo?*

Recomendamos que las dosis de ketamina en bolo no superen los 0,35 mg/kg, y las infusiones para el dolor agudo en general no superen los 1 mg/kg por hora en entornos sin control intensivo de monitorización, pero también reconocemos que las diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas individuales, así como otros factores (por ejemplo, la exposición previa a la ketamina), pueden justificar una dosificación fuera de este rango. Los efectos adversos de la ketamina evitarán que algunos pacientes toleren dosis más altas en situaciones de dolor agudo y, a diferencia de la terapia para el

dolor crónico, pueden ser necesarias dosis más bajas (es decir, 0,1 a 0,5 mg/kg por hora) para lograr un equilibrio adecuado de analgesia y efectos adversos (recomendación grado C, moderado nivel de certeza).

- Pregunta n.º 3: *¿Cuál es la evidencia para apoyar las infusiones de ketamina como complemento de los opioides y otras terapias analgésicas para la analgesia perioperatoria?*

En general, llegamos a la conclusión de que existe evidencia moderada que respalda el uso de dosis subanestésicas de bolo de ketamina i.v. (hasta 0,35 mg/kg) e infusiones (hasta 1 mg/kg por hora) como complementos de los opioides para la analgesia perioperatoria (recomendación de grado B, nivel moderado de certeza).

- Pregunta n.º 4: *¿Cuáles son las contraindicaciones para las infusiones de ketamina en el contexto del manejo del dolor agudo, y valorar si difieren de las de dolor crónico?*

La evidencia indica que se debe evitar la ketamina en individuos con embarazo o psicosis activa (evidencia de grado B, nivel de certeza moderado) y enfermedad cardiovascular mal controlada (evidencia de grado C, nivel de certeza moderado). Para la disfunción hepática, la evidencia apoya que las infusiones de ketamina deben evitarse en personas con enfermedad grave (p. ej., cirrosis) y usarse con precaución (es decir, con el visto bueno de las pruebas de función hepática antes de la infusión y durante el periodo entre las infusiones con vigilancia por si existieran elevaciones) en personas con enfermedad moderada (evidencia de grado C, bajo nivel de certeza). La evidencia indica que se debe evitar la ketamina en individuos con presión intracraneal elevada y presión intraocular elevada (evidencia de grado C, bajo nivel de certeza).

- Pregunta n.º 5: *¿Cuál es la evidencia para apoyar la ketamina no parenteral para el manejo del dolor agudo?*

Sobre la base de una revisión de estos estudios, llegamos a la conclusión de que el uso de ketami-

na intranasal es beneficioso para el tratamiento del dolor agudo, ya que proporciona no solo analgesia eficaz sino también amnesia y sedación durante los procedimientos. Los escenarios particulares en los que se debe considerar incluyen individuos para los cuales el acceso i.v. es difícil y los niños que se someten a procedimientos dolorosos (recomendación de grado C, nivel de certeza de bajo a moderado). Para la ketamina oral, la evidencia es menos sólida, pero los estudios pequeños y los casos clínicos anecdóticos sugieren que puede proporcionar un beneficio a corto plazo en algunos individuos con dolor agudo (recomendación de grado C, bajo nivel de certeza).

- Pregunta n.º 6: *¿Hay evidencia que respalde la analgesia con ketamina i.v. controlada por el paciente (ACP) para el dolor agudo?*

En general, llegamos a la conclusión de que la evidencia es limitada en beneficio de la ketamina administrada por i.v.-ACP como único analgésico para el dolor agudo o perioperatorio (recomendación de grado C, bajo nivel de certeza). Concluimos, sin embargo, que la evidencia moderada apoya el beneficio de la adición de ketamina a un régimen i.v.-ACP basado en opioides para el manejo del dolor agudo perioperatorio (recomendación de grado B, nivel de certeza moderado).

La dosis y el modo de uso de ketamina sugeridos en las presentes directrices difieren de los utilizados en el reciente estudio PODCAST, que utilizó un solo bolo de dosis altas de ketamina antes de la incisión en pacientes ancianos y encontró una mayor incidencia de delirio posoperatorio sin beneficio en términos de dolor (5). En contraste, los estudios con un tamaño de muestra mucho más pequeño donde se añadió ketamina en dosis bajas a los opioides postoperatorios muestran solo una pequeña disminución en la intensidad del dolor pero una reducción sustancial de opioides y efectos adversos relacionados como náuseas y vómitos postoperatorios (6). Ver dosificación en Tabla I.

En resumen, la ketamina reaparece como una herramienta útil en el campo de la medicina para el dolor perioperatorio, y la relación riesgo-beneficio en dosis bajas parece ser favorable en la mayoría de los pacientes. Por lo tanto, puede ser una estrategia valiosa para

TABLA I  
DOSIS RECOMENDADA DE KETAMINA PARENTERAL EN LA PRÁCTICA CLÍNICA (1,3)

Ruta administración	Dosis habitual	Latencia	Duración
Intravenosa	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 1-4,5 mg/kg para la inducción de anestesia general</li> <li>- 1-6 mg/kg por hora para el mantenimiento de la anestesia</li> <li>- 0,5-2 mg/kg en infusión para pacientes ambulatorios o de 3 a 5 días con ingreso en estado de alerta para el dolor crónico <i>(es razonable comenzar la dosificación con una sola infusión ambulatoria a una dosis mínima de 80 mg que dure al menos 2 horas y volver a evaluar antes de iniciar tratamientos adicionales)</i></li> <li>- 0,2 a 0,75 mg/kg para analgesia de procedimientos, se puede repetir</li> <li>- 0,1 mg/kg para la dosis test i.v.; infusión continua de 5 a 35 mg/h para el dolor traumático agudo o postoperatorio</li> <li>- 1-7 mg/dosis a demanda mezclada con opioides en la analgesia controlada por el paciente i.v.-ACP</li> </ul>	30 seg	5-10 min tras bolo
Intramuscular	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 2-4 veces la dosis i.v.; 5-10 mg/kg para anestesia quirúrgica</li> <li>- 0,4-2 mg/kg para analgesia de procedimientos</li> <li>- 0,10 a 0,5 mg/kg dosis de bolo de para el tratamiento del dolor crónico</li> </ul>	2-5 min	30-75 min
Subcutánea	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 0,10-0,6 mg/kg en bolo para tratamiento del dolor agudo</li> <li>- 0,1-1,2 mg/kg por hora para el dolor crónico</li> </ul>	10-30 min	45-120 min

ayudar con varios aspectos de la actual crisis de opioides. La ketamina puede tener un valor considerable en la reducción de las dosis de opioides perioperatorios, y podría reducir el uso a largo plazo después de la cirugía. Actualmente no hay evidencia que apoye esta última idea, y se necesitan con urgencia ensayos que evalúen si la administración de dosis bajas de ketamina u otras estrategias de ahorro de opioides tienen el potencial de mejorar los resultados a corto plazo y disminuir el número de personas que mantienen el uso o dependencia de opioides a largo plazo. En cuanto a la tendencia actual en el manejo del dolor perioperatorio, la ketamina tiene el potencial de convertirse en un pilar central tanto para reducir nuestra dependencia de los opioides parenterales como para acelerar la transición hacia un uso más generalizado de la analgesia perioperatoria multimodal.

## CONFLICTO DE INTERESES

El autor declara no presentar ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cohen SP, Bathia A, Buvanendran A, *et al.* Consensus Guidelines on the Use of Intravenous Ketamine Infusions for Chronic Pain From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists. *Reg Anesth Pain Med.* 2018; 43: 521-546.
2. Wang L, Johnston B, Kaushal A, Cheng D, Zhu F, Martin J. Ketamine added to morphine or hydromorphone patient-controlled analgesia for acute postoperative pain in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Can J Anaesth.* 2016; 63: 311-325.
3. Schwenk ES, Viscusi ER, Buvanendran A, *et al.* Consensus guidelines on the use of intravenous ketamine infusions for acute pain management from the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists. *Reg Anesth Pain Med.* 2018; 43: 456-466.
4. Joshi GP, Kehlet H. PROSPECT Working Group. Guidelines for perioperative pain management: need for re-evaluation. *Br J Anaesth.* 2017; 119: 703-706.
5. Avidan MS, Maybrier HR, Abdallah AB, *et al.* Intraoperative ketamine for prevention of postoperative delirium or pain after major surgery in older adults: an international, multicentre, double-blind, randomised clinical trial. *Lancet* 2017; 390: 267-275.
6. Jouguelet-Lacoste J, La Colla L, Schilling D, Chelly JE. The use of intravenous infusion or single dose of low-dose ketamine for postoperative analgesia: a review of the current literature. *Pain Med.* 2015; 16: 383-403.

**B. Mugabure Bujedo**

Servicio de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor. Unidad del Dolor. Hospital Universitario Donostia. San Sebastián. España

Correspondencia: Borja Mugabure Bujedo  
mugabure@yahoo.es

## Consideraciones para el uso de la práctica basada en evidencia en el manejo de personas con dolor

*Considerations for the use of evidence-based practice in the management of people with pain*

DOI: 10.20986/resed.2019.3712/2018

Sr. Director:

La irrupción del modelo biopsicosocial y de los avances en neurociencia han llevado a cuestionar el conocimiento existente sobre el dolor; lo que ha provocado un crecimiento exponencial de la investigación en el área. La globalización y el desarrollo tecnológico han facilitado el acceso de los clínicos a la literatura científica, sin embargo, la sobrecarga informativa y los sesgos en la investigación son un problema a considerar para la práctica basada en evidencia en el manejo clínico de personas con dolor.

Las guías de práctica clínica han sido utilizadas como directrices del desempeño de los profesionales sanitarios, sin embargo, la evaluación crítica de dichas guías es escasa. Respecto a esta temática, Lin y cols. realizaron una revisión sistemática que evaluó la calidad metodológica de 34 guías de práctica clínica (GPC) para el dolor músculo-esquelético (1). Para esto, tres evaluadores capacitados utilizaron la escala AGREE II, herramienta válida y confiable compuesta por 23 ítems, agrupados en 6 dominios generales: alcance y propósito, participación de los interesados, rigor metodológico, claridad de la presentación, aplicabilidad e independencia editorial (influencia de las identidades de financiamiento y declaración de conflictos de interés). Los resultados mostraron una calidad metodológica regular y heterogénea, con tan solo un 23,5 % GPC consideradas de alta calidad. Además, las debilidades de las GPC parecen estar en la aplicabilidad de las recomendaciones y en la declaración de conflictos de interés. Es paradójico que existan limitaciones en la aplicabilidad cuando estos documentos son creados con el objetivo de guiar y mejorar la práctica clínica. La calidad de los estudios incluidos es un tema a considerar, ya que muchas veces no son reportadas las estrategias de búsqueda y criterios de selección de los artículos, lo cual podría representar una fuente importante de sesgo o de conflicto de interés. Frente a esta situación, es necesario que el clínico o las entidades de salud que quieran utilizar GPC realicen una evaluación de la calidad, tanto metodológica como de contenido de estas.

Los profesionales sanitarios habitualmente usan los ensayos clínicos para seleccionar las estrategias más efectivas y eficientes para su práctica, sin embargo, esto es útil solo cuando se utilizan investigaciones con el rigor metodológico y validez suficiente. Un problema a considerar con los ensayos clínicos son las omisiones o discrepancias que pudiese presentar el reporte de resultados. En este sentido, una revisión sistemática que comparó los protocolos de los ensayos clínicos registrados en ClinicalTrials.gov entre los años 2002-2011 sobre analgésicos en neuralgia postherpética, neuropatía periférica diabética y fibromialgia con los artículos que finalmente fueron publicados, evidenció discrepancias en el reporte de los resultados primarios en el 79 % de los datos (2). Por esta razón, es recomendable revisar el registro en el caso en que esté

disponible para poder identificar un eventual sesgo de reporte o de prepublicación.

Los ensayos clínicos habitualmente utilizan participantes voluntarios, sin embargo, en el caso de estudios relacionados con el dolor experimental, estos "voluntarios" podrían presentar características particulares que los incentivan a participar y que podrían limitar la validez externa de las investigaciones, debido a un eventual sesgo de muestreo. Además, Karos y cols. demostraron que los sujetos de edad avanzada y que buscaban enfrenar nuevas sensaciones, tenían una mejor disposición a participar en investigaciones (3), por lo que se podría inferir que existiría un predominio de este grupo de personas en los estudios de dolor experimental. Por otra parte, el miedo al dolor se ha asociado con una menor probabilidad de participar en este tipo de experimentos (3). Actualmente sabemos que existe una importante correlación entre la severidad del dolor y el miedo al dolor (4), por lo que podría ser plausible que las personas con dolor crónico severo sean una minoría en la investigación del área. En este sentido, para evaluar la validez externa y el riesgo de sesgo de muestreo, puede ser útil para el clínico considerar las recomendaciones de fenotipificación del grupo IMMPACT y observar si las investigaciones presentan datos relacionados con los factores psicosociales, variabilidad del dolor, sueño, fatiga, modulación condicionada del dolor y pruebas sensoriales cuantitativas de la población (5).

La eficacia o efectividad de las intervenciones utilizadas en los ensayos clínicos, habitualmente se consigue a través de la comparación de los resultados obtenidos entre el grupo experimental y un grupo placebo. Esta comparación reduccionista facilita la disonancia cognitiva de los profesionales sanitarios, cada vez que los resultados clínicos observados con los tratamientos difieren marcadamente con lo que señala la investigación respecto al tema, la llamada "paradoja de la eficacia" (6). Los ensayos clínicos al reportar diferencias a través del valor de P o con el tamaño de efecto, solo están señalando la magnitud de los efectos específicos o biológicos de las intervenciones, sin considerar los efectos inespecíficos o contextuales. En este sentido, el efecto contextual depende de la historia clínica del usuario, sus comportamientos, creencias, el entorno donde se desarrolla la atención, la sugestión verbal y la alianza terapéutica, elementos que son capaces de inducir expectativas, recuerdos y emociones que influyen en los resultados terapéuticos al desencadenar efecto placebo (7). La importancia de considerar la magnitud de los efectos inespecíficos o contextuales se ha evidenciado en el tratamiento analgésico para la osteoartritis, en el cual alcanza un 75 % del efecto global (8). Por esta razón, se recomienda al clínico analizar el efecto global de las intervenciones, considerar su significancia clínica para su aplicación y explorar en el fomento de factores contextuales positivos como medio para mejorar la eficacia del manejo del dolor.

A pesar de todo, la práctica basada en evidencia pretende facilitar la toma de decisiones para mejorar la salud y bienestar de las personas, a través de la mejor evidencia científica disponible, la experiencia del profesional y las preferencias de los pacientes. La literatura científica sobre el dolor es hostil para el clínico. Frente a esta situación los profesionales de la salud que practican la medicina basada en evidencia deben ser conscientes

de las inherentes limitaciones de las investigaciones del área, además de tener habilidades de lectura crítica que le permitan escoger y analizar información científica extrapolable a sus propios contextos de atención clínica.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses potencial con respecto a la investigación, la autoría, y/o la publicación de este artículo.

## 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. Lin I, Wiles LK, Waller R, Goucke R, Nagree Y, Gibberd M, et al. Poor overall quality of clinical practice guidelines for musculoskeletal pain: a systematic review. *Br J Sports Med.* 2018;52(5):337-43. DOI: 10.1136/bjsports-2017-098375.
2. Smith SM, Wang AT, Pereira A, Chang RD, McKeown A, Greene K, et al. Discrepancies between registered and published primary outcome specifications in analgesic trials: ACTTION systematic review and recommendations. *Pain* 2013; 154(12):2769-74. DOI: 10.1016/j.pain.2013.08.011.
3. Karos K, Alleva JM, Peters ML. Pain, Please: An Investigation of Sampling Bias in Pain Research. *J Pain.* 2018;19(7):787-96. DOI: 10.1016/j.jpain.2018.02.011.
4. Kroska EB. A meta-analysis of fear-avoidance and pain intensity: The paradox of chronic pain. *Scand J Pain.* 2016;13:43-58. DOI: 10.1016/j.sjpain.2016.06.011.
5. Edwards RR, Dworkin RH, Turk DC, Angst MS, Dionne R, Freeman R, et al. Patient phenotyping in clinical trials of chronic pain treatments: IMMPACT recommendations. *Pain.* 2016;157(9):1851-71. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000602.
6. Zhang W, Doherty M. Efficacy paradox and proportional contextual effect (PCE). *Clin Immunol.* 2018;186:82-6. DOI: 10.1016/j.clim.2017.07.018.
7. Rossetini G, Carlino E, Testa M. Clinical relevance of contextual factors as triggers of placebo and nocebo effects in musculoskeletal pain. *BMC Musculoskelet Disord.* 2018;19(1):27. DOI: 10.1186/s12891-018-1943-8.
8. Zou K, Wong J, Abdullah N, Chen X, Smith T, Doherty M, et al. Examination of overall treatment effect and the proportion attributable to contextual effect in osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(11):1964-70. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208387.

### I. Cuyul-Vásquez

Kinesiólogo, Facultad de Ciencias de la Salud,  
Departamento de Procesos Terapéuticos.  
Universidad Católica de Temuco, Temuco, Chile

Correspondencia: Iván Cuyul Vásquez  
ivancuyul@gmail.com

## Parálisis del nervio abducens asociada a punción dural y a compresión neurovascular

*Abducens nerve palsy associated with dural puncture and neurovascular compression*

DOI: 10.20986/resed.2019.3722/2018

Sr. Director:

La espondilitis anquilosante (EA) es una espondilootropatía autoinmune seronegativa que afecta principalmente a la columna, causando su fusión y rigidez, y a la articulación sacroiliaca (1). Puede estar asociada a colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, psoriasis y síndrome de Reiter (1). Es más prevalente en varones con un pico de edad a los 20-30 años (1).

La cefalea postpunción dural (CPPD) se puede producir tanto por una punción lumbar (anestésica o diagnóstica) (2) como por una punción dural accidental (PDA) durante una epidural (3). La hipótesis fisiopatológica más aceptada de la CPPD es que la pérdida de líquido cefalorraquídeo (LCR) a través del defecto dural, produce una hipotensión intracraneal, lo que causa un desplazamiento caudal del cerebro y tracción de pares craneales (2,3). Por su disposición anatómica el par craneal (PC) más susceptible de ser dañado es el VI PC (3). El riesgo de desarrollar una parálisis del VI PC parece ser bajo en los diferentes estudios, pues es difícil estimar la incidencia actual, dado que la mayoría son casos individuales o series de casos, variando entre 1:500 a 1:5800 (3). Sin embargo, esta incidencia podría estar infraestimada debido a la pérdida del seguimiento de estos pacientes (3). En el 80 % de los casos es unilateral (4). Se presenta típicamente entre el 4.º y el 10.º día tras la PDA, aunque se puede presentar hasta la 3.ª semana tras el procedimiento (4). La diplopía puede persistir de semanas a meses, recuperándose el 89 % en 8 meses (4). Aquellas parálisis que duren más de 8 meses pueden ser permanentes (4).

La parálisis del VI par también ha sido asociada a la compresión neurovascular (5-9). Aunque la parálisis recurrente del VI PC es frecuente en niños, rara vez ocurre en adultos (5,6). La compresión neurovascular puede causar un daño reversible del VI PC en adultos (5).

### CASO CLÍNICO

Paciente varón de 59 años con antecedentes personales de EA y enfermedad de Crohn, programado para la realización de laparotomía y resección ileal por estenosis, con indicación de anestesia combinada general y epidural, esta última para control analgésico postoperatorio. su tratamiento habitual era: infliximab, mesalazina, pantoprazol, calcio, cianocobalamina, hierro, ácido fólico, prednisona y azatioprina.

Se informa al paciente de los riesgos y beneficios de la técnica epidural, en su caso, y se le da el consentimiento informado. Tras la preparación de la piel con antiséptico y la inyección de lidocaína 5 ml en el subcutáneo, se localiza el espacio epidural, se hacen tres intentos, con la técnica de pérdida de resistencia con aire, a nivel de L2-L3 con una aguja Tuohy 17G y

se observa salida de LCR, retirándose la aguja inmediatamente. Posteriormente, se coloca catéter epidural a nivel L1-L2, siendo el test aspirativo de LCR y sangre, y la dosis test con bupivacaína 0,25 % con adrenalina, negativas. Para la anestesia general se precisa de fibrobroncoscopio flexible, por vía aérea difícil conocida. Para la inducción se utiliza fentanilo 200 µg, propofol 150 mg y rocuronio 50 mg. El mantenimiento se hizo con sevoflurane con 1 concentración alveolar mínima, con electroencefalografía procesada. La perfusión epidural se comenzó durante la intervención con bupivacaína a 0,1 % y fentanilo 5 µg/mL-1 a 6 ml/hr-1. La intervención transcurre sin incidencias. En la sala de recuperación no se objetiva bloqueo motor y sí un adecuado control analgésico. Por buena evolución, es dado de alta de la unidad a la planta de hospitalización con la misma perfusión epidural.

El paciente es seguido en la planta de hospitalización por la Unidad de Dolor Agudo (UDA), retirándose el catéter epidural a las 48 horas sin incidencias. A las 24 horas de la retirada del catéter, el paciente refiere cuadro de cefalea bifronto-parieto-occipital compresiva con predominio en bipedestación y mejoría en decúbito, no impidiéndole la sedestación ni la deambulación, compatible con CPPD leve. Se maneja de forma conservadora con hidratación, cafeína y un primer escalón analgésico. Es dado de alta hospitalaria al 4.º día postoperatorio, con seguimiento telefónico por la UDA. En el seguimiento telefónico, la cefalea remite al 7.º día, pero al 9.º día postoperatorio aparece clínica repentina de diplopía, no acompañado de náuseas, vómitos, fiebre ni otros síntomas. Es dirigido al servicio de urgencias, donde es valorado por el servicio de oftalmología y neurología, y lo único que destaca en la exploración física es una paresia del músculo recto externo del ojo derecho secundaria a la afectación del VI PC derecho, siendo el resto de la exploración normal. La analítica (hemograma, coagulación y bioquímica), electrocardiograma, radiografía de tórax y TAC cerebral, fueron normales. Se solicita resonancia magnética (RM) craneal de modo preferente, dada la normalidad del TAC.

Se plantea la realización de un parche hemático epidural (PHE) como tratamiento de la parálisis del VI PC, se valoran riesgos/beneficios del paciente, y, dado que habían transcurrido más de 24 h de la aparición de la diplopía, se decide tratamiento conservador, con oclusión ocular del ojo afecto y complejos vitamínicos de los grupos B y C.

Se hace RM a los 10 días de la aparición de la diplopía objetivando un discreto agrandamiento, elongación y desplazamiento lateral derecho de la arteria basilar, con probable compromiso de espacio en la emergencia de la porción cisternal del VI par derecho (Figuras 1 y 2).

Se continúa con el manejo conservador hasta que su evolución fue favorable, recuperándose por completo a los 4 meses. Actualmente está en seguimiento por el servicio de neurología.

### DISCUSIÓN

La EA presenta particularidades en su manejo anestésico debido a la potencial vía aérea difícil, complicaciones cardiovasculares y respiratorias, y la medicación utilizada para reducir el dolor y el control de la enfer-

medad (1). A esto se le suma que la anestesia espinal y la epidural son técnicamente difíciles, aumentando el riesgo de complicaciones (1). La colocación de un catéter epidural es más difícil, y está asociada con mayor riesgo de hematoma epidural (1). En nuestro caso, a pesar de las dificultades técnicas, se decide la colocación del catéter epidural para lograr un mejor control analgésico. El control del dolor efectivo es muy importante después de una cirugía abdominal mayor, para promover una adecuada recuperación (10). Múltiples estudios han demostrado que la analgesia epidural reduce las complicaciones cardíacas y pulmonares en el postoperatorio de pacientes de alto riesgo (10).

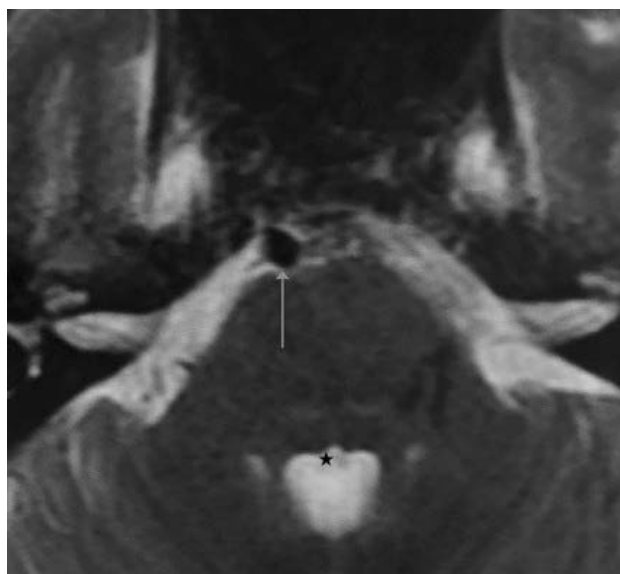
Una vez aparece la clínica de CPPD, al paciente se le aplica el protocolo de manejo de CPPD de nuestro hospital, en el que la CPPD de intensidad leve se trata de forma conservadora y seguimiento telefónico, tras el alta hospitalaria. Como gran ventaja este protocolo hace que sigamos a todos los pacientes con PDA constatada o con sospecha de CPPD, desde el inicio del cuadro y contactemos con los servicios responsables para su atención.

Cuando se diagnostica la parálisis del VI PC, se plantea la realización de un PHE, valorándose los riesgos y beneficios. Se decide no realizar dado que ya no existía clínica de CPPD, lo que podría implicar que ya no hubiese hipotensión licuoral en ese momento, y que si persistía la clínica de parálisis del VI PC debía ser por daño neural ya instaurado, y no recuperable por la realización del PHE (4). Aunque el PHE proporciona un alivio parcial o total de la CPPD en el 61 a 95 % de los casos, no es probable que revierta la parálisis del VI PC debido a que se ha producido una desmielinización del nervio

(3). En nuestro caso, además, habían pasado más de 24 horas desde la aparición de la parálisis, siendo el periodo más beneficioso para revertir la diplopia, la realización del PHE en las primeras 24 horas (3,11). Hay múltiples casos en la literatura que muestran la no respuesta del PHE, en la parálisis del VI PC, si se hace más allá de las 24 horas del inicio de la diplopia (11). A esto se suma un paciente con dificultades técnicas para la realización del PHE, por la EA, en el que se podría producir una mayor yatrogenia.

La parálisis del VI PC asociada a CPPD es un diagnóstico por exclusión que requiere la consideración de otras anomalías neurológicas y oftalmológicas (3). Si la parálisis del VI PC ocurre dentro de las 3 primeras semanas tras la PDA y es precedida de una CPPD, es probablemente consecuencia de la PDA (4). La imagen de la RM puede revelar signos de hipotensión intracraneal, incluyendo engrosamiento meníngeo, colecciones de líquido subdurales y desplazamiento cerebral caudal (11). Estos hallazgos son debidos a la hipotensión intracraneal, sin embargo, no son específicos de la parálisis del VI PC (11). En nuestro caso, la RM no aportaba ninguno de estos signos, pero lo que sí reveló fueron datos de probable compromiso de espacio de una estructura neurológica (emergencia del VI PC derecho) por una estructura vascular (arteria basilar en nuestro caso), planteando el diagnóstico diferencial con un síndrome de compresión neurovascular. El síndrome de compresión neurovascular es definido como el contacto directo con irritación mecánica de los PC por vasos sanguíneos (7). Varios autores han comunicado casos de parálisis unilateral del VI PC, asociada con el contacto neurovascular entre el VI PC y la arteria vertebral o basilar en la RM (6).

Valorando la secuencia temporal de los hechos, lo más probable es que el daño fuese desencadenado por el cuadro de hipotensión de LCR. Cuando los resultados de la RM aparecen normales, una vez que se ha resuelto la hipotensión intracraneal, el daño isquémico del nervio puede perdurar como secuela (4). La isquemia neural puede producir una desmielinización y una interrupción



**Fig. 1.** Secuencia axial con corte realizado a nivel de la protuberancia, a nivel de los colículos faciales (puntas de flecha negras), referencia para la emergencia de la porción cisternal del VI par: Se aprecia elongación y desplazamiento a la derecha de la arteria basilar (flecha blanca) con probable compromiso de espacio. Se evidencian artefactos de flujo del LCR (estrella).



**Fig. 2.** Corte de referencia con arteria basilar de calibre y posición normal.

axonal (4). Esto puede justificar la ausencia de otros signos de hipotensión licuoral en la RM de nuestro caso. Posiblemente, la variante anatómica vascular de este paciente, lo haya predispuesto a una mayor vulnerabilidad del VI PC. La tracción y elongación del nervio lo llevó a un periodo de isquemia, convirtiendo a la hipotensión de LCR en el posible desencadenante de la parálisis del VI PC. Este paciente está en seguimiento actual por el servicio de neurología, ya que la compresión neurovascular podría producir una parálisis del VI PC recurrente (6) y precisar, en un futuro, de una descompresión vascular (8).

### CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### FUENTES DE FINANCIACIÓN

El presente artículo no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores público, comercial, o sin ánimo de lucro.

### BIBLIOGRAFÍA

- Woodward LJ, Kam PC. Ankylosing spondylitis: recent developments and anaesthetic implications. *Anaesthesia* 2009;64(5):540-8.
- González-Martínez F, de León-Belmar J, Navarro-Gutiérrez S, Herráiz-de Castro C, Montero-López L, Liaño-Martínez H. Lowered incidence of post-lumbar puncture headache following the application of the second edition of the international headache society. *Rev Neurol*. 2005;41(10):582-6.
- Hofer JE, Scavone BM. Cranial Nerve VI Palsy after Dural Arachnoid Puncture. *Anesth Analg*. 2015;120(3):644-6.
- Nishio I, Williams BA, Williams JP. Diplopia: a complication of dural puncture. *Anesthesiology* 2004;100(1): 58-64.
- Nakamagoe K, Mamada N, Shiigai M, Shimizu K, Koganezawa T, Tamaoka A. Recurrent Isolated Abducens Nerve Paresis Associated with Persistent Trigeminal Artery Variant. *Intern Med*. 2012;51(16):2213-6.
- Kato H, Nakajima M, Ohnaka Y, Ishihara K, Kawamura M. Recurrent abducens nerve palsy associated with neurovascular compression. *J Neurol Sci*. 2010;295(1-2):135-6.
- Haller S, Etienne L, Kövari E, Varoquaux AD, Urbach H, Becker M. Imaging of Neurovascular Compression Syndromes: Trigeminal Neuralgia, Hemifacial Spasm, Vestibular Paroxysmia, and Glossopharyngeal Neuralgia. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2016;37(8):1384-92.
- De Ridder D, Menovsky T. Neurovascular compression of the abducent nerve causing abducent palsy treated by microvascular decompression. *J Neurosurg* 2007;107(6):1231-4.
- Olivares J, Alonso-Verdegay G. Persistent trigeminal artery and isolated sixth cranial nerve. *Rev Neurol*. 2007;15;44(11):685-6.
- Anipindi S, Ibrahim N. Epidural Haematoma Causing Paraplegia in a Patient with Ankylosing Spondylitis: A Case Report. *Anesth Pain Med*. 2017;7(2):e43873.
- Bécharde P, Perron G, Larochelle D, Lacroix M, Labourdet A, Dolbec P. Case report: Epidural blood patch in the treatment of abducens palsy after a dural puncture. *Can J Anesth*. 2007;54(2):146-50.

**M. B. Perdomo Perdomo<sup>1</sup>,  
S. Hernández González<sup>1</sup>, V. Martín García<sup>2</sup>,  
E. M. Carrillo González<sup>1</sup> y E. Espinosa Domínguez<sup>1</sup>**  
<sup>1</sup>Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife, España. <sup>2</sup>Servicio de Radiología. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife, España

Correspondencia: María Beatriz Perdomo Perdomo  
mbperper@gmail.com



### ÍNDICE DE AUTORES 2019; VOLUMEN 26

Desde la Revista de la Sociedad Española del Dolor queremos expresar nuestro más sincero agradecimiento a todos los revisores que han colaborado revisando artículos, así como a todos los autores, que hacen posible la publicación de la revista.

- Abejón González D, 68  
Acedo M, 130  
Aceña Fabián V, 128  
Adrián Serrano N, 206  
Aguilar JL, 139  
Aguilar Noblecilla LE, 304  
Aguilar-Shea AL, 206  
Aguilera-Eguía R, 252, 314  
Álamo C, 31  
Alcántara Montero A, 59, 60, 131, 133, 204, 251, 254, 313  
Alcaraz Martínez AB, 117  
Álvarez Álvarez R, 120  
Aparicio Negrete AI, 199  
Araya-Quintanilla F, 44, 61, 89, 323  
Arcas Molina MZ, 124  
Arias-Poblete L, 89  
Arista Villanueva JC, 14  
Arredondo-López A, 215  
Ayala S, 166, 263
- Barroso Castaño P, 154  
Bellido Pastrana D, 309  
Benítez Jiménez M, 117, 247  
Benito Sevillano C, 315  
Berenguer Marí JR, 148  
Bernal Valladares EJ, 276  
Blázquez Calvo V, 126  
Boceta J, 130  
Bolívar M, 184
- Botero-Meneses JS, 52  
Bueno Buker D, 6, 330  
Buitrago Martín CL, 221  
Burjalés-Martí D, 21
- Cabezón Gutiérrez L, 31  
Cabrera Dávila L, 203  
Calle Ochoa JH, 227  
Cánovas Martínez ML, 70, 211  
Canuel JF, 247  
Carolina Estrada D, 221  
Carrillo C, 184  
Carrillo González EM, 375  
Cartagena-Sevilla J, 117, 253  
Castelli S, 263  
Castillo Rodríguez JO, 199  
Castromán P, 166, 263  
Cevas FH, 130  
Cobos del Moral EJ, 213  
Cobos EJ, 2  
Constantino Ugaz JL, 304  
Cristiani F, 166  
Cuartero del Pizi AB, 124  
Cuello Azcárate JJ, 270  
Cuenca-Martínez F, 215  
Cuesta Grueso C, 148  
Cuyul Vásquez I, 44, 206, 373
- de Andés Ares J, 255  
de la Rocha Vedia IV, 227, 309

- Díaz-Alejo Marchante C, 247  
Dourado Marques RM, 293
- Embid Román C, 95  
Esnaola Iriarte B, 243  
Espinosa Domínguez E, 375  
Espinoza Aranguren VI, 304  
Expósito-Vizcaino S, 21
- Failde Martínez I, 4, 259  
Fernandez de Sá Araujo Freitas AF, 293  
Fernandez M, 293  
Flores-Fernández C, 252, 314  
Franco Gay ML, 62  
Fuentes-Barría H, 252
- Gallardo-Mayo C, 206  
Gálvez Mateo R, 134  
García Arpa M, 309  
García Eroles L, 154  
García Fernández MR, 253  
García-Cenador MB, 175, 284  
Gasent Blesa JM, 148  
Gatica D, 336  
Gerónimo Pardo M, 253  
Gil Tenjido S, 120  
Gil-Martínez A, 215  
Girón Lacasa M, 124  
Goicoechea García C, 146, 233, 321  
Gómez-Carvajal AM, 52  
González Curado A, 59, 60, 131, 133, 204, 251, 254, 313  
González López MT, 124  
Grupo de trabajo del Proyecto ADAPTA, 31  
Guamani Vásquez R, 336  
Guillén Ramírez N, 14
- Gutiérrez Espinoza H, 6, 89, 323, 330  
Gutiérrez-Monclus R, 323
- Hernández González S, 375  
Hernández-Porras BC, 317  
Hernández Santos JR, 358  
Herrero Trujillano M, 342  
Ilaja Cid D, 81  
Insausti Valdivia J, 342  
Irigoyen Miró S, 243
- Jaramillo Tascón CA, 227, 309  
Jiménez Jiménez V, 124  
Jiménez Olvera M, 14  
Jiménez Torres S, 81  
Jiménez Tortosa R, 124  
Jorquera Cáceres I, 81  
Julián González R, 270
- León Jiménez F, 203  
Llombar Cussac A, 148  
Lloreda Herradón P, 126  
López Alarcón R, 154  
López Fernández R, 276  
López López A, 227  
López López CO, 14  
López Sánchez A, 233  
López-Valverde N, 175, 284  
Lorena Oyanadel M, 6, 330  
Lorite Godoy M, 126  
Lozano Cintado O, 128
- Magaña Aguilar C, 81  
Margarit C, 209  
Mario Acevedo C, 221

- Márquez Garrido GM, 126  
Martín García V, 375  
Martínez García MA, 233  
Mateo Cerdán CM, 124  
Mayoral V, 130  
Mendiola de la Osa A, 342  
Michel Tactuk ME, 270  
Migeláñez Medrán BC, 233  
Miró J, 21  
Miyagui Yinamine AMS, 126  
Molero Díez YB, 270  
Monerris Tabasco MM, 154  
Monsalve V, 72  
Montalbán Moreno B, 124  
Morales Águila MA, 14  
Mugabure Bujedo B, 362, 371  
Mula Leal J, 117  
Munilla Das A, 148  
Muñoz-Yáñez MJ, 61  
Muriel C, 175  
Muriel Fernández J, 175, 284  
Muriel Villoria C, 284
- Navarro Siguero A, 134  
Neira Reina F, 128  
Núñez Montenegro H, 81
- Ochoa Mazarro MD, 134  
Olguín-Huerta C, 89  
Oliva Arias J, 203  
Olmo Ortega P, 148  
Orlando Pacheco J, 221  
Ortega Romero A, 144, 319
- Palacios-Espinosa X, 52
- Palacios-Suárez L, 52  
Paramés Mosquera E, 134  
Pascual Pastor F, 95  
Peiró AM, 130  
Perdomo Perdomo MB, 375  
Pérez Hernández C, 65, 134  
Pérez Hinarejos M, 154  
Pérez Meléndez JE, 358  
Pérez-Cajaraville J, 342  
Plancarte Sánchez R, 317  
Plasencia Ezaine AE, 227  
Pomares Avalos AJ, 276  
Poquet Jornet J, 148  
Portilla Huerta D, 128  
Pujante Tortosa MJ, 95
- Ramallo Bravo A, 128  
Ramírez Huaranga MA, 227, 309  
Ramos Freitas JS, 293  
Ramos Pozón S, 315  
Ramos Rodríguez CC, 309  
Reche Santos E, 148  
Reding-Bernal A, 14  
Ribera Montés MC, 95  
Ricaurte Gracia LN, 199  
Roca Amatria G, 154  
Rodríguez Bellanco J, 120  
Rojas González A, 103  
Román Maestre B, 315  
Rotondo J, 184  
Rubio-Oyarzun D, 89  
Ruiz Rimón FA, 270
- Samper Bernal D, 154  
Sánchez Pérez C, 95  
Sánchez Santiago M, 126  
Sánchez-Jaramillo L, 206

Sánchez-Ledesma MJ, 175, 284

Sanchís Dux R, 270

Schwartzmann A, 166, 263

Seijas ME, 184

Serrano Afonso A, 134

Soriano J, 72

Surbano M, 166, 263

Suso-MartíL, 215

Tabach Apraiz A, 6, 330

Tabilo Ponce M, 81

Toro M, 184

Torre Mollinedo F, 120, 243

Uriarte Brizuela E, 126

Vallejo Estrella RO, 14

Varaldi G, 263

Vargas Silva JF, 199

Vela Izquierdo CE, 199, 304

Veraldi G, 166

Vicente Villena JP, 117

Vidal Fuentes J, 261

Vidal LM, 130

Zaldivar Pérez DF, 276



**ADVERTENCIA TRIANGULO NEGRO** ▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección Reacciones adversas, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas. **NOMBRE DEL MEDICAMENTO:** Enanplus 75 mg/25 mg granulado para solución oral en sobre. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Cada sobre contiene: 75 mg de hidrocloruro de tramadol y 25 mg de dexketoprofeno (como dexketoprofeno trometamol). **Excipientes (con efecto conocido):** 2,7 g de sacarosa por sobre. Otros excipientes: aroma de limón y acesulfame potásico (E-950). **FORMA FARMACÉUTICA:** Granulado para solución oral en sobre. Los gránulos son de color blanco o casi blanco. **DATOS CLÍNICOS: Indicaciones terapéuticas:** Tratamiento sintomático a corto plazo del dolor agudo de moderado a intenso en pacientes adultos cuyo dolor requiera una combinación de tramadol y dexketoprofeno. **Posología y forma de administración. Posología:** La dosis recomendada es de un sobre (correspondiendo a 75 mg de tramadol hidrocloruro y 25 mg de dexketoprofeno). Pueden tomarse dosis adicionales cuando se requieran, con un intervalo mínimo de dosificación de 8 horas. La dosis diaria total recomendada no debe sobrepasar los tres sobres al día (que corresponde a 225 mg de tramadol hidrocloruro y 75 mg de dexketoprofeno). Enanplus está destinado únicamente para uso a corto plazo y el tratamiento debe limitarse estrictamente al período sintomático y en cualquier caso a no más de 5 días. Se deberá considerar cambiar a un único analgésico según la intensidad del dolor y la respuesta del paciente. La aparición de reacciones adversas puede minimizarse si se utilizan el menor número de dosis durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Pacientes de edad avanzada:** En pacientes de edad avanzada la dosis inicial recomendada es de un sobre. Si es necesario, se pueden tomar dosis adicionales con un intervalo mínimo de dosificación de 8 horas y sin exceder la dosis máxima diaria de 2 sobres (correspondiendo a 150 mg de tramadol hidrocloruro y 50 mg de dexketoprofeno). La dosis puede incrementarse hasta un máximo de 3 sobres, tal y como se recomienda para la población general, sólo tras haber comprobado una buena tolerabilidad general. Se dispone de datos limitados en pacientes mayores de 75 años, por lo que Enanplus debe usarse con precaución en estos pacientes (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Insuficiencia hepática:** Los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada deben iniciar el tratamiento con un número reducido de dosis (dosis diaria total de 2 sobres de Enanplus) y deberán ser controlados cuidadosamente. No se debe utilizar Enanplus en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección Contraindicaciones). **Insuficiencia renal:** En pacientes con insuficiencia renal leve se debe reducir la dosis inicial total diaria a 2 sobres de Enanplus (aclaramiento de creatinina 60 – 89 ml/min) (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). No se debe utilizar Enanplus en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina <59 ml/min) (ver sección Contraindicaciones). **Población pediátrica:** No se ha establecido la seguridad y eficacia de Enanplus en niños y adolescentes. No se dispone de datos. Por ese motivo, no se debe utilizar Enanplus en niños y adolescentes. **Forma de administración:** Vía oral. Disolver el total del contenido de cada sobre en un vaso de agua; agitar/remover bien para ayudar a disolver. La solución preparada es incolora, opalescente. La solución obtenida debe tomarse inmediatamente tras su reconstitución. La administración concomitante con alimentos retrasa la velocidad de absorción del fármaco por lo que para un efecto más rápido Enanplus debe tomarse al menos 30 minutos antes de las comidas. **Contraindicaciones:** Se deben tener en cuenta las contraindicaciones descritas para dexketoprofeno y tramadol como principios activos independientes. No se debe administrar dexketoprofeno en los siguientes casos: - hipersensibilidad al dexketoprofeno, a cualquier otro AINE o a alguno de los excipientes incluidos en la sección Composición cualitativa y cuantitativa. - pacientes en los cuales sustancias con acción similar (p. ej., ácido acetilsalicílico, u otros AINE) precipitan ataques de asma, broncoespasmo, rinitis aguda, o causan pólipos nasales, urticaria o edema angioneurótico. - reacciones fotoalérgicas o fototóxicas conocidas durante el tratamiento con ketoprofeno o fibratos. - pacientes con úlcera péptica/hemorragia gastrointestinal activa o con cualquier antecedente de sangrado, ulceración o perforación gastrointestinal. - pacientes con antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación relacionados con tratamientos anteriores con AINE. - pacientes con dispepsia crónica. - pacientes con otras hemorragias activas u otros trastornos hemorrágicos. - pacientes con la enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa. - pacientes con insuficiencia cardíaca grave. - pacientes con disfunción renal moderada a grave (aclaramiento de creatinina <59 ml/min). - pacientes con disfunción hepática grave (puntuación de Child-Pugh C). - pacientes con diátesis hemorrágica y otros trastornos de la coagulación. - pacientes con deshidratación grave (causada por vómitos, diarrea o ingesta insuficiente de líquidos). No se debe administrar tramadol en los siguientes casos: - hipersensibilidad a tramadol o a alguno de los excipientes incluidos en la sección Composición cualitativa y cuantitativa. - en intoxicación aguda por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides o medicamentos psicótrópicos. - en pacientes en tratamiento con inhibidores de la MAO, o que los han tomado en los últimos 14 días (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). - en pacientes con epilepsia que no esté controlada adecuadamente por el tratamiento (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). - depresión respiratoria grave. Enanplus está contraindicado durante el embarazo y la lactancia (ver sección Embarazo y lactancia). **Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Se deben tener en cuenta las advertencias y precauciones descritas para dexketoprofeno y tramadol como principios activos independientes. **Dexketoprofeno:** Administrar con precaución en pacientes con historia de condiciones alérgicas. Debe evitarse la administración concomitante de dexketoprofeno con otros AINE incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Puede reducirse la aparición de efectos indeseables si se utiliza la dosis eficaz más baja durante el menor tiempo posible para el control de los síntomas (ver sección Posología y forma de administración y riesgos gastrointestinales y cardiovasculares más adelante). **Seguridad gastrointestinal:** Se han descrito hemorragias gastrointestinales, úlceras o perforaciones, que pueden ser mortales, con todos los AINE en cualquier momento del tratamiento, con o sin síntomas de previo aviso o antecedentes de acontecimientos gastrointestinales graves. Deberá suspenderse el tratamiento con dexketoprofeno cuando ocurra una hemorragia gastrointestinal o úlcera. El riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor a dosis de AINE elevadas, en pacientes con historia de úlcera, sobre todo con hemorragia o perforación (ver sección Contraindicaciones) y en pacientes de edad avanzada. Como en todos los AINE, cualquier historia de esofagitis, gastritis y/o úlcera péptica debe ser revisada para asegurar su total curación antes de iniciar el tratamiento con dexketoprofeno trometamol. En los pacientes con síntomas gastrointestinales o historia de enfermedad gastrointestinal, se debe vigilar la aparición de trastornos gastrointestinales, especialmente hemorragia gastrointestinal. Los AINE se administrarán con precaución en pacientes con historia de enfermedad gastrointestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn) ya que puede exacerbarse su enfermedad (ver sección Reacciones adversas). En estos pacientes y en los que requieren el uso concomitante de dosis bajas de ácido acetilsalicílico o de otros fármacos que puedan incrementar el riesgo gastrointestinal deberá considerarse la terapia combinada con agentes protectores (p.ej. Misoprostol o inhibidores de la bomba de protones), (ver siguiente y sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Los pacientes con historia de toxicidad gastrointestinal, en especial los pacientes de edad avanzada, deberán comunicar cualquier síntoma abdominal inusual (especialmente hemorragia gastrointestinal) sobretodo en las etapas iniciales del tratamiento. Se aconsejará precaución a los pacientes que reciben medicaciones concomitantes que puedan incrementar el riesgo de úlcera o hemorragia, tales como corticosteroides orales, anticoagulantes como warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o agentes antiagregantes como el ácido acetilsalicílico (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). **Seguridad renal:** Se debe tener precaución en pacientes con alteraciones de la función renal. En estos pacientes, la utilización de AINE puede provocar un deterioro de la función renal, retención de líquidos y edema. También se debe tener precaución en pacientes que reciban diuréticos o en aquellos que puedan desarrollar hipovolemia ya que existe un aumento del riesgo de nefrototoxicidad. Durante el tratamiento se debe asegurar una ingesta adecuada de líquidos para prevenir deshidratación y un posible aumento de la toxicidad renal asociada. Como todos los AINE puede elevar los niveles plasmáticos de nitrógeno ureico y de creatinina. Al igual que otros inhibidores de la síntesis de las prostaglandinas, puede asociarse a efectos indeseables del sistema renal que pueden dar lugar a nefritis intersticial, nefritis papilar renal, síndrome nefrótico e insuficiencia renal aguda. **Seguridad hepática:** Se debe tener precaución en pacientes con alteraciones de la función hepática. Como otros AINE, puede producir pequeñas elevaciones transitorias de alguno de los parámetros hepáticos, y también incrementos significativos de la aspartato aminotransferasa (AST), también conocida como transaminasa glutámico-oxalacética sérica (SGOT), y de la alanina aminotransferasa (ALT), también conocida como transaminasa glutámico-pirúvica sérica (SGTP). En caso de un incremento relevante de estos parámetros deberá suspenderse el tratamiento. **Seguridad cardiovascular y cerebrovascular:** Es necesario controlar y aconsejar apropiadamente a los pacientes con historia de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca congestiva de leve a moderada, ya que se ha notificado retención de líquidos y edema en asociación con el tratamiento con AINE. Debe extremarse la precaución en pacientes con historia de cardiopatía, en particular en pacientes con episodios previos de insuficiencia cardíaca ya que existe un mayor riesgo de desencadenar un fallo cardíaco. Datos procedentes de ensayos clínicos y de estudios epidemiológicos sugieren que el empleo de algunos AINE (especialmente en dosis altas y en tratamientos de larga duración) se puede asociar con un pequeño aumento del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos (p. ej., infarto de miocardio o ictus). No existen datos suficientes para poder excluir dicho riesgo en el caso de dexketoprofeno. Los pacientes que presenten hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica establecida, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas sólo deberían recibir tratamiento con dexketoprofeno tras considerarlo cuidadosamente. Debería realizarse una valoración similar antes de iniciar un tratamiento de larga duración en pacientes con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (p.ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores). Todos los AINE no selectivos pueden inhibir la agregación plaquetaria y prolongar el tiempo de sangrado por inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Por lo tanto, no se recomienda el uso de dexketoprofeno en pacientes que reciban otras terapias que puedan alterar la hemostasia, tales como warfarina u otros cumarínicos o heparinas (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). **Reacciones cutáneas:** Muy raramente, y asociadas al uso de AINE, se han comunicado reacciones cutáneas graves (algunas de ellas mortales) que incluyen dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (ver sección Reacciones adversas). Parece que los pacientes tienen un mayor riesgo de sufrir estos acontecimientos al inicio del tratamiento; la aparición del acontecimiento ocurrió en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Se debería interrumpir la administración de dexketoprofeno tras la primera aparición de una erupción cutánea, lesiones en las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad. **Pacientes de edad avanzada:** Los pacientes de edad avanzada sufren una mayor incidencia de reacciones adversas a los AINE, especialmente hemorragia y perforación gastrointestinal, que pueden ser mortales (ver sección Posología y forma de administración). Estos pacientes deberían iniciar el tratamiento con la dosis más baja posible. Los pacientes de edad avanzada están más predispuestos a sufrir alteraciones de la función renal, cardiovascular o hepática (ver sección Posología y forma de administración). **Otra información:** Se debe tener especial precaución en pacientes con: - trastornos congénitos del metabolismo de las porfirinas (p. ej. porfiria aguda intermitente) - deshidratación - después de cirugía mayor. Muy raramente se han observado reacciones de hipersensibilidad aguda graves (p. ej., shock anafiláctico). Debe interrumpirse el tratamiento ante los primeros síntomas de reacciones de hipersensibilidad graves tras la toma de dexketoprofeno. Dependiendo de los síntomas, cualquier procedimiento médico necesario debe ser iniciado por profesionales sanitarios especialistas. Los pacientes con asma, combinado con rinitis crónica, sinusitis crónica, y/o pólipos nasales tienen un mayor riesgo de sufrir alergia al ácido acetilsalicílico y/o a los AINE que el resto de la población. La administración de este medicamento puede provocar ataques de asma o broncoespasmo, particularmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico o a los AINE (ver sección Contraindicaciones). Excepcionalmente, la varicela puede ser el origen de complicaciones de infecciones cutáneas y de tejidos blandos graves. Hasta la fecha, no se ha podido descartar el papel de los AINE en el empeoramiento de estas infecciones. Por ese motivo, es recomendable evitar el uso de dexketoprofeno en caso de varicela. Se recomienda administrar con precaución dexketoprofeno en pacientes con trastornos hematopoyéticos, lupus eritematoso sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo. Como otros AINE, dexketoprofeno puede enmascarar los síntomas de enfermedades infecciosas. Este medicamento contiene 2,7 g de sacarosa por dosis, esto debe tenerse en cuenta en pacientes con diabetes mellitus. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (HFH), problemas de absorción a la glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento. **Población pediátrica:** La seguridad y eficacia de Enanplus en niños y adolescentes no ha sido establecida. Por ese motivo, no se debe utilizar Enanplus en niños y adolescentes. **Tramadol:** Tramadol debe administrarse con especial precaución en pacientes con dependencia, con traumatismo craneal, shock, con nivel reducido de consciencia de origen desconocido, trastornos del centro o de la función respiratoria o presión intracraneal elevada. En pacientes sensibles a opioides, el medicamento debe administrarse con precaución. Debe administrarse con precaución en pacientes con depresión respiratoria, o si se administran simultáneamente fármacos depresores del Sistema Nervioso Central (SNC) (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción), o si se excede considerablemente la dosis recomendada (ver apartado Sobredosis), ya que en estas situaciones no puede excluirse la posibilidad que se produzca depresión respiratoria. Se han notificado convulsiones en pacientes tratados con tramadol en los niveles de dosificación recomendados. Este riesgo puede aumentar si se excede el límite superior de la dosis diaria recomendada (400 mg). Adicionalmente, tramadol puede incrementar el riesgo de convulsiones en pacientes que estén recibiendo otra medicación que reduzca el umbral convulsivo (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). En pacientes epilépticos o pacientes susceptibles de sufrir convulsiones solo se debe usar tramadol en circunstancias excepcionales. Puede desarrollarse tolerancia y dependencia psíquica y física, en especial después del uso a largo plazo. En pacientes con tendencia al abuso o a la dependencia de medicamentos, el tratamiento con tramadol sólo se debería llevar a cabo durante períodos cortos y bajo estricto control médico. Cuando un paciente ya no necesita tratamiento con tramadol, puede ser aconsejable reducir de forma gradual la dosis para prevenir los síntomas de abstinencia. **Riesgo por el uso concomitante de medicamentos sedantes como benzodiazepinas o medicamentos relacionados:** El uso concomitante de Enanplus y medicamentos sedantes como benzodiazepinas o medicamentos relacionados puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante con estos medicamentos sedantes se debe reservar a pacientes para los que no son posibles opciones alternativas de tratamiento. Si se decide la prescripción concomitante de Enanplus con medicamentos sedantes, se debe usar la dosis efectiva más baja y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible. Se debe controlar cuidadosamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. En este sentido, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y a sus cuidadores para que tengan en cuenta estos síntomas (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). **Metabolismo del CYP2D6:** El tramadol es metabolizado por la enzima hepática CYP2D6. Si un paciente presenta una deficiencia o carencia total de esta enzima, es posible que no se obtenga un efecto analgésico adecuado. Los cálculos indican que hasta el 7 % de la población de raza blanca puede presentar esta deficiencia. Sin embargo, si el paciente es un metabolizador ultrarrápido, existe el riesgo de desarrollar toxicidad por opioides, incluso a las dosis prescritas de forma habitual. Los síntomas generales de la toxicidad por opioides son confusión, somnolencia, respiración superficial, pupilas contraídas, náuseas, vómitos, estreñimiento y falta de apetito. En los casos graves, esto puede incluir síntomas de depresión circulatoria y respiratoria, que puede ser potencialmente mortal y muy rara vez mortal. Las estimaciones de prevalencia de metabolizadores ultrarrápidos en diferentes poblaciones se resumen a continuación. **Uso postoperatorio en niños:** En la bibliografía publicada hay informes de que tramadol administrado en el postoperatorio a niños después de una amigdalectomía y/o adenoidectomía por apnea obstructiva del sueño provoca acontecimientos adversos raros, pero potencialmente mortales. Se deben extremar las precauciones cuando se administre tramadol a niños para el alivio del dolor postoperatorio y debe acompañarse de una estrecha vigilancia de los síntomas de toxicidad por opioides, incluida depresión respiratoria. **Niños con deterioro de la función respiratoria:** No se recomienda el uso de tramadol en niños que puedan tener un deterioro de la función respiratoria, incluidos trastornos neuromusculares, enfermedades cardíacas o respiratorias graves, infecciones pulmonares o de las vías respiratorias altas, traumatismo múltiple o que estén sometidos a procedimientos quirúrgicos extensos. Estos factores pueden empeorar los síntomas de toxicidad por opioides. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** No se han realizado estudios clínicos para evaluar el impacto potencial de las interacciones medicamento-medicamento en el perfil de seguridad de Enanplus. Sin embargo, deben tenerse en cuenta las

Población	Prevalencia %
Africana/etíope	29 %
Afroamericana	3,4 % a 6,5 %
Asiática	1,2 % a 2 %
Caucásica	3,6 % a 6,5 %
Griega	6,0 %
Húngara	1,9 %
Europea del norte	1 % a 2 %



interacciones notificados para dextetoprofeno y tramadol como principios activos independientes.

**Dextetoprofeno** Las siguientes interacciones son aplicables a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en general: **Asociaciones no recomendadas:** - Otros AINE (incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2), incluyendo elevadas dosis de salicilatos ( $\geq 3$  g/día): la administración conjunta de varios AINE puede potenciar el riesgo de úlceras y hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico. - Anticoagulantes: los AINE pueden aumentar los efectos de los anticoagulantes, como la warfarina, debido a la elevada unión del dextetoprofeno a proteínas plasmáticas y a la inhibición de la función plaquetaria y al daño de la mucosa gastroduodenal. Si no pudiera evitarse esta combinación, será necesario un estricto control clínico y la monitorización de los parámetros analíticos. - Heparinas: existe un aumento del riesgo de hemorragia (debido a la inhibición de la función plaquetaria y al daño de la mucosa gastroduodenal). Si no pudiera evitarse esta combinación, será necesario un estricto control clínico y la monitorización de los parámetros analíticos. - Corticosteroides: existe un aumento del riesgo de ulceración gastrointestinal o hemorragia. - Litio (descrito con varios AINE): los AINE aumentan los niveles del litio en sangre, los cuales pueden alcanzar valores tóxicos (disminución de la excreción renal del litio). Por tanto este parámetro requiere la monitorización durante el inicio, el ajuste y la finalización del tratamiento con dextetoprofeno. - Metotrexato, administrado a dosis elevadas, de 15 mg/semana o más: los antiinflamatorios en general aumentan la toxicidad hematológica del metotrexato, debido a una disminución de su aclaramiento renal. - Hidantoínas (incluyendo fenitoína) y sulfonamidas: los efectos tóxicos de estas sustancias pueden verse incrementados. **Asociaciones que requieren precaución:** - Diuréticos, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), antibióticos aminoglucósidos y antagonistas de los receptores de la angiotensina II: dextetoprofeno puede reducir el efecto de los diuréticos y de los antihipertensivos. En algunos pacientes con compromiso de la función renal (p. ej., pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con compromiso de la función renal), la combinación de agentes que inhiben la ciclooxigenasa e IECAs o antagonistas de los receptores de angiotensina II o antibióticos aminoglucósidos puede agravar el deterioro, normalmente reversible, de la función renal. Si se combina dextetoprofeno y un diurético, deberá asegurarse que el paciente esté hidratado de forma adecuada y deberá monitorizarse la función renal al iniciarse el tratamiento de forma periódica. La administración concomitante de dextetoprofeno con diuréticos ahorradores de potasio puede generar hiperpotasemia. Se requiere monitorización de la concentración de potasio en sangre (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). - Metotrexato, administrado a dosis bajas, menos de 15 mg/semana: los antiinflamatorios en general aumentan la toxicidad hematológica del metotrexato, debido a una disminución de su aclaramiento renal. Durante las primeras semanas de la terapia conjunta el recuento hematológico debe ser monitorizado semanalmente. Se incrementará la vigilancia incluso en presencia de función renal levemente alterada, así como en población de edad avanzada. - Pentoxifilina: aumento del riesgo de hemorragia. Se incrementará la vigilancia clínica y se revisará el tiempo de sangrado con mayor frecuencia. - Zidovudina: aumento del riesgo de toxicidad hematológica debido a la acción sobre los reticulocitos, dando lugar a anemia severa a la semana del inicio del tratamiento con el AINE. Se debe comprobar el recuento sanguíneo completo y el recuento de reticulocitos una o dos semanas después del inicio del tratamiento con el AINE. - Sulfonilureas: los AINE pueden aumentar el efecto hipoglucémico de las sulfonilureas por desplazamiento de los puntos de fijación a proteínas plasmáticas. **Asociaciones a tener en cuenta:** - Beta-bloqueantes: el tratamiento con un AINE puede disminuir su efecto antihipertensivo debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. - Ciclosporina y tacrolimus: la nefrotoxicidad puede verse aumentada por los AINE debido a los efectos mediados por las prostaglandinas renales. Debe controlarse la función renal durante la terapia conjunta. - Antiagregantes plaquetarios e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SRS): aumentan el riesgo de hemorragia gastrointestinal (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). - Probenecid: puede aumentar las concentraciones plasmáticas de dextetoprofeno; esta interacción podría deberse a un mecanismo inhibitorio a nivel de la secreción tubular renal y de la glucuronconjugación y requiere un ajuste de dosis del dextetoprofeno. - Glucósidos cardíacos: los AINE pueden aumentar los niveles plasmáticos de los glucósidos cardíacos. - Mifepristona: debido al riesgo teórico de que los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas alteren la eficacia de la mifepristona, los AINE no deberían utilizarse en los 8 - 12 días posteriores a la administración de la mifepristona. Evidencias científicas limitadas sugieren que la administración concomitante de AINE en el día de administración de prostaglandinas no tiene un efecto perjudicial sobre los efectos de mifepristona o las de las prostaglandinas en la maduración cervical o en la contractilidad uterina y que no reduce la eficacia de la interrupción médica del embarazo. - Quinolonas antibacterianas: datos en animales indican que altas dosis de quinolonas en combinación con AINE pueden aumentar el riesgo de convulsiones. - Tenofovir: el uso concomitante con AINE puede aumentar el nitrógeno ureico en plasma y la creatinina. Deberá monitorizarse la función renal para controlar la influencia sinérgica potencial en la función renal. - Deferasirox: el uso concomitante con AINE puede aumentar el riesgo de toxicidad gastrointestinal. Se requiere un estricto control clínico cuando se combina deferasirox con estas sustancias. - Pemetrexed: la combinación con AINE puede disminuir la eliminación de pemetrexed, por ese motivo se debe tener precaución al administrar altas dosis de AINEs. En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina de 45 a 79 ml/min), se debe evitar la administración conjunta de pemetrexed con AINE durante 2 días antes y 2 después de la administración de pemetrexed. **Tramadol:** **Asociaciones no recomendadas:** - Tramadol no debe combinarse con inhibidores de la Monoamino Oxidasa (MAO) (ver sección Contraindicaciones). Se han observado interacciones que ponen en peligro la vida del paciente y que afectan al sistema nervioso central, a la función respiratoria y cardiovascular cuando se administran inhibidores de la MAO en los 14 días previos a la utilización del opioide petidina. - Se debe tener precaución durante el tratamiento concomitante con tramadol y derivados cumarínicos (p. ej., warfarina) ya que se han notificado casos de aumento del INR (International Normalized Ratio) con hemorragias mayores y equimosis en algunos pacientes. - La combinación de agonistas/antagonistas mixtos de receptores opioides (p. ej., bupronorfina, nalbupina, pentazocina) con tramadol, no es aconsejable ya que, teóricamente, el efecto analgésico de un agonista puro puede ser reducido en estas circunstancias. **Asociaciones que requieren precaución:** - Tramadol puede provocar convulsiones e incrementar el potencial de originar convulsiones de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SRS), inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN), de antidepressivos tricíclicos, antipsicóticos y de otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo (p. ej., como bupropion, mirtazapina, tetrahidrocanabino). - El uso terapéutico concomitante de tramadol con otros medicamentos serotoninérgicos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SRS), inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN), inhibidores de la MAO (ver sección Contraindicaciones), antidepressivos tricíclicos, y mirtazapina, puede causar toxicidad de serotonina. Es probable que ocurra síndrome serotoninérgico cuando se observa uno de los siguientes síntomas: clonus espontáneo, clonus ocular o inducible con agitación o diaforesis, temblor e hiperreflexia, hipertonia y temperatura corporal  $> 38$  °C y clonus ocular inducible. La retirada de los medicamentos serotoninérgicos produce normalmente una rápida mejora. El tratamiento depende de la naturaleza y gravedad de los síntomas. - El uso concomitante de opioides con medicamentos sedantes como benzodiazepinas o fármacos relacionados aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresor aditivo del SNC. Se debe limitar la dosis y la duración del uso concomitante (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Asociaciones a tener en cuenta:** - La administración concomitante de tramadol con otros medicamentos depresores del sistema nervioso central o con alcohol puede potenciar los efectos sobre el sistema nervioso central (ver sección Reacciones adversas). - Los resultados de los estudios farmacocinéticos han mostrado que no se esperan interacciones clínicas relevantes con la administración concomitante o previa de cimetidina (inhibidor enzimático). - La administración previa o simultánea de carbamazepina (inductor enzimático) puede reducir el efecto analgésico y reducir la duración de la acción. - En un limitado número de estudios la administración pre o posoperatoria del antiemético antagonista 5-HT<sub>3</sub> ondasetrón, ha incrementado el requerimiento de tramadol en pacientes con dolor posoperatorio. - Otros medicamentos conocidos que inhiben el CYP3A4, como ketoconazol y eritromicina, podrían inhibir el metabolismo de tramadol (N-desmetilación) y probablemente también el metabolismo del metabolito activo O-desmetilado. No se ha estudiado la importancia clínica de este tipo de interacción. **Fertilidad, embarazo y lactancia:** **Embarazo:** No se han dado casos de embarazo durante el desarrollo clínico de Enanplus. En los estudios clínicos incluidos

CLASIFICACIÓN MedDRA POR ORGANOS Y SISTEMAS	Reacción adversa	Frecuencia			
		ENANPLUS	Dextetoprofeno	Tramadol	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitosis	Poco frecuente			
	Neutropenia		Muy rara		
	Trombocitopenia		Muy rara		
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad (p.ej., disnea, broncoespasmo, sibilancias, angioedema)		Muy rara	Rara	
	Reacciones anafilácticas, incluyendo shock anafiláctico		Muy rara	Rara	
	Edema laríngeo	Poco frecuente	Rara		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Trastorno del apetito			Rara	
	Disminución del apetito		Rara		
	Hipoglucemia			Desconocida	
	Hipotasemia	Poco frecuente			
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad		Poco frecuente	Rara	
	Trastornos cognitivos			Rara	
	Estado de confusión			Rara	
	Dependencia			Rara	
	Alucinaciones			Rara	
	Insomnio		Poco frecuente		
	Alteración del ánimo			Rara	
	Pesadillas			Rara	
	Alteraciones psicóticas	Poco frecuente			
	Alteración del sueño			Rara	
	Trastornos del sistema nervioso	Coordinación anormal			Rara
		Mareos	Frecuente	Poco frecuente	Muy frecuente
Epilepsia				Rara	
Dolor de cabeza		Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuente	
Contracciones musculares involuntarias				Rara	
Parestesias			Rara	Rara	
Trastornos sensoriales				Rara	
Somnolencia		Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuente	
Alteración del habla				Desconocida	
Sincope			Rara	Rara	
Temblor				Rara	
Trastornos oculares		Visión borrosa		Muy rara	Rara
	Midriasis			Desconocida	
	Miosis			Rara	
	Edema periorbital	Poco frecuente			
Trastornos del oído y del laberinto	Tinnitus		Muy rara		
	Vértigo	Poco frecuente	Poco frecuente		
Trastornos cardíacos	Bradicardia			Rara	
	Palpitaciones		Poco frecuente	Poco frecuente	
	Taquicardia	Poco frecuente	Muy rara	Poco frecuente	
Trastornos vasculares	Colapso circulatorio			Poco frecuente	
	Sofocos			Poco frecuente	
	Crisis hipertensiva	Poco frecuente			
	Hipotensión	Poco frecuente	Muy rara		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Hipotensión ortostática			Poco frecuente	
	Bradipnea		Rara		
	Broncoespasmo		Muy rara		
	Disnea		Muy rara	Rara	
	Depresión respiratoria			Poco frecuente	
Trastornos gastrointestinales	Malestar abdominal			Poco frecuente	
	Distensión abdominal	Poco frecuente		Poco frecuente	
	Dolor abdominal		Frecuente		
	Estreñimiento	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuente	
	Diarrea		Frecuente	Poco frecuente	
	Sequedad de boca		Poco frecuente	Frecuente	
	Dispepsia	Poco frecuente	Frecuente		
	Flatulencias		Poco frecuente		
	Gastritis		Poco frecuente		
	Irritación del tracto gastrointestinal		Poco frecuente		
	Náuseas	Frecuente	Frecuente	Muy frecuente	
	Pancreatitis		Muy rara		
	Úlcera péptica con hemorragia		Rara		
	Úlcera péptica con perforación		Rara		
	Úlcera péptica		Rara		
Arcadas			Poco frecuente		
Vómitos	Frecuente	Frecuente	Frecuente		