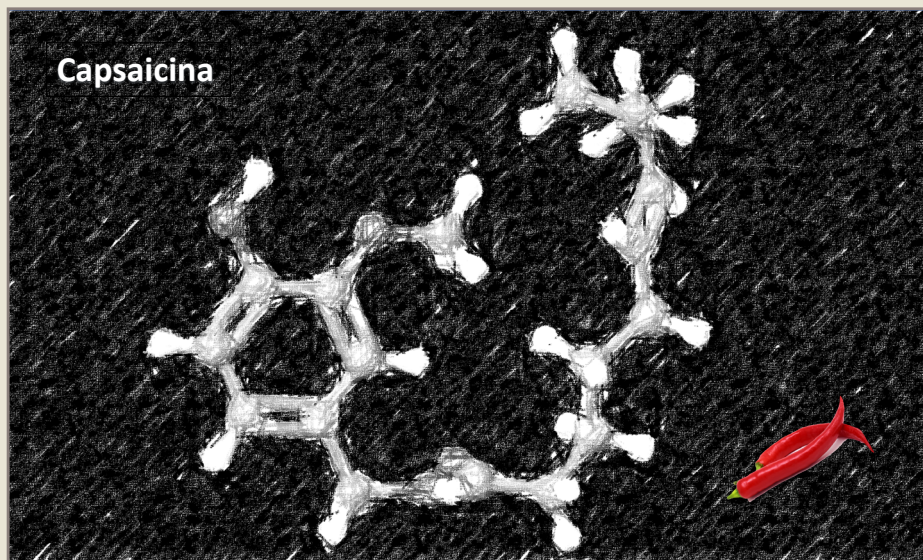




RESED Revista de la Sociedad Española del Dolor



EDITORIAL

Dolor, emociones y locus coeruleus

AVANCES EN DOLOR

Encefalitis miálgica o síndrome de fatiga crónica: implicaciones para su abordaje desde las unidades del dolor en la era post-COVID

Capsaicina: un tratamiento a pedir de boca

ORIGINALES

Estudio descriptivo sobre el perfil de los pacientes derivados a la Unidad de Tratamiento del Dolor Crónico del Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín (UTDC-HUGCDN) como base para la reorganización de esta

Eficacia y complicaciones de las técnicas analgésicas para el tratamiento del dolor agudo postoperatorio moderado a intenso

Tríada találgica. Una nueva entidad clínica a partir de una serie de casos

REVISIÓN

Un nuevo paradigma para el tratamiento de la osteoartritis de rodilla: el papel del ácido hialurónico, el plasma rico en plaquetas (PRP) y el ozono en la modulación de la inflamación: una revisión

ARTÍCULO ESPECIAL

Nuevos opioides con diferente mecanismo de acción intracelular; ¿una nueva ventana terapéutica se abre ante nosotros?

NOTA CLÍNICA

Aparición tardía de síndrome de piernas inquietas como síntoma de abstinencia a la metadona en pacientes oncológicos: reporte de dos casos

IN MEMORIAM

Prof. Juan Antonio Micó Segura



RESED

Revista de la Sociedad Española del Dolor

JUNTA DIRECTIVA DE LA SED

Presidente:

Dr. V. Mayoral Rojals

Presidente Pasado:

Dr. J. A. Micó Segura

Vicepresidenta:

Dra. C. Pérez Hernández

Secretaria

Dra. M. A. Canós Verdecho

Tesorero:

Dr. E. Ortega Ladrón de Cegama

Vocales:

Dr. J. Boceta Osuna

Dr. J. L. Cid Calzada

Dr. G. Fabregat Cid

Dr. M. Herrero Trujillano

Dra. M. Madariaga Muñoz

Dra. M. L. Padilla del Rey

Dra. M. Revuelta Rizo

Dr. P. López Pais

Director Revista de la SED:

Dr. Javier Vidal Fuentes

REVISTA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DEL DOLOR

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

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

Secretaría de la SED: secretaria@sedolor.es

Correspondencia científica: DR. JAVIER VIDAL FUENTES

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

© 2021 REVISTA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DEL DOLOR.

© 2021 INSPIRA NETWORK.

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

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

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

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

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



RESED

Revista de la Sociedad Española del Dolor

Editor Jefe / Editor in Chief:
Javier Vidal Fuentes
Unidad de Dolor Reumático. Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Guadalajara

Redactora Jefe / Editora Adjunta / Managing Editor:
Concepción Pérez Hernández
Unidad del Dolor, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid. Universidad Alfonso X el Sabio (UAX), Madrid

Editores Asociados / Associate Editors:

Ciencias básicas:

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

Clínica:

Luz Cánovas Martínez
Unidad del Dolor, Complejo Hospitalario Universitario de Orense, Orense

Psicología:

Antoni Castel Riu
Unidad del Dolor, Hospital Universitario Joan XXIII, Tarragona

Intervencionismo:

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

Imagen:

Alejandro Ortega Romero
Unidad del Dolor, Servicio de Anestesiología, Hospital ASEPEYO Coslada, Madrid

Epidemiología:

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

Farmacología:

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

Comité Editorial:

Acupuntura

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

Básica

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

Cáncer

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

Cefaleas

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

Dolor Crónico

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

F. Rodríguez (Servicio de Anestesia. Hospital de Jerez, Cádiz)
J. L. Rodríguez (Unidad del Dolor. Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Tenerife)
I. Velázquez (Unidad del Dolor. Hospital de Guadix, Granada)

Dolor vascular

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

Educación

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

Epidemiología

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

Farmacología

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

Fisioterapia

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

Historia

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

Intervencionismo

J. de Andrés (Unidad de Dolor y Anestesia. Hospital Universitario La Paz, Madrid)
J. C. Flores (Servicio de Medicina del Dolor. CAIDBA. Centro de Atención Integral del Dolor B.A. Buenos Aires, Argentina)
M. L. Franco (Unidad del Dolor. Clínica Praxis. Bilbao, Vizcaya)
J. Insausti (Unidad del Dolor. Hospital Universitario HM Puerta del Sur, Madrid)
V. Mayoral (Servicio de Anestesiología. Unidad del Dolor Crónico. Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona)
M. L. Padilla (Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Hospital Universitario José María Morales Meseguer, Murcia)
R. Plancarte (Clínica del Dolor y Cuidados Paliativos, México)
M. J. Rodríguez (Unidad del Dolor. HU Carlos Haya, Málaga)
J. M. Trinidad (Unidad del Dolor. Servicio de Anestesia Reanimación. Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz)
M. Vallejo (Departamento de la Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico. Universidad Nacional de Educación a Distancia, Madrid)

Neurocirugía

J. A. López (Servicio de Neurocirugía y Clínica del Dolor. Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz)
F. Robaina (Unidad del Dolor Crónico y Neurocirugía Funcional. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria)
R. Ruiz (Institut de Columna Vertebral. Clínica del Dolor de Barcelona)

Orofacial

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

Paliativos

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

S. González (Departamento de Fisiología Humana. Universidad de Málaga)
A. Pascual (Unidad de Cuidados Paliativos. Hospital Sant Pau, Barcelona)

Postoperatorio

R. de la Torre (Servicio de Anestesiología. Hospital Regional de Málaga)
A. Martínez (Servicio de Anestesiología Reanimación. Hospital Virgen de las Nieves, Granada)
A. Montes (Servicio de Anestesiología. Hospital del Mar, Barcelona)

Primaria

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

Psicología

M. I. Comeche (Facultad de Psicología. Universidad Nacional de Educación a Distancia, Madrid)
J. Deus (Departamento de Psicología Clínica y de la Salud. Facultad de Psicología. Universidad Autónoma de Barcelona)
J. Elorza (Departamento de Psiquiatría. Universidad de Cádiz)
J. Miró (Departamento de Psicología. Universidad Rovira i Virgili, Barcelona)
V. Monsalve (Unidad del Dolor. Consorcio Hospital General Universitario, Valencia)
P. Montoya (Departamento de Psicología. Universidad de las Islas Baleares. Palma de Mallorca)
B. Ojeda (Departamento de Psicología. Observatorio del Dolor, Barcelona)

Regional

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

Rehabilitación

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



RESED

Revista de la Sociedad Española del Dolor

VOLUMEN 28, N.º 5 SEPTIEMBRE-OCTUBRE 2021

SUMARIO

EDITORIAL	247	Dolor, emociones y locus coeruleus <i>J. Vidal Fuentes</i>
------------------	-----	---

AVANCES EN DOLOR	250	Encefalitis miálgica o síndrome de fatiga crónica: implicaciones para su abordaje desde las unidades del dolor en la era post-COVID <i>C. Pérez Hernández</i>
	252	Capsaicina: un tratamiento a pedir de boca <i>C. Goicoechea García</i>

ORIGINALES	254	Estudio descriptivo sobre el perfil de los pacientes derivados a la unidad de Tratamiento del Dolor Crónico del Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín (UTDC-HUGCDN) como base para la reorganización de esta <i>M. A. Caramés Álvarez, M. Navarro Rivero, C. Pérez-Lehmann, J. Hernández Rodríguez, J. Lázaro Orchilla y B. Clavo Varas</i>
	264	Eficacia y complicaciones de las técnicas analgésicas para el tratamiento del dolor agudo postoperatorio moderado a intenso <i>A. M. Buriticá Aguirre, F. J. Vilá Justribo y A. Montero Matamala</i>
	276	Triada találgica. Una nueva entidad clínica a partir de una serie de casos <i>A. M. Rayo Pérez, R. Rayo Rosado, F. J. Rodríguez Castillo y A. J. Campos Torres</i>

REVISIÓN	282	Un nuevo paradigma para el tratamiento de la osteoartritis de rodilla: el papel del ácido hialurónico, el plasma rico en plaquetas (PRP) y el ozono en la modulación de la inflamación: una revisión <i>M. E. Fernández Cuadros, O. S. Pérez Moro, M. J. Albaladejo Florín, S. Álava Rabasa, M. J. López Muñoz y J. Rodríguez de Cía</i>
-----------------	-----	---

ARTÍCULO ESPECIAL	292	Nuevos opioides con diferente mecanismo de acción intracelular; ¿una nueva ventana terapéutica se abre ante nosotros? <i>B. Mugabure Bujedo y S. González Santos</i>
--------------------------	-----	---

NOTA CLÍNICA	298	Aparición tardía de síndrome de piernas inquietas como síntoma de abstinencia a la metadona en pacientes oncológicos: reporte de dos casos <i>M. A. Herrera Mondragón, N. M. Mendoza Serna y A. Fernández Delgado</i>
---------------------	-----	--

CARTA AL DIRECTOR	301	Comentario al artículo "Radiofrecuencia pulsada del nervio pudendo: una técnica eficaz en la que debemos avanzar en el abordaje" <i>D. A. Méndez Vega y L. Arce Gálvez</i>
--------------------------	-----	---

IN MEMORIAM	304	
--------------------	-----	--

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

VOLUME 28, N.º 5 SEPTEMBER-OCTOBER 2021

CONTENTS

EDITORIAL	247	Pain, emotions and locus coeruleus <i>J. Vidal Fuentes</i>
------------------	-----	---

ADVANCES IN PAIN	250	Myalgic encephalitis or chronic fatigue syndrome, implications in its approach in pain units in the post-covid era <i>C. Pérez Hernández</i>
	252	Capsaicin: a treatment to pick the mouth <i>C. Goicoechea García</i>

ORIGINALS	254	Descriptive study on the profile of patients sent to the Chronic Pain Treatment Unit of the University Hospital of Gran Canaria Dr. Negrín (UTDC-HUGCDN) as a basis for the reorganization of this <i>M. A. Caramés Álvarez, M. Navarro Rivero, C. Pérez-Lehmann, J. Hernández Rodríguez, J. Lázaro Orchilla and B. Clavo Varas</i>
	264	Efficacy and complications of analgesic techniques for the treatment of moderate to severe postoperative acute pain <i>A. M. Buriticá Aguirre, F. J. Vilá Justribo and A. Montero Matamala</i>
	276	Thalalgic triad. A new clinical entity from a case series <i>A. M. Rayo Pérez, R. Rayo Rosado, F. J. Rodríguez Castillo and A. J. Campos Torres</i>

REVIEW	282	A new paradigm for the treatment of knee osteoarthritis: the role of hyaluronic acid, platelet-rich plasma (PRP) and ozone in the modulation of inflammation: a review <i>M. E. Fernández Cuadros, O. S. Pérez Moro, M. J. Albaladejo Florín, S. Álava Rabasa, M. J. López Muñoz and J. Rodríguez de Cía</i>
---------------	-----	---

SPECIAL ARTICLE	292	New opioids with different intracellular mechanism of action; is a new therapeutic window opening up? <i>B. Mugabure Bujedo and S. González Santos</i>
------------------------	-----	---

CLINICAL NOTE	298	Late onset of restless legs syndrome as a methadone withdrawal symptom in cancer patients: report of two cases <i>M. A. Herrera Mondragón, N. M. Mendoza Serna and A. Fernández Delgado</i>
----------------------	-----	--

LETTER TO THE DIRECTOR	301	Commentary to the article "Pulsed radiofrequency of the pudendal nerve: an effective technique in which we must advance in the approach" <i>D. A. Méndez Vega and L. Arce Gálvez</i>
-------------------------------	-----	---

IN MEMORIAM	304	
--------------------	-----	--



Dolor, emociones y locus coeruleus *Pain, emotions and locus coeruleus*

Este es un editorial especial que pretende recoger algunas de las aportaciones científicas y de investigación del Profesor Juan Antonio Micó Segura, que nos ha dejado como parte de su legado científico, en colaboración con otros investigadores y colegas en el campo de las neurociencias y el dolor.

En la definición del dolor y su nueva actualización por la IASP, se insiste en la participación de los tres componentes esenciales: el sensorial, el cognitivo y, especialmente, el afectivo (1). Las bases neuroanatómicas y fisiopatológicas son muy complejas, sobre todo en lo que respecta a los procesos afectivos y el dolor (2). El carácter abstracto de los pensamientos y emociones no dejar de tener bases neuroquímicas y anatómicas y cambios patológicos y estructurales en situaciones de enfermedad o agresión, como por ejemplo el estrés o la depresión (3-5).

Muchas de las investigaciones del Prof. Micó han tenido como foco el *locus coeruleus* (LC). Dicho *locus* es una región anatómica en el tallo cerebral involucrada en la respuesta al pánico, al estrés, la depresión, la ansiedad, la vigilia/sueño y el dolor, y también en los fenómenos de abstinencia, y está implicado en procesos de demencia y la enfermedad de Parkinson (6,7). El LC funciona principalmente a través de la transmisión de noradrenalina, vía de un receptor acoplado a proteína G. Los medicamentos como los inhibidores de la recaptación de noradrenalina (NRI), los inhibidores de la recaptación de noradrenalina y dopamina (NDRI), los inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina (ISRS) y los agonistas alfa-2 actúan sobre las neuronas del LC (8).

Es conocida la trayectoria del Prof. Micó en farmacología clínica, en el estudio de los fármacos analgésicos y antidepresivos, denominando a estos últimos coanalgésicos y no coadyuvantes. Gran estudioso del tramadol, publicó que el tramadol provoca un efecto inhibitorio sobre las neuronas del LC *in vivo* a través de los adrenorreceptores alfa-2. Además, este efecto está modulado por el sistema 5-HT, y particularmente por los receptores 5-HT-1A (9). Estudios realizados con tapentadol ponían de manifiesto que inhibía claramente la actividad electrofisiológica espontánea de las neuronas LC de una manera dosis dependiente (10). También evidenció que el efecto de la venlafaxina sobre las neuronas LC está modulado por los receptores alfa (2)-adrenérgicos y 5-HT-1A, y no por los receptores opioides. Estos datos podrían contribuir a una mayor comprensión del mecanismo de acción antidepresivo y analgésico de la venlafaxina (11). Sin embargo, en modelos de dolor neuropático, no parece que el LC vea alterada su actividad espontánea, ni haya cambios en la expresión y función de los receptores alfa-2 adrenérgicos (12). No obstante, el LC noradrenérgico es un elemento esencial de los sistemas moduladores del dolor ascendente y descendente regulados por los antidepresivos, y sí presenta una hiperexcitabilidad ante estímulos nocivos, que es inhibida por antidepresivos como la duloxetina y la desimipramina (13). De manera relevante, en los modelos de dolor neuropático en ratas, la prolongación en el tiempo del proceso da lugar a conductas de depresión y ansiedad. El inicio de estos cambios de comportamiento coincide con la irrupción de la disfunción noradrenérgica, evidente por un aumento en la actividad de LC, en la expresión de tirosina hidroxilasa y la del transportador de noradrenalina; y una mayor expresión y sensibilidad de los receptores adrenérgicos α_2 en el LC (14).

Las experiencias estresantes parecen influir negativamente en la percepción del dolor a través de mecanismos aún no bien conocidos. El núcleo del LC noradrenérgico coordina muchos componentes de la respuesta al estrés, así como la transmisión nociceptiva. En modelos de animales, se identifica que situaciones inducidas de estrés y de dolor neuropático aumentan la actividad del LC, revelando mecanismos a través de los cuales los factores estresantes pueden exacerbar la percepción del dolor sin afectar la dimensión sensorial (15). Adicionalmente, en modelos de dolor inflamatorio articular, la ansiedad inducida por el dolor está mediada por la neurotransmisión del factor liberador de corticotropina en LC a través de la cascada de señalización de quinasas 1/2 (ERK1/2) reguladas por señales

extracelulares y plantea vías de modulación del dolor [16,17]. La depresión y la ansiedad, incluidas las esferas emocional-afectivas de la experiencia del dolor, están mediadas por el LC. El bloqueo o la activación química del LC y de la amígdala relacionada inhiben o aumentan la ansiedad en modelos animales [18].

La depresión puede influir en el dolor y viceversa, sin embargo, los mecanismos biológicos subyacentes a cómo uno influye en la fisiopatología del otro siguen sin estar claros. La desregulación del *locus coeruleus*-transmisión noradrenérgica está implicada en ambas condiciones [19]. El LC es un núcleo que ha sido estudiado en varias condiciones de dolor, principalmente debido a su ubicación estratégica. De hecho, aparte de una conocida vía LC-espinal descendente, que es importante para el control del dolor, una vía ascendente que pasa a través de este núcleo puede ser responsable de las entradas noradrenérgicas a los centros superiores del procesamiento del dolor, como el sistema límbico y las cortezas frontales. Por lo tanto, el sistema noradrenérgico parece modular diferentes componentes de la experiencia del dolor y, en consecuencia, su manipulación tiene distintos resultados conductuales [20].

Todas estas aportaciones, sin duda, han contribuido a un mejor conocimiento de los mecanismos implicados en la dimensión afectiva del dolor, incluso a justificar el llamado dolor nociplástico, al que el Prof. Micó ha contribuido en su concepción [21]. Tal vez exista el síndrome del *locus coeruleus* como entidad propia.

J. Vidal Fuentes

Unidad del Dolor Reumático. Hospital Universitario de Guadalajara. Profesor clínico Universidad de Alcalá de Henares. Madrid, España

Correspondencia: Javier Vidal Fuentes
javier.vidal@sedolor.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020;161(9):1976-82. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001939.
2. Lumley MA, Cohen JL, Borszcz GS, Cano A, Radcliffe AM, Porter LS, et al. Pain and emotion: a biopsychosocial review of recent research. *J Clin Psychol*. 2011;67(9):942-68. DOI: 10.1002/jclp.20816.
3. McRae K, Gross JJ. Emotion regulation. *Emotion*. 2020;20(1):1-9. DOI: 10.1037/emo0000703.
4. Wiech K, Tracey I. The influence of negative emotions on pain: behavioral effects and neural mechanisms. *Neuroimage*. 2009;47(3):987-94. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2009.05.059.
5. Gárate I, García-Bueno B, Madrigal JL, Caso JR, Alou L, Gomez-Lus ML, et al. Stress-induced neuroinflammation: role of the Toll-like receptor-4 pathway. *Biol Psychiatry*. 2013 ;73(1):32-43. DOI: 10.1016/j.biopsych.2012.07.005.
6. Khroud NK, Reddy V, Saadabadi A. Neuroanatomy, Locus Coeruleus. 2020. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
7. Schwarz LA, Luo L. Organization of the locus coeruleus-norepinephrine system. *Curr Biol*. 2015;25(21):R1051-R1056. DOI: 10.1016/j.cub.2015.09.039.
8. McBurney-Lin J, Lu J, Zuo Y, Yang H. Locus coeruleus-norepinephrine modulation of sensory processing and perception: A focused review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019;105:190-9. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2019.06.009.
9. Berrocoso E, Micó JA, Ugedo L. In vivo effect of tramadol on locus coeruleus neurons is mediated by alpha2-adrenoceptors and modulated by serotonin. *Neuropharmacology*. 2006;51(1):146-53. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2006.03.013.
10. Torres-Sánchez S, Alba-Delgado C, Llorca-Torralba M, Micó JA, Berrocoso E. Effect of tapentadol on neurons in the locus coeruleus. *Neuropharmacology*. 2013;72:250-8. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2013.04.053.
11. Berrocoso E, Micó JA. In vivo effect of venlafaxine on locus coeruleus neurons: role of opioid, alpha(2)-adrenergic, and 5-hydroxytryptamine(1A) receptors. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007;322(1):101-7. DOI: 10.1124/jpet.107.120915.
12. Alba-Delgado C, Borges G, Sánchez-Blázquez P, Ortega JE, Horrillo I, Micó JA, et al. The function of alpha-2-adrenoceptors in the rat locus coeruleus is preserved in the chronic constriction injury model of neuropathic pain. *Psychopharmacology (Berl)*. 2012;221(1):53-65. DOI: 10.1007/s00213-011-2542-7.
13. Alba-Delgado C, Micó JA, Sánchez-Blázquez P, Berrocoso E. Analgesic antidepressants promote the responsiveness of locus coeruleus neurons to noxious stimulation: implications for neuropathic pain. *Pain*. 2012;153(7):1438-49. DOI: 10.1016/j.pain.2012.03.034.

14. Alba-Delgado C, Llorca-Torralba M, Horrillo I, Ortega JE, Micó JA, Sánchez-Blázquez P, et al. Chronic pain leads to concomitant noradrenergic impairment and mood disorders. *Biol Psychiatry*. 2013;73(1):54-62. DOI: 10.1016/j.biopsych.2012.06.033.
15. Bravo L, Alba-Delgado C, Torres-Sanchez S, Micó JA, Neto FL, Berrocoso E. Social stress exacerbates the aversion to painful experiences in rats exposed to chronic pain: the role of the locus coeruleus. *Pain*. 2013;154(10):2014-23. DOI: 10.1016/j.pain.2013.06.021.
16. Borges GP, Micó JA, Neto FL, Berrocoso E. Corticotropin-Releasing Factor Mediates Pain-Induced Anxiety through the ERK1/2 Signaling Cascade in Locus Coeruleus Neurons. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2015;18(8):pyv019. DOI: 10.1093/ijnp/pyv019. PMID: 25716783;
17. Borges G, Berrocoso E, Micó JA, Neto F. ERK1/2: Function, signaling and implication in pain and pain-related anxio-depressive disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2015;60:77-92. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2015.02.010.
18. Bravo L, Torres-Sanchez S, Alba-Delgado C, Micó JA, Berrocoso E. Pain exacerbates chronic mild stress-induced changes in noradrenergic transmission in rats. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014;24(6):996-1003. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2014.01.011.
19. Llorca-Torralba M, Suárez-Pereira I, Bravo L, Camarena-Delgado C, García-Partida JA, Micó JA, et al. Chemogenetic Silencing of the Locus Coeruleus-Basolateral Amygdala Pathway Abolishes Pain-Induced Anxiety and Enhanced Aversive Learning in Rats. *Biol Psychiatry*. 2019;85(12):1021-35. DOI: 10.1016/j.biopsych.2019.02.018.
20. Llorca-Torralba M, Borges G, Neto F, Micó JA, Berrocoso E. Noradrenergic Locus Coeruleus pathways in pain modulation. *Neuroscience*. 2016;338:93-113. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.05.057.
21. Kosek E, Clauw D, Nijs J, Baron R, Gilron I, Harris RE, et al. Chronic nociplastic pain affecting the musculoskeletal system: clinical criteria and grading system. *Pain*. 2021;162(11):2629-34. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000002324.



Encefalitis miálgica o síndrome de fatiga crónica: implicaciones para su abordaje desde las unidades del dolor en la era post-COVID

Myalgic encephalitis or chronic fatigue syndrome, implications in its approach in pain units in the post-COVID era

C. Pérez Hernández

Unidad de Dolor. Hospital Universitario La Princesa. Madrid, España

El síndrome post-COVID persistente, también denominado *longCOVID*, es una entidad patológica que implica secuelas físicas, médicas y cognitivas persistentes tras la COVID-19 (1,2). Desconocemos sus causas, pero existen indicios de una posible etiología autoinmune que justificaría su mayor incidencia en las mujeres (3).

Dentro de todo el cortejo de síntomas *longCOVID*, la fatiga y el dolor son los más prevalentes, tanto en pacientes que precisaron hospitalización como en pacientes que no la precisaron (4-6). En España, según un estudio del Grupo LongCOVID de la SED, realizado en pacientes con ingreso por COVID al menos tres meses antes, existía dolor en el 60,8 % y era de reciente aparición en el 39 %. Un 74,5 % se acompañaba de fatiga y de insomnio en el 69,6 %. Nuevamente encontramos una brecha de género, siendo el 73,9 % mujeres frente al 51,5 % varones ($p < 0,05$).

En una reciente revisión de Poenaru y cols. (póster del congreso de la SED Bilbao 2021) se pone de manifiesto que en estos pacientes con *longCOVID*, además del dolor y la fatiga, se han notificado diversos síntomas crónicos como disnea, migraña, intolerancia al ejercicio, trastornos del sueño, dificultad de concentración, ansiedad, fiebre, dolor de cabeza, malestar general y vértigo. Estos síntomas son similares a los observados en la encefalomielitis miálgica/síndrome de fatiga crónica (EM/SFC).

La EM/SFC es una enfermedad crónica debilitante que se caracteriza por una fatiga grave e incapacitante que no mejora con el descanso, que suele ir acompañada de dolor multifocal, así como de trastornos del sueño y disfunción cognitiva y, además, empeora incluso con mínimos esfuerzos y es mucho más prevalente en mujeres. La infección vírica es un desencadenante establecido en al menos dos tercios de estos pacientes (7). Sus síntomas se solapan considerablemente con la fibromialgia (FM), lo que ha llevado a algunos autores

a proponer que se trata de diferentes manifestaciones de la misma enfermedad. Una etiología común para el ME/SFC y la FM sugeriría la posibilidad de tratamientos comunes. Sin embargo, en la actualidad no hay pruebas que indiquen que los fármacos utilizados para el tratamiento de la fibromialgia sean eficaces para tratar el EM/SFC.

Desconocemos la incidencia y prevalencia de EM/SFC tras la infección de SARS-CoV-2, pero en algunos estudios, como el de Maltovani (8), se ha visto que hasta un 27 % de los pacientes después de la COVID puede desarrollar esta clínica siguiendo los criterios diagnósticos del consenso internacional de 2011 de EM (9). Estos pacientes tenían peor calidad de sueño, síntomas depresivos, quejas cognitivas subjetivas y disnea (8).

En su fisiopatología se han implicado la alteración del sistema inmunitario (al igual que en el *longCOVID*), que produciría una inflamación crónica, un aumento de la señalización de citoquinas proinflamatorias y una función anormal de múltiples tipos de células, como las células Th1, Th17, reguladoras T y *natural killer*. Los mecanismos autoinmunes y el efecto neuroinvasor del virus pueden causar daños inflamatorios e isquémicos en las células y los tejidos del sistema nervioso central, lo que daría lugar en la degeneración neuronal, la desmielinización y el consiguiente deterioro funcional y la alteración que conduciría a la disminución de la producción de energía, la alteración del metabolismo y la reducción de la función antioxidante (7,10). La hipótesis autoinmune podría justificar la mayor incidencia de este síndrome en las mujeres. De hecho, la respuesta inmunitaria, tanto por factores genéticos como hormonales, es más fuerte en las mujeres que en los hombres (3).

Los tratamientos actuales son en gran medida paliativos y se limitan a aliviar los síntomas y a tratar las secuelas psicológicas asociadas a la discapacidad de larga duración (7). Se ha publicado un consenso en la

revista *Mayo Clinical Procedures* [11] que incluye medidas que los médicos pueden tomar para mejorar la salud, la función y la calidad de vida de los pacientes con EM/SFC, incluyendo a pacientes con síntomas persistentes después de la COVID-19 que no cumplen plenamente los criterios de ME/SFC de la Academia Americana de Medicina [12]. Entre las medidas han establecido las no farmacológicas, confirmando la retirada del ejercicio graduado y la terapia cognitivo-conductual como tratamiento de elección para los pacientes con ME/CFS, y estableciendo como medidas el control del ritmo para evitar la reagudización del dolor, siendo, entre otros, la aplicación de frío o calor, fisioterapia, acupuntura, relajación y las técnicas de *neurofeedback*. Desde el abordaje farmacológico establecen naltrexona en dosis bajas (es el fármaco con más evidencia), inhibidores de recaptación de serotonina y noradrenalina (por ejemplo, duloxetina), amitriptilina, gabapentina, pregabalina, relajantes musculares (por ejemplo, ciclobenzaprina, tizanidina, baclofeno) y tramadol, entre otros, aunque sin evidencias.

Otros autores abogan por el uso de vitamina C intravenosa en altas dosis por todos sus efectos antioxidantes, antiinflamatorios, restauradores del endotelio e inmunomoduladores, aunque nuevamente no existen evidencias [13]. Nosotros, de manera rutinaria en estos pacientes, además del tratamiento con naltrexona a dosis bajas, realizamos un ensayo terapéutico con lidocaína intravenosa en base a que reduce la mieloperoxidasa de los neutrófilos en la sangre y el Cit-H3; esto tiene el potencial de atenuar una tormenta inmunológica asociada y además tiene gran capacidad de disminuir diferentes interleukinas inflamatorias y TNF, etc. [14,15].

En la revisión de Toogood y cols. se hace una extensa exposición de los potenciales tratamientos que se están investigando en este terreno, destacando entre otros el rintatolimod, que es un agonista restringido del receptor tipo Toll 3 (TLR3). La activación del TLR3 estimula la producción de interferones de tipo 1 y TNF- α y aumenta la función de las células NK (disminuidas en esta enfermedad); dispone de tres ensayos clínicos doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo, y ha demostrado mejoras en varios parámetros, como la duración del ejercicio, el trabajo de ejercicio (consumo de oxígeno), el déficit cognitivo, las actividades de la vida diaria y la puntuación de rendimiento de Karnovsky en el 40 % de los pacientes, aunque de forma leve. Otros potenciales tratamientos es la naltrexona a dosis baja, que desinhibe el canal iónico TRPM3 y estimula la función de las células NK, probablemente a través de su antagonismo del receptor μ -opioide; el resultado es un alivio de la neuroinflamación y el dolor. Otros tratamientos potenciales en estudio son la ciclofosfamida, la metformina, la suplementación con KPAX002 (dosis bajas de metilfenidato acetil-L-carnitina, ácido α -lipoico y N-acetilcisteína) y del extracto de raíz *Myelophil*, ambos productos en estudio y cuya indicación sería en casos graves [7].

En conclusión, la COVID ha puesto de manifiesto la importancia de la encefalitis miálgica o síndrome de fatiga crónica. Su potencial incremento en los próximos años pone de manifiesto la necesidad de un abordaje desde las unidades de dolor entendiendo su compleji-

dad, buscando un enfoque multidisciplinar y multimodal, que permita al menos su recuperación funcional, y la necesidad de implementar vías de colaboración entre investigadores básicos y clínicos que intenten arrojar algo de luz sobre esta patología.

BIBLIOGRAFÍA

- Oronsky B, Larson C, Hammond TC, Oronsky A, Kesari S, Lybeck M, et al. A Review of Persistent Post-COVID Syndrome (PPCS). *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021;1-9. DOI: 10.1007/s12016-021-08848-3.
- Alwan NA, Johnson L. Defining long COVID: Going back to the start. *Med (N Y)*. 2021;2(5):501-4.
- Ortona E, Buonsenso D, Carfi A, Malorni W; Long Covid Kids study group. Long COVID: an estrogen-associated autoimmune disease? *Cell Death Discov*. 2021;7(1):77.
- Salamanna F, Veronesi F, Martini L, Landini MP, Fini M. Post-COVID-19 Syndrome: The Persistent Symptoms at the Post-viral Stage of the Disease. A Systematic Review of the Current Data. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:653516.
- Cipollaro L, Giordano L, Padulo J, Oliva F, Maffulli N. Musculoskeletal symptoms in SARS-CoV-2 (COVID-19) patients. *J Orthop Surg Res*. 2020;15(1):178.
- Stavem K, Ghanima W, Olsen MK, Gilboe HM, Einvik G. Prevalence and Determinants of Fatigue after COVID-19 in Non-Hospitalized Subjects: A Population-Based Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(4):2030.
- Poenaru S, Abdallah SJ, Corrales-Medina V, Cowan J. COVID-19 and post-infectious myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a narrative review. *Ther Adv Infect Dis*. 2021;8:20499361211009385.
- Mantovani E, Mariotto S, Gabbiani D, Dorelli G, Bozzetti S, Federico A, et al. Chronic fatigue syndrome: an emerging sequela in COVID-19 survivors? *J Neurovirol*. 2021;27(4):631-7.
- Carruthers BM, van de Sande MI, De Meirleir KL, Klimas NG, Broderick G, Mitchell T, et al. Myalgic encephalomyelitis: international consensus criteria. *J Intern Med*. 2011;270(4):327-38.
- Disser NP, De Micheli AJ, Schonk MM, Konnaris MA, Piacentini AN, Edon DL, et al. Musculoskeletal Consequences of COVID-19. *J Bone Joint Surg Am*. 2020;102(14):1197-204.
- Bateman L, Bested AC, Bonilla HF, Chheda BV, Chu L, Curtin JM, et al. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Essentials of Diagnosis and Management. *Mayo Clin Proc*. 2021;96(11):2861-78.
- US Institute of Medicine. *Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness*. Washington, DC de 2015: The National Academies Press; 2015.
- Vollbracht C, Kraft K. Feasibility of Vitamin C in the Treatment of Post Viral Fatigue with Focus on Long COVID, Based on a Systematic Review of IV Vitamin C on Fatigue. *Nutrients*. 2021;13(4):1154.
- Hirota K, Lambert DG. Anaesthesia-related drugs and SARS-CoV-2 infection. *Br J Anaesth*. 2021;127(1):e32-e34.
- van der Wal SE, van den Heuvel SA, Radema SA, van Berkum BF, Vaneker M, Steegers MA, et al. The in vitro mechanisms and in vivo efficacy of intravenous lidocaine on the neuroinflammatory response in acute and chronic pain. *Eur J Pain*. 2016;20(5):655-74.



Capsaicina: un tratamiento a pedir de boca

Capsaicin: a treatment to pick the mouth

C. Goicoechea García

Catedrático de Farmacología. Universidad Rey Juan Carlos, Madrid

Este año 2021 se le ha otorgado el premio Nobel de Medicina a David Julius (*ex aequo* con Arden Patapoutian) por sus descubrimientos sobre receptores para temperatura, en concreto el receptor TRPV1. Este receptor es un canal iónico, dirigido a la detección de estímulos sensoriales que pueden convertirse en señales potencialmente peligrosas para la integridad del organismo. La familia de receptores TRP está especializada en los estímulos térmicos desde bajas temperaturas (18 °C) hasta temperaturas superiores a los 42 °C, con una gradación que asegura una capacidad de discriminación entre temperaturas tolerables y dañinas (1). De toda la familia, el receptor TRPV1 ha demostrado jugar un papel fundamental en la detección y cronificación del dolor. Aunque en situaciones fisiológicas es muy selectivo y solo responde al calor, si el estímulo es muy intenso o de duración prolongada, se sensibiliza y puede responder, además, a cambios de pH, a la activación del receptor TrkA, o del receptor de bradiquinina (a través de la proteínquinasa C).

El ligando externo del receptor TRPV1 es la capsaicina, el ingrediente presente en las guindillas, los pimientos, etc., responsable de la sensación de ardor que acompaña su consumo, debido, precisamente, a su capacidad para abrir ese canal. Sin embargo, pese a la evidencia de su presencia en la cavidad oral, su papel en el dolor trigeminal no se había estudiado en profundidad. Recientemente varios artículos se centran en identificar el posible papel del receptor TRPV1 y la posible utilidad de la capsaicina en el tratamiento de la neuralgia del trigémino.

El primero de los trabajos que traemos a esta sección se centra en estudiar el papel del receptor TRPV1 en un modelo de dolor neuropático orofacial en ratas (2). Se trata de un modelo "clásico", de ligadura parcial de una rama nerviosa, en este caso el nervio mentoniano del trigémino. Esa ligadura provoca una caída en el umbral de respuesta a estímulos mecánicos, característica de una alodinia por neuropatía. Posteriormente, las neuronas de la porción caudal del núcleo espinal del nervio trigémino de esas mismas ratas con neuropatía fueron expuestas a capsaicina para estudiar el papel del receptor TRPV1 en este modelo de dolor. La respuesta espontánea de esas

neuronas es la misma que en neuronas control, pero si eran estimuladas con capsaicina, las "neuronas neuropáticas" respondían con más intensidad, demostrando una mayor actividad del receptor TRPV1 en esas neuronas. Los autores proponen que, de igual manera a como ocurre en el ganglio de la raíz dorsal, en el ganglio del trigémino podría estar aumentada la síntesis de receptores TRPV1, que luego migrarán a los terminales periféricos del nervio trigémino. Además, de los estudios *in vitro* de este trabajo se concluye que la estimulación con capsaicina aumenta la señal glutamatérgica, lo que podría significar que, o bien ha aumentado el número de receptores, o bien que estos receptores tienen la sensibilidad aumentada y responden antes y de forma más intensa que en las neuronas procedentes de ratas control.

Si el anterior trabajo demostraba la participación de los receptores TRPV1 en el dolor neuropático trigeminal, de forma similar a como participan en el dolor relacionado con nervios espinales, el trabajo del grupo de Arora (3) profundiza en el mecanismo de acción de la capsaicina para poder ser útil en estos tipos de dolor. El modelo de dolor elegido en este caso es la ligadura del nervio infraorbitario en ratones transgénicos. Para no afectar a la sensibilidad de la piel, la cirugía se llevó a cabo mediante acceso intraoral. Además de valorar las respuestas conductuales clásicas (alodinia e hiperalgesia mecánica), los autores utilizan, por un lado, neuronas trigeminales obtenidas de estos ratones transgénicos que permiten visualizar los receptores TRPV1 por fluorescencia y, por otro, neuronas obtenidas de biopsias de la piel de la cara de esos mismos ratones. Los resultados de este trabajo demuestran que el efecto de la capsaicina sobre la integridad axonal (y por lo tanto su analgesia de larga duración) tiene que ver con la despolimerización de los microtúbulos del citoesqueleto de la neurona, algo que los autores comprobaron tanto *in vitro* como en biopsias de piel de los ratones. Para valorar este efecto sobre los microtúbulos, los autores utilizaron también paclitaxel, un fármaco quimioterápico que estabiliza los microtúbulos del citoesqueleto. Una observación colateral y que podría tener cierta repercusión clínica (aunque los autores no se aventuran demasiado en

esta dirección) es que la administración conjunta de paclitaxel y capsaicina evita el efecto ablativo de esta, lo que podría significar que, en pacientes tratados con este antitumoral, el efecto analgésico de la capsaicina podría ser menor del esperado.

En resumen, nuevas evidencias científicas hablan acerca de la posible utilidad de la capsaicina en el tratamiento del dolor trigeminal, uno de los dolores más desafiantes que existen en el momento actual en medicina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Moore C, Gupta R, Jordt SE, Chen Y, Liedtke WB. Regulation of Pain and Itch by TRP Channels. *Neurosci Bull.* 2018;34(1):120-42.
2. Tamada M, Ohi Y, Kodama D, Miyazawa K, Goto S, Haji A. Modulation of excitatory synaptic transmissions by TRPV1 in the spinal trigeminal subnucleus caudalis neurons of neuropathic pain rats. *Eur J Pharmacol.* 2021;913:174625.
3. Arora V, Li T, Kumari S, Wang S, Asgar J, Chung MK. Capsaicin-induced depolymerization of axonal microtubules mediates analgesia for trigeminal neuropathic pain. *Pain.* 2021. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000002529.



Estudio descriptivo sobre el perfil de los pacientes derivados a la Unidad de Tratamiento del Dolor Crónico del Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín (UTDC-HUGCDN) como base para la reorganización de esta

Descriptive study on the profile of patients sent to the Chronic Pain Treatment Unit of the University Hospital of Gran Canaria Dr. Negrín (UTDC-HUGCDN) as a basis for the reorganization of this

M. A. Caramés Álvarez, M. Navarro Rivero, C. Pérez-Lehmann, J. Hernández Rodríguez, J. Lázaro Orchilla y B. Clavo Varas

Unidad del Dolor Crónico y Neurocirugía Funcional. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria, España

RESUMEN

Objetivo: Conocer las necesidades y fortalezas de nuestra Unidad derivadas del conocimiento del perfil de paciente que es remitido para la atención en la misma.

Pacientes y métodos: Estudio descriptivo transversal sobre 5000 pacientes derivados a nuestra Unidad entre 2017 y 2020. Se recogieron de forma anónima los siguientes datos: número de pacientes remitidos por mes, edad, sexo, servicio remitir, localización del dolor, pacientes/interconsultas preferentes, rechazados y atendidos previamente. De los 1000 primeros pacientes también se registraron los antecedentes quirúrgicos, existencia o no de obesidad y consumo de fármacos psicoactivos.

Resultados: Son derivados para valoración unos 1560 pacientes de media anuales (130 al mes), con una edad media de 59,8 años ($\pm 14,3$) de los cuales el 62,6 % son mujeres. Un 62,08 % se encontraba en edad laboral. Los servicios asistenciales que remitieron más pacientes fueron: Traumatología, Neuroci-

ABSTRACT

Objective: Determine the shortcomings and strengths of our pain clinic derived from the knowledge of the profile of the patients who are referred for care in the clinic.

Patients and methods: Cross-sectional descriptive study on 5000 patients referred to our pain clinic between 2017 y 2020. The following data were collected: number of patients referred per month, age, sex, referring service, location of pain, patients referred preferentially, rejected patients, and previously attended consultations. Data on surgical history, obesity, and use of psychoactive drugs were also recorded for the first 1000 patients.

Results: An average of 1560 patients were referred for evaluation per year (130 per month), with a mean age of 59.8 years (± 14.3) of which 62.6 % are women and 62.08 % were of working age. The healthcare services that referred the most patients were Orthopedic Surgery, Neurosurgery, Spine Unit and Rehabilitation.

rugía, Unidad de Raquis y Rehabilitación. El 6,6 % de las derivaciones fueron calificadas como preferentes. Fueron rechazadas el 9,98 % de las interconsultas. Los tipos de dolores según su localización más frecuentes fueron: lumbalgia, cervicalgia y dolores generalizados. Se constató la toma habitual de ansiolíticos y/o anti-depresivos en un 34,9 %, el 10,8 % eran obesos y el 10,3 % sufrían dolor crónico postquirúrgico.

Conclusiones: El perfil del paciente predominante derivado a nuestra unidad suele ser el de un adulto mayor, en edad laboral, de género femenino, derivado desde el servicio de Traumatología y con dolor en la región lumbar, perfil muy similar al descrito en otras unidades del dolor del mundo occidental desarrollado. Más de 1 de cada 3 pacientes puede sufrir ansiedad y/o depresión, siendo también muy frecuente el dolor postquirúrgico y la obesidad.

Palabras clave: Perfil paciente unidad dolor, gestión unidades dolor, planificación asistencial unidad dolor, trastornos psiquiátricos y dolor.

6.6 % of the requests were derived preferentially. Of the referrals, 9.98 % were rejected. The most frequent pain locations were low back pain, neck pain and generalized pain. In the The usual taking of anxiolytics and / or antidepressants was found in 34.9 %, 10.8 % were diagnosed as obese and 10.3 % were referred for chronic postoperative pain.

Conclusions: The profile of the predominant patient referred to our pain clinic is an older adult, of working age, female, referred from the orthopedics department and with pain in the lumbar region. This described profile is very similar to other pain units in the developed western world. Almost one in 3 patients may suffer from anxiety and / or depression, and post-surgical pain and obesity are also very common.

Key words: Pain unit patient profile, pain unit management, pain unit assistance planning, psychiatric disorders and pain.

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVO

El conocimiento en detalle de la población atendida por una unidad de tratamiento del dolor crónico es de vital importancia para el diseño de las necesidades de personal y materiales, su organización interna y la coordinación con los servicios remitentes de pacientes. A su vez, la comparación de las características de nuestros pacientes con las de otros estudios realizados sobre pacientes de las unidades del dolor españolas o de otros países nos permite extraer conclusiones sobre la realidad de nuestro hospital, el flujo de pacientes, la visión de nuestra Unidad por parte de los facultativos de otros servicios y las características diferenciales de nuestra sociedad. A tal efecto, diseñamos un estudio que incluyera las variables que considerábamos de mayor relevancia para la reorganización de nuestra Unidad. Tras el estudio pormenorizado de los resultados, diseñamos un plan de reestructuración de la unidad.

PACIENTES Y MÉTODOS

Realizamos un estudio transversal sobre 5000 pacientes derivados a nuestra unidad entre los meses de julio de 2017 y octubre de 2020. Se recogieron de forma anonimizada los siguientes datos: número de pacientes por mes, edad, sexo, servicio remitente, localización del dolor, pacientes/interconsultas preferentes, rechazados y atendidos previamente. A los 1000 primeros pacientes, además de los datos señalados, se les recogieron los siguientes: pacientes con dolor de origen quirúrgico, coexistencia o no de obesidad y consumo de fármacos psicoactivos, realizándose un análisis específico con estos datos y pacientes. Llevamos a cabo varios estudios de interrelación de los datos

obtenidos, sobre todo de variables sociodemográficas con la localización del dolor. Los datos fueron obtenidos del formulario de interconsulta, de la historia informatizada de atención primaria (AP) y, en menor medida, de la historia clínica de atención especializada (Programa Drago), incorporados a una base de datos Excel y analizados estadísticamente. Se ha calculado la frecuencia y porcentaje en las variables cualitativas y el intervalo de confianza mediante el método de Clopper-Pearson. Las variables cualitativas se han analizado utilizando el test Chi cuadrado de Pearson. La variable numérica (edad) se ha comparado mediante la *t* de Student para varianzas iguales. Se considera significativo un valor de *p* inferior a 0,05. El programa estadístico utilizado ha sido R Core Team 2020, versión 4.0.2.

Posteriormente comparamos nuestros resultados con los de otros estudios nacionales y extranjeros.

Hemos de tener en cuenta las siguientes consideraciones: en nuestra unidad no está permitida la derivación directa desde AP, salvo en casos excepcionales; en la localización definida como lumbalgia se incluyen, además de las lumbalgias puras, las lumbalgias irradiadas (lumbociáticas o lumbocrualgias); los dolores de miembros inferiores (MMII) no incluyen las coxalgias y las gonalgias, que se han contabilizado por separado; las espondilalgias incluyen a aquellos pacientes que refieren dolores de columna en 2 o 3 niveles; los dolores pélvicos incluyen los dolores genitales, y los dolores inguinales han sido separados de los dolores abdominales.

RESULTADOS

Los meses con mayor número de derivaciones de pacientes han sido marzo, junio y octubre, y los de

menores remisiones agosto y diciembre. Las 2 primeras oleadas de COVID sufridas se han visto reflejadas en un descenso de remisiones de 188 pacientes en los 3 meses de la primera oleada, 66 pacientes menos al mes, y 80 pacientes menos en los 2 meses de la segunda oleada, unos 40 pacientes menos cada mes (Figura 1).

La edad media de la muestra fue de 59,8 años \pm 14,3 (rango 14-96), estando en edad laboral 3104 pacientes (62,08 %) y siendo mujeres 3130 (62,6 %) (Tabla I).

Las localizaciones más frecuentes de dolor en los pacientes derivados a la Unidad son lumbar, cervical, los dolores generalizados, las espondilalgias y los dolores en los MMII (Tabla I).

Los pacientes en edad laboral padecen en mayor proporción que los pacientes mayores cervicalgias, dolores espinales en varias localizaciones, dolores de abdomen, coxigodinas e inguinodinas, y menos frecuentemente gonalgias, coxalgias y dolores en varias localizaciones (Tabla I).

En las mujeres encontramos, con respecto a los varones, una mayor proporción de dolores generalizados y gonalgias, y menos dolores pélvicos, de MMII, lumbalgias e inguinodinas (Tabla I).

Fueron considerados como pacientes preferentes 270, el 5,4 % del total (Tabla II), siendo calificados como tales en mayor proporción que los no preferentes los dolores en miembros, tórax y cara, y menos frecuentemente los dolores de la columna, los generalizados y los de grandes articulaciones.

Los servicios asistenciales que nos remitieron más pacientes fueron Traumatología, Neurocirugía, Unidad de Raquis y Rehabilitación (Figura 2).

Fueron rechazadas 497 peticiones de interconsulta (9,94 %). Las causas más frecuentes de rechazo fueron: ser de otra área asistencial, no tomar ningún fármaco antiálgico, ausencia de alternativa terapéutica (generalmente ya reconocida al alta previa del paciente) o no haber sido estudiada adecuadamente la patología causante del dolor. El 23,13 % de los pacientes recha-

zados ya habían sido atendidos en la Unidad previamente. Fueron rechazadas en mayor proporción, con respecto a las no rechazadas, las interconsultas de pacientes con dolores generalizados y con gonalgias y menos frecuentemente con lumbalgias y omalgias (Tabla II).

Un total de 732 pacientes de la muestra general (14,6 %) ya habían sido atendidos en la unidad y fueron remitidos nuevamente. Respecto a los que no habían sido atendidos previamente, vemos mayor proporción de dolores generalizados y faciales, con una diferencia casi significativa en este último caso (Tabla III).

De los 1000 primeros pacientes 108 (10,8 %) estaban diagnosticados como obesos. De estos pacientes obesos, 49 (45,3 %) estaban tomando ansiolíticos y/o antidepresivos. 103 (10,3 %) fueron derivados por dolor crónico postquirúrgico.

En estos 1000 primeros pacientes, 349 (34,9 %) tenían prescritos ansiolíticos o antidepresivos en el momento de la remisión, por lo cual probablemente se pueda considerar que padecen un trastorno por ansiedad, por depresión o mixto. No hemos considerado como probables pacientes con estos trastornos a aquellos que solo tenían prescrito un hipnótico o el anti-depresivo recetado lo era presumiblemente para el tratamiento del dolor (duloxetina o amitriptilina con mayor frecuencia). De estos 349 pacientes, el 35,5 % tenía prescritos ansiolíticos más antidepresivos, el 40,2 % solo antidepresivos y el 24,2 % solo ansiolíticos. Otras características de esta submuestra se reflejan en la Tabla IV.

DISCUSIÓN

Nuestra Unidad del Dolor Crónico está clasificada como de nivel III según la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) o de nivel IV según la clasificación de la Sociedad Española del Dolor (SED). Se trata de una unidad multidisciplinar de máxima complejidad,

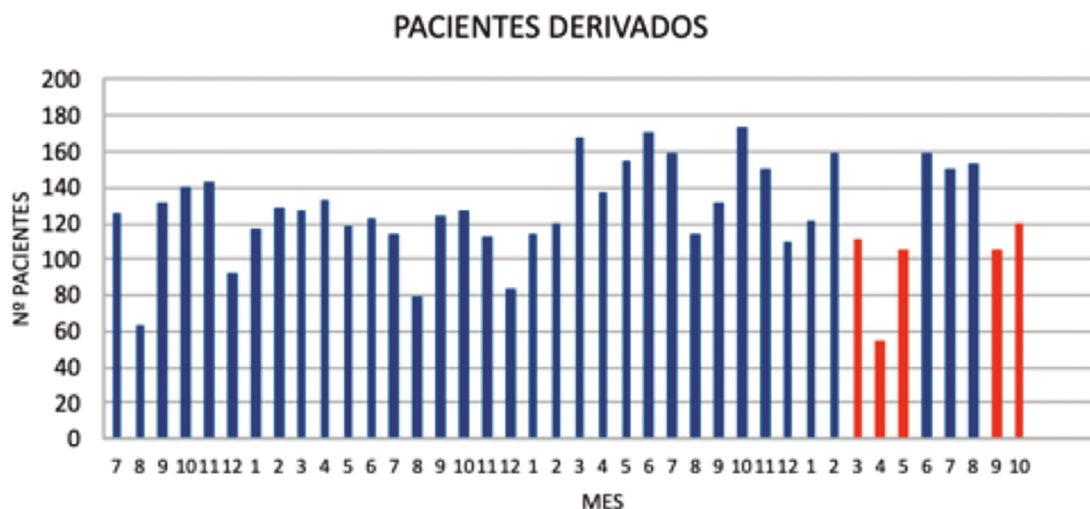


Fig. 1. Pacientes derivados por mes desde julio de 2017 hasta febrero de 2020.

TABLA I
PACIENTES EN EDAD LABORAL Y MUJERES SEGÚN LOCALIZACIÓN DEL DOLOR

Localización	N = 5000	Edad laboral N = 3104	pA	pB	Valor de p	IC 95 % diferencia proporcional	Mujeres N = 3130	pA	pB	Valor de p	IC 95 % diferencia proporcional
Lumbalgia	3149	1924	61,98	64,61	0,066	-0,05-0	1937	61,88	64,81	0,041	-0,06-0
Cervicalgia	287	226	7,28	3,22	< 0,001	0,03-0,05	189	6,04	5,24	0,267	-0,01-0,02
Dolores generalizados	199	113	3,64	4,54	0,134	-0,02-0	172	5,5	1,44	< 0,001	0,03-0,05
Espondilalgia	190	134	4,32	2,95	0,018	0-0,02	120	3,83	3,74	0,932	-0,01-0,01
MMIi	152	86	2,77	3,48	0,182	-0,02-0	81	2,59	3,8	0,02	-0,02-0
Omalgia	110	73	2,35	1,95	0,403	0-0,01	69	2,2	2,19	1	-0,01-0,01
Gonalgia	100	19	0,61	4,27	< 0,001	-0,05- -0,03	81	2,59	1,02	< 0,001	0,01-0,02
Tórax	98	62	2	1,9	0,889	-0,01-0,01	63	2,01	1,87	0,808	-0,01-0,01
Dolor pélvico	96	64	2,06	1,69	0,407	0-0,01	47	1,5	2,62	0,007	-0,02-0
Coxalgia	92	29	0,93	3,32	< 0,001	-0,03- -0,01	62	1,98	1,6	0,395	0-0,01
Inguinodinia	71	57	1,84	0,74	0,002	0-0,02	18	0,58	2,83	< 0,001	-0,03- -0,01
Dolor facial	68	37	1,19	1,64	0,235	-0,01-0	42	1,34	1,39	0,986	-0,01-0,01
Dolores varias localizaciones	67	21	0,68	2,43	< 0,001	-0,03- -0,01	47	1,5	1,07	0,247	0-0,01
MMSS	63	45	1,45	0,95	0,159	0-0,01	43	1,37	1,07	0,422	0-0,01
Abdomen	58	44	1,42	0,74	0,041	0-0,01	32	1,02	1,39	0,299	-0,01-0
Dorsalgia	57	35	1,13	1,16	1	-0,01-0,01	30	0,96	1,44	0,154	-0,01-0
Cefaleas	29	19	0,61	0,53	0,849	0-0,01	18	0,58	0,59	1	0-0
Coxigodinia	24	22	0,71	0,11	0,005	0-0,01	17	0,54	0,37	0,533	0-0,01

MMIi: miembros inferiores. MMSS: miembros superiores.
 Comparación de proporciones (pA = porcentaje de pacientes en edad laboral o mujeres; pB = porcentaje de pacientes en edad "no laboral" o varones).

TABLA II
PACIENTES PREFERENTES Y RECHAZADOS SEGÚN LOCALIZACIÓN DEL DOLOR

Localización	Preferentes N = 270	pA	pB	Valor de p	IC 95 % diferencia proporcional	Rechazados N = 497	pA	pB	Valor de p	IC 95 % diferencia proporcional
Lumbalgia	104	31,52	65,2	< 0,001	-0,39- -0,28	280	56,34	63,71	0,001	-0,12- -0,03
Cervicalgia	10	3,03	5,93	0,027	-0,05- -0,01	22	4,43	5,93	0,207	-0,04-0,01
Dolores generalizados	3	0,91	4,2	0,001	-0,05- -0,02	53	10,66	3,24	< 0,001	0,05-0,1
Espondialgia	4	1,21	3,98	0,007	-0,04- -0,01	17	3,42	3,84	0,732	-0,02-0,01
MMII	35	10,61	2,51	< 0,001	0,05-0,12	9	1,81	3,18	0,123	-0,03-0
Omalgia	2	0,61	2,31	0,048	-0,03- -0,01	3	0,6	2,38	0,017	-0,03- -0,01
Gonalgia	0	0	2,14	0,002	-0,03- -0,02	49	9,86	1,13	< 0,001	0,06-0,11
Tórax	16	4,85	1,76	< 0,001	0,01-0,06					
Dolor pélvico	6	1,82	1,93	1	-0,02-0,01					
Coxalgia	3	0,91	1,91	0,285	-0,02-0	11	2,21	1,8	0,634	-0,01-0,02
Inguinodinia	5	1,52	1,41	0,809	-0,01-0,02					
Dolor facial	20	6,06	1,03	< 0,001	0,02-0,08					
Dolores varias localizaciones	1	0,3	1,41	0,13	-0,02-0	6	1,21	1,35	0,948	-0,01-0,01
MMSS	22	6,67	0,88	< 0,001	0,03-0,09					
Abdomen	7	2,12	1,09	0,104	-0,01-0,03					
Dorsalgia	6	1,82	1,09	0,273	-0,01-0,02					
Cefaleas	3	0,91	0,56	0,436	-0,01-0,02					
Coxigodinia	1	0,3	0,49	1	-0,01-0,01					

MMII: miembros inferiores. MMSS: miembros superiores.

Comparación de proporciones (pA = porcentaje de pacientes preferentes o rechazados, pB = porcentaje de pacientes no preferentes o no rechazados).

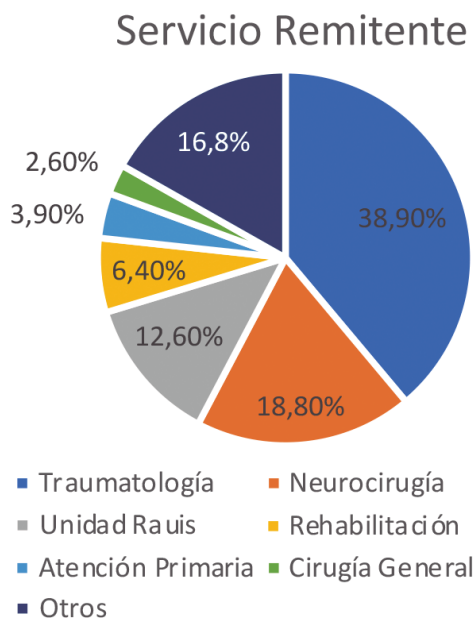


Fig. 2. Pacientes remitidos por cada servicio.

cuyo personal en la actualidad lo componen 2 anestesiólogos, 2 médicos rehabilitadores, 1 neurocirujano, 1 oncólogo radioterapeuta, 1 psiquiatra, 2 enfermeras, 1 auxiliar de enfermería, 1 auxiliar administrativa y al menos 1 médico residente, aunque solo 3 de los médicos están trabajando a tiempo completo en la unidad.

Actualmente acceden a nuestras consultas algo más de 1500 pacientes nuevos al año; desde 2017 este número se ha ido incrementando anualmente. Los meses en los cuales se derivó a menos pacientes se corresponden lógicamente con aquellos en los cuales hay más personal de vacaciones (agosto y diciembre) y aquellos en los cuales se derivó a más fueron los que tienen más días hábiles y son menos tributarios de ser elegidos para libranzas laborales (marzo, junio y octubre). Destacar la caída de derivaciones en relación con las "oleadas" de COVID-19 y su evolución; así en la primera oleada constatamos un descenso de alrededor de 60 pacientes al mes durante 3 meses, en la segunda de unos 40 pacientes al mes durante 2 meses y en la tercera poco más de 20 y durante un solo mes (cifra no incluida en este estudio por ser recogida a posteriori). Esto nos puede indicar que hay una adaptación progresiva que tiende a normalizar la actividad asistencial con el paso del tiempo, tras el impacto inicial ya documentado en varios estudios (1,2), amoldándonos a esta nueva realidad y tendiendo a minimizar el impacto de la COVID-19 en la asistencia sanitaria.

TABLA III
PACIENTES ATENDIDOS PREVIAMENTE SEGÚN LOCALIZACIÓN DEL DOLOR

Localización	Ya atendido previamente N = 732	pA	pB	Valor de p	IC 95 % diferencia proporcional
Lumbalgia	468	63,93	62,82	0,591	-0,03-0,05
Cervicalgia	30	4,1	6,02	0,048	-0,04-0
Dolores generalizados	52	7,1	3,44	< 0,001	0,02-0,06
Espondilalgia	30	4,1	3,75	0,725	-0,01-0,02
MMII	15	2,05	3,21	0,116	-0,02-0
Omalgia	13	1,78	2,27	0,478	-0,02-0,01
Gonalgia	12	1,64	2,06	0,541	-0,02-0,01
Tórax	7	0,96	2,13	0,048	-0,02-0
Dolor pélvico	12	1,64	1,97	0,65	-0,01-0,01
Coxalgia	15	2,05	1,8	0,759	-0,01-0,01
Inguinodinia	10	1,37	1,43	1	-0,01-0,01
Dolor facial	16	2,19	1,22	0,055	0-0,02
Dolores varias local	9	1,23	1,36	0,914	-0,01-0,01
MMSS	7	0,96	1,31	0,537	-0,01-0,01
Abdomen	11	1,5	1,1	0,453	-0,01-0,01
Dorsalgia	10	1,37	1,1	0,663	-0,01-0,01
Cefaleas	6	0,82	0,54	0,509	0-0,01
Coxigodinia	4	0,55	0,47	1	-0,01-0,01

MMII: miembros inferiores. MMSS: miembros superiores.

Comparación de proporciones (pA = porcentaje de pacientes ya atendidos previamente, pB = porcentaje de pacientes no atendidos previamente).

TABLA IV
PACIENTES CON FÁRMACOS PSICOACTIVOS Y OTRAS VARIABLES

<i>Variables</i>	<i>Fármacos psicoactivos</i>	<i>pA</i>	<i>pB</i>	<i>Valor de p</i>	<i>IC95 % diferencia proporcional</i>
Mujeres	244	69,91	58,68	< 0,001	0,05-0,18
Obesidad	49	14,04	9,06	0,021	0-0,09
Dolor postquirúrgico	47	13,47	8,6	0,021	0-0,09
Rechazados	44	12,61	8,45	0,047	0-0,08
Preferentes	13	3,72	8,14	0,011	-0,08- -0,01
Lumbalgias	219	62,75	62,67	1	-0,06-0,06
Dolores generalizados	24	6,88	2,3	< 0,001	0,01-0,08
Espondilalgias	19	5,44	2,92	0,069	0-0,05
<i>Variable</i>	<i>N1</i>	<i>Media (desviación típica) con fármacos</i>	<i>N2</i>	<i>Media (desviación típica) sin fármacos</i>	<i>Valor de p</i>
Edad	349	60,85 (14,1)	651	58,6 (14,22)	0,01

Comparación de proporciones (pA = proporción A, pB = proporción B).
En la variable edad, *t* de Student para varianzas iguales.

Comparando el perfil de nuestros pacientes con otras series españolas estudiadas (3,4), encontramos coincidencias en datos básicos como la edad media de los pacientes derivados, unos 60 años, y su género, la mayoría de pacientes son mujeres. En nuestros pacientes del género femenino vemos proporcionalmente más dolores generalizados y gonalgias, y menos dolores pélvicos, de MMII, lumbalgias e inguinodinias que entre los varones (Tabla I). Varios estudios confirman que el género femenino es el predominante en la demanda de atención por dolor crónico. La prevalencia del dolor en las mujeres es mayor o estas poseen mayor riesgo de desarrollarlo, mostrando un umbral doloroso más bajo, con mayor sensibilidad térmica o de presión, y manifestando padecer dolor de mayor intensidad (5,6). Por otro lado, las mujeres reaccionan al dolor con un mayor grado de habituación y tolerabilidad y suelen padecer dolor en un mayor número de localizaciones a la vez; ejemplo de ello son enfermedades como la fibromialgia, de clara predominancia femenina (20) mujeres por cada varón (5). En nuestro estudio se refleja este hecho con un claro predominio de los dolores generalizados en mujeres, por el contrario, encontramos menos dolores pélvicos con respecto a hombres. Esto último difiere de la mayoría de las publicaciones sobre el dolor pélvico crónico (7), siendo el motivo que pudiera explicar la menor proporción de mujeres en nuestra muestra la existencia de una Unidad de Suelo Pélvico en el Servicio de Rehabilitación. Nosotros, a diferencia de los resultados del estudio de Dueñas y cols. (8), no hemos encontrado predominancia de dolores de espalda en varones o de miembros en las mujeres.

También se ha justificado la predominancia del género femenino en el dolor crónico por las condiciones laborales, el tipo de ocupación más frecuente, la jerarquía en las empresas y las funciones asignadas, además de su labor en las tareas del hogar (9).

En poblaciones más cercanas culturalmente a nosotros, como Italia (10), los datos se asemejan a los españoles, con una edad media de 56,8 años ($\pm 11,4$) y un 67 % de mujeres entre los pacientes derivados a unidades del dolor. Sin embargo, en Noruega la edad de derivación a unidades del dolor crónico baja a 42 años (± 15) y sigue predominando el género femenino (el 68 %) (11). Fuera del continente europeo, en países en vía de desarrollo, aunque sigue siendo una constante la predominancia del sexo femenino en las derivaciones a las unidades del dolor, la edad de los pacientes atendidos es sensiblemente menor. La única unidad del dolor en 2017 de la región china de El Tibet publicó un estudio descriptivo sobre las características de los pacientes derivados. Según sus resultados, atendían predominantemente a mujeres (58 %) y la edad media era de 55,61 años (± 15) (12); los diagnósticos más comunes fueron la neuralgia postherpética y la ciática. En Irán también recogieron los datos demográficos de los pacientes asistentes a una unidad del dolor y concluyeron que el dolor crónico predominaba en los pacientes más añosos, 57 (± 15) años de media, y en los más obesos, atendiendo con mayor frecuencia a las mujeres que a los hombres (13). Entre los pacientes con dolor crónico secundario a patología raquídea en Cuba, el rango de edad más frecuente está entre 41-60 años (41,5 %) y la predominancia en las mujeres es muy marcada (80,5 %) (14). En otras poblaciones mundiales en vías de desarrollo, como por ejemplo la de Nigeria, la mayoría de las demandas de asistencia por dolor crónico son curiosamente de hombres, en un 61,8 %, y la edad media es de 48,28 años ($\pm 12,48$) (15). Podemos deducir que la población de los países no europeos mencionados no consulta por dolores de intensidad leve o secundarios a artrosis, en muchas ocasiones normalizados como síntomas de la madurez, sino por patologías dolorosas de mayor gravedad

y limitación funcional, sobre todo dolores neuropáticos. Llama la atención la diferencia con el patrón europeo, pero esto podemos relacionarlo con diferencias demográficas en la esperanza de vida, factores culturales y laborales, socioeconómicas y conciencia de enfermedad por parte de la población.

Dos tercios de nuestros pacientes se encuentran en edad laboral, lo cual tiene implicaciones económicas de relevancia derivadas de bajas laborales prolongadas (16). Nuestros datos coinciden con otros estudios en los que, al igual que en la población general, la patología dolorosa de espalda (cervical y lumbar) es la que más afecta a los trabajadores (17,18), existiendo además en nuestra muestra de pacientes en edad laboral una diferencia estadísticamente significativa en cuanto al porcentaje de afectos de cervicalgia y dolores espinales en varias localizaciones con respecto a los que no están en edad laboral. También encontramos más dolores de abdomen, coxigodinas e inguinodinas, y menos gonalgias, coxalgias y dolores en varias localizaciones en un mismo paciente, explicándose lo primero por el esfuerzo laboral y lo segundo por ser patología propia de la edad avanzada (8) (Tabla I).

En los pacientes considerados de atención preferente, el 5,4 % del total, vemos mayor proporción respecto a los no preferentes de dolores en miembros, tórax y cara. Esto se debe a que en estas localizaciones es donde vemos más dolores neuropáticos, los síndromes de dolor regional complejo en los miembros, en el tórax las neuralgias intercostales postquirúrgicas (tras toracotomías y mastectomías) y en la cara las neuralgias del trigémino. Por el contrario, son considerados en menor medida tributarios de atención preferente los dolores de la columna, los generalizados y los de grandes articulaciones (Tabla II).

Cerca del 15 % de los pacientes remitidos ya habían sido atendidos previamente, perdiendo el contacto con la Unidad por alta en las consultas de esta, por decisión del paciente o por fallos en las citas. En este grupo de pacientes vemos más frecuentemente dolores generalizados y faciales. Buena parte de los dolores generalizados son pacientes afectas de síndrome fibromiálgico a las cuales se les dio el alta por ausencia de alternativa terapéutica y continuaron su peregrinaje por diferentes médicos hasta que nuevamente fueron remitidas a nuestra Unidad. Los dolores faciales que son nuevamente remitidos a la Unidad son mayoritariamente neuralgias del trigémino, que por algún motivo dejan de estar controladas y manifiestan un dolor de muy elevada intensidad (Tabla III).

Fueron rechazadas casi el 10 % de las interconsultas. Tras la no pertenencia a nuestra área asistencial, las causas más frecuentes de rechazo, como ya se ha comentado, son el estudio inadecuado de la causa del dolor o el no haber probado tratamientos propios o normales en la especialidad remitente. El 23,13 % ya había sido atendido en la Unidad, siendo dados de alta en muchos casos por ausencia de alternativa terapéutica, por ello esta es la siguiente causa de rechazo del paciente; si el dolor y su causa sigue siendo la misma y no hay innovaciones terapéuticas, será rechazado el paciente por continuar la ausencia de alternativa terapéutica.

Se rechazaron en mucha mayor proporción gonalgias y dolores generalizados (Tabla II).

Los servicios que nos remiten más pacientes son los de Traumatología, Neurocirugía, la Unidad de Raquis y Rehabilitación. Si consideramos que la Unidad de Raquis está formada íntegramente por traumatólogos y la patología que atienden es propia de la traumatología, podemos decir que la mitad de nuestros pacientes proceden de Traumatología (Figura 2).

En otras series estudiadas, las especialidades con mayor derivación a las unidades del dolor suelen ser Traumatología, AP o Reumatología (3,4,19). No obstante, la mayor parte de los pacientes con dolor crónico son controlados en AP, el 70 % según el estudio a nivel europeo de Breivik y cols. (20).

Como ya hemos mencionado, más de un tercio de nuestros pacientes probablemente padece ansiedad o depresión. Es comúnmente conocida la asociación de la ansiedad y depresión con el dolor crónico, si no secundario a este, coadyuvante o precipitador del mismo (21). Más del 50 % de los pacientes con depresión reportan quejas somáticas y por lo menos el 60 % de estos síntomas están relacionados con el dolor (22). Hay evidencia de que la depresión y la ansiedad se asocian al dolor crónico y no solo tienen simultaneidad clínica, sino que se considera que el dolor crónico es un predictor de depresión mayor o empeoramiento de los síntomas ansiosos. También se ha encontrado relación entre la magnitud de la queja por dolor y la intensidad de las manifestaciones depresivas y ansiosas (23,24). En el estudio PANDHORA, la mitad de los pacientes afectos de dolor crónico padece trastornos psiquiátricos (3). Según el estudio ya mencionado de Dueñas y cols., el dolor crónico ocasiona un impacto emocional en los pacientes, generando bastante o mucha tristeza en el 30,2 % y bastante o mucha ansiedad o angustia en el 29,3 %, cifras bastante cercanas a las que vemos en nuestra muestra (8).

Nuestros pacientes con probable trastorno por ansiedad y/o por depresión son en mayor proporción respecto a los que no los padecen: mujeres, con obesidad, sufren dolor postquirúrgico y sus dolores son más frecuentemente generalizados. Por otro lado, es más fácil que sean rechazados y con menor frecuencia son considerados tributarios de atención preferente (Tabla IV). Probablemente se valorará que en estos pacientes las posibilidades de encontrar un tratamiento efectivo están considerablemente disminuidas.

La obesidad está presente en casi el 11 % de los pacientes, cifra muy baja comparada con estudios de prevalencia de la obesidad en Canarias (17,5 % según datos del Ministerio de Sanidad de 2020), lo cual se explica por la gran tolerancia social existente en esta comunidad autónoma hacia la obesidad, tolerancia que incluye a los médicos, que tienden a no reflejar obesidades, incluso de grado II y III, entre los antecedentes de sus pacientes. Entre los posibles pacientes con patología psiquiátrica esta cifra sube al 14 %, pero si miramos los antecedentes de los pacientes obesos podemos comprobar que en casi la mitad de estos (45,3 %) está presente la medicación ansiolítica y/o antidepressiva. Existen estudios que demuestran la asociación entre dolor y obesidad (25) y proponen de manera rotunda al ejercicio físico como parte del manejo del dolor crónico.

En nuestra serie hemos podido ver que en un número importante de los pacientes remitidos la causa de su

dolor está en una cirugía previa (el 10,3 %). Tienen su origen en intervenciones quirúrgicas la mayor parte de las inguinodinia y buena parte de los dolores torácicos, tras mastectomías y toracotomías sobre todo.

Las localizaciones más frecuentes de dolor en los pacientes derivados a la Unidad son lumbar (62,9 %), cervical (5,7 %), los dolores generalizados (3,9 %), las espondilalgias (3,8 %) y los dolores en los MMII (3 %). Si sumamos las gonalgias y coxalgias a otros dolores de los MMII, supondrá casi el 7 % del total, constituyendo la segunda causa de derivación. Por otro lado, si sumamos todos los dolores de origen raquídeo llegamos casi al 73 % de las derivaciones (Figura 2). Por tanto, podemos decir que nuestra unidad del dolor está enfocada claramente al tratamiento del dolor raquídeo, sobre todo al dolor lumbar, algo que parece ser habitual en las unidades del dolor españolas. El dolor lumbar afecta en gran medida a la población en edad laboral, lo cual le confiere una creciente importancia por sus repercusiones derivadas de los costes ocasionados, directos y sobre todo indirectos, los relacionados con el absentismo laboral (26-30).

Diferentes estudios señalan que el dolor lumbar, los dolores en los MMII y las cefaleas son los dolores más frecuentes entre la población española, y ello se ha de traducir lógicamente en los tipos de dolores derivados en mayor porcentaje a las unidades del dolor (26,27). Esto coincide con los resultados en nuestra muestra, salvo en el caso de las cefaleas, que son derivadas mayoritariamente a Neurología. En la mayoría de las series españolas publicadas sobre dolor crónico vemos que en la población general predomina el dolor musculoesquelético sobre el neuropático (3), siendo la patología musculoesquelética el principal motivo de consulta en AP (28). Según el estudio ITACA (30) (Impacto del Tratamiento Analgésico sobre la Calidad de vida en Algas) elaborado en 2004 por más de 100 unidades del dolor españolas, el dolor osteoarticular es el que genera más consultas, siendo la afectación en la columna vertebral la más frecuente. El estudio EPISER, realizado por la Sociedad Española de Reumatología, señala que el dolor lumbar supone el 14,8 % de los dolores declarados de forma puntual y el 44,8 % de los pacientes refiere haber padecido algún episodio de lumbalgia en los 6 meses previos a la valoración (26); sin embargo, hay estudios que revelan que la patología artrósica de extremidades es la causa de dolor más frecuente, padeciéndola más del 50 % de los mayores de 65 años (27).

El equipo de Pérez y cols. (29) diseñó un estudio en donde diferentes especialistas de dolor en España describían la presencia de dolor neuropático en los pacientes valorados en un día de consulta. Los resultados mostraron que la aparición del dolor neuropático en unidades del dolor suele representar a un 29,4 % de los pacientes, siendo el tipo más frecuente la lumbociática (dolor mixto) o el dolor radicular puro en el territorio ciático (neuropático puro).

Durante la elaboración de este trabajo se iniciaron paralelamente los procesos de renovación de gestión y reorganización de la Unidad, llevándose a cabo las siguientes acciones:

1. Se contactó con las especialidades que nos derivan más paciente, Traumatología y la Unidad de Raquis, acordando perfiles de pacientes adecuados e inadecuados para la derivación.

2. Tras contactos con la dirección de AP, se acordó la derivación directa de pacientes con dolores neuropáticos graves.
3. Ante el elevado porcentaje de pacientes en edad laboral (el 62 %), se decidió implantar la consulta de preferentes y alta resolución. Además solicitamos a la dirección la adquisición de un nuevo ecógrafo, para la realización de forma preferentemente y rápida de algunas técnicas que pueden facilitar la pronta reincorporación laboral, como los bloqueos facetarios.
4. La comprobación de un elevado porcentaje de pacientes derivados que ya habían sido atendidos previamente (el 15 %) nos ha obligado a acordar que quede plasmada por el médico responsable en la historia clínica electrónica, de forma clara y fácilmente accesible, la causa del alta del paciente y las condiciones en las cuales puede ser readmitido a consulta.
5. Se establecieron protocolos de actuación ante pacientes con obesidades grado II y III y con S. fibromiálgico.
6. Ante el elevadísimo porcentaje de pacientes con probable trastorno psiquiátrico solicitamos la incorporación de un psiquiatra a la Unidad.

CONCLUSIONES

Las características de nuestros pacientes son similares a las de los derivados a otras unidades del dolor de España y otros países desarrollados. El perfil del paciente predominante suele ser el de un adulto mayor, en edad laboral, de género femenino y que padece un dolor nociceptivo o mixto localizado en la región lumbar. En países en vías de desarrollo la edad media de los pacientes atendidos es menor y posiblemente el porcentaje de dolores neuropáticos de elevada intensidad algica es mayor.

El conocimiento en detalle del volumen de pacientes derivados a nuestra Unidad, la procedencia de estos y sus características, nos ayudan a establecer las medidas de gestión necesarias para modular esta demanda y ofrecer, mediante la adecuación del personal y los medios materiales, una asistencia de calidad, mejorando la accesibilidad y la resolutivez de nuestra atención. Esta información nos ayudará a valorar las fortalezas y debilidades de nuestra Unidad, y con ello, tomar las medidas necesarias para una mejora continua, buscando la excelencia en nuestra labor asistencial.

En nuestra Unidad aún queda mucho trabajo que desarrollar, mejorando el acceso al servicio y la correcta derivación, disminuyendo los tiempos de espera de procedimientos, permitiendo una fluidez en la comunicación telemática con AP, ya que son la clave en el seguimiento de los pacientes crónicos, y valorando la posibilidad de una consulta de acceso directo más fluido desde AP.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chan DX, Lin XF, George JM, Liu CW. Clinical challenges and considerations in management of chronic pain patients during a COVID-19 pandemic. *Ann Acad Med Singap.* 2020;49(9):669-73. DOI: 10.47102/annals-acad-medsg.2020130.
2. Alcántara A, Pacheco SR. COVID-19 y dolor crónico: muchos interrogantes y pocas certezas. *Semergen.* 2020;46(6):365-7. DOI: 10.1016/j.semereg.2020.08.002.
3. Montero Matamala A, Samper Bernal D, Vidal Fuentes J, Rodríguez Dinten MJ, Jiménez Cosmes L. Estudio para evaluar el perfil del paciente que acude en primera visita a Unidades de Dolor de centros hospitalarios españoles (estudio PANDHORA). *Rev Soc Esp Dolor.* 2011;18(4):219-27.
4. García García JA, Hernández-Puiggròs P, Tesedo Nieto J, Acín Lázaro MP, Carrera González A, Arranz Soler MJ, et al. Patient satisfaction with Spanish pain centers: observational study with more than 3,000 patients. *Pain Res Treat.* 2016;2016:7829585. DOI: 10.1155/2016/7829585.
5. Gallach Solano E, Bermejo Gómez MA, Robledo R, Izquierdo Aguirre RM, Canos Verdecho MA. Determinantes de género en el abordaje del dolor crónico. *Rev Soc Esp Dolor.* 2020;27(4):252-6.
6. Palanca Sánchez I (Dir.), Puig Riera de Coniás MM (Coord. Cient.), Elola Somoza J (Dir.), Bernal Sobrino JL (Comit. Redac.), Paniagua Caparrós JL (Comit. Redac.), Grupo de Expertos. Unidad de Tratamiento del Dolor: Estándares y recomendaciones. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; 2011.
7. Ahangari A. Prevalence of chronic pelvic pain among women: an updated review. *Pain Physician.* 2014;17(2):E141-7. DOI: 10.36076/ppj.2014/17/E141.
8. Dueñas M, Salazar A, Ojeda B, Palacín F, Micó JA, Torres LM, et al. A nationwide study of chronic pain prevalence in the general Spanish population: identifying clinical subgroups through cluster analysis. *Pain Med.* 2015;16(4):811-22. DOI: 10.1111/pme.12640.
9. Vidal Gamboa C, Hoffmeister Arce L, Benadof D. Factores asociados al dolor musculoesquelético en población trabajadora chilena. *Ciencia y Trabajo.* 2016;18(55):23-7. DOI: 10.4067/S0718-24492016000100005.
10. Latina R, de Marinis MG, Giordano F, Osborn JF, Giannarelli D, di Biagio E, et al. Epidemiology of chronic pain in the Latium Region, Italy: a cross-sectional study on the clinical characteristics of patients attending pain clinics. *Pain Manag Nurs.* 2019;20(4):373-81. DOI: 10.1016/j.pmn.2019.01.005.
11. Stedenfeldt M, Kvarstein G, Nilsen TIL, Schjødtt B, Borchgrevink PC, Halsteinli V. Pre-consultation biopsychosocial data from patients admitted for management at pain centers in Norway. *Scand J Pain.* 2020;20(2):363-73. DOI: 10.1515/sjpain-2019-0076.
12. Shen L, Zhang X, Dawawuzhu, Labaricen, Zhang Y, Xu Z, et al. Pain clinic in Tibet, China: A single-center retrospective study. *Pain Res Manag.* 2019;2019:9161906. DOI: 10.1155/2019/9161906.
13. Hashemi SM, Rohanifar R, Azarfarin R, Razavi SS, Momenzadeh S. A comparison of the sociodemographic and clinical characteristics of patients referring to a pain clinic with subacute and chronic pain. *Anesth Pain Med.* 2016;6(6):e39373. DOI: 10.5812/aapm.39373.
14. Pomares AJ, Rodríguez RT, Pomares J. Variables psicológicas y clínicas presentes en pacientes portadores de dolor crónico de espalda. *Rev Finlay.* 2016;6(1):49-58.
15. Assadeck H, Daouda MT, Djibo FH, Maiga DD, Omar EA. Prevalence and characteristics of chronic pain: experience of Niger. *Scand J Pain.* 2017;252-5. DOI: 10.1016/j.sjpain.2017.07.008.
16. Caramés MA, Navarro M. Costes del tratamiento del dolor versus su no tratamiento. Aproximación a la realidad de Portugal y España. *Dor.* 2016;24:1-9.
17. Kerckhove N, Lambert C, Corteval A, Pereira B, Eschaliér A, Dualé C. Cross-sectional study of prevalence, characterization and impact of chronic pain disorders in workers. *J Pain.* 2021;22(5):520-32. DOI: 10.1016/j.jpain.2020.11.005.
18. García JBS, Hernández-Castro JJ, Nunez RG, Pazos MA, Aguirre JO, Jreige A, et al. Prevalence of low back pain in Latin America: a systematic literature review. *Pain Physician.* 2014;17(5):379-91. DOI: 10.36076/ppj.2014/17/379.
19. Videla S, Català E, Ribera MV, Montes A, Samper D, Fuentes J, et al; Pain Units of Hospitals in Catalonia Group. Characteristics and outcomes of chronic pain patients referred to hospital pain clinics: a prospective observational study. *Minerva Anestesiol.* 2017;83(1):12-22. DOI: 10.23736/S0375-9393.16.10999-X.
20. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain.* 2006;10(4):287-333. DOI: 10.1016/j.ejpain.2005.06.009.
21. Malfliet A, Coppineters I, van Wilgen P, Kregel J, de Pauw R, Dolphens M, et al. Brain changes associated with cognitive and emotional factors in chronic pain: a systematic review. *Eur J Pain.* 2017;21(5):769-86. DOI: 10.1002/ejp.1003.
22. Jaracz J, Gattner K, Jaracz K, Górna K. Unexplained painful physical symptoms in patients with major depressive disorder: prevalence, pathophysiology and management. *CNS Drugs.* 2016;30(4):293-304. DOI: 10.1007/s40263-016-0328-5.
23. Arango C, Rincón H. Depressive disorder, anxiety disorder and chronic pain: multiple manifestations of a common clinical and pathophysiological core. *Rev Colomb Psiquiat (Engl Ed).* 2018;47(1):46-55.
24. Kosson D, Malec-Milewska M, Gałżkowski R, Rzońca P. Analysis of anxiety, depression and aggression in patients attending pain clinics. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(12):2898. DOI: 10.3390/ijerph15122898.
25. Qian M, Shi Y, Yu M. The association between obesity and chronic pain among community-dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis. *Geriatr Nurs.* 2021;42(1):8-15. DOI: 10.1016/j.gerinurse.2020.10.017.
26. Humbría A, Carmona L, Peña JL, Ortiz AM. Impacto poblacional del dolor lumbar en España: resultados del estudio EPISER. *Rev Esp Reumatol.* 2002;29(10):471-8.
27. Failde I, Dueñas MA. Epidemiología e impacto de los procesos dolorosos. En: Vidal J (Dir.). *Fundamentos, evaluación y tratamiento. Manual de medicina del dolor.* Madrid: Sociedad Española del Dolor; Ed Médica Panamericana; 2016. p.9-18.
28. Martín E, Woolf AD, Zeidler H, Haglund U, Carr AJ. Evaluación del dolor musculoesquelético crónico en la población adulta española y su manejo en Atención Primaria: actitudes, percepción del estado de salud y uso de recursos sanitarios. *Semergen.* 2005;31(11):508-15. DOI: 10.1016/S1138-3593(05)72981-6.
29. Pérez C, Ribera MV, Gálvez R, Mico JA, Barutell C, Failde I, et al. High prevalence of confirmed, but also of potential and believed, neuropathic pain in pain clinics. *Eur J Pain.* 2013;17(3):347-56. DOI: 10.1002/j.1532-2149.2012.00204.x.
30. Casals M, Samper D. Epidemiology, prevalence and quality of life of non-malignant chronic pain. ITACA study. *Rev Soc Esp Dolor.* 2004;11(5):260-9.



Eficacia y complicaciones de las técnicas analgésicas para el tratamiento del dolor agudo postoperatorio moderado a intenso

Efficacy and complications of analgesic techniques for the treatment of moderate to severe postoperative acute pain

A. M. Buriticá Aguirre¹, F. J. Vilá Justribo² y A. Montero Matamala³

¹Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Lleida, España.

²Servicio de Anestesiología, Reanimación y Unidad del Dolor. Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Lleida, España. ³Unidad del Dolor. Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Lleida, España

RESUMEN

Introducción: A pesar de los esfuerzos y la evidencia disponible, el dolor agudo postoperatorio (DAP) moderado a intenso continúa teniendo una prevalencia elevada en nuestro medio. Como parte de una estrategia de analgesia balanceada o multimodal, las técnicas de analgesia regional ofrecen un adecuado control analgésico con menores efectos indeseables (que el uso exclusivo de opioides), aunque no están exentas de complicaciones y no son aplicables a todas las cirugías. El objetivo de este trabajo fue valorar la eficacia de las técnicas analgésicas para el tratamiento del DAP moderado a intenso, la incidencia de complicaciones asociadas a estas técnicas y la relación entre DAP y el antecedente de dolor crónico.

Pacientes y métodos: Estudio retrospectivo que incluyó 728 pacientes en los que se indicaron técnicas analgésicas, como analgesia epidural, analgesia perineural continua y analgesia controlada por el paciente (PCA) con morfina intravenosa, para el tratamiento del DAP moderado a intenso entre octubre del 2018 y octubre del 2020. Los pacientes fueron valorados por la Unidad de Dolor Agudo Postoperatorio (UDAP) a las 24 y 48 horas, se registró el dolor con la ENV (Escala Numérica Verbal), la presencia de reacciones adversas y/o complicaciones, empleo de analgesia multimodal y consumo de morfina en equivalentes intravenosos. Los niveles de dolor se clasificaron en leve (ENV: 0-3), moderado (ENV: 4-6) e intenso (ENV mayor o igual a 7).

ABSTRACT

Introduction: Despite the efforts and the available evidence, moderate to severe acute postoperative pain (APP) continues to have a high prevalence in our setting. As part of a balanced or multimodal analgesia strategy, regional analgesia techniques offer adequate analgesic control with fewer undesirable effects (that the exclusive use of opioids), although they are not free of complications and do not apply to all surgeries. This study aimed to assess the efficacy of analgesic techniques for the treatment of moderate to intense APP, the incidence of complications associated with these techniques, and the relationship between APP and the presence of chronic pain.

Patients and methods: This retrospective study included 728 patients in which analgesic techniques such as epidural analgesia, continuous perineural analgesia, and morphine Patient Controlled Analgesia (PCA) were indicated to treat moderate to severe APP between October 2018 and October 2020. The patients were evaluated by the APP service at 24 and 48 hours, the pain was recorded with the NRS (Numerical Rating Scale), and the study also registered the presence of adverse reactions and/or complications, the use of multimodal analgesia, and the consumption of morphine in equivalent intravenous doses. Pain levels were classified as mild (NRS: 0-3), moderate (NRS: 4-6) and intense (NRS greater than or equal to 7).

Results: Approximately 60 % of all patients presented mild pain at 24 hours and 70 % at 48. Epidural

Resultados: Cerca del 60 % de los pacientes presentaron dolor leve a las 24 horas y del 70 % a las 48 horas. Un 71,8 % de los portadores de analgésica continua epidural presentaron dolor leve el primer día y un 83 % al segundo. Las cirugías con niveles más altos de dolor moderado e intenso fueron la cirugía espinal en la que se empleó la PCA de morfina y la artroplastia de rodilla en que se utilizó analgesia a través de bloqueo femoral continuo. El consumo de morfina registrado en las PCA fue de 25,8 mg (DE: 18,4) a las 24 horas y de 18,6 mg (DE: 14,6) a las 48 horas. No hubo complicaciones graves asociadas a ninguna de las técnicas, excepto las retiradas accidentales de catéteres epidurales (3,6 %). En los bloqueos periféricos continuos, las retiradas accidentales (13 %) y las fugas pericatóter (6,4 %) fueron las complicaciones más frecuentes. Hubo una relación significativa entre el antecedente de dolor crónico y la intensidad de dolor postoperatorio ($p = 0,000$).

Conclusiones: Las técnicas analgésicas evaluadas para el manejo del DAP moderado e intenso, se consideran eficaces. La analgesia epidural torácica fue la técnica más eficaz con los porcentajes más altos de dolor leve a las 24 y 48 horas. Los pacientes con antecedente de dolor crónico presentaron porcentajes más altos de dolor moderado e intenso a las 24 y 48 horas.

Palabras clave: Dolor agudo, dolor postoperatorio, dolor crónico preoperatorio, analgesia postoperatoria, consumo de opioides, complicaciones.

analgesia in abdominal surgery presented 71.8 % mild pain on the first day and 83 % on the second. The surgeries with the highest levels of moderate and severe pain were spinal surgery using morphine PCA and knee replacement with continuous femoral nerve block. The morphine consumption recorded in the PCA was 25.8 mg (SD 18.4) at 24 hours and 18.6 mg (SD: 14.6) at 48 hours. There were no serious complications associated with any of the techniques, except for accidental removal of epidural catheters (3.6 %). In continuous peripheral nerve blocks, accidental withdrawals (13 %), and leakage from the catheter insertion site (6.4 %) were the most frequent complications. There was a significant relationship between chronic pain and pain intensity ($p = 0.000$).

Conclusions: Analgesic techniques for the management of APP, achieve better analgesic levels with few complications. The role of effective and safe thoracic epidural analgesia in open abdominal surgery stands out. Patients with a history of chronic pain had higher percentages of moderate and severe pain at 24 and 48 hours.

Key words: Acute pain, postoperative pain, preoperative chronic pain, postoperative analgesia, opioid consumption, complications.

INTRODUCCIÓN

El dolor agudo postoperatorio (DAP) continúa siendo un problema sin resolver a nivel global, a pesar de los esfuerzos destinados en investigación de nuevas dianas terapéuticas y de los programas de recuperación para optimizar la práctica clínica perioperatoria (1,2). La etiología del DAP es multifactorial, intervienen mecanismos de sensibilización periférica y central, además del componente psicológico y social (3).

Se ha demostrado que el tratamiento analgésico adecuado disminuye la incidencia de complicaciones a corto y largo plazo, acelera la recuperación y reduce la estancia hospitalaria (4-6).

La incidencia de dolor agudo postoperatorio parece no haber cambiado en los últimos 20 años (7,8). Se calcula que aproximadamente el 50 % de los pacientes cursan con dolor moderado en la Escala Visual Análoga (EVA) de 4 a 6 puntos y hasta un 20 % intenso (EVA 7-10). Entre las cirugías más dolorosas se encuentran la cirugía abdominal mayor y los procedimientos de extremidades inferiores y espinales (9). No obstante, procedimientos que se consideran "menores" pueden cursar con niveles altos de dolor, ya que probablemente no reciben un tratamiento analgésico adecuado y los protocolos y técnicas analgésicas suelen reservarse para las cirugías que se han considerado como las más dolorosas (10).

La presencia de dolor preoperatorio (ENV > 7) y/o el consumo crónico de opioides se asocian a niveles más altos de dolor y aumentan en un 50 % los requerimientos de opioides en el postoperatorio (11).

Tanto la intensidad como la duración del dolor agudo son predictores para desarrollar dolor crónico postoperatorio (DCPO) (12). Este se define como el dolor que aparece o aumenta de intensidad después de un procedimiento quirúrgico o una lesión tisular y persiste 3 meses después de la cirugía o trauma (13). Aunque la incidencia exacta es desconocida, el dolor crónico postoperatorio ocurre en aproximadamente un 40 % de los procedimientos y cursa con intensidad moderada a intensa en el 10 %. Las cirugías con mayor incidencia de DCPO son: torácica, mamaria, hernia inguinal, columna lumbar y artroplastia de cadera y rodilla (12).

Los opioides son los fármacos de primera línea para el tratamiento del dolor moderado a intenso. Además de los conocidos efectos adversos como náuseas, vómitos o íleo paralítico, que pueden retrasar la recuperación postoperatoria, la hiperalgesia inducida por opioides limita el tratamiento en pacientes con antecedentes de dolor crónico. El reto consiste en encontrar un equilibrio entre optimizar tratamiento del dolor agudo postoperatorio y minimizar los riesgos del uso persistente de opioides después de la cirugía (14).

Estrategias como la analgesia multimodal buscan reducir o ahorrar (*opioid-sparing*) el consumo de opioi-

des a través del empleo de dos o más fármacos o de terapias no farmacológicas, con diferentes mecanismos de acción, demostrando mayor efectividad analgésica y menos efectos adversos que la terapia exclusiva con opioides (15,16). Entre las opciones más empleadas se encuentran el paracetamol, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), las perfusiones de ketamina, lidocaína y dexmedetomidina, y las técnicas de analgesia locorregional.

El tratamiento del dolor es un derecho del paciente y cada centro asistencial debe garantizar las condiciones de seguridad para el control y seguimiento de las técnicas analgésicas que han demostrado eficacia, ya que ninguna está exenta de complicaciones o efectos adversos (2,17). La creación de protocolos asistenciales por parte de las unidades de dolor agudo postoperatorio y la detección de pacientes con dolor preoperatorio buscan optimizar el manejo analgésico y contribuir a la rehabilitación precoz de las cirugías más dolorosas (18). La evaluación de la eficacia de estos protocolos y de los efectos adversos de las técnicas analgésicas debe formar parte del control de calidad de estas unidades (19).

Objetivos

El objetivo principal de este trabajo fue evaluar la eficacia de la analgesia epidural, la analgesia perineural continua y la PCA de morfina, empleadas para el tratamiento del dolor postoperatorio moderado a intenso en un hospital de tercer nivel.

Los objetivos secundarios son:

- Identificar la incidencia de reacciones adversas y complicaciones asociadas a cada técnica analgésica.
- Valorar la intensidad del dolor agudo postoperatorio en pacientes con antecedente de dolor crónico.

PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo retrospectivo de los pacientes portadores de técnicas analgésicas, definidas como estrategias farmacológicas para el control analgésico postoperatorio de las cirugías que cursan con dolor moderado a intenso y que incluyen: analgesia epidural continua, analgesia perineural continua y PCA de morfina. Los pacientes fueron valorados por la UDAP desde octubre del 2018 hasta octubre del 2020 en el Hospital Universitario Arnau de Vilanova de Lérida, con un tamaño muestral de 728 pacientes.

La indicación de la técnica analgésica se llevó a cabo por parte del anestesiólogo a cargo del paciente, al igual que la activación del protocolo y la notificación a la enfermería de la UDAP para el seguimiento posterior. La valoración del dolor con la ENV y de las reacciones adversas se realizó de manera presencial por la enfermería de la UDAP a las 24 y 48 horas de la cirugía. Antes de visitar a cada paciente, se revisó en su historial el ENV documentado por el equipo de enfermería de las plantas de hospitalización en cada turno y el registro de complicaciones o incidentes relacionados con el tratamiento analgésico.

Los pacientes valorados por la UDAP fueron registrados en una base de datos. Para la realización del estudio y recolección de variables fue necesario revisar las historias clínicas, previa aprobación del comité de ética (CEIC-2420) y de acuerdo con la ley orgánica de protección de datos vigente y compromiso de confidencialidad.

Las variables analizadas fueron: edad, sexo, presencia de dolor crónico preoperatorio, definido como el dolor que estaba presente al menos durante 3 meses antes de la cirugía, tipo de procedimiento quirúrgico y la técnica analgésica empleada. Cada técnica analgésica se encontraba vinculada a un protocolo con medidas farmacológicas y no farmacológicas.

Las medidas farmacológicas comunes a todos los pacientes, en ausencia de contraindicación, fueron: paracetamol y AINE a dosis fijas y ondansetrón en caso de náuseas o vómitos. Para los pacientes con técnica epidural y perineural, el tramadol se formuló como analgésico de rescate, en caso de ENV > 5 con el movimiento (o funcional) y de ENV > 3 en reposo.

Para valorar la eficacia de las técnicas (objetivo principal del estudio), se analizó la medición del dolor realizada de forma presencial por la UDAP a las 24 y 48 horas mediante la escala numérica verbal (ENV). Se consideró según la puntuación de la ENV: dolor leve (ENV: 0-3), moderado (ENV: 4-6) e intenso (ENV mayor igual a 7).

Se registró el consumo de morfina a las 24 y 48 horas en los pacientes portadores de PCA de morfina.

Las reacciones adversas se definieron como cualquier suceso indeseable asociado a la administración de las técnicas analgésicas y causadas por las mismas. En el caso de la analgesia epidural, para definir el bloqueo motor se utilizó la escala de Bromage, definiéndose con una puntuación mayor o igual a 2 puntos. La hipotensión se definió como la presión arterial media menor a 70 mmHg. Se incluyeron las retiradas accidentales de los catéteres epidurales y perineurales. En el caso de la analgesia epidural continua se valoró la existencia de alteraciones de la coagulación que condicionaban retrasos en la retirada del catéter.

El análisis descriptivo y la asociación de variables se realizó a través del software "SPSS Statistics versión 25". Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias absolutas y porcentajes, para las variables cuantitativas la media y la desviación estándar (DE) o la mediana y los rangos intercuantílicos según su distribución. Para variables ordinales, dependiendo del número de categorías, porcentajes y frecuencias absolutas o medianas y rangos intercuantílicos. Para comparar variables se empleó el test de Chi cuadrado.

RESULTADOS

Se revisaron un total de 785 historias clínicas y se incluyeron 728 registros en el estudio. Se excluyeron 57 pacientes, 20 casos por errores de registro que no permitan acceder a su historia clínica, 18 pacientes que no contaron con valoración o registro completo por la UDAP a las 24 y 48 horas, 11 pacientes que precisaron intubación y soporte en UCI durante al menos 48 horas, 2 fallecimientos y 6 casos de la unidad de

dolor crónico que precisaron seguimiento por la UDAP durante el ingreso.

La edad media fue de 65,14 años (SD = 14,016). Un 49,3 % (n = 359) pertenecían al sexo masculino y el 50,7 % (n = 369) al femenino (Tabla I). El antecedente de dolor crónico estuvo presente en el 23,8 % de los casos (n = 173). La presencia de dolor crónico fue más frecuente en pacientes sometidos a cirugía espinal (artrodesis y otra cirugía espinal) con un 68 % y en la artroplastia de rodilla en un 22 % (Tabla II), siendo esta relación estadísticamente significativa ($p = 0,0000$).

Las cirugías más frecuentes fueron de la especialidad ortopedia y traumatología, la artroplastia de rodilla y la artrodesis lumbar sumaron casi la mitad del total de procedimientos. Le siguen en frecuencia la cirugía abdominal y hepatobiliar con abordaje abierto (Tabla III).

La técnica de analgesia epidural continua fue la más empleada con un total de 307 pacientes, de estos el 77,5 % posicionados a nivel torácico. Le siguen la PCA de morfina en 217 postoperados y, por último, la analgesia perineural continua en 204 casos (femorales en un 90 %). La analgesia multimodal se administró en casi el 90 % de los pacientes y se siguió el protocolo en aproximadamente el 80 % de los casos.

La intensidad del dolor valorada mediante la ENV tuvo a las 24 horas una media de 3,47 (SD 1,9) y de 2,77 (SD = 1,58) a las 48 horas. Al recodificar en nivel de dolor a las 24 horas fue leve en 57,8 % de los pacientes (n = 421) moderado en el 33 % (n = 241) e intenso en el 9,1 % (N = 66). A las 48 horas, 72 % (n = 524) de los pacientes cursaron con dolor leve y en un 25,5 % (N = 186) y 2,5 % (n = 189) de los casos, el dolor fue moderado e intenso, respectivamente (Figuras 1 y 2).

En cuanto al control analgésico de cada técnica (Figura 3), se encontró que más del 70 % y del 80 % de los pacientes con analgesia epidural presentaron dolor leve a las 24 y 48 horas, respectivamente. La mayoría de los catéteres epidurales se posicionaron en cirugías

abdominales con abordaje abierto: "otras laparotomías" 26 % (n = 80), pancreatomecías en un 16,3 % (n = 50), hemicolecotomías con un 15 % (n = 47) y segmentectomías hepáticas en un 10,7 % (n = 33).

El 87,5 % (n = 183) de las PCA de morfina fueron usadas en la totalidad de cirugías espinales (artrodesis y "otra" cirugía espinal). El consumo de morfina intravenosa a las 24 horas tuvo una media de 25,8 mg (SD 18,4) y de 18,6 mg (SD: 14,6) a las 48 horas.

El 90 % (n = 184) de los catéteres perineurales se colocaron a nivel femoral para el control analgésico de la artroplastia de rodilla. Un 67 % (n = 124) de los catéteres femorales fueron Contiplex® Tuohy de Braun y 22,3 % (n = 41) Contiplex® C de Braun.

Reacciones adversas

En el caso de la analgesia epidural, el bloqueo motor fue registrado en el 8,1 % (n = 25) de los pacientes, la retirada accidental en el 3,6 % (n = 11) y la retirada por ineffectividad en solo 1,9 % (n = 6). Se documentaron dos casos de fugas peri-catéter de anestésico local (0,6 %) y un caso de catéter intradural 0,3 %. Se recogieron 6 casos de hipotensión 1,6 % (n = 6) y únicamente 3 casos de retención de orina 1 % (n = 3).

Las alteraciones en la coagulación, que retrasaron la retirada del catéter se presentaron en el 11 % (n = 34) del total de los catéteres epidurales. Siendo igual de frecuentes en la cirugía pancreática con un 23,5 % (n = 8) y hemicolecotomías 23,5 % (n = 8). En la cirugía hepática estas alteraciones de la coagulación se presentaron en el 21,2 % (n = 7). En "otras laparotomías" el porcentaje fue de 11,8 % (n = 4), al igual que para las resecciones de recto (n = 4).

En el caso de la PCA de morfina, las náuseas y vómitos fueron la reacción adversa medicamentosa (RAM) más frecuente en 13,4 % de los pacientes (n = 29). Le

TABLA I
DATOS DEMOGRÁFICOS

Grupo etario y género (n = 728)				
		Género		Total
		Masculino % (n)	Femenino % (n)	% (n)
Edades (años)	18-20	0,3 % (1)	0,3 % (19)	0,3 % (2)
	21-30	3,9 % (14)	0,5 % (2)	2,2 % (16)
	31-40	3,3 % (12)	3,8 % (14)	3,6 % (26)
	41-50	10,3 % (37)	10,3 % (38)	10,3 % (75)
	51-60	16,4 % (59)	13 % (48)	14,7 % (107)
	61-70	26,5 % (95)	29,3 % (108)	27,9 % (203)
	71-80	29,5 % (106)	32,2 % (119)	30,9 % (225)
	81-90	9,7 % (35)	10,3 % (38)	10 % (73)
	91-100	0 % (0)	0,3 % (1)	0,1 % (1)
Total		49,3 % (359)	50,7 % (369)	100 % (728)

TABLA II
DOLOR CRÓNICO SEGÚN EL TIPO DE CIRUGÍA

			Dolor crónico		Total
			Sí	No	
Cirugía	PTR	n	37	147	184
		%	21,9 %	27,1 %	25,8%
	Artrodesis lumbar	n	108	61	169
		%	63,9 %	11,2 %	23,7%
	Politrauma	n	2	13	15
		%	1,2 %	2,4 %	2,1%
	Toracotomía	n	0	9	9
		%	0,0 %	1,7 %	1,3%
	VAST	n	1	16	17
		%	0,6 %	2,9 %	2,4%
	Cistectomía	n	2	30	32
		%	1,2 %	5,5 %	4,5%
	Nefrectomía	n	1	3	4
		%	0,6 %	0,6 %	0,6%
	Prostatectomía	n	1	1	2
		%	0,6 %	0,2 %	0,3%
	Segmentectomía hepática	n	2	31	33
		%	1,2 %	5,7 %	4,6%
	Pancreatectomía	n	4	48	52
		%	2,4 %	8,8 %	7,3%
Hemicolectomía	n	2	49	51	
	%	1,2 %	9,0 %	7,2%	
Otras laparotomías	n	1	86	87	
	%	0,6 %	15,8 %	12,2%	
Histerectomía	n	1	12	13	
	%	0,6 %	2,2 %	1,8%	
Resección de recto	n	0	21	21	
	%	0,0 %	3,9 %	2,9%	
Gastrectomía	n	0	10	10	
	%	0,0 %	1,8 %	1,4%	
Otra cirugía espinal	n	7	6	13	
	%	4,1 %	1,1 %	1,8%	
Total	n	169	543	712	
	%	100,0%	100,0 %	100,0 %	

PTR: prótesis total de rodilla. VAST: cirugía torácica videoasistida. En negrita, las cirugías con mayor porcentaje de pacientes con antecedente de dolor crónico.

siguen la retención aguda de orina en 7,4 % (n = 16), el estreñimiento y una combinación de varias RAM a los opioides en 5,6 % (n = 12). No hubo ningún caso de depresión respiratoria.

Para los catéteres perineurales, la retirada accidental en un 13,3 % (n = 27) y las fugas pericatóter de anestésico local en un 6,4 % (n = 13) fueron los eventos más prevalentes. Le siguen la oclusión del catéter en 9 pacien-

TABLA III
CIRUGÍA Y TÉCNICA ANALGÉSICA

			Técnica analgésica			Total
			Epidural	Perineural	PCA	
Cirugía	PTR	n	2	180	2	184
		%	0,7 %	90,9 %	1,0 %	25,8%
	Artrodesis lumbar	n	0	0	170	170
		%	0,0 %	0,0 %	81,3 %	23,8%
	Politrauma	n	9	0	6	15
		%	2,9 %	0,0 %	2,9 %	2,1%
	Toracotomía	n	6	3	0	9
		%	2,0 %	1,5 %	0,0 %	1,3%
	VAST	n	3	14	0	17
		%	1,0 %	7,1 %	0,0 %	2,4%
	Cistectomía	n	30	0	2	32
		%	9,8 %	0,0 %	1,0 %	4,5%
	Nefrectomía	n	1	1	2	4
		%	0,3 %	0,5 %	1,0 %	0,6%
	Prostatectomía	n	2	0	0	2
		%	0,7 %	0,0 %	0,0 %	0,3%
	Segmentectomía hepática	n	33	0	0	33
		%	10,8 %	0,0 %	0,0 %	4,6%
	Pancreatectomía	n	50	0	2	52
		%	16,3 %	0,0 %	1,0 %	7,3%
	Hemicolectomía	n	47	0	4	51
		%	15,4 %	0,0 %	1,9 %	7,2%
	Otras laparotomías	n	80	0	7	87
		%	26,1 %	0,0 %	3,3 %	12,2%
	Histerectomía	n	12	0	1	13
		%	3,9 %	0,0 %	0,5 %	1,8%
	Resección de recto	n	21	0	0	21
		%	6,9 %	0,0 %	0,0 %	2,9%
Gastrectomía	n	10	0	0	10	
	%	3,3 %	0,0 %	0,0 %	1,4%	
Otra cirugía espinal	n	0	0	13	13	
	%	0,0 %	0,0 %	6,2 %	1,8%	
Total	n	306	198	209	713	
	%	100,0%	100,0 %	100,0 %	100,0 %	

PTR: prótesis total de rodilla. VAST: cirugía torácica videoasistida. En negrita, las cirugías más frecuentes de cada técnica analgésica.

tes (4,4 %), retirada por ineffectividad en 4 casos (2 %) y se documentó un caso de infección del sitio de punción.

Los resultados evidenciaron una relación significativa ($p = 0,000$) entre la variable dolor crónico e

intensidad del dolor a las 24 horas y a las 48 horas (Tablas IV y V). Las puntuaciones de dolor leve fueron más altas en los pacientes sin antecedente de dolor crónico y los porcentajes de dolor moderado e inten-

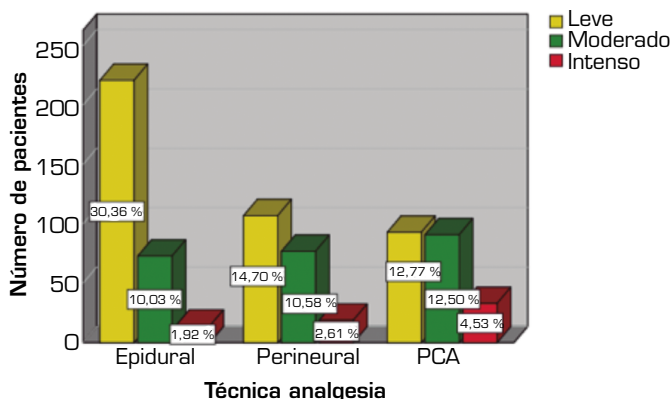


Fig. 1. DAP asociado a la técnica analgésica a las 24 horas. Dolor a las 24 horas: leve: 57,8 %; moderado: 33 %; intenso: 9,1 %.

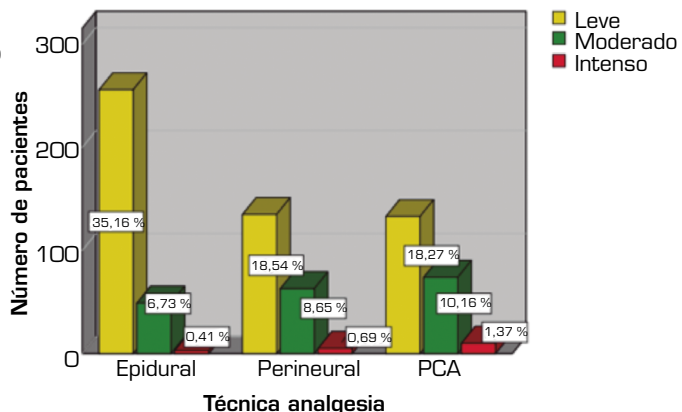


Fig. 2. DAP asociado a la técnica analgésica a las 48 horas. Dolor a las 48 horas: leve: 72 %; moderado: 25,5 %; intenso: 2,5 %.

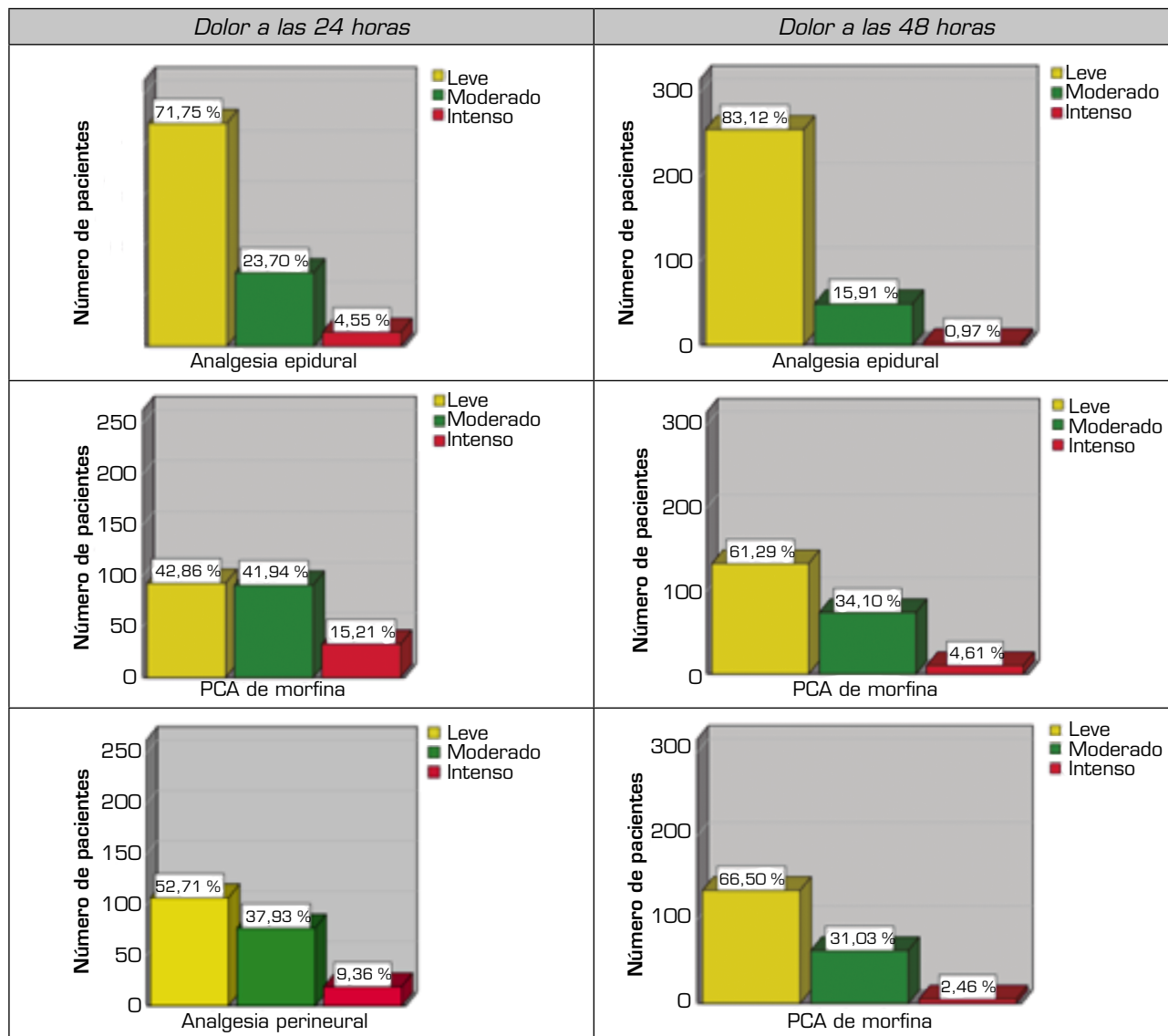


Fig. 3. Dolor a las 24 y 48 horas para cada técnica.

TABLA IV
RELACIÓN ENTRE ANTECEDENTE DE DOLOR CRÓNICO Y DOLOR A LAS 24 HORAS

			Dolor 24 horas			Total
			Leve	Moderado	Intenso	
Dolor crónico	Sí	% (n)	40,5 % (70)	42,2 % (73)	17,3 % (30)	23,8% (173)
	No	% (n)	63,2 % (350)	30,3 % (168)	6,5 % (36)	76,2% (554)
Total			57,8 % (420)	33,1 % (241)	9,1 % (66)	100 % (727)

TABLA V
RELACIÓN ENTRE ANTECEDENTE DE DOLOR CRÓNICO Y DOLOR A LAS 48 HORAS

			Dolor 48 horas			Total
			Leve	Moderado	Intenso	
Dolor crónico	Sí	% (n)	56,1 % (97)	38,7 % (67)	5,2 % (9)	23,8% (173)
	No	% (n)	76,9 % (426)	21,5 % (119)	1,6 % (9)	76,2% (554)
Total			71,9 % (523)	25,6 % (186)	2,5 % (18)	100 % (727)

so, más altos entre los pacientes con antecedente de dolor crónico.

DISCUSIÓN

Los resultados de nuestro estudio evidencian que las técnicas analgésicas para el control del dolor agudo postoperatorio son eficaces, con niveles de dolor leve en casi el 60 % y 72 % de los pacientes a las 24 y 48 horas, respectivamente. La administración de analgesia multimodal y el seguimiento de los protocolos se llevó a cabo en la gran mayoría de pacientes. Destaca entre los resultados el papel de analgesia epidural en la cirugía abdominal mayor y torácica con abordaje abierto. Si bien el control analgésico en la artroplastia de rodilla y cirugía espinal con las bombas de PCA y los bloqueos perineurales fue subóptimo, la media de ENV y el porcentaje dolor moderado a intenso es menor al reportado en otras series (6,10,20,21). A pesar de que el ideal de lograr un hospital sin dolor postoperatorio continúa lejos de la realidad de nuestra práctica clínica habitual, supone un reto tanto para la investigación de nuevas dianas terapéuticas a nivel de ciencias básicas, como para encontrar optimizar los recursos de los que cada hospital dispone a nivel organizativo y asistencial (20).

Un estudio reciente realizado en 13 hospitales españoles a través del registro de casi 2922 pacientes en el postoperatorio de cirugía general y traumatología usando el cuestionario "Pain Out" reportó en la variante de peor dolor, una media de 5,6 en la ENV en el 39,4 % de los pacientes el primer día postoperatorio, siendo las cirugías de columna y miembros inferiores, al igual que este trabajo, las más dolorosas. El control analgésico y el consumo de opioides fueron ligeramente mejores en los hospitales españoles que en otros países occidentales (11).

Actualmente la analgesia epidural solo se considera como técnica "gold estándar" en analgesia obstétrica

(22,23). Una lista de factores a lo largo de los últimos años ha contribuido a limitar la indicación de la analgesia epidural a la cirugía abdominal mayor y torácica con abordaje abierto (24-26). La evolución de abordajes quirúrgicos menos invasivos vía laparoscópica y de técnicas de analgesia locorregional ecoguiada, la administración de pautas trombo profilácticas, la implementación de programas de rehabilitación y fisioterapia respiratoria son algunos de los avances más destacados en medicina perioperatoria y que restan beneficio a la técnica epidural con respecto al riesgo (27).

En este estudio, casi la totalidad de los catéteres se indicaron en cirugía abdominal mayor con abordaje abierto, la mayoría a nivel torácico y solo el 22,5 % a nivel lumbar; lo que, asociado al seguimiento y titulación estrecha del anestésico local por parte de la UDAP, podría explicar nuestra menor incidencia de bloqueo motor (3,6 %) con respecto a la reportada en otras series de hasta el 30 % (26). Precisamente, entre las limitaciones reportadas para el uso de esta técnica, se encuentran la imposibilidad de seguimiento y control de estos pacientes por personal cualificado y los riesgos de efectos secundarios como hipotensión y retención urinaria que dificultan la movilidad postoperatoria temprana (27).

Si bien la incidencia de RAO de este trabajo fue muy por debajo a la esperada, se explica porque hasta la fecha, los pacientes portadores de catéter epidural en las plantas de hospitalización permanecían con sondaje vesical hasta la retirada del catéter. Con la implementación de los programas de recuperación rápida, se pretende abandonar progresivamente esta práctica y evitar los sondajes permanentes, excepto en los pacientes masculinos sometidos a resecciones rectales (28-30).

Los fallos de la técnica (1,9 %) también estuvieron muy por debajo de los documentados en la literatura 3 y 43 % (31,32).

A pesar de no haber ningún caso de hematoma espinal, se consideran complicaciones graves para este

estudio, las retiradas accidentales de catéteres epidurales (3,6 %), pues no se garantizan los periodos de seguridad mínimos con respecto a la administración previa de heparina ni niveles de coagulación en rango normal. Las alteraciones de la coagulación que retrasaron la retirada de catéter fueron similares en la cirugía pancreática, de colon y hepática. No se registró ninguna complicación grave como daño neurológico permanentes o muerte, asociado a la analgesia epidural (32).

En cuanto a la PCA de morfina, principalmente indicada en la cirugía espinal, es la técnica con los resultados más elevados de dolor moderado y severo a las 24 y 48 horas. La cirugía espinal compleja está asociada a niveles elevados de dolor postoperatorio, a pesar de seguir las recomendaciones actuales de analgesia multimodal que incluyen: el tratamiento perioperatorio con inhibidores específicos COX-2 o AINE más paracetamol, perfusiones de ketamina intraoperatoria, analgesia epidural y el uso de opioides de recate en el postoperatorio (33,34). El uso de metadona en el intraoperatorio tras la inducción anestésica parece una buena herramienta para en control de dolor agudo (35), y hasta los primeros tres meses del postoperatorio en este tipo de cirugías (36). Aunque aún faltan estudios bien diseñados que respalden las dosis e indicaciones para su empleo rutinario (33).

En este estudio, el 68 % de los pacientes programados para cirugía espinal presentaban dolor crónico, cifra que se correlaciona con las reportadas, pues aproximadamente un 68-71 % de los pacientes programados para estas cirugías consumen opioides preoperatoriamente, lo cual refleja la alta prevalencia de dolor crónico en esta población (37,38). Además, el porcentaje de pacientes con dolor intenso fue casi tres veces superior entre los pacientes con antecedente de dolor crónico (más frecuente en cirugía espinal), tanto a las 24 como a las 48 horas.

Se ha demostrado que factores prestablecidos como la catastrofización (principalmente), y otros como: los niveles de dolor preoperatorio, ansiedad depresión y discapacidad están asociados a mayores niveles de dolor postoperatorio y consumo de opioides en este tipo de cirugía. Identificar estos factores preoperatoriamente, utilizando escalas validadas, permitiría realizar una intervención psicológica precoz que contribuya a reducir los niveles de dolor postoperatorio y mejorar la calidad de la recuperación (38).

En cuanto al consumo de morfina con la PCA, las dosis equivalentes fueron menores a las reportados en otras series para este tipo de cirugía. En una revisión de la Cochrane, el consumo de morfina postoperatoria usando la PCA de morfina fue de 7 y 5 mg para a las 24 y 48 horas respectivamente, sin embargo, en esta revisión no se tuvo en cuenta la cirugía espinal (39). En el estudio español a través de la herramienta "Pain Out" la media de morfina i.v. para la cirugía espinal estuvo entre 21 y 72 mg para las primeras 24 horas (65 y 215 mg vía oral) y se discriminó el tipo de cirugía espinal: fusión, refusión, descompresión, etc. (11).

En un metanálisis que comparaba el consumo de morfina i.v., asociado o no a la administración de morfina intratecal, se encontraron niveles significativamente más bajos de dolor y consumo de morfina i.v. en los pacientes con morfina intratecal. El prurito fue la reacción adversa más común en el grupo de morfina

intratecal y el resto de las reacciones como náuseas y vómitos, sedación o depresión respiratoria, similares en ambos grupos (40).

Las reacciones adversas encontradas en este estudio con la PCA fueron similares a las ya conocidas con el empleo de opioides, el prurito se clasificó en "otras RAM" y fue menor al publicado en otras series. No hubo ningún caso de depresión respiratoria.

En el caso de los catéteres perineurales, la mayoría posicionados a nivel femoral, para la artroplastia de rodilla, el control analgésico fue aceptable en la mayoría de las pacientes y mejoró a las 48 horas. En los últimos años, nuevas indicaciones para los bloqueos perineurales continuos han sido publicadas (41). Comparados con la analgesia epidural, proporcionan niveles de analgesia similar, pero con mayor estabilidad hemodinámica y comparados con la PCA de opioides brindan mejor analgesia con menor incidencia de náuseas y vómitos (42).

Como ventaja, el bloqueo femoral en la artroplastia de rodilla permite menores tiempos de flexión activa y disminuye los requerimientos analgésicos. Sin embargo, la supuesta asociación entre el bloqueo femoral continuo y mayor incidencia de caídas asociada a una mayor debilidad del cuádriceps, ha llevado en los últimos 5 años a validar el bloqueo del canal de los aductores en este tipo de cirugía (43).

En el caso de nuestro hospital, los pacientes inician rehabilitación en cama con el catéter, pero no comienzan a caminar hasta la retirada de este a las 48 horas y no hubo ninguna caída reportada.

La incidencia de complicaciones asociadas a los bloqueos continuos varía ampliamente, entre otros motivos por la diferencia en los tipos de catéter, equipos de inserción, técnicas y localizaciones anatómicas. Los fallos de catéter encontrados en este estudio (2 %) se encuentran en los descritos en la literatura y que varían entre 0,5 y 26 % (41).

Tanto las retiradas accidentales como las fugas de anestésico local fueron las complicaciones más frecuentes y pueden estar asociadas al tipo de catéter empleado (44). En este trabajo, la mayoría de los catéteres femorales posicionados correspondían al Contiplex® Tuohy (Braun). El catéter Contiplex C® (Braun) también se usó, aunque minoritariamente. La diferencia fundamental entre ambos catéteres es su disposición con respecto a la aguja. En el caso del Contiplex® Tuohy, el catéter se introduce por dentro de la aguja (después de haber realizado la punción), con lo cual el orificio de punción es mayor al diámetro del catéter, lo que podría predisponer a fugas de anestésico local que humedecen los apósitos de fijación y favorecen las retiradas accidentales del catéter. En cambio, en el caso del Contiplex C®, el catéter recubre la totalidad de la aguja, se posicionan juntos y a la hora de retirar la aguja (que va por dentro), el catéter cubre la totalidad del orificio de punción.

Las nuevas alternativas a los bloqueos continuos que se encuentran en terreno de investigación son la inyección de bupivacaína liposomal, la crioanalgesia y la estimulación percutánea de nervios periféricos. A pesar de las ventajas que promete su uso, son alternativas costosas y aún carecen de evidencia científica que respalde su empleo rutinario (41).

Si bien el empleo de técnicas analgésicas para los pacientes con dolor moderado a intenso resulta eficaz,

es imprescindible el seguimiento estrecho por parte de un equipo de dolor agudo postoperatorio. Es incluso más importante un equipo dedicado a optimizar los tratamientos de analgesia multimodal con la colaboración de otras especialidades que la aplicación de técnicas analgésicas sofisticadas [24]. El rol de estas unidades se debe iniciar en la valoración preoperatoria, informando e identificando factores como dolor crónico, catastrofización, ansiedad o farmacodependencia. La estratificación en el periodo preoperatorio permite realizar un plan individualizado de analgesia que sea continuado después del alta hospitalaria y que incluya la estrategia multimodal y siempre que sea posible anestesia locorregional, pautas fijas de paracetamol y AINE o inhibidores de la COX-2, mientras no exista contradicciones, evitando la prescripción de opioides al alta [45].

Existe una amplia variabilidad entre el funcionamiento de las unidades de dolor agudo en países como Estados Unidos, Reino Unido, España y Alemania. A pesar del aumento en el número de estas unidades, la mayoría no cuentan con un mínimo de estándares de calidad, definidos como: personal asignado, rondas regulares de al menos dos veces al día, cobertura durante la noche y fines de semana, protocolos escritos y consensuados [19,21]. El desarrollo de estas unidades ajustada a la realidad de cada hospital debería considerarse una prioridad asistencial, pues además de contribuir a optimizar la recuperación postoperatoria y disminuir las complicaciones y estancia hospitalaria, el control analgésico del DAP contribuye a reducir la incidencia de dolor crónico.

CONCLUSIONES

Los resultados de nuestro estudio indican que las técnicas analgésicas para el tratamiento del dolor postoperatorio moderado a intenso son eficaces. La analgesia epidural torácica continua en la cirugía abdominal abierta fue la técnica con porcentajes más altos de dolor leve a las 24 y 48 horas.

Las complicaciones más frecuentes fueron las retiradas accidentales de los catéter femorales y epidurales, considerándose para estos últimos, una complicación grave, dado el riesgo de hematoma espinal.

A pesar del seguimiento de los protocolos analgésicos, la presencia de dolor crónico condiciona porcentajes más altos de pacientes con dolor postoperatorio moderado e intenso.

LIMITACIONES

Como limitación principal se considera el empleo de una escala unidimensional como la ENV a la hora de definir objetivos de corte para determinar el control eficaz del dolor en lugar de escalas multidimensionales que evalúan la interferencia con el sueño y las actividades cotidianas, efectos adversos de la medicación y satisfacción con el tratamiento administrado. No se discriminó entre dolor en reposo y movimiento. Tampoco se evaluaron factores psicológicos como ansiedad, depresión o catastrofización. No se realizó una comparación entre los pacientes sometidos a procedimientos con dolor moderado a severo que recibieron tratamientos analgésicos convencionales.

AGRADECIMIENTOS

Al doctor Rafael Gálvez por la tutoría y colaboración en la realización de este trabajo de final de máster de la SED. A las enfermeras de la UDAP del Hospital Universitario Arnau de Vilanova de Lérida: Mireia Aige, Clara Termens y Anna Giralt por su dedicación y compromiso con el tratamiento del dolor.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kehlet H. Postoperative pain, analgesia, and recovery-bedfellow that cannot be ignored. *Pain*. 2018;159(Suppl. 1):S11-S16. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001243.
2. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, et al. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *J Pain*. 2016;17(2):131-57. DOI: 10.1016/j.jpain.2015.12.008.
3. Pogatzki-Zahn EM, Segelcke D, Schug SA. Postoperative pain-from mechanisms to treatment. *Pain Rep*. 2017;2(2):e588. DOI: 10.1097/PR9.0000000000000588.
4. Small C, Laycock H. Acute postoperative pain management. *Br J Surg*. 2020;107(2):e70-e80. DOI: 10.1002/bjs.11477.
5. Garimella V, Cellini C. Postoperative pain control. *Clin Colon Rectal Surg*. 2013;26(3):191-6. DOI: 10.1055/s-0033-1351138.
6. Gan TJ. Poorly controlled postoperative pain: prevalence, consequences, and prevention. *J Pain Res*. 2017;10:2287-98. DOI: 10.2147/JPR.S144066.
7. Gan TJ, Habib AS, Miller TE, White W, Apfelbaum JL. Incidence, patient satisfaction, and perceptions of post-surgical pain: results from a US national survey. *Curr Med Res Opin*. 2014;30(1):149-60. DOI: 10.1185/03007995.2013.860019.
8. Correll DJ, Vlassakov KV, Kissin I. No evidence of real progress in treatment of acute pain, 1993-2012: scientometric analysis. *J Pain Res*. 2014;7:199-210.
9. Sommer M, de Rijke JM, van Kleef M, Kessels AG, Peters ML, Geurts JW, et al. The prevalence of postoperative pain in a sample of 1490 surgical inpatients. *Eur J Anaesthesiol*. 2008;25(4):267-74. DOI: 10.1017/S0265021507003031.
10. Gerbershagen HJ, Aduckathil S, van Wijck AJ, Peelen LM, Kalkman CJ, Meissner W. Pain intensity on the first day after surgery: a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures. *Anesthesiology*. 2013;118(4):934-44. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31828866b3.
11. Polanco-García M, García-Lopez J, Fàbregas N, Meissner W, Puig MM; PAIN-OUT-Spain Consortium. Postoperative Pain Management in Spanish Hospitals: A Cohort Study Using the PAIN-OUT Registry. *J Pain*. 2017;18(10):1237-52. DOI: 10.1016/j.jpain.2017.05.006.
12. Glare P, Aubrey KR, Myles PS. Transition from acute to chronic pain after surgery. *Lancet*. 2019;393(10180):1537-46. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30352-6.
13. Schug SA, Lavand'homme P, Barke A, Korwisi B, Rief W, Trede RD; IASP Taskforce for the Classification of Chronic Pain. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic postsurgical or posttraumatic pain. *Pain*. 2019;160(1):45-52. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001413.

14. Esteve-Pérez N, Sansaloni-Perelló C, Verd-Rodríguez M, Ribera-Leclerc H, Mora-Fernández C. Nuevos enfoques en el tratamiento del dolor agudo postoperatorio. *Rev Soc Esp Dolor*. 2017;24(3):132-9. DOI: 10.20986/resed.2017.3542/2016. DOI: 10.20986/resed.2017.3542/2016.
15. Kuchinsky S, Ascher J. Postoperative multimodal pain management. *Lab Anim (NY)*. 2015;44(4):132-4. DOI: 10.1038/labani.744.
16. Matute Crespo M, Montero Matamala A. Pharmacological advances in the multimodal management of perioperative analgesia. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2017;64(8):467-71.
17. Tran DQ, Krodell DJ. Optimal Organization of Acute Pain Services: At the Confluence of Semantics, Logistics, and Economics. *Anesth Analg*. 2018;127(4):808-10. DOI: 10.1213/ANE.0000000000003367.
18. Miclescu A, Butler S, Karlsten R. The changing face of acute pain services. *Scand J Pain*. 2017;16:204-10. DOI: 10.1016/j.sjpain.2017.04.072.
19. Stamer UM, Liguori GA, Rawal N. Thirty-five Years of Acute Pain Services: Where Do We Go From Here? *Anesth Analg*. 2020;131(2):650-6. DOI: 10.1213/ANE.0000000000004655.
20. Aguilar JL. Situación actual del dolor agudo postoperatorio en el Sistema Nacional de Salud. Las tecnologías de la información y comunicación ayudan a conseguir un hospital (y atención primaria) sin dolor. *Rev Soc Esp Dolor*. 2016;26(3):139-43. DOI: 10.20986/resed.2019.3739/2019.
21. Rockett M, Vanstone R, Chand J, Waeland D. A survey of acute pain services in the UK. *Anaesthesia*. 2017;72(10):1237-42. DOI: 10.1111/anae.14007.
22. Sng BL, Sia ATH. Maintenance of epidural labour analgesia: The old, the new and the future. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2017;31(1):15-22. DOI: 10.1016/j.bpa.2017.01.002.
23. Esteve-Pérez N, Mora-Fernández C. Analgesia epidural postoperatoria: ¿cuál es su papel en la práctica anestésica actual?. *Rev Soc Esp Dolor*. 2018;25(1):1-3. DOI: 10.20986/resed.2018.3654/2018. DOI: 10.20986/resed.2018.3654/2018.
24. Rawal N. Current issues in postoperative pain management. *Eur J Anaesthesiol*. 2016;33(3):160-71. DOI: 10.1097/EJA.000000000000366.
25. Bos EME, Hollmann MW, Lirk P. Safety and efficacy of epidural analgesia. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2017;30(6):736-42. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000516.
26. Pöpping DM, Elia N, Van Aken HK, Marret E, Schug SA, Kranke P, et al. Impact of epidural analgesia on mortality and morbidity after surgery: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Surg*. 2014;259(6):1056-67. DOI: 10.1097/SLA.000000000000237.
27. Weiss R, Pöpping DM. Is epidural analgesia still a viable option for enhanced recovery after abdominal surgery. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2018;31(5):622-9. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000640.
28. Coyle D, Joyce KM, Garvin JT, Regan M, McAnena OJ, Neary PM, et al. Early post-operative removal of urethral catheter in patients undergoing colorectal surgery with epidural analgesia – a prospective pilot clinical study. *Int J Surg*. 2015;16(Pt A):94-98. DOI: 10.1016/j.ijssu.2015.03.003.
29. Hayami S, Ueno M, Kawai M, Kuriyama T, Kawamata T, Yamaue H. Optimal Timing of Removal of Epidural and Urethral Catheters to Avoid Postoperative Urinary Retention Undergoing Abdominal Surgery. *Dig Surg*. 2019;36(3):261-5. DOI: 10.1159/000490199.
30. Suksompong S, von Bormann S, von Bormann B. Regional Catheters for Postoperative Pain Control: Review and Observational Data. *Anesth Pain Med*. 2020;10(1):e99745. DOI: 10.5812/aapm.99745.
31. Kooij FO, Schlack WS, Preckel B, Hollmann MW. Does regional analgesia for major surgery improve outcome? Focus on epidural analgesia. *Anesth Analg*. 2014;119(3):740-4. DOI: 10.1213/ANE.0000000000000245.
32. Schreiber A, Aydil E, Walschus U, Glitsch A, Patrzyk M, Heidecke CD, Schulze T. Early removal of urinary drainage in patients receiving epidural analgesia after colorectal surgery within an ERAS protocol is feasible. *Langenbecks Arch Surg*. 2019;404(7):853-63. DOI: 10.1007/s00423-019-01834-6.
33. Alboog A, Bae S, Chui J. Anesthetic management of complex spine surgery in adult patients: a review based on outcome evidence. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2019;32(5):600-8. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000765.
34. Pendi A, Field R, Farhan SD, Eichler M, Bederman SS. Perioperative Ketamine for Analgesia in Spine Surgery: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2018;43(5):E299-E307. DOI: 10.1097/BRS.0000000000002318.
35. Murphy GS, Szokol JW. Intraoperative Methadone in Surgical Patients: A Review of Clinical Investigations. *Anesthesiology*. 2019;131(3):678-92. DOI: 10.1097/ALN.0000000000002755.
36. Murphy GS, Avram MJ, Greenberg SB, Shear TD, Deshur MA, Dickerson D, et al. Postoperative Pain and Analgesic Requirements in the First Year after Intraoperative Methadone for Complex Spine and Cardiac Surgery. *Anesthesiology*. 2020;132(2):330-42. DOI: 10.1097/ALN.0000000000003025.
37. Lee D, Armaghani S, Archer KR, Bible J, Shau D, Kay H, et al. Preoperative Opioid Use as a Predictor of Adverse Postoperative Self-Reported Outcomes in Patients Undergoing Spine Surgery. *J Bone Joint Surg Am*. 2014;96(11):e89. DOI: 10.2106/JBJS.M.00865.
38. Dunn LK, Durieux ME, Fernández LG, Tsang S, Smith-Straesser EE, Jhaveri HF, et al. Influence of catastrophizing, anxiety, and depression on in-hospital opioid consumption, pain, and quality of recovery after adult spine surgery. *J Neurosurg Spine*. 2018;28(1):119-26. DOI: 10.3171/2017.5.SPINE1734.
39. McNicol ED, Ferguson MC, Hudcova J. Patient controlled opioid analgesia versus non-patient controlled opioid analgesia for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(6):CD003348. DOI: 10.1002/14651858.CD003348.pub3.
40. Pendi A, Acosta FL, Tuchman A, Movahedi R, Sivasundaram L, Arif I, Gucev G. Intrathecal Morphine in Spine Surgery: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2017;42(12):E740-E747. DOI: 10.1097/BRS.0000000000002198.
41. Ilfeld BM. Continuous Peripheral Nerve Blocks: An Update of the Published Evidence and Comparison With Novel, Alternative Analgesic Modalities. *Anesth Analg*. 2017;124(1):308-335. DOI: 10.1213/ANE.0000000000001581.
42. Chan EY, Fransen M, Parker DA, Assam PN, Chua N. Femoral nerve blocks for acute postoperative pain after knee replacement surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(5):CD009941. DOI: 10.1002/14651858.CD009941.pub2.

43. Koh IJ, Choi YJ, Kim MS, Koh HJ, Kang MS, In Y. Femoral Nerve Block versus Adductor Canal Block for Analgesia after Total Knee Arthroplasty. *Knee Surg Relat Res.* 2017;29(2):87-95. DOI: 10.5792/ksrr.16.039.
44. Nogawa R, Maruyama T, Kimoto Y, Yamazaki A, Kawamata T. Comparison of catheter-over-needle and catheter-through-needle on leakage from the catheter insertion site during continuous femoral nerve block. *J Anesth.* 2018;32(3):439-42. DOI: 10.1007/s00540-018-2479-7.
45. Hollmann MW, Rathmell JP, Lirk P. Optimal postoperative pain management: redefining the role for opioids. *Lancet.* 2019;393(10180):1483-5. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30854-2.



Tríada találgica. Una nueva entidad clínica a partir de una serie de casos

Thalalgic triad. A new clinical entity from a case series

A. M. Rayo Pérez, R. Rayo Rosado, F. J. Rodríguez Castillo y A. J. Campos Torres

Facultad de Enfermería, Fisioterapia y Podología. Universidad de Sevilla. Sevilla, España

RESUMEN

Introducción: El dolor crónico en el talón es un cuadro frecuente en la patología del pie. Este tipo de cuadros no están causados por una sola lesión, sino que es el resultado de la combinación de una serie de cuadros clínicos, especialmente por una neuropatía de Baxter y una fascitis plantar. Desde hace varios años, y tras analizar una serie de casos clínicos, se observa que los pacientes con dolor crónico en el talón cursan con un proceso de fasciosis plantar, edema óseo de calcáneo o síndrome congestivo de calcáneo y neuropatía del nervio de Baxter. A raíz de este hallazgo concluimos en una nueva entidad clínica denominada tríada találgica, la cual no presenta referencias bibliográficas anteriores en la literatura científica.

Pacientes y métodos: Se ha llevado a cabo una serie de casos de 10 pacientes a los que se les diagnostica una combinación de 3 patologías, denominada tríada találgica, que cursa con aparición de fasciosis plantar, edema óseo de calcáneo (congestión calcánea) y neuropatía compresiva de Baxter. Cada una de estas patologías se trata de forma independiente con distintas terapias, tales como soportes plantares, infiltraciones, tratamiento farmacológico o cirugía.

Resultados: Un total de 10 mujeres con una edad media de 53 años fueron diagnosticadas de fasciosis plantar, edema óseo de calcáneo y neuropatía compresiva de Baxter mediante diferentes pruebas, como la ecografía. Estas pacientes fueron tratadas mediante infiltraciones de colágeno, extracción del líquido sanguinolento del calcáneo, terapia electrolisis percutánea intratisular, soportes plantares, tratamiento farmacológico y ondas de choque. El 40 % de la muestra se

ABSTRACT

Introduction: Chronic heel pain is a frequent condition in foot pathology. These types of pictures are not caused by a single injury, but are the result of a combination of a series of clinical pictures, especially Baxter's neuropathy and plantar fasciitis. For several years and after analyzing a series of clinical cases, it has been observed that patients with chronic pain in the heel present with a process of plantar fasciosis, calcaneal bone edema or congestive calcaneal syndrome and Baxter nerve neuropathy. As a result of this finding, we conclude on a new clinical entity called thalalgic triad, which does not present previous bibliographic references in the scientific literature.

Patients and methods: A series of cases of 10 patients who were diagnosed with a combination of 3 pathologies, called the thalalgic triad, has been carried out, with the appearance of plantar fasciosis, calcaneal bone edema (calcaneal congestion) and neuropathy Baxter compression. Each of these pathologies is treated independently with different therapies, such as plantar supports, infiltrations, drug treatment or surgery.

Results: A total of 10 women with a mean age of 53 years were diagnosed with plantar fasciosis, calcaneal bone edema and Baxter's compressive neuropathy by different tests, such as ultrasound. These patients were treated by collagen infiltrations, removal of bloody fluid from the calcaneus, intratisular percutaneous electrolysis therapy, plantar supports, pharmacological treatment, and shock waves. 40 % of the sample was on sick leave due to the disabling pain of this triad and 10 % were in retirement.

Conclusions: The thalalgic triad is an unknown clinical entity with a complex diagnosis that combines complemen-

encontraba de baja laboral debido al dolor incapacitante de esta triada y el 10 % en situación de jubilación.

Conclusiones: La triada találgica es una entidad clínica desconocida, con un diagnóstico complejo que combina pruebas complementarias con diagnóstico clínico. Asimismo, existen muy pocas referencias bibliográficas acerca de esta temática.

Palabras clave: Fascitis plantar, edema óseo de calcáneo, neuropatía de Baxter, tratamiento.

tary tests with clinical diagnosis. Likewise, there are very few bibliographic references on this subject.

Key words: Plantar fasciitis, calcaneal bone edema, Baxter's neuropathy, treatment.

INTRODUCCIÓN

La triada találgica es una entidad clínica que se viene observando en los últimos años en las consultas podológicas. Se trata de un cuadro clínico que combina fasciosis plantar, síndrome congestivo de calcáneo (edema óseo) y de neuropatía de Baxter. Constituye un cuadro muy doloroso que no responde a tratamiento farmacológico y que generalmente es de larga evolución, apareciendo principalmente en mujeres de mediana edad con sobrepeso y con un componente de pronación importante. Además, también se aprecia durante la anamnesis un inicio de dolor espontáneo sin asociación a ningún tipo de traumatismo.

En primer lugar, aparece una fasciosis plantar. Esta patología es un conjunto de procesos degenerativos inflamatorios en la zona de inserción proximal de la fascia plantar secundaria a factores de riesgo como sedestación prolongada, hiperpronación, microtraumatismos repetidos, índice de masa corporal elevado y una disminución de la flexión dorsal del hallux. Su diagnóstico es clínico y se puede valorar la integridad de la fascia realizando el test de Jack y el test de Barouk, aunque también se puede valorar su relación con el acortamiento de gemelos mediante el test de Silfverskiöld. Asimismo se pueden utilizar pruebas de diagnóstico por imagen, como la ecografía o la resonancia magnética, siendo la primera de ellas la más efectiva gracias a que permite valorar la integridad de esta estructura en todo su recorrido y su comportamiento dinámico.

No obstante, se debe realizar un buen diagnóstico diferencial con procesos tumorales, tendinitis del flexor corto de los dedos, patología calcánea, neuropatía de Baxter, síndrome congestivo de calcáneo, bursitis subcalcánea, patología de la grasa plantar, patología vascular o patología del tendón de Aquiles [1-3].

El tratamiento conservador de la fascitis plantar consiste en terapia física mediante masoterapia, láser u ondas de choque, uso de soportes plantares personalizados con control de la pronación, calzadoterapia y ejercicios propioceptivos. Alrededor del 90 % de los pacientes se trata mediante tratamiento conservador, resolviéndose los síntomas en torno a los 12 meses. En cuanto al tratamiento quirúrgico, se pueden realizar fasciotomías percutáneas ecoguiadas, fasciotomías abiertas o artroscopia. Todas ellas se asocian a unas complicaciones propias como infección, desgarro del

flexor corto de los dedos, dehiscencia de sutura o rotura completa de la fascia [1,4-8].

En segundo lugar, aparece un cuadro de síndrome congestivo de calcáneo, también conocido como edema óseo. Se trata de una patología inflamatoria caracterizada por un incremento de líquido con infiltrado linfocítico acompañado de un aumento de la vascularización dentro del hueso, lo cual puede llegar a provocar una congestión vascular y/o hemorragia intersticial en la médula ósea. Asimismo, se encuentra íntimamente relacionada con la osteonecrosis, siendo esta la principal patología con la que se debe realizar el diagnóstico diferencial.

En el edema óseo de calcáneo, en función de la clínica, se podría hacer un diagnóstico diferencial con cualquier tipo de talalgia: bursitis preaquilea, síndromes compresivos nerviosos, alteraciones metabólicas que afectan al talón, etc. Además, por medio de la resonancia magnética se puede concretar el diagnóstico, ya que en esta prueba se observará una disrupción trabecular con hemorragia y edema en la zona de la médula ósea, lo cual se conoce en inglés como *traumatic bone marrow edema of the calcaneus* [9-11].

Las manifestaciones clínicas del edema óseo se suelen presentar acompañadas de un derrame articular, aunque, en casos más extendidos, puede aparecer también una proliferación sinovial y un edema en tejidos blandos adyacentes a la lesión. En cuanto a los síntomas concretos, el paciente refiere dolor articular que se origina de forma espontánea y sin traumatismo previo en un corto periodo de tiempo, dolor al cargar la articulación, impotencia funcional e inflamación. Sin embargo, en la bibliografía no se especifica una exploración clínica concreta en estos casos [11,12].

Por tanto, el diagnóstico del síndrome congestivo de calcáneo es clínico mediante el test de compresión transversal de calcáneo o *squeeze test calcaneus*, refiriendo el paciente un dolor muy intenso. Para la confirmación del diagnóstico se realiza una gammagrafía ósea, donde se observa un aumento de la captación inflamatoria en la zona media de calcáneo. En la resonancia magnética nuclear se observa un aumento de la señal en las series T2 de calcáneo, pero no es una prueba específica para esta patología [13-15].

Esta patología tiene un origen idiopático, pero se relaciona con factores biomecánicos, traumatismos, lesiones isquémicas, infecciones, procesos metabóli-

cos, lesiones degenerativas (artritis reumatoide), lesiones iatrogénicas (cirugía, radioterapia, inmunosupresores y citostáticos) y lesiones neoplásicas. Además, los diferentes tratamientos que se pueden aplicar incluyen la perforación quirúrgica del hueso para descomprimir la médula ósea, terapia de ondas de choque, magnetoterapia o infiltración farmacológica (bisfosfatos, derivados de la prostaciclina, inhibidores del factor de necrosis tumoral, etc.) (12,15,16).

En tercer y último lugar, se produce una neuropatía de Baxter o neuropatía compresiva de la primera rama del nervio plantar lateral (rama del nervio tibial posterior), el cual es el responsable del 20 % de las talalgias crónicas. Se trata de un nervio mixto de unos 2 mm de grosor con fibras motoras que inervan el abductor del quinto dedo, flexor corto de los dedos y cuadrado plantar, y con fibras sensitivas que inervan el periostio de calcáneo, el ligamento plantar largo y la piel de la zona lateroplantar del pie. Actualmente están descritos 2 posibles sitios de compresión: entre el músculo cuadrado plantar y el abductor del hallux, y entre el cuadrado plantar y el flexor corto de los dedos (17-19).

La compresión del nervio de Baxter puede deberse a una pronación excesiva del retropié, presencia de masas tumorales o varices, hipertrofia del músculo abductor del hallux o inflamación crónica de la fascia plantar. Además, clínicamente aparece un dolor tras periodos de actividad que va aumentando de duración a medida que se va estableciendo la patología. Se asocia a debilidad del quinto dedo con imposibilidad de abducir este (20-22).

El diagnóstico de esta patología es clínico y se debe confirmar mediante ecografía (aumento del grosor del nervio por encima de los 0,3 cm) o resonancia magnética nuclear. En cuanto al tratamiento conservador, se basa en terapia farmacológica mediante infiltraciones ecoguiadas, soportes plantares para el control de la hiperpronación o radiofrecuencia (17,23,24).

PACIENTES Y MÉTODO

Para llevar a cabo este trabajo se realizó una serie de casos recogidos desde enero de 2020 a agosto de 2021, cuyos datos se encuentran recogidos en la Tabla I. En primer lugar, se confirma una fasciosis diagnosticada clínica y ecográficamente, donde se observa un aumento del grosor de la fascia plantar. Para su tratamiento, se realizan infiltraciones seriadas y ecoguiadas con colágeno matricial en combinación con mepivacaína al 2 % y Celestone Cronodose®. La proporción corresponde a 1 cc de colágeno, 1 cc de mepivacaína y 0,5 cc de Celestone Cronodose®.

En las fasciosis más severas se acompaña la infiltración con terapia electrolisis percutánea intratisular (EPI) y terapia mediante ondas de choque. En algunos casos se utilizan soportes plantares personalizados para el control de la pronación y para la descarga de la fascia. Para ello, se emplea una resina de 1,9 + 1,2 mm, con un forro de EVA medio de 3 mm y un forro plantar de EVA medio de 2 mm. Se le añade una talonera de EVA duro de 2 mm y una pieza fascial de EVA medio de 2 mm.

Posteriormente, tras disminuir el cuadro de la fasciosis aparece un dolor de tipo nocturno que cursa con

hormigueo en la zona del talón. Tras un test de compresión transversal de calcáneo o *squeeze test* positivo, se realiza una fluoroscopia en la cual se intuye el lugar donde se localiza el edema mediante el signo de una doble cortical.

Para el tratamiento de este cuadro se pautan 150 mg de ácido acetilsalicílico durante 5 días y, tras ello, se lleva a cabo un drenaje para extraer el líquido inflamatorio que provoca el aumento de la presión en el calcáneo. El protocolo es el siguiente:

- Se localiza el punto de abordaje del calcáneo mediante una aguja de carga de 18 G y fluoroscopia. Se realiza una proyección lateral para observar al completo la superficie de calcáneo.
- Una vez localizado el punto de abordaje, se realiza un punto de drenaje perpendicular al eje longitudinal de calcáneo. Se utiliza un troquel óseo con un calibre de 14 G.
- Tras sacar el mecanismo de incisión del troquel, se acopla una jeringa de 20 ml sobre la pieza distal y se aspira. En un primer momento, se drena sangre con una alta viscosidad, signo de que se encuentra coagulada en el interior del calcáneo y, posteriormente, aparece un contenido más fluido.
- Tras drenar el contenido sanguinolento que se estima oportuno, se retiran ambas agujas y se coloca un apósito absorbente no adherente y se procede a vendar la zona con venda cohesiva.

Una vez finalizado el proceso, se pauta reposo relativo durante 24 h y analgesia si precisa. Si el drenaje se ha realizado de forma óptima, a las 48 h del procedimiento el paciente debe referir una disminución total de la sintomatología.

Por último, se produce un cuadro de compresión del nervio de Baxter, generalmente en su trayecto tras salir del túnel del tarso. El diagnóstico se realiza mediante ecografía, observándose una masa hiperecica junto a la fascia del abductor del hallux. Para tratar este cuadro se llevan a cabo infiltraciones ecoguiadas con colágeno neural intralesionales para realizar una hidrodissección neural. Se infiltra 1 cc de colágeno en combinación con 1 cc de mepivacaína al 2 %. Como tratamiento coadyuvante se pauta hidroxil B1, B6 y B12/12 h y, en cuadros más severos, pregabalina 25 mg/8 h.

RESULTADOS

En cuanto a los resultados obtenidos, el 100 % de la muestra corresponde a mujeres con una edad media de 53 años. Como antecedentes, el 20 % de la muestra presenta hipertensión arterial y el 10 % hipotiroidismo, no siendo patologías que impidan el correcto tratamiento de este cuadro.

En el diagnóstico ecográfico de la neuropatía de Baxter y de la fasciosis plantar se obtuvo como resultado un grosor medio del nervio de Baxter de 0,569 cm y 1,30 cm en la fascia plantar. Asimismo, esto se acompañó del uso de una jeringa de 20 cc para cuantificar el síndrome congestivo de calcáneo, consiguiendo así aspirar el contenido sanguinolento que se encuentra en el interior de dicho hueso. En este caso, la cantidad media extraída en los 10 casos es de 7,1 ml, siendo mayor en aquellos casos donde se pauta ácido acetilsalicílico.

TABLA I
SERIE DE CASOS DE TRÍADA TALÁLGICA

	Edad	Baxter (cm)	Fascia (cm)	SCC (ml)	Años evolución	Tto. Baxter	Tto. fasciosis	Tto. SCC	Tto. farmacológico	Dolor pre	Dolor al año	Satisfacción al año
Mujer 1	53	0,52	0,96	7	6	2 colág.	2 colág. + EPI	Drenaje + AAS	Hidroxiil + pregabalina 25 mg	10	0	8
Mujer 2	44	0,61	1,4	12	10	3 colág.	2 colág. + ondas de choque + EPI	Drenaje + AAS	Hidroxiil	10	0	9
Mujer 3	52	0,55	1,24	6	5	2 colág.	2 colág. + plantilla	Drenaje	Hidroxiil	9	0	9
Mujer 4	48	0,58	0,9	8	3	2 colág.	2 colág.	Drenaje	Hidroxiil	10	0	10
Mujer 5	51	0,61	0,86	5	4	2 colág.	3 colág.	Drenaje	Hidroxiil	9	0	9
Mujer 6	53	0,58	0,93	6	6	3 colág.	2 colág. + plantilla	Drenaje	Hidroxiil	8	0	8
Mujer 7	68	0,62	0,97	4	7	2 colág.	2 colág.	Drenaje	Hidroxiil	9	0	9
Mujer 8	59	0,57	0,81	6	3	3 colág.	2 colág. + EPI	Drenaje	Hidroxiil	9	0	9
Mujer 9	47	0,49	0,99	7	5	3 colág.	3 colág.	Drenaje	Hidroxiil	10	0	9
Mujer 10	61	0,56	1,32	10	8	2 colág.	2 colág. + ondas de choque	Drenaje + AAS	Hidroxiil	10	0	10

AAS: ácido acetilsalicílico. Colág.: infiltración de colágeno. EPI: electrolisis percutánea intratisular. SCC: síndrome congestivo de calcáneo. Tto.: tratamiento. Fuente: elaboración propia.

En el 60 % de los casos de neuropatía de Baxter se utilizó un tratamiento mediante 2 infiltraciones ecoguiadas de colágeno neural, mientras que en el 40 % restante fue necesario administrar una tercera infiltración. Tanto en un caso como en otro, esta terapia invasiva se espació 20 días entre una y otra.

En cuanto al tratamiento de la fasciosis, se utilizaron diferentes terapias. Fueron necesarias 2 infiltraciones ecoguiadas de colágeno matricial y EPI en el 20 % de la muestra, 3 infiltraciones de colágeno matricial en otro 20 %, 2 infiltraciones de colágeno matricial y ondas de choque en otro 20 %, 2 infiltraciones de colágeno matricial y soportes plantares en otro 20 % y 2 infiltraciones de colágeno matricial en combinación con EPI y ondas de choque en otro 20 %. Además, como tratamiento coadyuvante en el 60 % de los casos se optó por administrar por vía oral hidroxil B1, B6 y B2, siguiéndose una pauta de 1 comprimido/12 h. En el 40 % restante, además de este fármaco también se pautó la administración oral de Lyrica®.

Para poder valorar el dolor, a cada uno de los pacientes se les facilitó una escala visual analógica, en la cual el dolor medio pretratamiento fue de 9,6 puntos y el dolor al año de 0 puntos. Además, se observa una gran satisfacción tras el alta al año de tratamiento, dado que la puntuación media fue de 9 sobre 10 puntos.

Por último, cabe destacar que el 40 % de esta muestra estaba en situación de baja laboral por el dolor incapacitante que provocaba el cuadro, mientras que otro 10 % se encontraba en situación de jubilación.

DISCUSIÓN

No hay artículos que reflejen la entidad clínica de la tríada találgica, lo cual puede deberse a que el síndrome congestivo de calcáneo es una entidad infradiagnosticada y a que estos cuadros de dolor incapacitante no suelen llegar a las consultas de podología.

Sobre la fascitis plantar, el tratamiento conservador es la primera opción terapéutica, dado que se trata de métodos seguros, inocuos y eficaces a medio o largo plazo. Autores como Zohu no habla de la relación de la morfología del calcáneo con un aumento de la prevalencia de la fascitis plantar. Nos hablan de 2 tipos, A y B, donde la inserción de la fascia va a ser inferior o superior a la tuberosidad plantar de calcáneo (25).

En el caso del síndrome congestivo de calcáneo, el drenaje quirúrgico fue descrito en 1974 por Hassab y El-Sherif en un estudio en el que realizaron perforaciones quirúrgicas en el calcáneo a través de una incisión lateral de 3 cm aproximadamente para el tratamiento del dolor crónico de talón en 60 pacientes (68 pies), concluyendo que esta terapia puede inducir una hipotética descongestión o descompresión del hueso (16).

En 2003, Santini y cols. publicaron un estudio retrospectivo de 21 pacientes (25 pies) que habían sido sometidos, bajo anestesia local, a una intervención quirúrgica mediante 3 perforaciones percutáneas en el calcáneo a través de un abordaje medial para el tratamiento del dolor crónico de talón, obteniendo un 81 % de resultados favorables en cuanto a la evaluación del dolor por escala visual analógica. Además, se concluyó que esta técnica parece ser efectiva para aliviar la

congestión intraósea del calcáneo y el edema en su médula ósea (26).

En las talalgias de origen neural se debe realizar un diagnóstico diferencial son síndrome del túnel del tarso y con las neuropatías compresivas de las ramas del nervio tibial posterior. Para ello, es necesario el conocimiento de la anatomía. El nervio tibial posterior tiene 3 ramas terminales, calcáneo medial, plantar medial y plantar lateral, y de esta última sale una rama denominada nervio de Baxter (27).

En cuanto a la neuropatía de Baxter, son muchos los autores que lo asocian al dolor de talón recalcitrante, así como que está involucrado en el 20 % de los casos de dolor plantar crónico (28).

CONCLUSIÓN

La tríada találgica es una entidad clínica desconocida, pero que cada vez va tomando más relevancia en las clínicas podológicas. Su diagnóstico es complejo, ya que requiere de una infraestructura de alto coste y el diagnóstico clínico no es sensible.

La escasa bibliografía sobre el tema hace que sea una patología muy desconocida en el ámbito podológico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Monteagudo M, Martínez de Albornoz A, Gutierrez B, Tabuenca J, Álvarez I. Plantar fasciopathy: a current concepts review. *EFORT Open Rev.* 2018;3(8):485-93. DOI: 10.1302/2058-5241.3.170080.
2. Tweed JL, Barnes MR, Allen MJ, Campbell JA. Biomechanical consequences of total plantar fasciotomy. A review of the literature. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2009;99(5):422-30. DOI: 10.7547/0990422.
3. Fallat LW, Cox JT, Chahal R, Morrison P, Kish J. A retrospective comparison of percutaneous plantar fasciotomy and open plantar fasciotomy with heel spur resection. *J Foot Ankle Surg.* 2013;52(3):288-90. DOI: 10.1053/j.jfas.2012.10.005.
4. Lemont H, Ammirati KM, Usen N. Plantar fasciitis: a degenerative process (fasciosis) without inflammation. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2003;93(3):234-7. DOI: 10.7547/87507315-93-3-234.
5. Wang W, Rikhranj IS, Chou ACC, Chong HC, Koo KOT. Endoscopic plantar fasciotomy vs open radiofrequency microtenotomy for recalcitrant plantar fasciitis. *Foot Ankle Int.* 2018;39(1): 11-7. DOI: 10.1177/1071100717732763.
6. Thomas ZM, Thomas KJ. Technique tip: Single-incision endoscopic plantar fasciotomy. *Foot Ankle Spec.* 2017;10(3):240-1. DOI: 10.1177/1938640016679707.
7. Sanexa A. Uniportal endoscopic plantar fasciotomy: a prospective study on athletic patients. *Foot Ankle Int.* 2004;25(12):882-9. DOI: 10.1177/107110070402501207.
8. Colberg RE, Ketchum M, Javer A, Drogosz M, Gomez M, Fleising GS. Clinical outcomes of percutaneous plantar fasciotomy using microdebrider coblation wand. *Foot Ankle Int.* 2020;41(2):187-92. DOI: 10.1177/1071100719883266.
9. Singh D, Ferrero A, Rose B, Goldberg A, Cullen N. Bone marrow edema syndrome of the foot and ankle: mid-

- to long-term follow-up in 18 patients. *Foot Ankle Spec.* 2016;9(3):218-26. DOI: 10.1177/1938640015609986.
10. Eriksen EF. Treatment of bone marrow lesions (bone marrow edema). *Bonekey Rep.* 2015;4:755. DOI: 10.1038/bonekey.2015.124.
 11. Tovar Beltrán JV, Noguera Pons J, González Fernández JA, Navarro Blasco F. Edema óseo y osteonecrosis. En: Plaza EIS, editor. *Enfermedades reumáticas Actualización SVR.* Valencia; 2013. p. 899-912.
 12. Thorning C, Gedroyc WMW, Tyler PA, Dick EA, Hui E, Valabhji J. Midfoot and hindfoot bone marrow edema identified by magnetic resonance imaging in feet of subjects with diabetes and neuropathic ulceration is common but of unknown clinical significance. *Diabetes Care.* 2010;33(7):1602-3. DOI: 10.2337/dc10-0037.
 13. Booz C, Nöske J, Albrecht MH, Lenga L, Martin SS, Wichmann JL, et al. Traumatic bone marrow edema of the calcaneus: Evaluation of color-coded virtual non-calcium dual-energy CT in a multi-reader diagnostic accuracy study. *Eur J Radiol.* 2019;118:207. DOI: 10.1016/j.ejrad.2019.07.023.
 14. Dienst M, Blauth M. Bone bruise of the calcaneus: A case report. *Clin Orthop Relat Res.* 2000;(378):202-5. DOI: 10.1097/00003086-200009000-00030.
 15. Hörterer H, Baumbach SF, Gregersen J, Kriegelstein S, Gottschalk O, Szeimies U, et al. Treatment of bone marrow edema of the foot and ankle with the prostacyclin analog iloprost. *Foot Ankle Int.* 2018;39(10):1183-91. DOI: 10.1177/1071100718778557.
 16. Hassab HK, El-Sherif AS. Drilling of the os-calcis for painful heel with calcanean spur. *Acta Orthop.* 1974;45(1-4):152-7. DOI: 10.3109/17453677408989133.
 17. Martín Oliva X, Elgueta-Grilo J, Veliz Ayta P, Orosco-Villaseñor S, Elgueta-Grilo M, Viladot-Perice R. Variantes anatómicas del nervio calcáneo medial y nervio de Baxter en el túnel del tarso. *Acta Ortop Mex.* 2013;27(1):38-42.
 18. Millán Arredondo I, Monte González JC, González Nieto J, Moreno Casado MJ. Neuropatía de Baxter: hallazgos en RM y consideraciones etiológicas. *Radiología.* 2014;56(Espec. Cong):772.
 19. Rodrigues RN, Lopes AA, Torres JM, Mundim MF, Silva LL, Silva BR. Compressive neuropathy of the first branch of the lateral plantar nerve: a study by magnetic resonance imaging. *Radiol Bras.* 2015;48(6):368-72. DOI: 10.1590/0100-3984.2013.0028.
 20. Moreno García MS, del Río-Martínez PS, Yanguas Barea N, Baltanás Rubio P. Dolor en retropié: neuropatía de Baxter, a propósito de un caso. *Reumatol Clin.* 2017;13(2):123. DOI: 10.1016/j.reuma.2016.05.002.
 21. Rose B, Singh D. Inferior heel pain. *Orthopaed Trauma.* 2016;30(1):18-23. DOI: 10.1016/j.mporth.2015.09.006.
 22. Jaring MRF, Khan AZ, Livingstone JA, Chakraverty J. A case of bilateral Baxter's neuropathy secondary to plantar fasciitis. *J Foot Ankle Surg.* 2019;58(4):771-4. DOI: 10.1053/j.jfas.2018.11.010.
 23. Moroni S, Zwierzina M, Starke V, Moriggi B, Montesi F, Konchake M. Clinical anatomic mapping of the tunnel with regard to Baxter's neuropathy in recalcitrant heel pain syndrome. *Surg Radiol Anat.* 2019;41(1):29-41. DOI: 10.1007/s00276-018-2124-z.
 24. Lui TH. Endoscopic decompression of the first branch of the lateral plantar nerve and release of the plantar aponeurosis for chronic heel pain. *Arthrosc Tech.* 2016;5(3):e589-94. DOI: 10.1016/j.eats.2016.02.018.
 25. Zhou B, Zhou Y, Tao X, Yuan C, Tang K. Classification of calcaneal spurs and their relationship with plantar fasciitis. *J Foot Ankle Surg.* 2015;54(4):594-600. DOI: 10.1053/j.jfas.2014.11.009.
 26. Santini S, Rebeccato A, Schiavon R, Nogarin L. Percutaneous drilling for chronic heel pain. *J Foot Ankle Surg.* 2003;42(5):296-301. DOI: 10.1016/j.jfas.2003.08.002.
 27. Brown MN, Pearce BS, Vanetti TK, Trescot AM, Karl HW. Lateral plantar nerve entrapment. En: Trescot AM. *Peripheral nerve entrapments, clinical diagnosis and management.* Berlín: Springer; 2016. p. 833-44.
 28. Donovan A, Rosenberg ZS, Cavalcanti CF. MR imaging of entrapment neuropathies of the lower extremity. Part 2. The knee, leg, ankle, and foot. *Radiographics.* 2010;30(4):1001-19. DOI: 10.1148/rg.304095188.



Un nuevo paradigma para el tratamiento de la osteoartritis de rodilla: el papel del ácido hialurónico, el plasma rico en plaquetas (PRP) y el ozono en la modulación de la inflamación: una revisión

A new paradigm for the treatment of knee osteoarthritis: the role of hyaluronic acid, platelet-rich plasma (PRP) and ozone in the modulation of inflammation: a review

M. E. Fernández Cuadros¹, O. S. Pérez Moro¹, M. J. Albaladejo Florín¹, S. Álava Rabasa¹, M. J. López Muñoz² y J. Rodríguez de Cía³

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

²Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario Santa Cristina. Madrid, España. ³Servicio de Laboratorio Clínico. Hospital Universitario Santa Cristina. Madrid, España

RESUMEN

Introducción: La osteoartritis (OA) es la causa más común de la artritis. Tradicionalmente, la OA se consideraba como una enfermedad de "desgaste". Sin embargo, los factores metabólicos e inflamatorios se están considerando ahora como los factores patogénicos hasta el punto de que algunos autores están redefiniendo la OA como una enfermedad de "inflamación crónica de bajo grado".

Evidencia: En la artrosis de rodilla están involucradas muchas vías de señalización y mediadores inflamatorios. El nuevo paradigma de tratamiento se basa en los tratamientos celulares sobre las vías de señalización de la inflamación, basados en componentes celulares y proteicos para combatir el entorno inflamatorio de la articulación artrósica y regenerar el tejido dañado.

Resultados: El enfoque de tratar solo una diana terapéutica (inhibidores de óxido nítrico, nutracéuticos, agentes reductores de uratos y fármacos biológicos) que han demostrado su eficacia en el tratamiento de enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide no se ha traducido en un manejo eficaz de la OA. Un enfoque de tratamiento dirigido simultáneamente a varias dianas sería capaz de manejar la OA de manera más

ABSTRACT

Introduction: Osteoarthritis (OA) is the most common cause of arthritis. Traditionally, OA was viewed as a "wear and tear" disease. However, metabolic and inflammatory factors are now being considered as pathogenic factors to the point that some authors are redefining OA as a "chronic low-grade inflammation" disease.

Evidence: In knee osteoarthritis, many inflammatory signaling pathways and mediators are involved. The new treatment paradigm is based on cellular treatments on the signaling pathways of inflammation, based on cellular and protein components to combat the inflammatory environment of the arthritic joint and regenerate damaged tissue.

Results: The approach of treating only one therapeutic target (nitric oxide inhibitors, nutraceuticals, urate reducing agents, and biologics) that have demonstrated their efficacy in the treatment of inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis has not been translated into effective management in OA. A treatment approach aimed simultaneously at multiple targets would be able to manage OA more efficiently. The standard guidelines (AAOS, OARSI, ACR, NICE, or EULAR) do not consider

eficiente. Las pautas estándar (AAOS, OARSI, ACR, NICE o EULAR) no consideran el ácido hialurónico, el plasma rico en plaquetas ni el ozono, aunque estas opciones de tratamiento han mostrado propiedades inmunomoduladoras y curativas. En ese escenario, planteamos la hipótesis de que el ácido hialurónico, el plasma rico en plaquetas y el ozono son alternativas prometedoras para el manejo de la OA de rodilla, debido a sus propiedades multidiaria, como se observará en esta revisión.

Conclusión: En el presente estudio se ha revisado la fisiopatología de la OA, centrándose principalmente en el mecanismo inflamatorio, las vías de señalización implicadas y los posibles objetivos del tratamiento. El ácido hialurónico, el plasma rico en plaquetas y el ozono se postulan como opciones de tratamiento multidiaria para el tratamiento de la artrosis de rodilla.

Palabras clave: Artrosis, inflamación, ácido hialurónico, plasma rico en plaquetas, ozono, citoquinas.

hyaluronic acid, platelet-rich plasma, or ozone, although these treatment options have shown immunomodulatory and healing properties. In this scenario, we hypothesized that hyaluronic acid, platelet-rich plasma, and ozone are promising alternatives for the management of knee OA, due to their multidiaria properties, as will be seen in this review.

Conclusion: In the present study the pathophysiology of OA has been reviewed, focusing mainly on the inflammatory mechanism, the signaling pathways involved and the possible goals of treatment. Hyaluronic acid, platelet-rich plasma and ozone are proposed as multi-target options for the treatment of knee osteoarthritis.

Key words: Osteoarthritis, inflammation, hyaluronic acid, platelet-rich plasma, ozone, cytokines.

CONTEXTO

La osteoartritis (OA) es la causa más frecuente de artritis. La OA tiene un impacto directo en la calidad de vida a tal punto de que es el undécimo contribuyente global a la discapacidad en todo el mundo. La carga de la enfermedad en términos de coste es tal que se estima que 4 millones de personas se ven afectadas en España, lo que supone un coste anual de 4378 millones de euros al año, lo que significa el 0,5 % del producto interior bruto [1].

La OA constituye un problema importante de salud pública. En personas mayores de 60 años, el 13 % refiere OA de rodilla sintomática; en personas mayores de 70 años el 27 % presenta signos radiológicos de OA, y en personas mayores de 80 años, el 44 % presenta signos radiológicos y síntomas clínicos [2].

Clásicamente, la OA se consideraba una enfermedad por "uso y desgaste". Sin embargo, los factores metabólicos e inflamatorios son nuevos factores patogénicos. De hecho, algunos autores están redefiniendo la OA como una enfermedad de "inflamación crónica de bajo grado" [3]. Por tanto, hay un cambio de paradigma para la OA, de la teoría biomecánica a la inflamatoria [2,3].

La teoría biomecánica establece que la OA es una enfermedad inducida mecánicamente. El cartílago articular se sobrecarga como resultado de una mala alineación, una mala mecánica y la carga o impacto. Esta sobrecarga compromete la estructura de soporte del cartílago, haciendo que se ablande y degrade. Una vez que el cartílago se ablanda, el hueso que se encuentra debajo se endurece y la articulación se rompe. Si la sobrecarga no se modifica, la OA progresará. Una vez que la elasticidad del hueso subcondral desaparece, la destrucción progresiva del cartílago y el hueso conduce a la formación de osteofitos para aumentar el área de superficie, disminuyendo así la carga. Por último, la

progresión de la deformidad articular mueve el eje de soporte de peso al compartimento opuesto y continúa la destrucción articular adicional. En esta etapa está indicada la artroplastia total de rodilla, como tratamiento final [4].

La teoría inflamatoria e inmunitaria establece que en el cartílago, las células están expuestas a fuerzas de desgaste dentro de la matriz extracelular (MEC) y en la superficie de la articulación. Como consecuencia, la MEC se destruye, liberando citoquinas inflamatorias como IL-6, IL-8, metaloproteasas minerales de matriz (MMP), factor inhibidor de leucemia (LIF) y oncostatina M (OSM). Estas señales de peligro activan segundos mensajeros, empeorando el entorno inflamatorio. Además, la senescencia del cartílago induce la apoptosis y se potencian las respuestas inflamatorias. Estas células y señales inflamatorias incitan una cascada inflamatoria que sobrepasa la respuesta curativa innata, lo que lleva a un estado catabólico que produce más destrucción del cartílago [4].

La MEC puede ser destruida por inflamación o por mecanismos de apoptosis, que están mediados por respuestas inmunes o inflamatorias [4]. En este entorno inflamatorio, al actuar sobre cascadas de señalización bien conocidas, la señalización de células y proteínas podría fomentar respuestas de curación favorables [4]. Las células madre mesenquimales reducen la inflamación, combaten la apoptosis (muerte celular), se autorreplican y se diferencian en múltiples tejidos. El plasma rico en plaquetas (PRP) contiene casi 1200 proteínas, incluidos factores de crecimiento y citoquinas antiinflamatorias [4]. Bloquean la inflamación y estimulan la curación del cartílago [4].

El nuevo paradigma del manejo de la OA de rodilla se basa en tratamientos de señalización celular, basados en componentes celulares y proteicos. Se espera que ambos componentes puedan interactuar con las células madre residentes, las células inflamatorias e inmunes

para combatir el entorno inflamatorio de la articulación y regenerar el tejido dañado (4).

Hoy en día no existe cura para la OA. El objetivo del tratamiento a corto plazo es disminuir el dolor y recuperar la calidad de vida y la función de los pacientes, y a largo plazo ralentizar/detener la progresión de la enfermedad (1). Las nuevas opciones de tratamiento para el manejo de la artrosis de rodilla en forma de infiltraciones intrarticulares incluyen al ácido hialurónico (AH), glucocorticoides, analgésicos y terapias complementarias no probadas, como plasma rico en plaquetas (PRP) (5) o incluso ozono (1). Sin embargo, los buenos resultados obtenidos con los fármacos biológicos que combaten la inflamación (como en la artritis reumatoide), basados en un enfoque de tratar solo una diana terapéutica, no se han traducido al manejo de la OA de rodilla (5).

Dado que en el origen de la OA de rodilla están involucradas muchas vías de señalización y mediadores inflamatorios (4), postulamos que un enfoque multidiana sería beneficioso para el tratamiento de la OA de rodilla.

El AH, el PRP y el ozono actúan sobre la modulación de la inflamación a través de diferentes mediadores y vías de señalización (1,4,5), por lo tanto podrían considerarse estas opciones de tratamiento, teniendo en cuenta su perfil multidiana, para el manejo de la OA de rodilla en un futuro próximo.

El objetivo del presente estudio es revisar la fisiopatología de la OA, centrándose principalmente en el mecanismo inflamatorio, las vías de señalización implicadas y las posibles dianas de tratamiento, y postular al AH, al PRP y al ozono como opciones de tratamiento multidiana para el manejo de la artrosis de rodilla.

ESTADO DEL ARTE

Patogenia y diagnóstico de la artrosis

A medida que las personas envejecen, el cartílago de las personas sufre cambios histológicos y se degenera. Como resultado, se forman enzimas catabólicas (MMP1 [metaloproteasas de la matriz], MMP10, MMP13, IL-1 α , IL-6, IL-7, IL-8), productos finales de glicación, ROS (especies reactivas de oxígeno), células apoptóticas y necróticas, y la MEC se descompone (6). Las ROS, las citoquinas inflamatorias y las proteínas catabólicas están involucradas en el proceso de envejecimiento del cartílago articular (6).

Para la reparación del cartílago es necesario actuar sobre las células madre mesenquimales (MSC). Normalmente, algunos estímulos como TGF- β (factor de crecimiento transformante β), IGF-1 (factor de crecimiento de insulina 1), la carga mecánica y la hipoxia inducen a los condroblastos a diferenciarse en condrocitos específicos y producir cartílago elástico, cartílago hialino y fibrocartílago (6). Como resultado, se produce cartílago articular y colágeno tipo II, IX y X (6).

La OA se produce por factores de riesgo modificables (obesidad, ocupación, lesión, actividad física, deportes y dieta) y por factores de riesgo no modificables (sexo, edad, genética y hormonas). La OA se presenta como un grupo de signos y síntomas, que incluyen dolor, hinchazón, rigidez articular y debilidad muscular (7).

Según la EULAR (Liga Europea contra el Reumatismo), para el diagnóstico de OA deben estar presentes al menos 3 síntomas y 3 signos clínicos y de laboratorio. Los signos y síntomas clínicos incluyen dolor, rigidez de función, crepitación, pérdida del rango de movimiento y agrandamiento óseo. Los signos de laboratorio incluyen VSG (velocidad de sedimentación globular) menor de 40 mm/h, factor reumatoideo menor de 1:40 y líquido sinovial con leucocitos menor de 2000 células/ μ L (8).

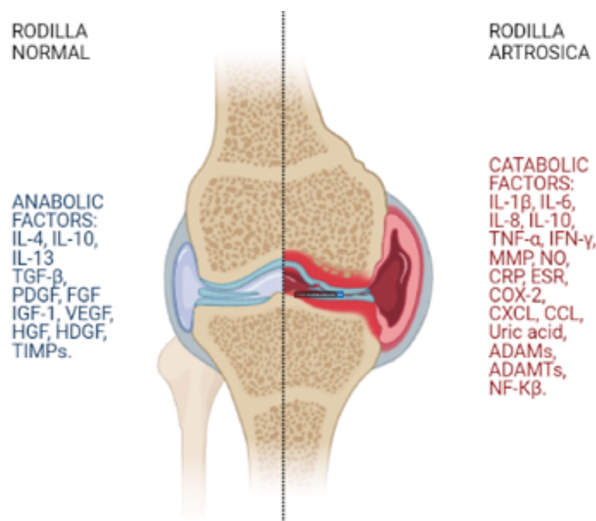
La OA se clasifica en 4 grados según Kellgren y Lawrence (KL): en el grado 1 existe la sospecha de estrechamiento del espacio articular y posible sobrecrecimiento de osteofitos; el grado 2 muestra un posible estrechamiento del espacio articular y osteofitos definidos; el grado 3 representa una esclerosis definitiva y un estrechamiento del mínimo espacio articular y una posible irregularidad ósea; el grado 4 se caracteriza por grandes osteofitos, importante estrechamiento del mínimo espacio articular, mayor esclerosis y cierta irregularidad ósea (8).

El diagnóstico de la OA es clínico y radiológico. Lamentablemente, el inicio de la OA se produce antes de que se realice el diagnóstico radiológico. En esta etapa, la radiografía no es capaz de detectar etapas tempranas de OA. El diagnóstico precoz nos permitirá establecer un tratamiento preventivo para frenar o detener la destrucción del cartílago (9).

Un biomarcador es un marcador cuantificable de un proceso biológico. En la OA, un biomarcador debería comprometer la osteogénesis y la inflamación. Un biomarcador en OA cuantifica los cambios osteogénicos o inflamatorios observados en suero, orina o líquido sinovial; y este cambio, ya sea en crecimiento o degradación de tejido, podría incluso preceder a los cambios radiográficos (9).

Para la artrosis de rodilla, se consideran biomarcadores inflamatorios y no inflamatorios. Los biomarcadores no inflamatorios incluyen biomarcadores metabólicos del colágeno (CTX-I [telopéptido C-terminal], CTX-II), biomarcadores metabólicos distintos del colágeno (proteoglicanos, agrecanasas [condroitín sulfato, queratán sulfato], no agrecanasas [ácido hialurónico, osteocalcina, osteopontina, folastina]). Los biomarcadores inflamatorios se dividen en proinflamatorios y antiinflamatorios. Los biomarcadores proinflamatorios incluyen adipocinas (leptina, adiponectina, visfatina y resistina), interleucinas (IL-1 β , IL-6, IL-15, IL-17, IL-18), quimiocinas (TNF- α), proteína C reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular (VSG) y ácido úrico. Los biomarcadores antiinflamatorios incluyen citoquinas tales como IL-4, IL-7, IL-8, IL-10 e IL-13 (9).

La fisiopatología de la OA es muy compleja. En la artrosis de rodilla hay un desequilibrio entre factores anabólicos y catabólicos. Los factores catabólicos incluyen citoquinas inflamatorias (IL-1 β , IL-6, IL-15, IL-17, IL-18, TNF- α , LIF [factores inhibidores de la leucemia]) y enzimas proteolíticas (MMP-1, MMP3 y agrecanasas [ADAMTs]). Los factores anabólicos comprenden citoquinas antiinflamatorias (IL-4, IL-10) y citoquinas anabólicas (TGF- β , IGF-1, FGF-18 [factor de crecimiento de fibroblastos] y PDGF [factor de crecimiento derivado de plaquetas]) (10). Los factores inflamatorios y catabólicos producen un desequilibrio que lleva a una articulación sana a desarrollar OA de rodilla (Figura 1) (11).



MMP: metaloproteasas minerales de matriz. ADAM: desintegrina y metaloproteasa. ADAMTs: desintegrina y metaloproteasa con motivos de trombospondina. NO: óxido nítrico. TNF- α : factor de necrosis tumoral α . iNOS: óxido nítrico sintasa inducible. COX-2: ciclooxigenasa-2. CXCL: receptor de quimioquinas. CCL: ligando de quimioquinas. CRP: proteína C reactiva. ESR: velocidad de sedimentación globular. TGF- β : factor de crecimiento transformante β . HGF: factor de crecimiento de hepatocitos. VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular. EGF: factor de crecimiento endotelial. IGF-1: factor de crecimiento de insulina 1. HDGF: factor de crecimiento derivado de hepatocitos. TIMPs: inhibidor tisular de metaloproteasa. NF- κ B: factor nuclear κ B.

Fig. 1. La osteoartritis es el resultado de un desequilibrio entre factores anabólicos y catabólicos donde predominan las citoquinas proinflamatorias y las quimioquinas catabólicas sobre las citoquinas antiinflamatorias y las quimioquinas anabólicas.

La leptina es una adipocina con efecto inflamatorio. Un aumento del peso corporal y una expansión del tejido adiposo blanco conducen a un aumento de la carga mecánica; luego, la degradación del cartilago es el resultado final, lo que desencadena el desarrollo de OA. Por otro lado, la leptina derivada del tejido adiposo (sobrepoblación en pacientes obesos) está relacionada con la desregulación de los osteoblastos en el tejido óseo subcondral, produciendo desgaste articular y daño por desgarro. Además, la leptina libera citoquinas proinflamatorias derivadas de las células inmunitarias adaptativas e innatas, creando un medio inflamatorio que favorece la destrucción del cartilago y la OA [12].

Además de la leptina, otras adipocinas, tales como la visfatina, producen ROS y las citoquinas proinflamatorias provocan inflamación y degradación del cartilago [13].

La obesidad y el síndrome metabólico están relacionados con una inflamación crónica de bajo grado, que conduce a lesión articular, dolor y discapacidad. El síndrome metabólico/obesidad libera IL-1 β , IL-6, PgE2, TNF- α y adipocinas. Los factores catabólicos producen sinovitis, esclerosis subcondral y lesión articular [13].

Denoble sostiene que el ácido úrico está relacionado con la degradación de la OA a través del inflamosoma

(NLRP3) [14]. Las articulaciones OA liberan agentes nucleares que promueven la cristalización del urato. A medida que avanza la OA, la muerte de las células libera ácido úrico. En pacientes hiperuricémicos, el ácido úrico se difunde de la sangre al líquido sinovial en la articulación. Estos mecanismos de difusión o apoptosis producen inflamación subaguda y favorecen la progresión de la OA por activación de la vía del inflamosoma [14]. Del mismo modo, Mc Alister afirma que el NLRP3 (inflamosoma) podría activarse a través de la vía NF- κ B [factor nuclear- κ B] o mediante caspasas, liberando citoquinas inflamatorias (IL-1 β e IL-18), lo que conduce a una inflamación crónica, favoreciendo la progresión de OA [15]. Wehmeyer afirma que la OA y la artritis reumatoide (AR) comparten la vía de señalización RANKL [ligando activador del receptor del factor nuclear kappa- β] o NF- κ B y que el bloquear esa vía sería una opción de tratamiento válida [16].

Pulsatelli afirma que la OA no es solo una enfermedad del cartilago, sino del hueso subcondral y del tejido sinovial [17]. Varias vías de señalización actúan sobre los condrocitos, lo que conduce a la alteración del cartilago y la formación de hueso en la OA [16]. El bloqueo de esas vías de señalización podría evitar la progresión de la OA [17].

Kennedy afirma que las citoquinas inflamatorias (IL-1 β , IL-6, TNF- α) pueden actuar en varias vías de señalización. Pueden liberar ROS y actuar sobre la degradación del cartilago. También pueden actuar sobre las MMP de la matriz que conducen a la degradación del colágeno tipo X. Las citoquinas inflamatorias también pueden actuar sobre el ligando de la membrana RANKL, activando la vía nuclear NF- κ B, actuando sobre el factor de transcripción SOX-9 (proteína condrogénica) y COX-2 (ciclooxigenasa), degradando el colágeno tipo II [18].

Mobasheri afirma que no solo la patogenia de la OA es compleja, sino que los fenotipos de la OA son variados [19]. Hay varios fenotipos en la artrosis (fenotipos óseo, metabólico, subcondral, impulsado por el envejecimiento, impulsado por el cartilago, impulsado por lesiones traumáticas, impulsado por la sinovitis, etc.); el metabolismo está involucrado en varios de ellos, y también comparten vías de señalización similares [19]. Al respecto, Berembaum sostiene que el síndrome metabólico libera mediadores inflamatorios a la sangre, que son dañinos para los tejidos articulares e inician o perpetúan este proceso. Una vez que las células artríticas se activan, liberan mediadores inflamatorios en la articulación y la sangre, lo que amplifica la inflamación de bajo grado y acelera otras enfermedades sistémicas crónicas de bajo grado [20]. Por tanto, el síndrome metabólico no solo empeora la OA, sino también los traumatismos agudos, el envejecimiento y las enfermedades por cristales, liberando mediadores sistémicos de la inflamación que agravarían enfermedades como el Alzheimer, la arteriosclerosis o el infarto agudo de miocardio [20]. Como resumen, la OA se ve afectada por la inflamación crónica de bajo grado como se presenta en el síndrome metabólico (obesidad, resistencia a la insulina, anomalías de los lípidos, hipertensión), y el desarrollo de OA contribuye a la inflamación crónica de bajo grado, a través de los efectos sistémicos de los mediadores inflamatorios derivados de la OA,

induciendo y acelerando otras enfermedades crónicas (enfermedad de Alzheimer, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio) (20).

La composición corporal alterada, los metabolitos alterados y la inflamación derivada del tejido graso y el tejido sinovial liberan mediadores inflamatorios que empeoran la OA. Los factores dietéticos anormales y el tejido graso disfuncional producen y aumentan las adipocinas que conducen a un mayor riesgo de desarrollo de OA, debido a la liberación de mediadores de la inflamación (complemento, PCR, citoquinas) (21).

Guisasola y Ortiz demostraron que en el politraumatismo agudo existe una elevación de las citoquinas inflamatorias (IL-1 β , IL-6, TNF- α y las proteínas de choque térmico) (22). La perpetuación de una agresión aguda que da lugar a una inflamación crónica puede inducir OA postraumática. Lieberthal afirma que la resolución de la inflamación con bloqueo específico de citoquinas resolvería el problema (23).

Tratamiento según diana única

Dado que no existe cura para la OA, hay muchas dianas terapéuticas en estudio para el tratamiento de la OA (24). El tratamiento estándar en la OA avanzada es la artroplastia de reemplazo total, con una eficiencia del 95 % a los 10 años y del 90 % a los 15 años (1). Sin embargo, este enfoque no está exento de riesgos y complicaciones (1).

Para el manejo de la OA temprana se proponen muchas dianas como opciones terapéuticas. Los objetivos terapéuticos incluyen: a) reguladores de la función mitocondrial, b) nutraceuticos, c) reguladores de la apoptosis, d) inhibidores de iNOS [óxido nítrico sintasa inducible], e) analgésicos y AINE [fármacos antiinflamatorios no esteroides], f) inhibidores de MMP, g) bloqueadores de citoquinas proinflamatorias, h) medicamentos a base de hierbas, i) agentes de conservación de la densidad ósea, j) bifosfonatos y k) ranelato de estroncio (24).

Inhibidores de óxido nítrico y antioxidantes

Los inhibidores del óxido nítrico y los antioxidantes son capaces de modular la inflamación, pero no son útiles para el manejo de la OA (25,26).

Nutraceuticos

La curcumina pudo ralentizar la progresión de la OA y disminuir los síntomas de dolor relacionados con la OA en el modelo de ratón postraumático con OA. Desafortunadamente, estos hallazgos aún no fueron corroborados en humanos (27).

Agentes reductores de ácido úrico

La OA, la artritis reumatoide y la gota comparten vías de señalización similares. Desafortunadamente, los medicamentos que disminuyen los niveles de ácido

úrico (como el alopurinol o los medicamentos uricosúricos) no disminuyen el riesgo de reemplazo total de rodilla (28).

La colchicina es un fármaco antimitótico y antiinflamatorio. En un estudio reciente, la colchicina mostró una reducción de la inflamación y de los biomarcadores del recambio óseo (ambos factores relacionados con la progresión y la gravedad en los pacientes con OA); pero a largo plazo (seguimiento de 16 semanas), la colchicina no fue capaz de reducir los síntomas de OA de rodilla (29).

Terapia biológica

La terapia biológica dirigida a citoquinas o interleucinas específicas (como anakinra, infliximab, etanercept, adalimumab, tocilizumab o denosumab) han demostrado su eficacia en el tratamiento de la artritis reumatoide (AR); lamentablemente, los fármacos biológicos no han demostrado su eficacia en el tratamiento de la OA, no existe un efecto modificador de la enfermedad en la progresión de la OA (20). Los fármacos biológicos se dirigen a los procesos inflamatorios, pero sus excelentes resultados observados en la AR no se han traducido con éxito en la OA (30).

Bloqueando la IL-1

La IL-1 β es una citoquina relacionada con la inflamación y el proceso catabólico que favorece la degradación y destrucción del cartílago articular (30). Anakinra (un antagonista de IL-1 β) no produjo una mejoría en los síntomas de la OA en comparación con el placebo (20,30).

Bloqueando TNF- α

El TNF- α es una citoquina proinflamatoria que se dirige a los condrocitos produciendo pérdida de cartílago (30). Infliximab mostró tolerabilidad inicial en los primeros ensayos exploratorios, pero no fue eficaz en el tratamiento de la artrosis de rodilla (20,30). Etanercept mostró efectividad en el alivio del dolor, pero el efecto duró solo 4 semanas (30). El adalimumab fue seguro y mejoró los síntomas en la OA, pero no ha progresado en el manejo de la OA de rodilla (30).

Tratamiento multidiana

Ejercicio y pérdida de peso

El ejercicio aumenta la IL-10 antiinflamatoria en el sitio perisinovial e intrarticular de la rodilla (31). La pérdida de peso disminuye la IL-6 y la leptina y mejora el dolor, la función, la calidad de vida, la fuerza muscular y la resistencia en pacientes con artrosis de rodilla sintomática (32). El ejercicio y la pérdida de peso pueden actuar como un enfoque multimodal ya que disminuyen las citoquinas y adipocinas inflamatorias (IL-6, leptina) y aumentan las citoquinas antiinflamatorias (IL-10) (31,32).

Ácido hialurónico

El ácido hialurónico (AH) es un componente del líquido sinovial y es responsable de su viscoelasticidad. En la OA, la concentración y el peso molecular de AH disminuyen, lo que reduce la protección mecánica de la articulación. La infiltración intrarticular (IA) de AH podría restaurar la elasticidad del líquido sinovial, agregando absorción de impactos, lubricación y protección de la articulación. Además, el AH aumentó la proliferación de condrocitos y disminuyó su apoptosis, desacelerando la destrucción y el estrechamiento progresivo del espacio articular, que está relacionado con la OA, actuando como agente condroprotector. También se han informado en la literatura efectos antiinflamatorios y analgésicos del AH [33].

Nichols ha declarado que el AH puede actuar sobre la degradación de la MEC y sobre la inflamación y el dolor [34]. Dependiendo del peso molecular, el AH podría actuar sobre diferentes citoquinas de degradación e inflamación [34].

En el estudio de Nichols, el AH de bajo peso molecular (LMW) inhibió la MME (metaloelastasa de macrófagos) y la MMP-10 (metaloproteinasa de matriz), responsables de la degradación de la MEC [34]. El AH de bajo peso molecular (LMW) también inhibió CCL-2 (ligando de quimioquinas), CCL-3, CCL-4, CXCL-2 (receptor de quimioquinas), CXCL-9, CXCL-10 e IL-12, responsables de la presentación de inflamación/dolor [34]. El AH de alto peso molecular (HMW) inhibió ADAM-17 (desintegrina y metaloproteasa), ADAMTS-4 (desintegrina y metaloproteasa con motivos de trombospondina), ADA-

MTS-5 y MMP-1, MMP-2, MMP-3, relacionadas con la degradación de la MEC. El AH de alto peso molecular (HMW) también inhibió IL-6, NF-κβ (factor nuclear), fosfo-Akt (transformador de cepa Ak), fosfo-JNK (cinasa N-terminal c-jun) y TLR-4 (tipo toll-like receptor), citoquinas relacionadas con la presencia de dolor e inflamación. Tanto LMW AH como HMW AH pueden actuar sobre MMP-9 y MMP-13, inhibiendo la degradación de la MEC. LMW AH y HMW AH inhiben IL-1β, IL-8, TNF-α, CCL-5, iNOS (óxido nítrico sintasa inducible) y COX-2 (ciclooxigenasa), responsables de la presentación de dolor e inflamación [34] (Tabla I).

El AH actúa sobre los efectos sintomáticos (dolor e inflamación) y modificadores de la enfermedad (degradación de la MEC) en la OA, por lo que el AH puede constituir un fármaco multidiaria y una opción válida para el tratamiento de la OA de rodilla [34].

Plasma rico en plaquetas (PRP)

El plasma rico en plaquetas es un producto autólogo que mediante centrifugación eleva el nivel de plaquetas varias veces respecto al observado en el suero sanguíneo [30]. El PRP lleva varios mediadores que se comunican con las células articulares [30].

Algunos autores afirman que el PRP contiene 300 moléculas o proteínas identificadas por proteómica en los α-gránulos [35,36], mientras que otros sostienen que el PRP contiene casi 800 proteínas [37] e incluso 1200 proteínas, incluidos factores de crecimiento (GF) y anticitoquinas inflamatorias [4]. Esos GF

TABLA I

PERFIL MULTIDIARIA DEL ÁCIDO HIALURÓNICO, PLASMA RICO EN PLAQUETAS Y OZONO CON EFECTOS DE ESTIMULACIÓN (↑) E INHIBICIÓN (↓)

Citoquinas, moléculas, vías de señalización	Ácido hialurónico	Plasma rico en plaquetas	Ozono
Quimioquinas catabólicas	↓MMP, ↓ADAMs, ↓ADAMTS [34]	↓NO [18], ↓MMP, ↓ADAMTS-5 [35]	↓MMP, ↓NO [1,42]
Citoquinas inflamatorias	↓IL-1β, ↓IL-6, ↓IL-8, ↓IL-12, ↓TNF-α, ↓iNOS, ↓COX-2, ↓CXCL1,2,9,10, ↓CCL2,3,4 [34]	↓IL-1β [2], ↓TNF-α [18,38], ↓IL-6, ↓COX-2 [35]	↓IL-1, ↓TNF-α, ↓IFN-γ, ↓IFN-β [1,42], ↓COX-2 [12], ↓CRP, ↓VSG, ↓Ácido úrico [41,42]
Quimioquinas anabólicas	↑TGF-β, ↑PDGF [49]	↑TGF-β, ↑HGF, ↑VEGF, ↑EGF, ↑IGF-1, ↑HDGF [2,18,37], ↑TIMPS [35]	↑TGF-β, ↑IGF-1 [1,42]
Citoquinas anti-inflamatorias	↑IL-10 [47]	↑IL-4, ↑IL-10, ↑IL-13 [35]	↑IL-4, ↑IL-6, ↑IL-10 ↑IL-13 [1,42]
Vías de señalización	↓NF-κβ [34]	↓NF-κβ [2,37,38]	↓NF-κβ [12]

↓ = inhibición. ↑ = estimulación. MMP: metaloproteasas minerales de matriz. ADAM: desintegrina y metaloproteasa. ADAMTS: desintegrina y metaloproteasa con motivos de trombospondina. NO: óxido nítrico. TNF-α: factor de necrosis tumoral α. iNOS: óxido nítrico sintasa inducible. COX-2: ciclooxigenasa-2. CXCL: receptor de quimioquinas. CCL: ligando de quimioquinas. CRP: proteína C-reactiva. VSG: velocidad de sedimentación globular. TGF-β: factor de crecimiento transformante β. HGF: factor de crecimiento de hepatocitos. VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular. EGF: factor de crecimiento endotelial. IGF-1: factor de crecimiento de insulina 1. HDGF: factor de crecimiento derivado de hepatocitos. TIMPS: inhibidor tisular de metaloproteasa. NF-κβ: factor nuclear κβ.

y citoquinas pueden bloquear la inflamación y estimular la curación del cartílago [4,30,35-37].

Kennedy afirma que el PRP modula la inflamación inhibiendo la IL-1 β y el TNF- α . El PRP favorece la proliferación y renovación celular mediante la estimulación de TGF- β (factor de crecimiento transformante β) y HGF (factor de crecimiento de hepatocitos), VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), EGF (factor de crecimiento endotelial), IGF-1 (factor de crecimiento de insulina tipo 1) y PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas) [18]. De hecho, el HGF inhibe el NF- κ B y disminuye la síntesis de NO (óxido nítrico) [18]. Ornetti publicó que el PRP, a través del HGF, inhibe la vía NF- κ B [37]. El PRP a través de IGF-1 también es capaz de inhibir la vía NF- κ B [37]. El HGF limita la respuesta inflamatoria dentro de la membrana sinovial [37]. Demange afirmó que el PRP es capaz de atenuar citoquinas proinflamatorias como el NF- κ B e IL-1 [38] (Tabla I).

El PRP puede actuar sobre diferentes citoquinas y vías de señalización, modulando la inflamación y disminuyendo la degradación del cartílago y promoviendo la curación del cartílago [4,30,35-38]. El perfil multidiana del PRP hace que esta terapia sea una alternativa prometedora para el tratamiento de la artrosis de rodilla.

Ozono (O₂-O₃)

El ozono (O₂-O₃) modula la inflamación y el dolor en pacientes con OA de rodilla [41]. Además, el efecto anabólico del ozono (O₂-O₃) podría jugar un papel importante en la modificación de la historia natural de la OA, como se informó recientemente en un caso clínico [39,40].

Recientemente, Fernández-Cuadros y cols. reportaron las propiedades inmunomoduladoras y anabólicas del ozono (O₂-O₃) mediante la regulación positiva de citoquinas antiinflamatorias (IL-4, IL-10), factores de crecimiento (TGF- β , IGF-1), células madre y la regulación inhibitoria de citoquinas inflamatorias y catabólicas (MMPs, NO [óxido nítrico], PgE2 [prostaglandina E2]) [1,40] (Tabla I).

Manoto ha declarado que las ROS activan la vía NF- κ B que conduce a la apoptosis del cartílago. También ha demostrado que el ozono podría bloquear la vía NF- κ B, disminuyendo las citoquinas inflamatorias tales como IL-1 β , IL-6, TNF- α y COX-2, considerando al ozono (O₂-O₃) como una opción prometedora para el crecimiento del cartílago en pacientes con artrosis de rodilla [12]. Fernández-Cuadros ha observado que el ozono intrarticular es capaz de disminuir la PCR, la VSG (velocidad de sedimentación globular) y el ácido úrico, reconocidos como biomarcadores de inflamación en pacientes con OA de rodilla, confirmando que el ozono modula la inflamación [41,42] (Tabla I).

Por las investigaciones previas, podría esperarse que el ozono (O₂-O₃) pueda desempeñar un papel en el tratamiento de los pacientes con OA de rodilla [40,43].

RESULTADOS

Este es el primer artículo que revisa el papel de la inflamación como la causa principal en la patogenia de la OA y postula al AH, al PRP y al ozono como posibles

opciones de tratamiento debido a su perfil multidiana en la modulación de la inflamación.

La fisiopatología de la OA es muy compleja. Hay muchas vías de señalización involucradas. Las moléculas proteolíticas y los mediadores inflamatorios se ven comprometidos en la progresión inicial de la enfermedad [2]. La OA se definía clásicamente como una enfermedad de "sobreesfuerzo y desgaste", pero ahora las variables bioquímicas, biomecánicas, metabólicas y genéticas se consideran factores clave para la progresión de la enfermedad [30], por lo que el paradigma ha cambiado de la teoría biomecánica a la teoría inflamatoria [3].

Los objetivos terapéuticos en la OA son: a) ralentizar el ciclo de degradación-inflamación, b) inhibir los mediadores de la inflamación, c) disminuir las quimioquinas catabólicas, y d) estimular las quimioquinas anabólicas [35].

En esta revisión, los medicamentos que tienen un perfil de tratar a una sola diana, incluidas las terapias biológicas (como anakinra [anti IL-1 β] o infliximab, etanercept, adalimumab [anti-TNF- α], tocilizumab [anti IL-6] e incluso el denosumab [RANKL-a]), que han demostrado eficacia en el tratamiento de la AR, bloqueando citoquinas inflamatorias específicas, no han demostrado la misma eficacia el tratamiento de la artrosis de rodilla [20].

Para el tratamiento de la artrosis de rodilla, las pautas reconocidas están establecidas por el ACR (Colegio Americano de Reumatología), OARSI (Sociedad Internacional de Investigación en Osteoartritis), EULAR (Liga Europea contra el Reumatismo) y la AAOS (Academia Americana de Cirujanos Ortopédicos) [33]. Sin embargo, ninguna de las guías clínicas ha incluido todavía al PRP ni al ozono como opciones de tratamiento [30,33].

En el caso del AH, existe controversia sobre su uso. La AAOS (recomendación del 2013) y la NICE (recomendación del 2014 del Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención) no respaldan su uso; mientras que la OARSI (recomendación del 2014) y la ACR (recomendación del 2012) no son concluyentes con respecto al uso del AH [30]. Solo hay una revisión sistemática que ha declarado que los tratamientos intrarticulares mostraron el mayor efecto en el manejo de la OA de rodilla, incluyendo PRP y al AH con un peso molecular superior a 1500 kDa [44].

En el caso del ozono, un metanálisis actualizado y una revisión publicados por separado por Nori-Zadeh y cols. y Vázquez y cols. han definido al ozono (O₂-O₃) como una opción válida para el manejo de la OA de rodilla debido a su efectividad en el manejo de dolor [45,46].

En el caso del PRP, tres metanálisis recientes (Chang 2013, Khoshbin 2013, Tietze 2014) han indicado que PRP ofrece mejores resultados en comparación con el AH o los corticosteroides, y el efecto se mantiene durante al menos 6 meses [2]. Ornetti y Andía, en dos revisiones recientes, afirman que el PRP tiene un papel en el tratamiento de la OA de rodilla debido a sus propiedades antiinflamatorias y regenerativas y los beneficios clínicos han sido confirmados en ensayos controlados aleatorizados y no aleatorizados [36,37].

Zamboni ha declarado que el AH y el PRP pueden promover la regeneración y reducir la inflamación [47]. El HMW AH (50-120 kDa) agregado al PRP (infiltrado en combinación) reduce las citoquinas y quimioquinas

responsables de la progresión de la OA [48]. La combinación de inyecciones intrarticulares de AH y PRP puede disminuir las células relacionadas con el sistema inmunológico y pueden recuperar la degradación del cartílago y pueden reparar los desgarros de menisco [49]. Además, se ha demostrado que el AH aumenta la producción de GF si se agrega simultáneamente a la infiltración de PRP, lo que reduce el tiempo necesario para la curación. La combinación de PRP más AH potencia la liberación de TGF-1 y PDGF, favoreciendo el efecto curativo [49].

En esta revisión, el AH, el PRP y el ozono han demostrado tener propiedades antiinflamatorias, inmunomoduladoras y regenerativas debido a su perfil multidiana.

Tres recientes metanálisis confirman la utilidad del PRP y el AH en el manejo de la OA. Chevalier y cols., en un metanálisis revisando 42 ensayos clínicos, observaron que el HA es más efectivo que los corticoides en el manejo de la OA [50]. Tan y cols., en un metanálisis de 26 estudios randomizados y controlados, observaron que el PRP es más efectivo que el AH en el manejo de la OA, aunque los dos tratamientos mostraron el mismo perfil de seguridad [51]. Finalmente, Han y cols., en un metanálisis que incluyó 43 ensayos, observaron que el AH demostró mejores resultados que el PRP en el tratamiento de la OA de rodilla [52].

Por todas las razones expuestas anteriormente, postulamos al AH, al PRP y al ozono como fármacos con un perfil multidiana para el manejo de la OA de rodilla, como se ha observado en esta revisión.

CONCLUSIONES

La OA es una enfermedad de fisiopatología compleja que involucra al cartílago, al hueso subcondral y al tejido sinovial. Nuevos estudios sugieren que en la patogenia de la OA intervienen mecanismos inflamatorios, incluso más que los factores biomecánicos, hasta el punto de que en esta revisión se ha propuesto un cambio de paradigma. La OA no tiene cura definitiva hoy en día. El objetivo del tratamiento es interrumpir el círculo vicioso de inflamación-degradación mediante el bloqueo de vías inflamatorias y catabólicas específicas. La opción de tratar una sola diana que bloquee una única vía de señalización no ha producido resultados significativos en el tratamiento de la OA de rodilla, como se observó en el tratamiento de la artritis reumatoide. Además del ejercicio y la pérdida de peso, el perfil multidiana del ozono, del PRP y del AH ofrecen una alternativa prometedora para el manejo de la OA de rodilla, ya que estas alternativas podrían actuar sobre citoquinas inflamatorias y quimioquinas catabólicas, y podrían estimular quimioquinas anabólicas y citoquinas antiinflamatorias, como se observó en la presente revisión. Las guías clínicas podrían considerar estas opciones terapéuticas para el tratamiento de la artrosis de rodilla, dadas las propiedades biológicas observadas en esta revisión.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores señalan que no existe ninguna relación comercial que dé lugar a un conflicto de intereses en la realización de este estudio.

FINANCIAMIENTO/APOYO

Los autores señalan que no se proporcionó financiación/apoyo ni beca alguna para la realización de este estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fernández-Cuadros ME, Pérez-Moro OS, Albaladejo-Florín MJ. Ozone fundamentals and effectiveness in knee pain: Chondromalacia and knee Osteoarthritis. Germany: Lambert Academic Publishing; 2016.
2. Richards MM, Maxwell JS, Weng L, Angelos MG, Goltzarian J. Intra-articular treatment of knee osteoarthritis: from anti-inflammatories to products of regenerative medicine. *Phys Sportsmed*. 2016;44(2):101-8. DOI: 10.1080/00913847.2016.1168272.
3. Mobasheri A, Batt M. An update on the pathophysiology of osteoarthritis. *Ann Phys Rehabil Med*. 2016;59(5-6):333-9. DOI: 10.1016/j.rehab.2016.07.004.
4. Yeargan A. The Basis for Autologous signaling cell treatment for Osteoarthritic knee pain: Immunologic and Stem Cell signaling Basics. December, 2017. DOI 10.1314/RG.2.2.11757.69604.
5. Jones IA, Togashi R, Wilson ML, Heckmann N, Vangsnest CT Jr. Intra-articular treatment options for knee osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(2):77-90. DOI: 10.1038/s41584-018-0123-4.
6. Krajewska-Włodarczyk M, Owczarczyk-Saczonek A, Placek W, Osowski A, Wojtkiewicz J. Articular Cartilage Aging-Potential Regenerative Capacities of Cell Manipulation and Stem Cell Therapy. *Int J Mol Sci*. 2018;19(2):623. DOI: 10.3390/ijms19020623.
7. Manoto SL, Maepa MJ, Motaung SK. Medical ozone therapy as a potential treatment modality for regeneration of damaged articular cartilage in osteoarthritis. *Saudi J Biol Sci*. 2018;25(4):672-9. DOI: 10.1016/j.sjbs.2016.02.002.
8. Lespasio MJ, Piuze NS, Husni ME, Muschler GF, Guarino A, Mont MA. *Knee Osteoarthritis: A Primer*. Perm J. 2017;21:16-183. DOI: 10.7812/TPP/16-183.
9. Gögebakan B, izmirli M, Okuyan HM, Ataç L. Biomarkers for Early Diagnosis of Osteoarthritis. In: *Osteoarthritis*. SM dbooks; 2016.
10. Richards MM, Maxwell JS, Weng L, Angelos MG, Goltzarian J. Intra-articular treatment of knee osteoarthritis: from anti-inflammatories to products of regenerative medicine. *Phys Sportsmed*. 2016;44(2):101-8. DOI: 10.1080/00913847.2016.1168272.
11. Manoto SL, Maepa MJ, Motaung SK. Medical ozone therapy as a potential treatment modality for regeneration of damaged articular cartilage in osteoarthritis. *Saudi J Biol Sci*. 2018;25(4):672-9. DOI: 10.1016/j.sjbs.2016.02.002.
12. Francisco V, Pino J, Campos-Cabaleiro V, Ruiz-Fernández C, Mera A, Gonzalez-Gay MA, et al. Obesity, Fat Mass and Immune System: Role for Leptin. *Front Physiol*. 2018 Jun 1;9:640. DOI: 10.3389/fphys.2018.00640.
13. Courties A, Gualillo O, Berenbaum F, Sellam J. Metabolic stress-induced joint inflammation and osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015;23(11):1955-65. DOI: 10.1016/j.joca.2015.05.016.
14. Denoble AE, Huffman KM, Stabler TV, Kelly SJ, Hershfield MS, McDaniel GE, et al. Uric acid is a danger signal of increasing risk for osteoarthritis through inflammasome activation.

- Proc Natl Acad Sci U S A. 2011;108(5):2088-93. DOI: 10.1073/pnas.1012743108.
15. McAllister MJ, Chemaly M, Eakin AJ, Gibson DS, McGilligan VE. NLRP3 as a potentially novel biomarker for the management of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2018;26(5):612-9. DOI: 10.1016/j.joca.2018.02.901.
 16. Wehmeyer C, Pap T, Buckley CD, Naylor AJ. The role of stromal cells in inflammatory bone loss. *Clin Exp Immunol*. 2017;189(1):1-11. DOI: 10.1111/cei.12979.
 17. Pulsatelli L, Addimanda O, Brusi V, Pavloska B, Meliconi R. New findings in osteoarthritis pathogenesis: therapeutic implications. *Ther Adv Chronic Dis*. 2013;4(1):23-43. DOI: 10.1177/2040622312462734.
 18. Kennedy MI, Whitney K, Evans T, LaPrade RF. Platelet-Rich Plasma and Cartilage Repair. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2018;11(4):573-82. DOI: 10.1007/s12178-018-9516-x.
 19. Mobasheri A, Rayman MP, Gualillo O, Sellam J, van der Kraan P, Fearon U. The role of metabolism in the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(5):302-11. DOI: 10.1038/nrrheum.2017.50.
 20. Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!). *Osteoarthritis Cartilage*. 2013;21(1):16-21. DOI: 10.1016/j.joca.2012.11.012.
 21. Wang X, Hunter D, Xu J, Ding C. Metabolic triggered inflammation in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015;23(1):22-30. DOI: 10.1016/j.joca.2014.10.002.
 22. Guisasaola MC, Ortiz A, Chana F, Alonso B, Vaquero J. Early inflammatory response in polytraumatized patients: Cytokines and heat shock proteins. A pilot study. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2015;101(5):607-11. DOI: 10.1016/j.otsr.2015.03.014.
 23. Lieberthal J, Sambamurthy N, Scanzello CR. Inflammation in joint injury and post-traumatic osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015;23(11):1825-34. DOI: 10.1016/j.joca.2015.08.015.
 24. Mobasheri A. The future of osteoarthritis therapeutics: targeted pharmacological therapy. *Curr Rheumatol Rep*. 2013;15(10):364. DOI: 10.1007/s11926-013-0364-9.
 25. Mazzetti I, Grigolo B, Pulsatelli L, Dolzani P, Silvestri T, Roseti L, et al. Differential roles of nitric oxide and oxygen radicals in chondrocytes affected by osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Clin Sci (Lond)*. 2001;101(6):593-9. DOI: 10.1042/CS20010030.
 26. Davies CM, Guilak F, Weinberg JB, Fermor B. Reactive nitrogen and oxygen species in interleukin-1-mediated DNA damage associated with osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;16(5):624-30. DOI: 10.1016/j.joca.2007.09.012.
 27. Zhang Z, Leong DJ, Xu L, He Z, Wang A, Navati M, et al. Curcumin slows osteoarthritis progression and relieves osteoarthritis-associated pain symptoms in a post-traumatic osteoarthritis mouse model. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):128. DOI: 10.1186/s13075-016-1025-y.
 28. Kuo CF, Chou IJ, See LC, Chen JS, Yu KH, Luo SF, et al. Urate-lowering treatment and risk of total joint replacement in patients with gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(12):2129-39. DOI: 10.1093/rheumatology/key212.
 29. Leung YY, Haaland B, Huebner JL, Wong SBS, Tjai M, Wang C, Chowbay B, Thumboo J, Chakraborty B, Tan MH, Kraus VB. Colchicine lack of effectiveness in symptom and inflammation modification in knee osteoarthritis (COLKOA): a randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2018;26(5):631-40. DOI: 10.1016/j.joca.2018.01.026.
 30. Jones IA, Togashi R, Wilson ML, Heckmann N, Vangsness CT Jr. Intra-articular treatment options for knee osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(2):77-90. DOI: 10.1038/s41584-018-0123-4.
 31. Helmark IC, Mikkelsen UR, Børglum J, Rothe A, Petersen MC, Andersen O, et al. Exercise increases interleukin-10 levels both intraarticularly and peri-synovially in patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(4):R126. DOI: 10.1186/ar3064.
 32. Miller GD, Jenks MZ, Vendela M, Norris JL, Muday GK. Influence of weight loss, body composition, and lifestyle behaviors on plasma adipokines: a randomized weight loss trial in older men and women with symptomatic knee osteoarthritis. *J Obes*. 2012;2012:708505. DOI: 10.1155/2012/708505.
 33. Wehling P, Evans C, Wehling J, Maixner W. Effectiveness of intra-articular therapies in osteoarthritis: a literature review. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2017;9(8):183-96. DOI: 10.1177/1759720X17712695.
 34. Nicholls MA, Fierlinger A, Niazi F, Bhandari M. The Disease-Modifying Effects of Hyaluronan in the Osteoarthritic Disease State. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2017;10:1179544117723611. DOI: 10.1177/1179544117723611.
 35. Moussa M, Lajeunesse D, Hilal G, El Atat O, Haykal G, Serhal R, Chalhouh A, Khalil C, Alaaeddine N. Platelet rich plasma (PRP) induces chondroprotection via increasing autophagy, anti-inflammatory markers, and decreasing apoptosis in human osteoarthritic cartilage. *Exp Cell Res*. 2017;352(1):146-56. DOI: 10.1016/j.yexcr.2017.02.012.
 36. Andia I, Maffulli N. New biotechnologies for musculoskeletal injuries. *Surgeon*. 2019;17(4):244-55. DOI: 10.1016/j.surge.2018.08.004.
 37. Ornetti P, Nourissat G, Berenbaum F, Sellam J, Richette P, Chevalier X; under the aegis of the Osteoarthritis Section of the French Society for Rheumatology (Société Française de Rhumatologie, SFR). Does platelet-rich plasma have a role in the treatment of osteoarthritis? *Joint Bone Spine*. 2016;83(1):31-6. DOI: 10.1016/j.jbspin.2015.05.002.
 38. Demange MK, Sisto M, Rodeo S. Future trends for unicompartmental arthritis of the knee: injectables & stem cells. *Clin Sports Med*. 2014;33(1):161-74. DOI: 10.1016/j.csm.2013.06.006.
 39. Fernández-Cuadros ME, Pérez-Moro OS, Miron-Canelo JA. Could Ozone be used as a feasible future treatment in osteoarthritis of the knee. *Diversity Equal Health Care*. 2016;13(3):232-9.
 40. Fernández-Cuadros M, Pérez-Moro O, Albaladejo-Florin M, Álava-Rabasa S. Symptomatic (Pain and Inflammation) and Disease-Modifying Effect (Minimal Joint Space) of Intra-articular Ozone (O2-O3) in Osteoarthritis of the Knee: a Clinical Case. *SN Compr Clin Med*. 2019;1:817-21. DOI: 10.1007/s42399-019-00122-0.
 41. Fernández-Cuadros ME, Pérez-Moro OS, Albaladejo-Florin MJ, Algarra-Lopez R. Ozone Decreases Biomarkers of Inflammation (C-Reactive Protein and Erythrocyte Sedimentation Rate) and Improves Pain, Function and Quality of Life in Knee Osteoarthritis Patients: A Before-and-After Study and Review of the Literature. *Middle East J Rehabil Health Stud*. 2018;5(2):e64507. DOI: 10.5812/mejrh.64507.
 42. Fernández-Cuadros ME, Pérez-Moro OS, Albaladejo-Florin MJ, Algarra-Lopez R. Intra Articular Ozone Reduces Serum Uric Acid and Improves Pain, Function and Quality of Life

- in Knee Osteoarthritis Patients: A Before-and-After Study. *Middle East J Rehabil Health*. 2018;5(3):e68599. DOI: 10.5812/mejrh.68599.
43. Fernández-Cuadros ME, Pérez-Moro OS, Albaladejo-Florín MJ. Knee osteoarthritis: Chondroprotector action and symptomatic effect of ozone on pain, function, quality of life, minimal joint space and knee arthroplasty delay. *Middle East J Rehabil Health*. 2017;4(1):e43200. DOI: 10.17795/mejrh-43200.
 44. Vannabouathong C, Bhandari M, Bedi A, Khanna V, Yung P, Shetty V, et al. Nonoperative Treatments for Knee Osteoarthritis: An Evaluation of Treatment Characteristics and the Intra-Articular Placebo Effect: A Systematic Review. *JBJS Rev*. 2018;6(7):e5. DOI: 10.2106/JBJS.RVW.17.00167.
 45. Arias-Vázquez PI, Tovilla-Zárate CA, Bermudez-Ocaña DY, Legorreta-Ramírez BG, López-Narváez ML. Eficacia de las infiltraciones con ozono en el tratamiento de la osteoartritis de rodilla vs. otros tratamientos intervencionistas: revisión sistemática de ensayos clínicos. *Rehabilitación*. 2019;53(1):43-55. DOI: 10.1016/j.rh.2018.11.001.
 46. Noori-Zadeh A, Bakhtiyari S, Khooz R, Haghani K, Darabi S. Intra-articular ozone therapy efficiently attenuates pain in knee osteoarthritic subjects: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med*. 2019;42:240-7. DOI: 10.1016/j.ctim.2018.11.023.
 47. Zamboni F, Vieira S, Reis R, Oliveira M, Collins M. The potential of Hyaluronic Acid in immunoprotection and immunomodulation: chemistry, processing and function. *Progr Mat Sci*. 2018; 97:97-122. DOI: 10.1016/j.pmatsci.2018.04.003.
 48. Chen WH, Lo WC, Hsu WC, Wei HJ, Liu HY, Lee CH, et al. Synergistic anabolic actions of hyaluronic acid and platelet-rich plasma on cartilage regeneration in osteoarthritis therapy. *Biomaterials*. 2014;35(36):9599-607. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2014.07.058.
 49. Iio K, Furukawa KI, Tsuda E, Yamamoto Y, Maeda S, Naraoka T, et al. Hyaluronic acid induces the release of growth factors from platelet-rich plasma. *Asia Pac J Sports Med Arthrosc Rehabil Technol*. 2016;4:27-32. DOI: 10.1016/j.asmart.2016.01.001.
 50. Chevalier X, Sheehan B, Whittington C, Pourrahmat MM, Duarte L, Ngai W, et al. Efficacy and Safety of Hyaluronic Acid Versus Intra-Articular Corticosteroids in People with Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2020;13:1179544120967370. DOI: 10.1177/1179544120967370.
 51. Tan J, Chen H, Zhao L, Huang W. Platelet-Rich Plasma Versus Hyaluronic Acid in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Meta-analysis of 26 Randomized Controlled Trials. *Arthroscopy*. 2021;37(1):309-25. DOI: 10.1016/j.arthro.2020.07.011.
 52. Han SB, Seo IW, Shin YS. Intra-Articular Injections of Hyaluronic Acid or Steroids Associated With Better Outcomes Than Platelet-Rich Plasma, Adipose Mesenchymal Stromal Cells, or Placebo in Knee Osteoarthritis: A Network Meta-analysis. *Arthroscopy*. 2021;37(1):292-306. DOI: 10.1016/j.arthro.2020.03.041



Nuevos opioides con diferente mecanismo de acción intracelular; ¿una nueva ventana terapéutica se abre ante nosotros?

New opioids with different intracellular mechanism of action; is a new therapeutic window opening up?

B. Mugabure Bujedo^{1,2} y S. González Santos¹

¹Departamento de Anestesiología, Cuidados Críticos y Medicina del Dolor. Hospital Universitario de Donostia. San Sebastián, España. ²Unidad del dolor, Manejo del dolor agudo y crónico. Hospital Universitario de Donostia. San Sebastián, España

RESUMEN

Los opioides son los fármacos más utilizados para el tratamiento del dolor agudo. Los opioides convencionales se utilizan ampliamente para el tratamiento del dolor agudo en el entorno postoperatorio. Sin embargo, una de las principales preocupaciones de dichos opioides es su ventana terapéutica, es decir, el intervalo entre las dosis que producen el efecto terapéutico deseado (analgesia) y las dosis que producen efectos adversos relacionados con los opioides (EARO) no deseados. Los opioides convencionales sobre receptores μ tienen una ventana terapéutica estrecha, en parte debido a su mecanismo de acción (MdA): se unen a los receptores μ y activan de forma no selectiva 2 vías de señalización intracelular, lo que provoca analgesia y EARO. Esta revisión explora el potencial clínico de los ligandos de los receptores μ con señalización diferencial. Los agentes con un MdA de "señalización diferencial" representan un enfoque innovador que puede mejorar la ventana terapéutica. Estos agentes modulan la actividad de los receptores μ para activar selectivamente las vías de señalización asociadas a la analgesia, al tiempo que limitan la actividad en las vías de señalización posteriores que conducen a los EARO. Por todo ello, la señalización diferencial puede satisfacer una necesidad no cubierta en el tratamiento del dolor postoperatorio. Oliceridina es un claro exponente de esta nueva generación.

Palabras clave: Opioides, mecanismo de acción, señalización diferencial, oliceridina.

ABSTRACT

Opioids are the most drugs used for the management of acute pain. Conventional opioids are widely used for acute pain management in the postoperative setting. However, a primary concern with conventional opioids is their therapeutic window, the range between doses that produce the desired therapeutic effect (analgesia) and doses that produce unwanted opioid-related adverse events (ORAEs). Conventional μ receptor opioids have a narrow therapeutic window in part because of their mechanism of action (MoA): they bind to μ receptors and non-selectively activate two intracellular signaling pathways, leading to analgesia and to ORAEs. This review explores the clinical potential of μ receptor ligands with differential signaling. Agents with a "differential signaling" MoA represent an innovative approach that may enhance the therapeutic window. These agents modulate μ receptor activity to selectively engage downstream signaling pathways associated with analgesia while limiting activity in downstream signaling pathways that lead to ORAEs. Meanwhile, differential signaling may fulfill an unmet need in the management of postoperative pain. Oliceridine is a clear exponent of this new opioid generation.

Key words: Opioids, mechanism of action, differential signaling, oliceridine.

Recibido: 18-01-2021
Aceptado: 24-10-2021

INTRODUCCIÓN

Los opioides convencionales, como la morfina, la hidromorfona y el fentanilo, se utilizan ampliamente para el tratamiento del dolor agudo en el contexto postoperatorio. Estos agonistas opioides de los receptores μ son analgésicos eficaces para el dolor nociceptivo y se emplean ampliamente como parte del enfoque multimodal para el alivio del dolor agudo, en particular después de una intervención quirúrgica (1). Muchos años de investigación sobre los opioides han demostrado que los receptores μ proporcionan la mejor actividad antinociceptiva de todos los receptores opioides, pero que también se asocian con la mayor incidencia de tolerancia, dependencia, hiperalgesia y abuso (2). Aunque es vital para la eficacia analgésica, la actividad agonista en el receptor opioide μ también es una fuente de efectos adversos relacionados con los opioides (EARO) que limitan la dosis y que pueden incluir depresión respiratoria, efectos gastrointestinales (p. ej., náuseas, vómitos y estreñimiento), efectos en el sistema nervioso central (p. ej., sedación, mareos y somnolencia) y prurito (3-6). Los estudios han demostrado que los EARO suponen un mayor riesgo para la seguridad de los pacientes, una mayor duración de las estancias hospitalarias, un aumento de las tasas de rehospitalización y un mayor coste sociosanitario (7). Además, pueden conducir a la limitación de la dosis adecuada opioide prescrita para el paciente, lo que dificulta la eficacia de los propios analgésicos. El tratamiento inadecuado del dolor postoperatorio de los pacientes demuestra la necesidad de ajustar un tratamiento eficaz para los pacientes y, en parte, demuestra la necesidad de equilibrar la analgesia con opiáceos y fármacos no-opiáceos, denominada analgesia multimodal, para mejorar la analgesia y reducir el riesgo de EARO (8-10).

Los opioides más utilizados para el tratamiento del dolor actúan sobre los sistemas de receptores μ opioides. Además de los receptores μ , también se ha demostrado que los receptores opioides kappa y delta activan las vías inhibitorias del dolor en el sistema nervioso central. Sin embargo, hasta la fecha, la actividad mediada por los receptores kappa y delta no ha mostrado la eficacia analgésica rápida, profunda y sistémica de los agonistas μ opioides como la morfina (11). Esta revisión explora los recientes avances en el conocimiento de la farmacología, centrándose en el desarrollo y el potencial clínico de los ligandos del receptor μ con señalización diferencial. Los nuevos opioides con mecanismo de acción basados en la señalización diferencial, como oliceridina, abren una ventana terapéutica para explorar en el futuro inmediato y así mejorar nuestra práctica asistencial.

METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA

Este estudio profundizó en las bases de la farmacocinética para optimizar la elección del analgésico opioide. Se realizó una búsqueda en PubMed utilizando el sitio web PubMed de la Biblioteca Nacional de Medicina (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed>) de los artículos publicados en inglés durante el periodo de 20 años de 2001 a 2021 sobre el tema. Dicha búsqueda mostró 586 artículos (el 21 de junio de 2021

a las 7:30 pm GMT) utilizando un criterio de inclusión de "opioids" & "differential signaling" & "oliceridine", por separado y finalmente en combinación y dio como resultado 112 artículos.

Tras una exhaustiva selección, los resultados se redujeron a 78 con "oliceridine" como palabra clave principal. Los investigadores peinaron los 78 y se centraron en los artículos más relevantes, sacando conclusiones de estos trabajos publicados. Como resultado final, 30 fueron finalmente incluidos en la bibliografía, focalizándose en el uso de oliceridina. No está publicada ninguna revisión sistemática ni metanálisis y sí 20 artículos de revisión narrativa o de práctica clínica y únicamente se encontraron 5 ensayos clínicos aleatorizados en seres humanos, (2 en voluntarios sanos publicados en 2014 y 3 ensayos controlados en el ámbito hospitalario del tratamiento del dolor publicados en 2018-2019) (12-14) y finalmente otros 5 artículos de estudios preclínicos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Valoración de resultados de los ensayos clínicos sobre tratamiento del dolor

Solo se encontraron ensayos clínicos controlados con oliceridina.

Cabe señalar que gran parte de los datos de seguridad disponibles se obtuvieron a partir de estudios preclínicos, o de estudios clínicos que evaluaron los efectos adversos (EA) como resultados secundarios, con una escasez de estudios prospectivos que evaluaron el perfil de seguridad de la oliceridina como su resultado primario. Aunque se realizaron varios análisis *post hoc* sobre los datos agrupados de los ensayos APOLLO (12,13) y ATHENA (14), estos ensayos tenían limitaciones inherentes que pueden influir en la precisión y la generalización de los resultados agrupados. Por ejemplo, los ensayos APOLLO tenían diferentes criterios de inclusión del dolor (APOLLO-1: NRS ≥ 4 dentro de las 9 h posteriores a la interrupción de la anestesia regional; APOLLO-2 NRS ≥ 5 dentro de las 4 h posteriores a la cirugía), utilizaron diferentes técnicas anestésicas (APOLLO-1: anestesia regional; APOLLO-2: anestesia general), tuvieron diferentes periodos de tratamiento (APOLLO-1: 48 h; APOLLO-2: 24 h), y estaban compuestos predominantemente por mujeres (APOLLO-1: 85 %, APOLLO-2: 99 %) y caucásicos (APOLLO-1: 69 %; APOLLO-2: 64 %). Asimismo, el ensayo ATHENA fue un estudio de cohortes abierto sin un grupo de control concurrente. Por lo tanto, los análisis *post hoc* de estos estudios están limitados por la heterogeneidad en el diseño del estudio y la influencia de posibles factores de confusión. Además, la profilaxis antiemética se suprimió o no se estandarizó en esos estudios, lo que limita las conclusiones que podrían derivarse respecto a la aparición de náuseas y vómitos postoperatorios con oliceridina en comparación con otros opioides convencionales. Por lo tanto, las futuras investigaciones prospectivas deberán centrarse en confirmar si la oliceridina produce una mejora clínicamente significativa en el riesgo de desarrollar depresión respiratoria y complicaciones gastrointestinales en comparación con los opioides convencionales.

Además, la seguridad y la eficacia de la oliceridina deben investigarse en poblaciones obstétricas y pediá-

tricas, ya que se considera que estos pacientes tienen un mayor riesgo de sufrir EARO. También debe delimitarse el papel de la oliceridina en el contexto de los protocolos de recuperación mejorada después de la cirugía, especialmente porque un principio clave de recuperación mejorada después de la cirugía es el uso de analgesia multimodal para reducir la utilización de opioides y los EA relacionados. Sin embargo, en la actualidad, el uso de oliceridina con analgesia multimodal solo se evaluó en el ensayo ATHENA (14), y se necesitan más datos para garantizar la seguridad y eficacia de oliceridina cuando se utiliza junto con otros analgésicos como el paracetamol y los antiinflamatorios no esteroideos.

Una importante limitación farmacológica de los opioides convencionales es la ventana terapéutica, es decir, el intervalo entre la dosis que produce el efecto terapéutico analgésico y la dosis en la que causan EA no deseados. Por ello, en la práctica clínica, la dosificación de estos fármacos puede que se restrinja debido a sus perfiles de efectos secundarios, lo que conlleva un dolor mal controlado. Notablemente, dicha ventana terapéutica es especialmente estrecha para ciertas poblaciones de riesgo incluyendo pacientes con obstrucción pulmonar crónica, insuficiencia renal, obesidad, apnea del sueño, así como ancianos y los pacientes pediátricos (6-8).

Los opioides convencionales se unen a los receptores μ de manera predominante y activan de forma no selectiva 2 vías de señalización intracelular. Dicha unión resulta en la activación de las vías de las proteínas G inhibitoras y de la $\beta 2$ -arrestina, lo que conduce a efectos farmacológicos tanto esperados como no deseados. La activación de la proteína G media la analgesia y otros efectos mediados a nivel central, mientras que el reclutamiento de $\beta 2$ -arrestina ha demostrado contribuir a la depresión respiratoria y a los efectos sobre el sistema gastrointestinal, así como a la inhibición de la retroalimentación de la analgesia mediada por la proteína G (15,16) (Figura 1). Los agentes con un mecanismo de acción de "señalización diferencial" representan un enfoque novedoso e innovador. Este hecho supone la activación selectiva de vías específicas, es decir, la modulación de la actividad del receptor μ para activar selectivamente las vías intracelulares asociadas con la analgesia, limitando al mismo tiempo la activación en sentido descendente de las vías de transducción de señales que conducen a los EA. Los traba-

jos recientes han llevado al descubrimiento de nuevas moléculas que aprovechan la señalización diferencial en el receptor μ con la esperanza de mejorar la ventana terapéutica. Entre ellas figuran la oliceridina (TRV 130), el PZM21, la pseudoindoxil mitraginina, el TRV0109101 y el SR-17018 (17-19).

Señalización convencional del receptor opioide

El receptor opioide μ (un receptor acoplado a proteínas G) es el principal objetivo de los analgésicos opioides. Los agonistas se unen al receptor μ y estabilizan las conformaciones que activan las proteínas G heterotriméricas, lo que conduce a la señalización del segundo mensajero, por ejemplo, el monofosfato de cicladenosina y a la activación de múltiples vías descendentes, incluidas las que dan lugar a la modulación del dolor. Los receptores activados también son sustratos para las quinasas de receptores acoplados a proteínas G. Después de la fosforilación, los receptores se unen a la $\beta 2$ -arrestina, que promueve distintos efectos descendentes (20). Este proceso desacopla eficazmente el receptor y las proteínas G (impidiendo así una mayor señalización), promueve la internalización del receptor e induce distintas cascadas de transducción de señales. Los opioides convencionales se unen a los receptores específicos y no son selectivos en su señalización intracelular descendente tras su unión. La unión de los opioides da lugar a la activación tanto de la proteína G como de la vía de la $\beta 2$ -arrestina, lo que origina efectos farmacológicos tanto deseados como no deseados. La señalización de la proteína G media la analgesia, mientras que se ha demostrado que el reclutamiento de la $\beta 2$ -arrestina contribuye a la depresión respiratoria y a los efectos gastrointestinales inducidos por los opiáceos, así como a la inhibición por retroalimentación de la analgesia mediada por la proteína G. Por ejemplo, los ratones que carecen de $\beta 2$ -arrestina presentaron una marcada atenuación de la supresión respiratoria y el estreñimiento agudo inducidos por la morfina (21). Por el contrario, la analgesia inducida por la morfina se potenciaba y prolongaba en estos ratones, incluyendo un desarrollo más lento de la tolerancia (22). Por lo tanto, una señalización descendente distinta que implique la activación de la señalización de la proteína G mientras se limita el reclutamiento de la $\beta 2$ -arrestina tiene el potencial de ampliar la ventana terapéutica de los opioides con respecto a importantes mejoras respiratorias y gastrointestinales (23).

Señalización diferencial

Dado el perfil de señalización descendente de los opioides convencionales, los agonistas que son específicos del receptor μ pero que muestran una señalización diferencial preferente hacia la señalización de la proteína G con efectos reducidos o incluso inhibitorios sobre la señalización de la $\beta 2$ -arrestina tienen una importante utilidad clínica potencial (15,16). La señalización diferencial en el receptor μ representa un enfoque novedoso e innovador para el tratamiento del dolor postoperatorio, con la oportunidad de modular la actividad del receptor μ para activar selectivamen-

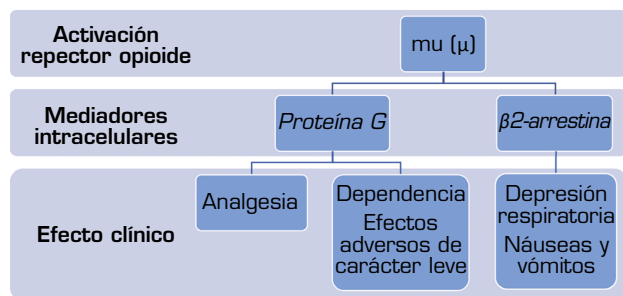


Fig. 1. Activación del receptor opioide μ (μ) y de las vías intracelulares tanto de la analgesia como de los efectos adversos (15,16).

te las vías intracelulares descendentes asociadas a la analgesia (proteína G) frente a las asociadas a los EA ($\beta 2$ -arrestina). Se han adoptado varios enfoques para identificar los ligandos de los receptores μ que muestran una señalización selectiva, entre ellos los basados en la estructura, los derivados de productos naturales y la química medicinal empírica [17-19]. Se cree que varios de estos compuestos tienen un potencial clínico directo o prepararán el camino para otros fármacos candidatos. Su desarrollo mejorará nuestro conocimiento y comprensión de la farmacología de los receptores μ , incluida la ventana terapéutica asociada con la señalización diferencial en los polimorfismos del receptor μ , ya que se ha comprobado la gran variabilidad interpersonal en la expresión genética de los diversos receptores opioides en voluntarios sanos [24]. Oliceridina es el máximo exponente de este grupo.

Oliceridina

Entre los ligandos de señalización diferencial que se están desarrollando, solo la oliceridina ha llegado a los estudios clínicos. Los estudios publicados de fase 1 y 2 de la oliceridina han demostrado que la ventana terapéutica es más amplia en comparación con la morfina. La oliceridina presenta una eficacia de acoplamiento de la proteína G comparable a la de la morfina, pero aproximadamente solo el 14 % del reclutamiento vía $\beta 2$ -arrestina, y en relación con este último hecho, la oliceridina también exhibe una mínima internalización de los receptores [25]. En estudios realizados en voluntarios sanos, la oliceridina demostró eficacia analgésica, pero causó menos disfunción gastrointestinal y depresión respiratoria que la morfina en dosis equianalgésicas [26,27]. La oliceridina todavía no se ha investigado en una población de pacientes durante más de 48 h, pero los resultados en el dolor postoperatorio en fase 3 son prometedores [12-14] y ha sido aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) norteamericana en agosto del 2020, para manejo del dolor agudo severo vía intravenosa [28].

Concretamente en un ensayo clínico sobre dolor postoperatorio tras abdominoplastia [13], los pacientes recibieron una dosis de carga de placebo, oliceridina (1,5 mg) o morfina (4 mg), seguida de dosis de demanda mediante analgesia controlada por el paciente (0,1; 0,35 o 0,5 mg de oliceridina; 1 mg de morfina o placebo) con un intervalo de bloqueo de 6 min. El criterio de valoración primario fue la proporción de personas que respondieron al tratamiento durante más de 24 h para los regímenes de oliceridina en comparación con el placebo. Los objetivos secundarios incluyeron una medida compuesta predefinida como el índice de seguridad respiratoria (ISR), que representa la duración acumulada de los eventos de depresión respiratoria y la proporción de personas que respondieron al tratamiento en comparación con la morfina. Un total de 401 pacientes fueron tratados con la medicación del estudio. Se observó una analgesia efectiva en todos los regímenes de oliceridina, con tasas de respuesta del 61,0; 76,3 y 70,0 % para los regímenes de 0,1; 0,35 y 0,5 mg, respectivamente, en comparación con el 45,7 % para el placebo (todos $p < 0,05$) y el 78,3 % para la morfina. Los regímenes de dosis de demanda

de 0,35 y 0,5 mg de oliceridina fueron igual de analgésicos que la morfina mediante un análisis de no inferioridad. El ISR mostró un aumento dependiente de la dosis en los regímenes de oliceridina [media de horas [desviación estándar], 0,1 mg: 0,43 [1,56]; 0,35 mg: 1,48 [3,83]; 0,5 mg: 1,59 [4,13]; todas las comparaciones no fueron significativas a $p > 0,05$ vs. placebo: 0,60 [2,82]]. La medida del ISR para la morfina fue de 1,72 [3,86] ($p < 0,05$ vs. placebo). Los eventos adversos gastrointestinales aumentaron de manera dependiente de la dosis, en los regímenes de dosis de demanda de oliceridina (0,1 mg: 49,4 %; 0,35 mg: 65,8 %; 0,5 mg: 78,8 %; frente a placebo: 47,0 %; y morfina: 79,3 %). En comparación con la morfina, la proporción de pacientes que experimentaban náuseas o vómitos era menor con los 2 regímenes de dosis equianalgésicas de 0,35 y 0,5 mg de oliceridina. Dado que el régimen de dosis baja de 0,1 mg de oliceridina fue superior al placebo pero no tan eficaz como el régimen de morfina, las comparaciones de seguridad con la morfina solo fueron pertinentes para los 2 grupos de dosis equianalgésicas de 0,35 y 0,5 mg, que mostraron un perfil favorable de seguridad y tolerabilidad en lo que respecta a los EA respiratorios y gastrointestinales. Estos hallazgos respaldan que la oliceridina puede proporcionar una nueva opción de tratamiento para los pacientes con dolor agudo de moderado a intenso en los casos en que se justifique el uso de un opioide por vía intravenosa.

El objetivo de otro estudio de fase 3, abierto y multicéntrico, fue evaluar la seguridad y la tolerabilidad de la oliceridina por vía intravenosa para el dolor agudo de moderado a severo en una amplia población de pacientes del mundo real, incluyendo a pacientes quirúrgicos postoperatorios y pacientes no quirúrgicos con condiciones médicas dolorosas [14]. Los pacientes adultos y con una puntuación ≥ 4 en la escala visual numérica analgésica (EVN) de 11 puntos para la intensidad del dolor recibieron oliceridina por vía intravenosa en bolo o analgesia controlada por el paciente y se permitió la analgesia multimodal. La seguridad se evaluó mediante informes de EA, interrupciones del estudio, laboratorio clínico y medidas de signos vitales. Un total de 768 pacientes recibieron oliceridina. La edad media fue de 54,1 años, con un 32 % ≥ 65 años de edad. La mayoría de los pacientes eran mujeres (65 %) y caucásicos (78 %). Los pacientes quirúrgicos constituían la mayor parte de la población del estudio (94 %), siendo los más comunes los procedimientos ortopédicos (30 %), colorrectales (15 %) o ginecológicos (15 %). Se administró analgesia multimodal al 84 % de los pacientes. La oliceridina proporcionó una rápida reducción de la puntuación del dolor EVN en $2,2 \pm 2,3$ a los 30 min desde una puntuación de $6,3 \pm 2,1$ (al inicio) que se mantuvo hasta el final del tratamiento. No se notificaron muertes ni acontecimientos cardiorrespiratorios significativos. La incidencia de los EA que condujeron a la interrupción precoz y de los EA graves fue del 2 % y del 3 %, respectivamente. Los EA más frecuentes fueron náuseas (31 %), estreñimiento (11 %) y vómitos (10 %). La mayoría de los EA fueron de gravedad leve (37 %) o moderada (25 %) y se consideraron posible o probablemente relacionados con la oliceridina en el 33 % de los pacientes. La conclusión final fue que la oliceridina administrada por vía intravenosa para el

tratamiento del dolor agudo de moderado a grave fue generalmente segura y bien tolerada en los pacientes estudiados.

En relación con la morfina, otro equipo analizó los resultados previos en voluntarios sanos (29). Se volvieron a analizar los datos de un ensayo anterior que comparaba los efectos respiratorios y analgésicos de la oliceridina y la morfina en voluntarios varones sanos ($n = 30$). Se realizó un análisis farmacocinético-farmacodinámico poblacional que sirvió de base para la construcción de las funciones de utilidad, que son funciones objetivas de la probabilidad de analgesia, $P(\text{analgesia})$, y de la probabilidad de depresión respiratoria, $P(\text{depresión respiratoria})$. La función de utilidad = $P(\text{analgesia} \geq 0,5) - P(\text{depresión respiratoria} \geq 0,25)$, donde analgesia $\geq 0,5$ es el aumento de la latencia de retirada de la mano en la prueba de presión en frío en al menos un 50 %, y depresión respiratoria $\geq 0,25$ es la disminución de la respuesta ventilatoria hipercápnica en al menos un 25 %. Los valores registrados fueron la mediana \pm el error estándar de la estimación. Los 2 fármacos fueron equianalgésicos con valores de potencia similares (oliceridina: $27,9 \pm 4,9$ ng/ml; morfina $34,3 \pm 9,7$ ng/ml; ratio de potencia, 0,81; IC 95 %, 0,39-1,56). Una reducción del 50 % de la respuesta ventilatoria hipercápnica por parte de la morfina se produjo a una concentración en el lugar de efecto de $33,7 \pm 4,8$ ng/ml, mientras que una reducción del 25 % por parte de la oliceridina se produjo a $27,4 \pm 3,5$ ng/ml (relación de potencia, 2,48; IC del 95 %, 1,65-3,72; $p < 0,01$). En el rango de concentración clínicamente relevante de 0-35 ng/ml, la función de utilidad de la oliceridina fue positiva, lo que indica que la probabilidad de analgesia supera la probabilidad de depresión respiratoria. Por el contrario, la función de la morfina fue negativa, lo cual revela una mayor probabilidad de depresión respiratoria que de analgesia. Estos datos indican un perfil de seguridad de oliceridina favorable respecto a la morfina cuando se considera la analgesia y la depresión respiratoria en el rango de concentración clínica.

CONCLUSIONES

Las terapias opioides convencionales no son selectivas en su señalización intracelular tras la unión a los receptores μ , activando tanto la proteína G como la señalización de la $\beta 2$ -arrestina. Este perfil de señalización se asocia con la analgesia; sin embargo, también da lugar a efectos adversos gastrointestinales y respiratorios que limitan la dosis. Por lo tanto, una necesidad clave no cubierta en el tratamiento del dolor agudo ha sido el desarrollo de nuevas terapias con una ventana terapéutica más amplia que los opioides convencionales. La modulación diferencial de las vías de señalización del receptor μ representa un enfoque novedoso para abordar esta necesidad no cubierta en el tratamiento del dolor postoperatorio agudo de moderado a severo.

La oliceridina es un modulador del complejo receptor μ -proteína G con señalización diferencial del receptor en comparación con los opioides convencionales y el único ejemplo de este enfoque en desarrollo clínico activo para el dolor. Los estudios clínicos han demostrado que la oliceridina ofrece un alivio del dolor rápido y clíni-

camente significativo en el contexto postoperatorio agudo. A dosis equianalgésicas con la morfina, la oliceridina mostró un mejor perfil de efectos secundarios, con una menor prevalencia de depresión respiratoria, náuseas y vómitos que la morfina; por tanto, gracias a su capacidad para limitar el reclutamiento de β -arrestina, la oliceridina puede demostrar una ventana terapéutica más amplia. En el contexto de un enfoque multimodal, la capacidad de ampliar la ventana terapéutica puede llevarnos a un avance significativo en el tratamiento del dolor agudo, mejorando la eficacia analgésica de los opioides y, al mismo tiempo, mejorando sustancialmente la eficacia de la morfina, reduciendo al mismo tiempo los EA (30).

Aunque la eficacia analgésica de la oliceridina se estableció en varios estudios clínicos, y está aprobada por la FDA para el tratamiento del dolor agudo de moderado a severo, se requieren más estudios prospectivos para comparar su perfil de EA con los opioides convencionales y evaluar la rentabilidad de su uso. Además, debe comprobarse su empleo en poblaciones obstétricas y pediátricas, y en el contexto de los protocolos de recuperación mejorada después de la cirugía.

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no presentar conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, et al. Management of postoperative pain: a clinical practice guideline from the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and pain medicine, and the American Society of Anesthesiologists' committee on regional anesthesia, executive committee, and administrative council. *J Pain*. 2016;17(2):131-57. DOI: 10.1016/j.jpain.2015.12.008.
2. Benyamin R, Trescot AM, Datta S, Buenaventura R, Adlaka R, Sehgal N, et al. Opioid complications and side effects. *Pain Physician*. 2008;11(2 Suppl):S105-20. DOI: 10.36076/ppj.2008/11/S105.
3. Cashman JN, Dolin SJ. Respiratory and haemodynamic effects of acute postoperative pain management: evidence from published data. *Br J Anaesth*. 2004;93(2):212-23. DOI: 10.1093/bja/ae180.
4. Gan TJ, Diemunsch P, Habib AS, Kovac A, Kranke P, Meyer TA, et al. Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg*. 2014;118(1):85-113. DOI: 10.1213/ANE.000000000000002.
5. Hagle ME, Lehr VT, Brubakken K, Shippee A. Respiratory depression in adult patients with intravenous patient-controlled analgesia. *Orthop Nurs*. 2004;23(1):18-27. DOI: 10.1097/00006416-200401000-00007.
6. Wheeler M, Oderda GM, Ashburn MA, Lipman AG. Adverse events associated with postoperative opioid analgesia: a systematic review. *J Pain*. 2002;3(3):159-80. DOI: 10.1054/jpai.2002.123652.
7. Kessler ER, Shah M, Gruschus SK, Raju A. Cost and quality implications of opioid-based postsurgical pain control using administrative claims data from a large health system: opioid-related adverse events and their impact on clinical and eco-

- onomic outcomes. *Pharmacotherapy* 2013;33(4):383-91. DOI: 10.1002/phar.1223.
8. Oderda GM, Gan TJ, Johnson BH, Robinson SB. Effect of opioid-related adverse events on outcomes in selected surgical patients. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2013;27(1):62-70. DOI: 10.3109/15360288.2012.751956.
 9. Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg*. 2003;97(2):534-40. DOI: 10.1213/01.ANE.0000068822.10113.9E.
 10. Buvanendran A, Fiala J, Patel KA, Golden AD, Moric M, Kroin JS. The incidence and severity of postoperative pain following inpatient surgery. *Pain Med*. 2015;16(12):2277-83. DOI: 10.1111/pme.12751.
 11. Sadhasivam S, Chidambaran V. Pharmacogenomics of opioids and perioperative pain management. *Pharmacogenomics*. 2012;13(15):1719-40. DOI: 10.2217/pgs.12.152.
 12. Viscusi ER, Skobieranda F, Soergel DG, Cook E, Burt DA, Singla N. APOLLO-1: a randomized placebo and active-controlled phase III study investigating oliceridine (TRV130), a G protein-biased ligand at the μ -opioid receptor, for management of moderate-to-severe acute pain following bunionectomy. *J Pain Res*. 2019;12:927-43. DOI: 10.2147/JPR.S171013.
 13. Singla NK, Skobieranda F, Soergel DG, Salamea M, Burt DA, Demitrack M, et al. APOLLO-2: A randomized, placebo and active-controlled phase III study investigating oliceridine (TRV130), a G protein-biased ligand at the μ -opioid receptor, for management of moderate to severe acute pain following abdominoplasty. *Pain Pract*. 2019 Sep;19(7):715-31. DOI: 10.1111/papr.12801.
 14. Bergese SD, Brzezinski M, Hammer GB, Beard TL, Pan PH, Mace SE, et al. ATHENA: a phase 3, open-label study of the safety and effectiveness of oliceridine (TRV130), a G-protein selective agonist at the μ -opioid receptor, in patients with moderate to severe acute pain requiring parenteral opioid therapy. *J Pain Res*. 2019;12:3113-26. DOI: 10.2147/JPR.S217563.
 15. Violin JD, Crombie AL, Soergel DG, Lark MW. Biased ligands at G-protein-coupled receptors: promise and progress. *Trends Pharmacol Sci*. 2014;35(7):308-16. DOI: 10.1016/j.tips.2014.04.007.
 16. Manglik A, Lin H, Aryal DK, McCorvy JD, Dengler D, Corder G, et al. Structure-based discovery of opioid analgesics with reduced side effects. *Nature*. 2016;537(619):185-90. DOI: 10.1038/nature19112.
 17. Váradi A, Marrone GF, Palmer TC, Narayan A, Szabo MR, Le Rouzic V, et al. Mitragynine/corynantheidine pseudo-indoxyls as opioid analgesics with μ agonism and δ -antagonism, which do not recruit β -arrestin-2. *J Med Chem*. 2016;59(18):8381-97. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.6b00748.
 18. Koblisch M, Carr R, Suda ER, Rominger D, Gowen-MacDonald W, Cowan CL, et al. TRV0109101, a G protein-biased agonist of the μ -opioid receptor, does not promote opioid-induced mechanical allodynia following chronic administration. *J Pharmacol Exp Ther*. 2017;362(2):254-62. DOI: 10.1124/jpet.117.241117.
 19. Schmid CL, Kennedy NM, Ross NC, Lovell KM, Yue Z, Morgenweck J, et al. Bias factor and therapeutic window correlate to predict safer opioid analgesics. *Cell*. 2017;171(5):1165-75. e13. DOI: 10.1016/j.cell.2017.10.035.
 20. Bohn LM, Dykstra LA, Lefkowitz RJ, Caron MG, Barak LS. Relative opioid efficacy is determined by the complements of the G protein-coupled receptor desensitization machinery. *Mol Pharmacol*. 2004;66(1):106-12. DOI: 10.1124/mol.66.1.106.
 21. Raehal KM, Walker JK, Bohn LM. Morphine side effects in beta-arrestin 2 knockout mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005;314(3):1195-201. DOI: 10.1124/jpet.105.087254.
 22. Bohn LM, Lefkowitz RJ, Gainetdinov RR, Peppel K, Caron MG, Lin FT. Enhanced morphine analgesia in mice lacking beta-arrestin 2. *Science*. 1999;286(5449):2495-8. DOI: 10.1126/science.286.5449.2495.
 23. Viscusi ER. Improving the therapeutic window of conventional opioids: novel differential signaling modulators. *Reg Anesth Pain Med* 2019;44:32-37 DOI: 10.1136/rapm-2018-000010.
 24. Lötsch J, Geisslinger G. Relevance of frequent μ -opioid receptor polymorphisms for opioid activity in healthy volunteers. *Pharmacogenomics J*. 2006;6(3):200-10. DOI: 10.1038/sj.tpj.6500362.
 25. Schneider S, Provasi D, Filizola M. How oliceridine (TRV-130) binds and stabilizes a μ -opioid receptor conformational state that selectively triggers g protein signaling pathways. *Biochemistry*. 2016;55(46):6456-66. DOI: 10.1021/acs.biochem.6b00948.
 26. Soergel DG, Subach RA, Sadler B, Connell J, Marion AS, Cowan CL, et al. First clinical experience with TRV130: pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2014;54(3):351-7. DOI: 10.1002/jcph.207.
 27. Soergel DG, Subach RA, Burnham N, Lark MW, James IE, Sadler BM, et al. Biased agonism of the μ -opioid receptor by TRV130 increases analgesia and reduces on-target adverse effects versus morphine: A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study in healthy volunteers. *Pain*. 2014;155(9):1829-35. DOI: 10.1016/j.pain.2014.06.011.
 28. Markham A. Oliceridine: first approval. *Drugs*. 2020;80(16):1739-44. DOI: 10.1007/s40265-020-01414-9.
 29. Dahan A, van Dam CJ, Niesters M, van Velzen M, Fossler MJ, Demitrack MA, et al. Benefit and risk evaluation of biased μ -receptor agonist oliceridine versus morphine. *Anesthesiology*. 2020;133(3):559-68. DOI: 10.1097/ALN.0000000000003441.
 30. Tan HS, Habib AS. Oliceridine: a novel drug for the management of moderate to severe acute pain – A review of current evidence. *J Pain Res*. 2021;14:969-79. DOI: 10.2147/JPR.S278279.



Aparición tardía de síndrome de piernas inquietas como síntoma de abstinencia a la metadona en pacientes oncológicos: reporte de dos casos

Late onset of restless legs syndrome as a methadone withdrawal symptom in cancer patients: report of two cases

M. A. Herrera Mondragón¹, N. M. Mendoza Serna² y A. Fernández Delgado³

¹Instituto de Cancerología. Clínica Las Américas - Auna. Medellín, Colombia. ²Instituto Colombiano del Dolor. Medellín, Colombia. ³Hospital General de Medellín. Medellín, Colombia

RESUMEN

El síndrome de piernas inquietas es una alteración del sueño frecuente, el cual involucra usualmente un deseo urgente de mover las piernas, asociado con una sensación displacentera y movimientos periódicos de las mismas durante el sueño. La fisiopatología de este síndrome ha sido ampliamente estudiada y aun no es completamente clara, entendiéndose en la actualidad que en el mismo influyen factores de la personalidad, genéticos y ambientales. En el presente escrito describimos 2 casos en los cuales la suspensión del tratamiento con metadona se consideró fuertemente asociada a la presentación de síndrome de piernas inquietas en pacientes sin diagnóstico previo del mismo.

Palabras clave: Síndrome de piernas inquietas, metadona, trastorno del sueño, abstinencia, opioides.

ABSTRACT

Restless legs syndrome is a frequent sleep disturbance, which usually involves an urgent desire to move the legs, associated with an unpleasant sensation and periodic movements of the legs during sleep. Its pathophysiology has been widely studied and is still not completely clear, and it is currently understood that it is influenced by personality, genetic and environmental factors. In this paper we describe 2 cases in which the suspension of methadone treatment was considered strongly associated with the presentation of restless legs syndrome in patients without previous diagnosis of this syndrome.

Key words: Restless legs syndrome, methadone, sleep disturbances, opioid, withdrawal.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de piernas inquietas (SPI) es un trastorno neurológico sensorial y motor, el cual se manifiesta usualmente con el deseo urgente de mover las extremidades inferiores, asociado con el alivio de sensaciones displacenteras al realizar movimientos periódicos de las mismas durante el sueño, al descansar o al

estar sentado (1). La tasa de prevalencia calculada en la población general es de un 3,9-15 %, siendo más común en el sexo femenino y en países occidentales, demostrando además un incremento progresivo de la prevalencia y de la gravedad del SPI conforme se incrementa la edad (2,3).

La primera publicación sobre SPI fue realizada por primera vez en el año 1960, sin embargo, hasta el

momento la fisiopatología de este síndrome se mantiene poco clara (4). Las probables causas mayormente aceptadas incluyen variantes genéticas, metabolismo anormal del hierro, disfunción dopaminérgica y del sistema opioide central, estando especialmente la deficiencia de hierro, el embarazo y la uremia comúnmente relacionados con la presencia de dicho síndrome. Se ha descrito una relación entre la suspensión de opioides y la aparición de SPI (5,6).

El SPI ha demostrado tener un patrón circadiano con empeoramiento de los síntomas durante la noche y con remisión de estos posterior al despertar, siendo el insomnio el síntoma mayormente referido y la razón más común de consulta (7).

PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS

Caso clínico 1

Paciente masculino de 60 años, quien fue diagnosticado con cáncer de próstata de riesgo intermedio (cT2, Gleason 3+3), el cual recibió tratamiento con bloqueo hormonal durante 6 meses y radioterapia con intención curativa. Posteriormente presentó cistitis y proctitis actínica, ulceración profunda y fistula enterocutánea sobreinfectada, con subsecuente desarrollo de neuralgia del pudendo, lográndose adecuado control analgésico con la administración de metadona 10 mg cada 8 h vía oral.

Un año posterior a la realización de la intervención quirúrgica, el paciente refirió adecuado control del dolor, por lo que se inició desmonte progresivo de metadona. Sin embargo, el proceso se vio entorpecido por la presencia de síntomas de piernas inquietas y alteraciones de ciclo sueño-vigilia. Estos síntomas impedían la suspensión completa de la metadona. De forma simultánea se inició tratamiento con tramadol, el cual debió ser suspendido por la presencia de síntomas euforizantes. Finalmente, un año más tarde se logró la suspensión completa de la metadona con desaparición espontánea de los movimientos periódicos de las piernas.

Caso clínico 2

Paciente masculino de 64 años, médico de profesión, con antecedente de hepatitis autoinmune e hiperplasia prostática benigna, quien fue diagnosticado con adenocarcinoma de recto (cT3 cN2a Mo G1, estadio IIIB), por lo cual recibió tratamiento inicial con quimioterapia y radioterapia, seguido por hemicolectomía izquierda con complicación por lesión uretral postoperatoria y del nervio pudendo. Posterior a la primera cirugía refería dolor intenso en región perineal, por lo que se realizó fenolización del ganglio impar, con mejoría parcial de síntomas. El dolor residual fue controlado con metadona 5 mg cada 12 h vía oral. Ante la mejoría clínica del dolor perineal, se inició proceso de desmonte de metadona. Al llegar a dosis de 5 mg/día se presentó dificultad para continuar desmonte por síntomas de piernas inquietas. Finalmente se logró la cesación completa del tratamiento con metadona, mientras que los síntomas de piernas inquietas persistieron hasta

3 meses después de la suspensión del opioide, desapareciendo sin ningún tratamiento adicional.

DISCUSIÓN

El SPI, también conocido como enfermedad de Willis-Ekbom, es el desorden del movimiento más comúnmente relacionado con el sueño (4). Sus mecanismos fisiopatológicos son desconocidos, pero se ha encontrado relación con el desarrollo embrionario de los ganglios basales y la cantidad de hierro en la sustancia nigra (2,5). Además, se le atribuye un probable origen hereditario, con fenotipos variables relacionados con alteraciones del metabolismo, como aquellos encontrados en la enfermedad renal y en el embarazo (6). La disfunción dopaminérgica en la modulación neuronal de la excitabilidad es considerada uno de los principales mecanismos fisiopatológicos, dada la relación entre la administración de agentes dopaminérgicos y mejoría de la enfermedad (8). También ha sido descrito en asociación con el inicio de la administración de algunos medicamentos como los antipsicóticos y ciertos antidepressivos como quetiapina y olanzapina, así como en casos de suspensión de terapia con otros fármacos, incluyendo opioides (9).

El tratamiento farmacológico del SPI puede clasificarse en: manejo con agonistas dopa o no agonistas dopa como es el caso de la pregabalina, gabapentina enacarbil o incluso los opioides en casos de refractariedad (9). La principal dificultad que se presenta durante el tratamiento con los agonistas dopa (como el pramipexol), es el fenómeno de aumento paradójico de síntomas, que puede ser limitante de terapia en un porcentaje alto de pacientes, por lo cual la recomendación actual es iniciar el manejo de esta patología con ligandos $\alpha 2\delta$ como los gabapentinoides (10). Se ha evidenciado que el aumento paradójico de síntomas no se presenta en el tratamiento con opioides del SPI, si bien hay reportes de caso con tramadol, lo cual podría ser explicado por sus propiedades serotoninérgicas (11).

La metadona es un opioide sintético, constituido como una mezcla racémica de enantiómeros (R) y (S), siendo el enantiómero (R) activo en el receptor opioide μ y ambos antagonistas débiles del receptor NMDA. Tiene una farmacocinética altamente variable, con biodisponibilidad oral estimada del 36-100 % y una vida media variable del 13-47 h con un promedio de 25 h (12). Comúnmente empleada en el manejo a largo plazo del dolor oncológico y en la dependencia a opioides, la metadona también ha sido usada con éxito para el tratamiento del SPI, demostrando utilidad sin aumento paradójico de síntomas y con alta tasa de adherencia al tratamiento, siendo superior en seguimientos longitudinales a 10 años al desempeño de los agonistas dopaminérgicos (8,13).

Gracias a los estudios en opioides y adicción, se conoce que el efecto de recompensa de los mismos requiere señal opioide en la corteza cingulada anterior, activación de neuronas dopaminérgicas en el mesencéfalo y liberación de dopamina en el nucleus accumbens (11). La estimulación de receptores opioides resulta en inhibición de la enzima adenilatociclasa acoplada a proteína G y en la formación de AMP cíclico, generando hiperpolarización, reducción en la liberación de neuro-

transmisores y la supresión de canales de calcio voltaje-dependientes, produciendo inhibición de las neuronas en el asta dorsal de la médula espinal. El uso crónico de opioides conlleva la inhibición de neuronas en el asta dorsal y ventral en comparación con la excitación de las mismas generada por las sustancias dopaminérgicas (8,11). Adicionalmente, la estimulación de los receptores μ se asocia con un aumento en la liberación de dopamina por parte de neuronas dopaminérgicas en varias regiones cerebrales. De este modo, el uso a largo plazo de agonistas μ puede ocasionar el incremento del tono endógeno dopaminérgico, generando disminución adaptativa de la sensibilidad de los receptores dopa, con consecuentes alteraciones en la conducta motora asociados a la interrupción del opioide (14).

La inquietud motora es un síntoma asociado a la abstinencia opioide y forma parte de las medidas de severidad de la misma (14). En un estudio prospectivo en el cual participaron 124 pacientes en proceso de desintoxicación por opioides, se encontró una prevalencia del 50,8 % de síntomas compatibles con SPI. Existen reportes vinculando la abstinencia a opioides con el desarrollo de SPI, específicamente con fentanilo transdérmico y un opioide sintético llamado dextropropoxifeno (13,15).

No existe hasta la fecha en nuestro conocimiento ningún reporte de casos de aparición de SPI en pacientes en tratamiento a largo plazo con metadona en proceso de desmonte. De acuerdo con lo observado en los casos reportados, puede concluirse que la aparición de SPI puede ser una manifestación tardía de la abstinencia a metadona. Los médicos tratantes deben estar atentos a dicho efecto adverso potencial y monitorizarlo en sus pacientes.

CONCLUSIONES

El SPI es un desorden neurológico común, asociado al movimiento periódico de los miembros inferiores durante el sueño, del cual se han descrito causas metabólicas, nutricionales y farmacológicas. La terapia farmacológica en la práctica clínica del manejo del dolor incluye medicamentos capaces de estar asociados con la presencia del SPI, lo cual podría tener repercusión importante en el cumplimiento farmacológico, siendo clave que el médico tratante sea capaz de sospechar la presencia de SPI para ofrecer alternativas terapéuticas y optimizar desenlaces y la satisfacción de los pacientes.

CONFLICTOS DE INTERESES

No declaramos conflictos de interés en relación con este manuscrito.

FUENTES DE FINANCIACIÓN

No declaramos fuentes de financiación en relación con este manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Trotti LM, Bhadriraju S, Becker LA. Iron for restless legs syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;5(5):CD007834. doi: 10.1002/14651858.CD007834.pub2.
2. Ohayon MM, O'Hara R, Vitiello MV. Epidemiology of restless legs syndrome: a synthesis of the literature. *Sleep Med Rev.* 2012;16(4):283-95. DOI: 10.1016/j.smrv.2011.05.002.
3. Ohayon MM, Roth T. Prevalence of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the general population. *J Psychosom Res.* 2002;53(1):547-54. DOI: 10.1016/S0022-3999(02)00443-9.
4. Ekblom KA. Restless legs syndrome. *Neurology.* 1960;10:868-73. DOI: 10.1212/wnl.10.9.868.
5. Çurgunlu A, Döventaş A, Karadeniz D, Erdinçler DS, Öztürk AK, Karter Y, et al. Prevalence and characteristics of restless legs syndrome (RLS) in the elderly and the relation of serum ferritin levels with disease severity: hospital-based study from Istanbul, Turkey. *Arch Gerontol Geriatr.* 2012;55(1):73-6. DOI: 10.1016/j.archger.2011.06.002.
6. Srivannichapoom P, Pandey S, Hallett M. Restless legs syndrome and pregnancy: a review. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014;20(7):716-22. DOI: 10.1016/j.parkrel-dis.2014.03.027.
7. Trenkwalder C, Paulus W, Walters AS. The restless legs syndrome. *Lancet Neurol.* 2005;4(8):465-75. DOI: 10.1016/S1474-4422(05)70139-3.
8. Silver N, Allen RP, Senerth J, Earley CJ. A 10-year, longitudinal assessment of dopamine agonists and methadone in the treatment of restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2011;12(5):440-4. DOI: 10.1016/j.sleep.2010.11.002.
9. Patatanian E, Claborn MK. Drug-induced restless legs syndrome. *Ann Pharmacother.* 2018;52(7):662-72. DOI: 10.1177/1060028018760296.
10. Anguelova GV, Vlak MHM, Kurvers AGY, Rijsman RM. Pharmacologic and nonpharmacologic treatment of restless legs syndrome. *Sleep Med Clin.* 2018;13(2):219-30. DOI: 10.1016/j.jsmc.2018.02.005.
11. Trenkwalder C, Ziegler-Schöberger W, Ahmedzai SH, Högl B. Pain, opioids, and sleep: implications for restless legs syndrome treatment. *Sleep Med.* 2017;31:78-85. DOI: 10.1016/j.sleep.2016.09.017.
12. De Biase S, Merlino G, Valente M, Gigli GL. Opioids in the treatment of restless legs syndrome: pharmacological and clinical aspects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2016;12(9):1035-45. DOI: 10.1080/17425255.2016.1198320.
13. Salminen AV, Winkelmann J. Restless legs syndrome and other movement disorders of sleep-treatment update. *Curr Treat Options Neurol.* 2018;20(12):55. DOI: 10.1007/s11940-018-0540-3.
14. Park YM, Cho JH, Lim YS, Lee HJ, Kang SG, Kim L. The withdrawal from TDF therapy could induce transient RLS. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2010;34(2):419-20. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2009.12.006.
15. Mackie SE, McHugh RK, McDermott K, Griffin ML, Winkelmann JW, Weiss RD. Prevalence of restless legs syndrome during detoxification from alcohol and opioids. *J Subst Abuse Treat.* 2017;73:35-9. DOI: 10.1016/j.jsat.2016.10.001.

**CARTA AL DIRECTOR****Comentario al artículo "Radiofrecuencia pulsada del nervio pudendo: una técnica eficaz en la que debemos avanzar en el abordaje"**

Commentary to the article "Pulsed radiofrequency of the pudendal nerve: an effective technique in which we must advance in the approach"

DOI: 10.20986/resed.2021.3951/2021

Sr. Director:

Realizando la lectura de la nueva edición de la *Revista de la Sociedad Española de Dolor (RESED)*, encontramos el artículo de la Dra. Cánovas que nos presenta a la radiofrecuencia pulsada del nervio pudendo como una técnica interesante para el abordaje de los pacientes con neuralgia del pudendo (NPu) (1). Esta nueva técnica con resultados interesantes en estudios y series de casos se considera una opción de intervención importante en una entidad dolorosa con respuesta variable al tratamiento farmacológico y rehabilitador, además de ser segura, costoefectiva y de fácil implementación en los servicios de dolor (2).

El inicio del tratamiento se basa en una identificación clara de síntomas y un diagnóstico preciso de NPu, la cual se considera en la mayoría de casos una neuropatía por atrapamiento de origen muscular, ligamentaria, en el canal de Alcock, por un proceso metastásico o condiciones que favorecen cambios traumáticos agudos y crónicos del nervio (3). Cuando la causa de NPu es por atrapamiento podemos utilizar los criterios de Nantes que favorecen la identificación y correcta implementación de intervenciones (Tabla I). Al realizar una radiofrecuencia pulsada debemos diagnosticar a un paciente refractario a las intervenciones farmacológicas y de rehabilitación, las cuales no deberían ser suspendidas al realizar este procedimiento, ya que algunos medicamentos neuromodulares e intervenciones específicas, como la estimulación eléctrica nerviosa transcutánea, han mostrado alguna efectividad que puede sumarse a la respuesta clínica de este nuevo procedimiento (4).

Con relación al abordaje por vía transvaginal comentado en el artículo para la radiofrecuencia de nervio pudendo, se considera que puede existir riesgo de punción intravascular por la localización de la arteria pudenda, para lo cual se puede utilizar la guía ultrasonográfica (1). Sin embargo, en el artículo de Kale y cols. que comparaba la vía en prono transglútea con asistencia ultrasonográfica (VPTG-AS) y la vía transvaginal con identificación manual de las estructuras (VTV-IM) en el bloqueo del nervio pudendo se mostró una efectividad superior de la VTV-IM que fue del 89,5 % en comparación con la VPTG-AS que fue del 75 % (5), sin presentar eventos secundarios mayores en ninguno de los 2 abordajes. Estos resultados nos muestran que la vía transvaginal es segura y efectiva en los procedimientos del nervio pudendo, resaltando que podemos incrementar la efectividad de las intervenciones apo-

TABLA I
CRITERIOS DE NANTES PARA NEURALGIA DEL PUDENDO POR ATRAPAMIENTO

<i>Criterios esenciales</i>
<ul style="list-style-type: none">- Dolor en el territorio del nervio pudendo (desde el ano hasta el pene o clítoris)- Dolor predominante al sentarse- El dolor no despierta al paciente en la noche- Dolor sin pérdida de la sensibilidad- Mejoría con bloqueo del nervio pudendo
<i>Criterios complementarios</i>
<ul style="list-style-type: none">- Dolor quemante, punzante o entumecimiento- Alodinia o hiperpatía- Sensación de cuerpo extraño a nivel vaginal o anal- Empeoramiento de dolor durante el día- Dolor unilateral predominante- Aumento de dolor con la defecación- Sensibilidad a la palpación de la espina isquiática- Cambios en estudios neurofisiológicos en hombres y mujeres nulíparas
<i>Criterios de exclusión</i>
<ul style="list-style-type: none">- Dolor exclusivo en región coccígea, glútea, hipogástrica o púbica- Prurito- Dolor exclusivamente paroxístico- Estudios de imagen anormal que expliquen el dolor
<i>Signos asociados que no excluyen el diagnóstico</i>
<ul style="list-style-type: none">- Dolor glúteo al sentarse- Dolor ciático referido- Dolor referido a cara medial del muslo- Dolor suprapúbico- Urgencia urinaria y/o dolor con vejiga llena- Dolor que ocurre después de eyacular- Dispareunia y dolor después de la relación sexual- Disfunción eréctil- Estudios electrofisiológicos normales

yándonos en la ultrasonografía y conformando equipos multidisciplinarios que incluyan especialistas en dolor y ginecólogos con experiencia ecográfica.

Resaltamos la importancia de la revisión de la Dra. Cánovas (1), que crea la necesidad de abordar temas relativos a los síndromes pélvicos dolorosos, los cuales tienen un gran impacto funcional en nuestros pacientes y requieren la conformación de grupos de interés para realizar manejos multidisciplinarios que favorezcan la efectividad de estas técnicas. Es nuestro objetivo con

esta carta ampliar el tema de NPu y dar la perspectiva en ginecología y rehabilitación con enfoque en tratamiento del dolor.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cánovas M de la L. Radiofrecuencia pulsada del nervio pudendo: una técnica eficaz en la que debemos avanzar en el abordaje. *Rev. Soc. Esp. Dolor.* 2021;28(4):177-8. DOI: 10.20986/resed.2021.3944/2021.
2. Frank CE, Flaxman T, Goddard Y, Chen I, Zhu C, Singh SS. The use of pulsed radiofrequency for the treatment of pudendal neuralgia: a case series. *J Obstet Gynaecol Can.* 2019;41(11):1558-63. DOI: 10.1016/j.jogc.2019.01.019.
3. Soon-Sutton TL, Feloney MP, Antolak S. Pudendal neuralgia. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
4. Eid MM, Rawash MF, Sharaf MA, Eladl HM. Effectiveness of transcutaneous electrical nerve stimulation as

an adjunct to selected physical therapy exercise program on male patients with pudendal neuralgia: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2021;35(8):1142-50. DOI: 10.1177/0269215521995338.

5. Kale A, Usta T, Basol G, Cam I, Yavuz M, Aytuluk HG. Comparison of ultrasound-guided transgluteal and finger-guided transvaginal pudendal nerve block techniques: which one is more effective? *Int Neurourol J* 2019;23(4):310-20. DOI: 10.5213/inj.1938112.056.

D. A. Méndez Vega¹ y L. Arce Gálvez²

¹*Departamento de Ginecología y Obstetricia. Universidad Libre. Cali, Colombia.* ²*Departamento de Medicina Física y Rehabilitación. Universidad del Valle. Cali, Colombia*

Correspondencia: Diana Alejandra Méndez Vega
diana-mendezv@unilibre.edu.co

RÉPLICA

En la carta al Director, los autores hacen referencia a los resultados del estudio de Kale y cols. del 2019 (1*), en el que se comparan los resultados del bloqueo del nervio pudendo con abordaje transvaginal guiado por palpación con los resultados del mismo bloqueo guiados por ultrasonidos. Los autores encuentran que en el grupo de TG-PNI guiado por ultrasonido, la tasa de éxito fue del 68,8 % (11 de 16) tanto en "dolor en la posición sentada" como en "dolor en la región desde el ano hasta el clitoris". La tasa de éxito de los bloqueos en el grupo TG-PNI guiado por ecografía fue del 75 % (12 de 16) en términos de dolor durante/después del coito.

En el grupo TV-PNI guiado por los dedos, la tasa de éxito fue del 84,2 % tanto en "dolor en la posición sentada" como en "dolor en la región desde el ano hasta el clitoris". La tasa de éxito de los bloqueos en el grupo TV-PNI guiado por los dedos fue del 89,5 % (17 de 19) en términos de dolor durante/después del coito.

Sin embargo, hubo diferencia estadísticamente significativa en la tasa de éxito de las 3 condiciones evaluadas entre los 2 grupos ($p > 0,05$).

Ambas son técnicas en las que el éxito depende significativamente del conocimiento y entrenamiento del operador. Si consideramos la dificultad de ambas, la balanza se inclina claramente hacia la ecografía, puesto que la que la curva de aprendizaje es mayor y requiere más tiempo. Sin embargo, esta destreza necesaria no debería ser un motivo para no considerar una técnica de imagen como de primera línea sobre una técnica de infiltración por referencias anatómicas. Las técnicas mínimamente invasivas realizadas por palpación y referencias anatómicas están siendo progresivamente sustituidas por aquellas que se efectúan bajo visión en tiempo real de estructuras, y por razón de seguridad y eficacia. La ecografía permite la visualización del punto diana y de las estructuras sensibles que debe evitarse

lesionar, permitiendo, además, visualizar en tiempo real la dispersión de la solución inyectada.

Aunque el TV-PNI puede ser una alternativa a la técnica de guía ecográfica como un método eficaz en los bloqueos del nervio pudendo, tal y como se muestra el artículo referido, consideramos que no aporta ventajas significativas más allá de la familiaridad de la técnica cuando es realizada por especialidades que, como la ginecología, llevan mucho tiempo realizándola de forma eficaz. Consideramos que realizar bloqueos por palpación de estructuras cuando existen descritos abordajes bajo visión en tiempo real que, además, no suponen complejos despliegues técnicos y de personal, son difíciles de justificar. Además, en el caso concreto que nos ocupa, el abordaje transmuscoso transvaginal puede, al menos teóricamente, suponer un riesgo de infección mayor que el abordaje percutáneo transglúteo al atravesar estructuras con flora microbiota que está modificada frecuentemente.

El efecto secundario más común del bloqueo del nervio pudendo por vía transvaginal es la incomodidad en el lugar de la inyección. El riesgo de hemorragia es menos común. Los efectos secundarios más graves ocurren raramente e incluyen daño al nervio pudendo o daño estructural de los órganos en la proximidad del nervio pudendo, como la vejiga y el recto. La inyección intravascular de anestésicos locales por punción de la arteria pudendo puede causar toxicidad sistémica del anestésico local y potencialmente ser fatal. En general, efectos secundarios poco frecuentes pero que se minimizan cuando el bloqueo se realiza en tiempo real (2*).

BIBLIOGRAFÍA

1. Kale A, Usta T, Basol G, Cam I, Yavuz M, Aytuluk HG. Comparison of Ultrasound-Guided Transgluteal and Finger-Guided

Transvaginal Pudendal Nerve Block Techniques: Which One is More Effective? *Int Neurorol J.* 2019;23(4):310-20. DOI: 10.5213/inj.1938112.056.

2. Ghanavatian S, Derian A. Pudendal Nerve Block. [Updated 2021 Sep 21]. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551518/>

M. L. Cánovas Martínez

*Unidad del Dolor. Complejo Hospitalario
Universitario de Ourense, España*

Correspondencia: María de la Luz Cánovas Martínez
maria.de.la.luz.canovas.martinez@sergas.es



RESED

Revista de la Sociedad Española del Dolor

IN MEMORIAM: PROF. JUAN ANTONIO MICÓ SEGURA

El pasado 16 de noviembre de 2021 nos dejó nuestro querido Profesor Micó.

Juan Antonio Micó Segura fue Catedrático de Farmacología, Director del Departamento de Neurociencias y Vicerrector de Investigación de la Universidad de Cádiz. Presidente pasado de la Sociedad Española del Dolor, miembro de la Fundación Española del Dolor y, hasta hace unos meses, investigador principal del Grupo G18 del CIBER de Salud Mental (CIBERSAM). Además, fue socio de honor de la Sociedad Española de Psiquiatría Biológica, patrono de su Fundación y miembro del grupo de investigación en Neuropsicofarmacología y Psicobiología de la Universidad de Cádiz. Asimismo, fue impulsor del Instituto de Investigación e Innovación Biomédica de Cádiz (INiBICA), como subdirector.

Juan Antonio nació en 1956 en Ceuta, y pasó su infancia en el Barrio de Bentolila, cerca de El Tarajal. Sus padres, costurera y chófer del Parque de Artillería de Ceuta, lo enviaron a estudiar a una academia particular de profesores españoles y franceses donde se formó en un ambiente de gran diversidad cultural y lingüística. Años más tarde se trasladó a Cádiz donde inició los estudios de Medicina. Se licenció en 1981, alcanzando el grado de Doctor en Medicina por esta universidad (1986), y doctorándose en Biología Humana (Mención Neuropsicofarmacología) por la Universidad Pierre y Marie Curie de París VI (1998). Además, completó su formación con diversas estancias investigadoras en la Pitié-Salpêtrière de París y en la Universidad de Cardiff (Gales), regresando posteriormente a la Universidad de Cádiz.

Esta intensa trayectoria demuestra solo una pequeña parte de la entrega y dinamismo que Juan Antonio imprimió a lo largo de toda su vida a su vocación docente e investigadora. Hace unos años, me decía en una de sus muchas cartas, que sus dos mayores virtudes eran la intuición y el pragmatismo: *"Con la intuición se nace, pero el pragmatismo se aprende y yo lo aprendí muy rápidamente, era y es la clave para sobrevivir en todas y cada una de las entidades, los ambientes y las situaciones. Sobrevivir es mi lema"*. Juan Antonio ha sido una mezcla extraordinaria de estas dos virtudes que, junto con su capacidad de resiliencia, le han llevado a alcanzar metas que probablemente le parecían inimaginables a ese niño del barrio de Bentolila. En el ámbito investigador destacó por sus contribuciones

a la fisiopatología y al tratamiento del dolor. El dolor, percepción compleja y dinámica, en la que no se debía olvidar la importancia de las emociones. Con esta idea orientó y dirigió su Grupo a la comprensión de los mecanismos plásticos supraespinales derivados del dolor crónico y el papel de las monoaminas en su tratamiento. Orientó y dirigió el avance del conocimiento científico, pero también contribuyó notablemente a la formación de los jóvenes investigadores. Siempre impulsó las vocaciones científicas y fue conocedor de que el futuro del avance del conocimiento del dolor y de sus consecuencias mentales está en la formación. Él generosamente allanaba el camino para que los más jóvenes, y los que no lo somos tanto, pudiéramos avanzar. Nos alumbraba sin deslumbrarnos. Además de su faceta investigadora, Juan Antonio era un magnífico docente. Fue un gran defensor de la importancia del binomio docente/investigador en la Universidad española. Poseía ese magnetismo innato que todo buen comunicador debe tener y disfrutaba enormemente impartiendo sus clases de Farmacología, haciéndola una asignatura de gran atractivo sin que perdiera rigor.

Juan Antonio ha sido no solo un colega, un profesor y un gran investigador, sino también un gran amigo. Su humor, su sensibilidad por el mundo y por la vida, por la belleza y por la injusticia, su fina inteligencia y gracejo, su curiosidad y su deseo de aprender y de enseñar, nos han conmovido a todos los que hemos compartido la vida con él. Tu recuerdo y tu legado solo acaban de comenzar.

Descansa en paz.

Esther Berrocso
*Catedrática de Psicobiología. Universidad de Cádiz.
Socia de la Sociedad Española del Dolor*

