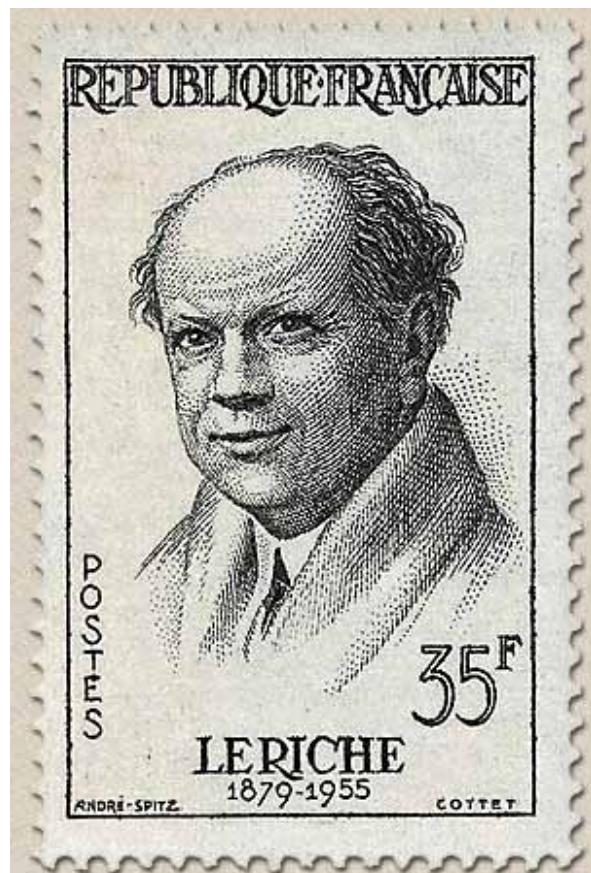


REVISTA OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN COLOMBIANA
PARA EL ESTUDIO DEL DOLOR

DOLOR



Volumen 3 – Número 1 – 2008

ISSN 1692-9985

REVISTA OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN COLOMBIANA
PARA EL ESTUDIO DEL DOLOR

DOLOR

Volumen 3 – Número 1 – 2008



EDITOR
Juan Carlos Acevedo González

COMITÉ EDITORIAL
John Jairo Hernández
Carlos Moreno
Juan Miguel Griego
Ricardo Salazar
Sergio Ramírez
Adriana Cadavid
René Estupiñán
Jorge Gutiérrez

COORDINACIÓN COMERCIAL Y EDITORIAL
Elsa Bejarano
John Jairo Hernández
Juan Carlos Acevedo González

CONSULTORES NACIONALES
Germán Ochoa
Juan Miguel Griego
Carlos Francisco Fernández

CONSULTORES INTERNACIONALES
Marc Sindou (Francia)
Pedro Bejarano (España)
Luz Hidela Patiño (Canadá)
María Soledad Cepeda (EUA)

Las opiniones expresadas en los artículos firmados son las de los autores y no coinciden necesariamente con las de los directores o los editores de la revista Dolor. Las sugerencias diagnósticas o terapéuticas, como elección de productos, dosificación y métodos de empleo corresponden a la experiencia y al criterio de los autores.

La revista Dolor es una publicación trimestral de la Asociación Colombiana para el estudio del Dolor.

Tarifa Postal Reducida N. de la Administración Postal Nacional – ISSN 1692-9985

Todos los textos incluidos en la revista Dolor están protegidos por derechos de autor. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida por cualquier medio, mecánico o electrónico, sin el permiso escrito del Editor.

Diagramación e impresión: Editora Guadalupe Ltda.



AUTORES

Juan Carlos Acevedo González

Neurocirujano Especialista en Neurocirugía Funcional. Medicina del Dolor. Jefe del Servicio de Neurocirugía, Hospital Universitario San Ignacio. Profesor Facultad de Medicina Pontificia Universidad Javeriana. Neurocirujano Consultor, Sección de neurocirugía, Fundación Santa Fe de Bogotá. Clínica de Dolor, Instituto de rehabilitación médica y electrofisiología – IRME. Bogotá, Colombia.

Carlos Moreno Benavides

Profesor y Coordinador de la Unidad de Neurociencia, Grupo NEUROS, Facultad de Medicina, Universidad del Rosario, Bogotá.

Adriana M. Cadavid

Clínica Alivio del Dolor Hospital Universitario San Vicente de Paúl. Profesor Auxiliar Anestesiología Universidad de Antioquia.

John Jairo Hernández Castro

Neurocirujano, Algesiólogo y Paliativista. Profesor Distinguido, Unidad de Neurociencia. Director Centro de Medicina del Dolor. Investigador Grupo Neuros. Facultad de Medicina, Universidad del Rosario. Bogotá, Colombia.

María Lorena Salazar Arroyo

Estudiante X Semestre, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana.

Paula Andrea Téllez Cortés

Estudiante X semestre, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana.

Miguel Enrique Berbeo Calderón

Neurocirujano. Director del Departamento de Neurociencias del Hospital Universitario de San Ignacio, Profesor de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Javeriana.

Oscar Feo Lee.

Neurocirujano Hospital Universitario de San Ignacio, Profesor de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Javeriana.

Alina Uribe Holguín

Estudiante X semestre, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana.

Laura Suárez P.

Estudiante X semestre, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana.

Roberto Carlos Díaz Orduz

Neurocirujano especialista en Cirugía de Columna Mínimamente Invasiva, Hospital Universitario de San Ignacio, Profesor de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Javeriana.

Walter Toro

Médico y cirujano, especialista en gerencia hospitalaria y financiera, Doctor en economía y gestión de la salud (UPV, Valencia-España). Docente Universidad de Bogotá Jorge Tadeo Lozano, Colombia.

Abwmarr Wagib

Médico neurólogo clínico Universidad Nacional. Hospital Central Policía Nacional. Colombia.

Carlos H. Arango

Médico y cirujano, especialista en administración de servicios de salud con énfasis en seguridad social y magíster en ciencias económicas. Synergia Consultoría y Gestión SA, Colombia.

Etna L. Valenzuela

Médico cirujano Universidad Autónoma de Barcelona. Especialista en auditoría médica y gerencia en salud. Pfizer División médica, Colombia.

Mónica F. Quijano

Médica general, Universidad de la Sabana, en servicio social obligatorio, Universidad de la Sabana, Colombia.

Heidy Cáceres

Médica cirujana y especialista en estadística de la Universidad Nacional de Colombia. Pfizer. División médica, Colombia.

Silvia Gómez

Médica general, Universidad de la Sabana, en servicio social obligatorio, Universidad de la Sabana, Colombia.

Omar Fernando Gomezeze Ribero

Anestesiólogo Especialista en Dolor y Cuidado Paliativo. Dir. Clínica de dolor Fundación Cardiovascular de Colombia. Profesor Anestesia y dolor de La Universidad Industrial de Santander.

Germán Darío Álvarez

Residente de Anestesiología segundo año. Universidad Industrial de Santander.

Rafael Uribe Cárdenas

Estudiante XII Semestre, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana.



**Asociación Colombiana para el Estudio del Dolor
Capítulo Colombiano de la IASP**

**JUNTA DIRECTIVA
2005 - 2008**

PRESIDENTE
John Jairo Hernández Castro

VICEPRESIDENTE
Doris Montealegre

SECRETARIO
Juan Carlos Acevedo González

TESORERO
Ruby Osorio Noriega

FISCAL
Mario Granados

VOCALES
Sandra Flórez
Omar Gomezese
Patricia Gómez

CORRESPONDENCIA:

JUAN CARLOS ACEVEDO GONZÁLEZ, MD. (Editor)
Revista DOLOR
Asociación Colombiana para el Estudio del Dolor
Calle 134 No. 13-83 Of. 715, Bogotá, D.C., Colombia.
Teléfono y fax: (571) 6271897
Correo electrónico: jacevedog@gmail.com



Asociación Colombiana para el Estudio del Dolor
Capítulo Colombiano de la IASP

**COORDINADORES
GRUPOS DE INTERÉS**

DOLOR NEUROPÁTICO
Carlos Moreno

INTERVENCIONISMO
Juan Miguel Griego

DOLOR EN NIÑOS
René Estupiñán

DOLOR CRANEOFACIAL
Sergio Ramírez

DOLOR AGUDO POSOPERATORIO
Adriana Cadavid

DOLOR POR CÁNCER Y CUIDADO
PALIATIVO
Ricardo Salazar

DOLOR DE ESPALDA
Jorge Gutiérrez

COORDINADORES REGIONALES

BOGOTÁ
Doris Montealegre

COSTA NORTE
Juan Miguel Griego

ANTIOQUIA – CHOCÓ
John Jairo Vargas

ANDINA
Claudia Inés Correa

SUROCCIDENTAL
Régulo Vidal

EJE CAFETERO
José Fernando López

ORIENTE
Omar Gomezese

SURORIENTE
José Fernando Guerrero

La Revista Dolor publica artículos originales clínicos y experimentales sobre dolor, reportes sobre terapéuticas médicas y quirúrgicas, estudios cooperativos, epidemiología, estudios de medicamentos, métodos diagnósticos, reportes de casos clínicos, cartas al editor y editoriales. La revista Dolor es la publicación oficial de la Asociación Colombiana para el Estudio del Dolor (ACED). Si el manuscrito es aceptado para su publicación, el autor debe enviar una autorización escrita a la Revista Dolor concediendo a esta los derechos de copia. Ninguna parte del material publicado puede ser reproducido sin permiso escrito del editor. La revisión de los artículos sigue las normas sobre publicaciones médicas en cuanto al concepto que expresen los árbitros al comité editorial.

EVALUACIÓN DE PARES

Los trabajos deben ser inéditos y suministrados exclusivamente a la Revista Dolor donde se someten a evaluación por pares por el Grupo de Árbitros, quienes presentan su evaluación al Comité Editorial para su aceptación y publicación. Su reproducción total o parcial debe de contar con la aprobación del Editor.

RECOMENDACIONES

1. El trabajo no debe haber sido previamente publicado, excepto en forma de resumen de memorias en eventos académicos nacionales o internacionales.
2. Los trabajos deben traer los nombres completos de los autores con sus respectivos créditos laborales y académicos, anotando sus correos electrónicos.
3. Si se hace alusión a gráficos, fotos, dibujos o tablas ya previamente publicada por el autor u otros autores, se debe acompañar del permiso escrito de la entidad editorial de la revista o libro donde fueron publicados, dándosele crédito a estas entidades.
4. Los artículos deben ser escritos en español, y se deben acompañar de un resumen en español y en inglés.
5. Las fotos y gráficos serán enviados en formato de JPG, JPEG, TIFF o GIF, con suficiente resolución.
6. Formato de texto Microsoft Word 98 o más recientes, o Word Perfect, tipo de letra "Times New Roman", tamaño de letra 12, a espacio simple o sencillo.

ORGANIZACIÓN

Los trabajos deben tener un título, autores, resumen en español e inglés, palabras claves, introducción, material y métodos, resultados, discusión, agradecimientos y bibliografía.

1. Tamaño del manuscrito. Si el trabajo excede el número de palabras los autores deben revisarlo nuevamente para evitar que les sea devuelto. Resumen en español e inglés: 250 palabras cada uno. Hasta seis palabras claves en español e inglés. Introducción: 500 palabras. Discusión: 1500 palabras. Material y métodos, y resultados: sin límite de palabras. Si se desea pasarse de estos límites se debe tener permiso escrito del editor principal de la revista.
2. Página de título. Esta debe incluir: a. Título completo (preferiblemente sin fórmulas químicas y sin abreviaciones); b. Nombre y apellidos completos de todos los autores; c. Afiliaciones laborales y académicas completas de todos los autores; d. El número completo de páginas de texto que tiene el trabajo (incluyendo tablas y figuras) y el número de tablas y figuras; e. Dirección postal y electrónica, y número de teléfono del autor principal.
3. Bibliografía. La citación de referencias bibliográficas en el texto se deberá realizar entre paréntesis colocando el autor o los dos primeros autores (sus apellidos) y año de la publicación (metodología Vancouver). Nunca se hará colocando números referenciales. Cuando existan más de dos autores de una referencia, se citarán en el texto con el apellido del autor principal seguido de las palabras "y cols."

En la página final de bibliografía serán colocadas todas las referencias citadas en el texto, en orden alfabético por autor principal. Estas deben ser completas y deben incluir: a. Apellidos seguidos por las iniciales de los nombres, hasta un máximo de tres (si hay más de tres se deben incluir las palabras y cols.); b. Nombre del artículo; c. Nombre de la revista; d. Año de publicación; e. Volumen y número de páginas.

Para citación de libros se llevará a cabo la siguiente secuencia: a. Autor o autores; b. Título del capítulo; c. Editor o editores del libro; d. Título completo del libro; e. Lugar de publicación; e. Casa editorial responsable de la publicación; f. Año de publicación; g. Número de las páginas.

Para citación de manuscritos en preparación o trabajos no admitidos o no publicados, se debe citar en el texto como comunicación personal, pero no deben aparecer en el listado final de bibliografía.

Ejemplos:

Adams CWM. Neurohistochemistry. Amsterdam: Elsevier, 1965.

Goldenberg DL. Psychiatric and psychological aspects of fibromyalgia syndrome. *Rheum Dis Clin N Am* 1989; 15: 105-115.

Goldenberg DL. Fibromyalgia and its relation to chronic fatigue syndrome, viral illness and immune abnormalities. *J Rheumatol* 1989; 16: 91-93.

Turner JA. Coping and chronic pain. In: Bond MR, Charlton JE, Woolf CJ, editors. Pain research and clinical management. Proc. VIIIth World Congress on Pain, Vol. 4. Amsterdam: Elsevier, 1991; 219-227.

4. Ilustraciones. Las ilustraciones deben ser numeradas en números arábigos de acuerdo a la secuencia de aparición en el texto, referidas como Fig. 1, Fig. 2, etc. Por favor no enviar figuras en formato PDF.
5. No se aceptan fotos ni figuras a color. Si a juicio del editor principal de la revista se llegare a concluir que las imágenes a color de un determinado artículo son necesarias, el sobre-costo de esta publicación será cargado a los autores del artículo de referencia.
6. Leyendas de las figuras. Toda ilustración enviada para publicación debe traer su respectiva leyenda explicativa. Estas también deben ser numeradas con números arábigos, el mismo de su figura acompañante, que se enviarán en páginas separadas y al final del manuscrito. Todos los símbolos y abreviaturas usadas en la figura deben ser adecuadamente explicados.
7. Tablas. Todas deben traer su leyenda explicativa. Las tablas con datos numéricos deben ser escritas a doble espacio y en páginas separadas, numeradas en secuencia arábiga (Tabla 1, Tabla 2, etc.).
8. Agradecimientos. Siempre deben ser colocados al final del texto y antes de la bibliografía.

ASPECTOS ÉTICOS

1. Ética en investigación animal.

Los autores se deben remitir a las guías de experimentación animal dadas por el comité de investigación y asuntos éticos de la IASP, publicados en Pain, 1983; 16: 109-110. Los autores deben especificar si el trabajo experimental fue revisado por alguna institución de cuidado de animales o un comité equivalente.

2. Ética en investigación humana.

Los autores informarán sobre el trabajo de investigación en humanos y demostrarán que éste fue aprobado por un comité de ética debidamente constituido en la institución para la cual se trabaja, o su equivalente.

Cada uno de los autores de los artículos aceptados para publicación tendrá derecho a recibir tres ejemplares de la respectiva revista sin ningún costo. Si se requieren más se cobrará el precio correspondiente en el mercado al momento de la publicación.

ÍNDICE TEMÁTICO

Introducción. La definición de dolor Juan Carlos Acevedo González	9
"La chirurgie de la douleur" (René Leriche. 1879-1955) Juan Carlos Acevedo González	11
Historia del Dolor: primer texto colombiano de dolor. Ernesto Bustamante Zuleta Juan Carlos Acevedo González	24
Fisiopatología del síndrome doloroso regional complejo Carlos Moreno Benavides	28
Diagnóstico del síndrome doloroso regional complejo Adriana Cadavid	34
Uso de opioides en el tratamiento del dolor secundario a síndrome doloroso regional complejo John Jairo Hernández Castro	39
Síndrome doloroso regional complejo. Mecanismo de acción de los antidepresivos Juan Carlos Acevedo, María Lorena Salazar Arroyo, Paula Andrea Téllez Cortés, Miguel Berbeo, Óscar Feo, Roberto Díaz	44
Utilidad de la calcitonina y los bifosfonatos en el tratamiento del síndrome doloroso regional complejo Juan Carlos Acevedo González, Alina Uribe Holguín, Laura Suárez P., Miguel Enrique Berbeo Calderón, Roberto Díaz Ordúz, Oscar Feo Lee	51
Análisis de costo-efectividad de pregabalina versus gabapentin y carbamazepina en el tratamiento de dolor neuropático en pacientes con polineuropatía diabética en Colombia Walter Toro, Abwmarr Wagib, Carlos H. Arango, Etna L. Valenzuela, Mónica F. Quijano, Heidy Cáceres, Silvia Gómez	58
Estimulación eléctrica espinal para el manejo de la angina refractaria Reporte y discusión de un caso Omar Fernando Gomezece Ribero, Germán Darío Álvarez	68
Dolor lumbar agudo. Guías de manejo basado en la evidencia clínica Juan Carlos Acevedo González, Rafael Uribe Cárdenas, Miguel Enrique Berbeo Calderón, Oscar Feo Lee, Roberto Díaz Ordúz	73

AVISO PFIZER

Introducción

La definición de dolor

La definición del Dolor propuesta y ampliamente aceptada por la IASP desde el siglo pasado permite abarcar todos los aspectos relacionados con el Dolor. Inicialmente desarrollada en esas primeras épocas de crecimiento de la Asociación permitió entender los cambios que se venían desarrollando en el entendimiento del dolor. Recordemos esa definición:

Una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con una lesión presente o potencial o descrita en términos de la misma.

En ella se pueden considerar como relevantes los siguientes aspectos:

- "Una experiencia sensorial desgradable". El dolor hace parte del sistema somatosensorial convirtiéndose en una más de las formas sensitivas de relación del organismo con el mundo exterior y con el ambiente. Comparte con el resto de formas sensitivas estructuras anatómicas y no puede analizarse sin relacionarla con ellas. Tanto a nivel periférico como medular y supratentorial esa relación permite entender mecanismos de acción y posibles tratamientos de control del dolor crónico. Desde las descripciones de Ramon y Cajal, quienes claramente identificaron la relación directa en el cuerno posterior de la medula entre las fibras nociceptivas y la rama colateral recurrente de Cajal (rama de las fibras de conducción de la sensibilidad profunda), se conoce la integración sensorial a diferentes niveles.
- "Una experiencia emocional desgradable". Este es uno de los aspectos más relevantes en la definición ya que permite diferenciar el dolor de las otras formas de sensibilidad. El dolor no es ajeno al componente emocional siendo elemento determinante en su manifestación. Este concepto se puede analizar desde muchos ángulos que incluyen la influencia social, cultural y de educación reflejados en la manifestación dolorosa. El denominado "umbral del dolor" y su relación con el género, la edad y el estado afectivo del paciente en el momento del dolor. Los trastornos afectivos (depresión) y su influencia directa en el dolor. El soporte a todos estos aspectos es la relación directa supratentorial de las vías del dolor con estructuras corticales directamente relacionadas con el afecto.
- "Producido por una lesión presente". La presencia de una lesión estructural diagnosticada en el examen clínico o con cualquier estudio paraclínico permite asumir que se activan mecanismos humorales que van a generar dolor. Se aplica para lesiones viscerales (dolor visceral), lesiones en el Sistema Nervioso (Dolor Neuropático) y lesiones en el resto de los tejidos (Dolor nociceptivo somático). Es de utilidad como esa lesión presente puede estar tratada, cicatrizada e incluso curada, y sin embargo puede seguir siendo la fuente del dolor. Esta aclaración se relaciona específicamente con el Dolor Crónico y muy precisamente con el Dolor Neuropático en donde recordemos como su definición dice que existen las manifestaciones dolorosas (dolor quemante, paroxismos, etc.) aun en la ausencia de estímulo nociceptivo evidente. El ejemplo más claro es el paciente que ha sufrido una amputación de alguna parte de su cuerpo. Así el muñón se vea sano, bien cicatrizado y sin signos externos o internos de complicación, el dolor de miembro fantasma, el dolor de origen simpático o el dolor de nervio periférico se puede hacer evidente.
- "Producido por una lesión potencial". Este aspecto resalta el carácter protector del dolor, funcionando como sistema de alarma para informar la posible presencia de un daño estructural buscando limitar

sus consecuencias. Sin embargo debemos abolir cualquier concepto benéfico del dolor. En ninguna situación se justifica el sufrimiento y por ende debe ser tratado adecuadamente. Inclusive en urgencias, la disposición actual de medios diagnóstico permite la utilización de elementos mas rápidos y precisos que lo que puede ser el síntoma doloroso.

- "Lesión descrita en términos de la misma". Otro de los aspectos más relevantes de la definición que incluye el único tipo de dolor que no se mencionó en los elementos anteriores es el Dolor No Nociceptivo de tipo Psicógeno. El paciente con dolor psicógeno sufre igual que aquel con una lesión evidente y en ese contexto requiere de tratamiento apropiado.

Muchas modificaciones se han propuesto a la definición del dolor pero antes de modificar aquella con la que estamos más familiarizados recordemos su utilidad, la forma como abarca gran parte de los aspectos siendo de fácil recordación.

Juan Carlos Acevedo González, M.D.

Dolor lumbar agudo. Guías de manejo basado en la evidencia clínica

Juan Carlos Acevedo González*, Rafael Uribe Cárdenas**, Miguel Enrique Berbeo Calderón***, Oscar Feo Lee****, Roberto Díaz Ordúz*****

Históricamente han existido patologías más prevalentes que otras en la población. Son estas enfermedades las que generan los más altos costos dentro de los sistemas de salud y las incapacidades más comunes. Dentro de ellas, una de las más frecuentes es el dolor lumbar; el cual más que ser una entidad única en sí misma, es el común denominador de una serie muy amplia de enfermedades que pueden afectar la columna vertebral. Se estima que entre un 70 y 80% de adultos sufrirán al menos un episodio de dolor lumbar en sus vidas y entre un 2 y 5% de la población general consultará alguna vez por causas relacionadas a éste¹. A pesar de que el anterior número parezca pequeño, eso representa un número elevadísimo de consultas al año y de costos derivados del problema; no obstante, la mayoría de los médicos que manejan a estos pacientes desconocen cuáles son sus causas más frecuentes y los manejos más apropiados.

El dolor lumbar es causado hasta en un 97% por patologías mecánicas de la columna; en su mayoría se trata de trastornos inespecíficos de origen múscu-

lo-ligamentoso y otros menos frecuentes de origen degenerativo o relacionado con la edad como las hernias de disco (4%) o la estenosis del canal vertebral (3%). Tan solo un 1% de los casos son atribuibles a causas no mecánicas como neoplasias o infección y el 2% restante se origina en patologías viscerales (enfermedades renales, de órganos pélvicos, gastrointestinales o aneurismas aórticos, entre otros) que producen dolor referido².

El presente trabajo pretende presentar los puntos más relevantes en torno al tema. De igual modo, se presentará una manera general de abordar al paciente con dolor lumbar agudo.

1. Epidemiología

Es importante aclarar que los datos epidemiológicos en torno al tema de dolor lumbar se han centrado en un número muy diferente de variables. Los datos en cuanto a incidencia son variados y tienen un rango de dispersión muy amplio, siendo reportados desde un 4% hasta un 93% de incidencia anual¹. Lo anterior es muestra de la dificultad que supone la recolección de datos de dolor lumbar, especialmente si se tiene en cuenta la multiplicidad de patologías que pueden manifestarse con él. Una revisión sistemática de la literatura, que evaluaba la prevalencia de dolor lumbar entre los años 1966 y 1998 en Estados Unidos y publicada en el año 2000, concluye que de 56 estudios revisados, solo 30 eran metodológicamente aceptables y que existía una variabilidad muy grande entre los resultados de los diferentes trabajos³.

Se debe tener en cuenta que el dolor lumbar puede de ser ocasionado por patologías generales u ocupacionales. La prevalencia en este último campo es difícil de calcular ya que las estadísticas deben ser diferenciadas de las de la población general, situa-

* Neurocirujano Especialista en Neurocirugía Funcional. Medicina del Dolor. Jefe del Servicio de Neurocirugía, Hospital Universitario San Ignacio. Profesor Facultad de Medicina Pontificia Universidad Javeriana. Neurocirujano Consultor, Sección de neurocirugía, Fundación Santa Fe de Bogotá. Clínica de Dolor, Instituto de rehabilitación médica y electrofisiología – IRME. Bogotá, Colombia.

** Estudiante XII Semestre, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana.

*** Neurocirujano. Director del Departamento de Neurociencias del Hospital Universitario de San Ignacio, Profesor de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Javeriana.

**** Neurocirujano Hospital Universitario de San Ignacio, Profesor de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Javeriana.

***** Neurocirujano especialista en Cirugía de Columna Mínimamente Invasiva, Hospital Universitario de San Ignacio, Profesor de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Javeriana.

ción que no siempre se consigue; en parte, por problemas en los registros o porque existen variables de confusión como las comorbilidades de los pacientes. Otro punto que hace más difícil la evaluación de la información relacionada con dolor lumbar es la estratificación por edades de los pacientes estudiados. La mayoría de los estudios se concentran principalmente en personas jóvenes en edades productivas y sus consecuencias a nivel psicosocial y socioeconómico. No obstante, existen pocos estudios que evalúen la prevalencia de este síntoma en personas mayores⁴. Independientemente de lo anterior, algunos estudios han reportado que al año se producen en Estados Unidos cerca de 15 millones de consultas médicas por dolor lumbar⁵. El dolor lumbar es segundo después de los síntomas respiratorios de la vía aérea superior en frecuencia de consulta a los médicos de atención primaria. El 90% de los pacientes no padecen de ninguna patología que amenace la vida y aunque hasta el 85% de los pacientes no obtienen un diagnóstico definitivo, la mayoría se recupera por completo en cuatro a seis semanas. Tan solo en un 5 a 10% el dolor lumbar es manifestación de una patología más grave⁶.

Por todo lo anterior, es evidente que no existen datos consolidados y absolutos en torno a esta entidad, pero es claro que es un problema muy grande de salud pública.

3. Impacto socioeconómico

Teniendo en cuenta lo mencionado anteriormente, es de suponer que las patologías asociadas con dolor lumbar tengan un alto costo para los sistemas de salud. Se calcula que en Estados Unidos se gastan 1,2 trillones de dólares anualmente en materia de salud, lo que representa el 13,6% del producto interno bruto de esa nación⁷. Teniendo en cuenta que el dolor lumbar es una patología tan frecuente y de tan alto costo, implementar políticas de control para esta entidad puede tener un impacto enorme en los gastos del sistema de salud. Para que estas políticas tengan algún efecto se debe comenzar por asegurar que los médicos de cuidado primario tengan el conocimiento suficiente para manejar la entidad eficientemente.

Es difícil medir con certeza los costos absolutos que tiene el dolor lumbar, teniendo en cuenta que éste

genera tanto costos directos como indirectos. Los primeros son el resultado de los procedimientos realizados, hospitalizaciones, medicamentos, controles de consulta externa e incluso los tratamientos "alternativos" como la acupuntura o la manipulación espinal. Los segundos son los costos derivados de las incapacidades laborales, las indemnizaciones, los días productivos perdidos y otros como los costos de la reubicación de empleados. Son los costos indirectos los que suponen el mayor gasto derivado de esta patología. Un estudio calculó en 149 millones la pérdida anual de días productivos en Estados Unidos por causa del dolor lumbar⁸. Otro estudio trató de medir el impacto económico por la pérdida de días productivos en dicha nación y estimó que solo por estos, se pierden 28 billones de dólares anualmente⁹. Por todo lo anterior es comprensible que medir todas estas variables de manera precisa y confiable sea muy difícil; particularmente cuando muchas de las estadísticas se sobreponen en las diferentes bases de datos existentes. Algunos reportes muestran costos aproximados anuales de alrededor de 20 billones de dólares en Estados Unidos solo teniendo en cuenta las consultas médicas por dolor lumbar y los procedimientos quirúrgicos más frecuentes como laminectomías, discectomías y artrodesis¹⁰. Por otra parte, algunos artículos mencionan costos de hasta 100 billones de dólares tan solo derivados del dolor lumbar de origen ocupacional¹¹. Aunque los costos totales derivados del dolor lumbar son difíciles de calcular, pueden estar hoy entre los 100 y 200 billones de dólares anuales¹⁰. Al ver esos datos, tenemos que tan solo midiendo costos directos, el problema es de dimensiones enormes y, sin embargo, muchos de los costos están subvalorados dentro de las mediciones. Si se tienen en cuenta además los costos indirectos que causa el dolor lumbar, el impacto es gigantesco. Un estudio realizado en el Reino Unido concluye, luego de proyectar los costos indirectos derivados de esta entidad, que el dolor lumbar es la patología más costosa de la sociedad, incluso más que la enfermedad coronaria¹².

A pesar de que en los sistemas actuales de salud del mundo se está tratando de tener un control más estricto de los gastos, el dolor lumbar sigue siendo un problema difícil de contener. Esto sucede en parte porque no existen consensos adecuados en torno a sus causas y manejo. Una mayor cantidad de investigación de costo efectividad de los tratamientos y es-

trategias de prevención del dolor lumbar podría ayudar a disminuir los costos dramáticamente¹³. Esto debe ser tenido en cuenta por cualquier país que pretenda hacer uso racional de sus recursos. Tan solo en Suecia se reportó un incremento del 6000% en incapacidades permanentes por dolor lumbar entre 1952 y 1987. Las consecuencias de esto podrían terminar por acabar los recursos del sistema de seguridad social sueco con el tiempo¹⁴; situación que seguramente no será exclusiva de esa nación. Por lo expuesto anteriormente, es apremiante crear un enfoque racional y eficiente de esta entidad clínica.

4. Atención primaria del dolor lumbar agudo

Existen múltiples puntos a considerar, en términos del abordaje inicial de los pacientes con dolor lumbar. Por un lado, existen varios temas acerca de los cuales no existe aún suficiente evidencia para poder realizar recomendaciones de peso. Por otra parte, debemos tener en cuenta que en el ambiente de seguridad social en salud que existe alrededor del mundo, la limitación de tiempo con los pacientes obliga a tener prioridades en el momento de la atención de los mismos.

Cuando el médico general se enfrenta a un paciente con dolor lumbar debe tener previamente en su mente un esquema organizacional de las cosas que deben ser más relevantes de la historia clínica, del examen físico y del trabajo diagnóstico. De esa manera, se reduce el tiempo perdido y se optimizan los recursos. Esto es particularmente importante teniendo en cuenta que la mayoría de pacientes que consultan por dolor lumbar lo hacen en episodios agudos y que si son adecuadamente tratados, se podría evitar la progresión del dolor hacia la cronicidad, estado que genera los más altos costos para los sistemas de salud.

Ese esquema organizacional inicial debe permitirle al médico poder encuadrar al paciente en uno de los tres grupos siguientes: Dolor Lumbar Agudo acompañado de radiculopatía (Grupo 1), Dolor Lumbar Agudo Específico (Grupo 2) y Dolor Lumbar Agudo Inespecífico (Grupo 3). El Grupo 1 incluye para su diagnóstico además de las características somáticas del dolor localizado en la región lumbar la presencia de dolor de características neuropáticas en un dermatoma específico de la extremidad inferior. Con-

sideramos al grupo II como aquel dolor localizado en la región lumbar de características esencialmente somáticas pero con signos clínicos que nos sugieran la presencia de una patología específica (sacroilitis, enfermedad facetaria lumbar, dolor lumbar discogénico por ruptura del anillo, síndrome miofacial primario, etc.). En el grupo III se incluyen aquellos pacientes que por "exclusión" no cumplen criterios para hacer parte de alguno de los otros dos grupos.

El segundo pilar en importancia dentro de ese esquema organizacional es la presencia o ausencia de "Banderas Rojas". Cuando el dolor lumbar se ve acompañado de algunos de esos aspectos clínicos considerados como de alerta se debe generar una conducta buscando aclarar el diagnóstico clínico. Por ejemplo:

- Presencia de fiebre, pérdida de peso o incluso que en la revisión por sistemas exista la presencia de una infección reciente tratada o parcialmente tratada. Esta situación justifica la realización de estudios paraclínicos para descartar síndrome infeccioso activo (cuadro hemático, velocidad de sedimentación o proteína C reactiva). Incluso si el dolor tiene una característica esencialmente axial y es de difícil control con analgésicos comunes se hace imperativo descartar la presencia de una Espondilodiscitis. Esta situación se hace aun más justificada si existen antecedentes de infecciones sistémicas en los últimos seis meses, cirugía ginecológica o cirugía abdominal.
- Presencia de pérdida de peso en un contexto de antecedente de lesión tumoral en otro sistema, en tratamiento o tratada, hace necesario descartar lesiones tumorales primarias o secundarias de localización ósea vertebral. La realización de una radiografía simple de la columna vertebral, una gammagrafía ósea o incluso una resonancia son totalmente justificadas.
- Dolor lumbar en pacientes ubicados en los extremos de la vida hace necesario igualmente descartar un proceso tumoral que explique el dolor. Mayores de 65 años que además tengan un consumo crónico de corticoesteroides requieren descartar la presencia de fracturas patológicas vertebrales por insuficiencia en donde la resonancia cumple un papel esencial

identificando el edema de la médula ósea al interior del cuerpo vertebral afectado por el episodio agudo.

- Dolor lumbar acompañado de compromiso neurológico sensitivo, motor o incluso alteración en la función de los esfínteres hace necesario complementar el análisis con una resonancia de columna lumbar para descartar la presencia de una lesión tumoral o incluso una hernia discal con signos de alarma que pueda necesitar tratamiento quirúrgico de urgencia.

Si hemos logrado descartar todos los signos de alarma ya mencionados debemos proceder al tratamiento médico sugerido. Respecto a esta parte esencial en la atención médica es importante tener en cuenta las siguientes conclusiones:

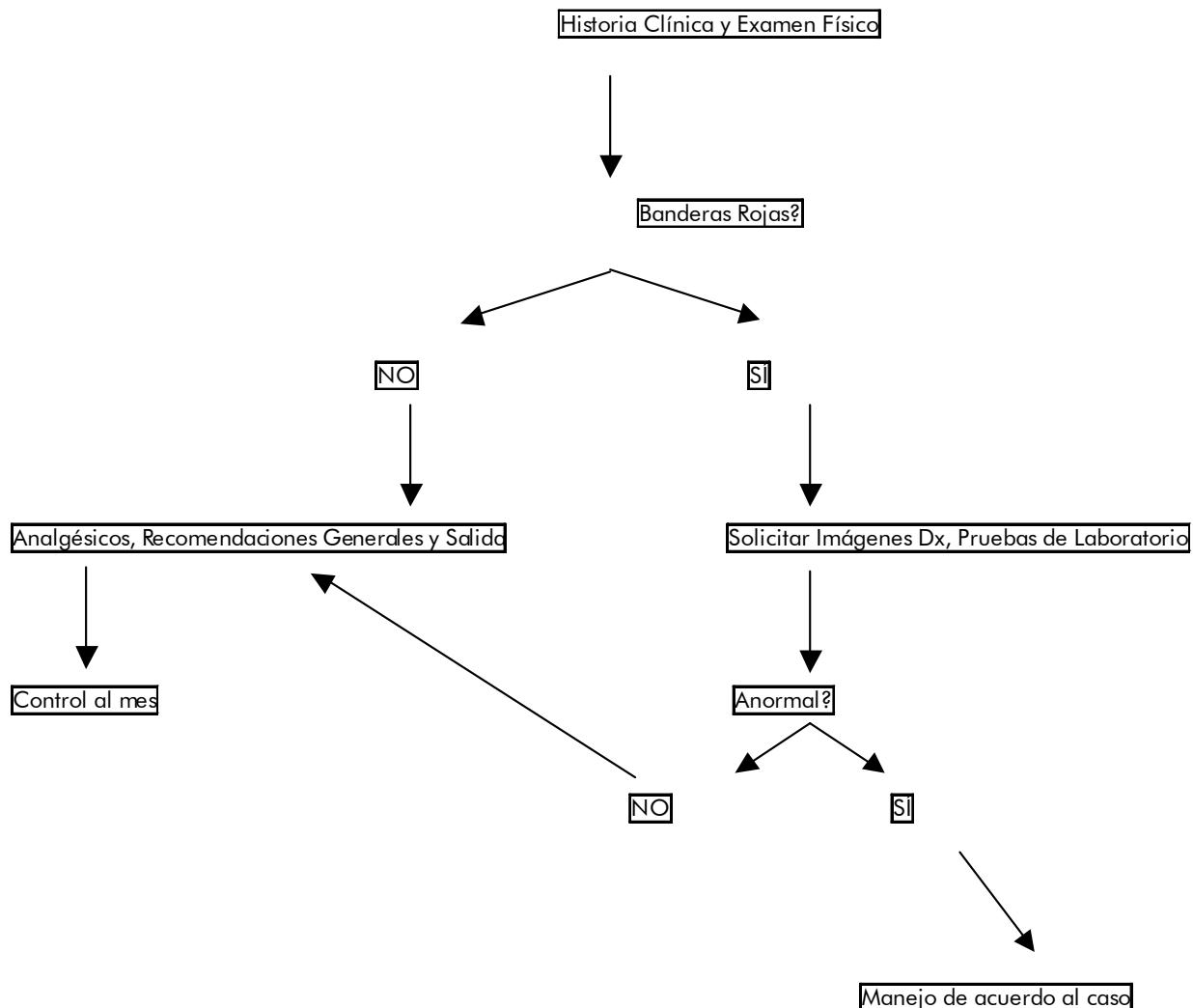
- En los pacientes identificados en el Grupo 1 (Dolor lumbar acompañado de radiculopatía) podemos asociar medicamentos analgésicos de familias distintas. Pueden estos pacientes ser tratados con analgésicos comunes (acetaminofén, paracetamol), antinflamatorios y dependiendo de la intensidad del dolor con analgésicos opioides. Ya que existe un componente neuropático de tipo periférico radicular es conveniente asociar analgésicos coadyuvantes del tipo antidepresivos (amitriptilina, paroxetina, imipramina, etc.) y/o del tipo anti-convulsivante (pregabalina, gabapentin, carbamazepina, etc.).
- En los pacientes identificados en el Grupo 2 (Dolor lumbar específico) podemos asociar medicamentos analgésicos de familias distintas. Pueden estos pacientes ser tratados con analgésicos comunes (acetaminofén, paracetamol), antinflamatorios y dependiendo de la intensidad del dolor con analgésicos opioides.
- En los pacientes identificados en el Grupo 3 (Dolor lumbar inespecífico) podemos asociar medicamentos analgésicos de familias distintas. Pueden estos pacientes ser tratados con analgésicos comunes (acetaminofén, paracetamol), antinflamatorios y dependiendo de la intensidad del dolor con analgésicos opioides.

Consideramos importante resaltar como estamos convencidos que en muchos de estos pacientes una intervención rápida con procedimientos percutáneos

sencillos (bloqueos) pueden permitir una evolución más rápida de los síntomas, con menos estancia hospitalaria en observación y con un reintegro laboral más inmediato. A pesar que no existen estudios que demuestren estas consideraciones en el paciente durante la fase aguda de la enfermedad, en nuestra práctica clínica hemos podido constatar que pacientes en el Grupo 1 pueden beneficiarse de un Bloqueo Epidural Selectivo y los pacientes del Grupo 2 de un Bloqueo Facetario selectivo, Bloqueo sacroiliaco y bloqueo de puntos miofaciales, dependiendo de la patología. En el Grupo 3, considerado un dolor inespecífico, descartamos cualquier procedimiento invasivo.

Igualmente consideramos tener en cuenta algunas conclusiones a las que se ha llegado después de analizar los estudios sistemáticos dirigidos la mayoría a los pacientes ubicados en el Grupo 3 y algunos a los Grupos 1 y 2.

- El reposo prolongado durante la fase aguda del dolor no ha demostrado que modifique el curso de la enfermedad. Es por eso que se recomienda un reintegro laboral rápido incluso dependiendo de la actividad laboral con recomendaciones específicas adaptadas para la columna lumbar.
- Las diferentes técnicas de rehabilitación física durante la fase aguda no han demostrado que modifiquen el curso de la enfermedad. Sin embargo, una vez controlado el dolor, nosotros consideramos que es indispensable iniciar un programa activo de rehabilitación física en la que se incluya fortalecimiento de músculos abdominales, paraespinales y los isquiotibiales. Recordemos que el funcionamiento biomecánico de la columna lumbar depende de manera significativa del paquete muscular abdominal, paraespinal y de miembros inferiores. Un adecuado paquete muscular puede absorber esfuerzos diarios que disminuyen en estrés biomecánico del disco intervertebral y de las facetas articulares.
- El uso de medicamentos relajantes musculares no ha demostrado durante la fase aguda que pueda modificar el curso de la enfermedad.
- Los programas de "Clínica de Columna" aplicada en la fase aguda de la enfermedad no modifican la evolución pero sí permiten obtener un grado de satisfacción mayor por parte del paciente frente a la atención prestada.



Gráfica 1. Algoritmo de manejo inicial. Dolor lumbar agudo (menor de tres meses de duración)

- Las técnicas alternativas de tratamiento del dolor, incluyendo la acupuntura, no han demostrado poder modificar el curso de la enfermedad durante la fase aguda.

La Gráfica 1 resume un esquema propuesto para el manejo inicial de pacientes con dolor lumbar agudo en la consulta de cuidado primario.

5. Conclusiones

El dolor lumbar es una manifestación común de una variada cantidad de patologías que afectan la

columna vertebral. Es un síntoma común en la mayor parte de la población mundial y por lo general es causado por patologías benignas. La mayoría de los pacientes se recuperarán solos independientemente de la intervención que se les practique. A pesar de lo anterior, el dolor lumbar incapacita a un número creciente de personas cada año, lo cual genera altísimos costos en los sistemas de salud e impacta los sistemas macroeconómicos principalmente por sus efectos en la productividad laboral de los pacientes. Aún siendo tan común, la mayoría de los médicos de atención primaria desconocen sus causas más frecuentes, los manejos más apropiados según la evi-

Tabla 1. Banderas rojas en dolor lumbar¹⁵⁻¹⁶

- Edad de inicio antes de los 20 años o después de los 55 años.
- Historia reciente de trauma importante.
- Dolor constante, progresivo, no mecánico (no se alivia con el reposo).
- Dolor que empeora de noche.
- Dolor torácico.
- Antecedente de neoplasias malignas (o sospecha fuerte de neoplasias malignas).
- Uso prolongado de corticoesteroides.
- Abuso de drogas ilícitas, inmunosupresión, VIH.
- Malestar General.
- Pérdida no explicada de peso.
- Deformidad estructural.
- Fiebre, infección urinaria reciente o herida penetrante cerca de la columna.
- Pérdida sensitiva o motora progresiva.
- Historia de osteoporosis.
- Falta de mejoría después de seis semanas de manejo conservador apropiado.
- Anestesia en silla de montar, ciática bilateral, dificultad para orinar o incontinencia fecal.

dencia actual y el impacto que esto puede tener a nivel socioeconómico. El abordaje inicial no es complicado. Una buena historia clínica y un buen examen físico son suficientes para enfocar el manejo inicial. Para este fin, se han listado una serie de hallazgos denominados "banderas rojas" para resaltar aquellos puntos que puedan sugerir patologías más severas o que requieran un abordaje más complejo (Tabla 1). El resto de casos que no se presentan con alguna de estas "banderas rojas" suele deberse a causas de origen músculo-ligamentoso inespecífico que no requieren más tratamiento que un buen analgésico y la continuación de la actividad física. Debe prestarse especial atención a los casos de origen ocupacional que requieran ser reubicados en sus puestos de trabajo para evitar la progresión del daño. Lo anterior es de fundamental importancia, si se tiene en cuenta que los costos más altos derivados del dolor lumbar provienen de los casos crónicos.

Es evidente que el dolor lumbar sigue siendo una entidad sumamente frecuente en la población general. Sus costos tanto directos como indirectos exceden proporcionalmente los de casi cualquier patología y las incapacidades derivadas de él continúan aumentando, a pesar de que las políticas de seguridad social del mundo apuntan cada día más hacia la disminución de gastos. La mayoría de médicos de cuidado primario desconocen cuál debe ser el manejo

más apropiado para estos pacientes y la evidencia que soporta las recomendaciones actuales.

Aún falta información en torno a algunas intervenciones pero a pesar de eso, el que los médicos de cuidado primario conozcan algunos aspectos básicos del dolor lumbar puede tener un impacto enorme en cuanto a costos y más importante aún, en la calidad de vida de sus pacientes. No es posible abarcar en un solo trabajo un tema tan extenso pero es ésta una primera y útil visión del problema enfocada a promover el conocimiento de esta entidad.

Bibliografía

1. Rubin DI. Epidemiology and Risk Factors for Spine Pain. *Neurol Clin* 2007; 25: 353-371.
2. Deyo RA, Weinstein JN, Low Back Pain. *N Engl J Med* 2001; 344 (5): 363-370.
3. Walker BF. The Prevalence of Low Back Pain: A Systematic Review of the Literature from 1966 to 1998. *J Spinal Disord* 2000; 13: 205-217.
4. Jacobs JM, Hammerman – Rozenberg R, Cohen A, et al. Chronic Back Pain Among the Elderly: Prevalence, Associations and Predictors. *Spine* 2006; 31 (7): 203-207.
5. Devereaux MW. Low Back Pain. *Prim Care Clin Office Pract* 2004; 31: 33-51.
6. Winters ME, Kluetz P, Zilberman J. Back Pain Emergencies. *Med Clin N Am* 2006; 90: 505-523.
7. Luo X, Pietrobon R, Sun SX, et al. Estimates and Patterns of Direct Health Care Expenditures Among Individuals with Back Pain in the United States. *Spine* 2003; 29 (1): 79-86.
8. Guo HR, Tanaka S, Cameron LI. Back Pain Prevalence in US Industry and Estimates of Lost Work Days. *Am J Pub Health* 1999; 89: 1029-1035.
9. Maetzel A, Li L. The economic burden of Low Back Pain: a review of studies published between 1996 and 2001. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002; 16 (1): 23-30.
10. Katz JN. Lumbar Disc Disorders and Low Back Pain: Socioeconomic Factors and Consequences. *J Bone Joint Surg Am* 2006; 88S (2): 21-24.
11. Kaplansky BD, Wei FY, Reecer MV. Prevention Strategies for Occupational Back Pain. *Clin Occup Environ Med* 2006; 5 (3): 529-524.
12. Maniadakis N, Gray A. The economic burden of back pain in the UK. *Pain* 2000; 84: 95-103.
13. Pai S, Sundaram LJ. Low Back Pain: an economic assessment in the United States. *Orthop Clin N Am* 2004; 35: 1-5.
14. Shelerud RA. Epidemiology of Occupational Back Pain. *Clin Occup Environ Med* 2006; 5 (3): 501-528.
15. Kincade S. Evaluation and Treatment of Acute Low Back Pain. *Am Fam Physician* 2007; 75 (8): 1181-1188.
16. Van Tulder M, Becker A, Bekkering T, et al. European Guidelines for the management of Acute Nonspecific Low Back Pain in Primary Care. *Eur Spine J* 2006; 15 (Suppl. 2): S169-S191.

"La Chirurgie de la douleur" (René Leriche •1879-1955)

Juan Carlos Acevedo González*

1. Introducción

La evolución histórica en el conocimiento del dolor fue inicialmente asociada al desarrollo de las ciencias neurológicas. El conocimiento del Sistema Nervioso y de las enfermedades neurológicas permitió igualmente el desarrollo en el conocimiento de los principios anatómicos y fisiológicos del dolor. Es así como la descripción de los receptores periféricos (terminaciones libres), los nociceptores y las fibras aferentes primarias se analizaron en el contexto general del sistema somatosensorial. Las vías ascendentes medulares y los diferentes tractos fueron descritos a la luz del análisis anatómico de la medula, el bulbo raquídeo y las estructuras cerebrales supratentoriales.

Uno de los primeros textos dedicado de forma exclusiva al análisis del Dolor fue "La chirurgie de la Douleur" (La Cirugía del Dolor). Este texto fue escrito por el Doctor René Leriche quien, siendo neurocirujano y desempeñándose como profesor de cátedra de medicina, convirtió su práctica diaria en la enseñanza de las ciencias neurológicas y del manejo del dolor. El valor de este texto está en que

- Describió el matrimonio entre la fisiología y la cirugía experimental que fue la base para el desarrollo de sus novedosas técnicas.
- Desarrolló principios fisiológicos preponderantes a la luz de las patologías dolorosas.
- Desarrolló el conocimiento del Sistema Nervioso Autónomo y lo relacionó de manera directa con las patologías dolorosas.

- Propuso técnicas invasivas de tratamiento de las patologías dolorosas dirigidas al Sistema Nervioso Autónomo que han cobrado una mayor relevancia en la actualidad con nuevas alternativas técnicas.

Aunque su título orienta hacia un texto exclusivamente quirúrgico, las características de cada uno de los capítulos demuestran como se trata de un verdadero texto de dolor en donde se analizan cada una de las patologías más comunes en un proceso estricto de entendimiento de los mecanismos fisiopatológicos y de las opciones terapéuticas.

2. Biografía del autor

René Leriche nació en la ciudad francesa de Roanne, muy cerca de la costa norte con el Atlántico (Foto 1). Desde muy temprano se desplazó a la ciudad de Lyon en donde realizó sus estudios de Medicina entre 1899 y 1902 cuando inició su periodo de



Foto 1. René Leriche

* Neurocirujano Especialista en Neurocirugía Funcional. Medicina del Dolor. Jefe del Servicio de Neurocirugía, Hospital Universitario San Ignacio. Profesor Facultad de Medicina Pontificia Universidad Javeriana. Neurocirujano Consultor, Sección de neurocirugía, Fundación Santa Fe de Bogotá. Clínica de Dolor, Instituto de rehabilitación médica y electrofisiología – IRME. Bogotá, Colombia.

Internado a partir de 1902. La influencia de la medicina lionesa sobre su carrera inició desde muy temprano ya que en su familia existían médicos que habían realizado sus estudios en la ciudad de Lyon. Esto motivó su rápido desplazamiento a esta ciudad para iniciar su carrera profesional. Recibió su título de médico en 1906 presentando como trabajo de grado un estudio acerca de la Resección del Estómago en el tratamiento del cáncer gástrico. Se desempeñó entre 1906 y 1909 como "chirurgien chef de clinique chirurgicale" que corresponde al trabajo como especialista recién egresado. En 1919 fue nombrado "chirurgien des hopitaux de Lyon" que corresponde con el nombramiento como especialista con experiencia en cirugía (Fotos 2 y 3).

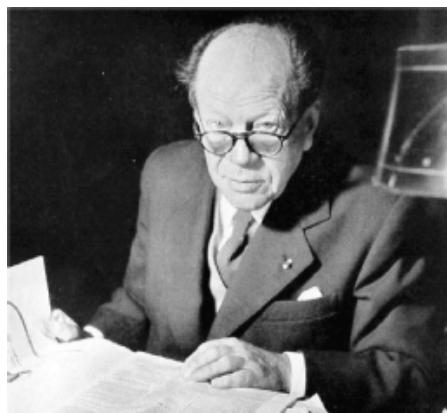


Foto 2. René Leriche



Foto 3. Visita de René Leriche al servicio del profesor Harvey Cushing

En 1913 acepta una invitación para trabajar en los Estados Unidos junto a los doctores W. Halsted y H. Cushing quienes no solo le permitieron desarrollar su interés por las ciencias neurológicas sino que le permitieron entender la importancia del conocimiento de la fisiología en el desarrollo de las técnicas quirúrgicas modernas. Su desplazamiento a los Estados Unidos fue desde un inicio apoyado por el cirujano lionés Alexis Carrel (Foto 4).



Foto 4. René Leriche y la hermana Angélica. Equipo de trabajo. Estrasburgo - 1926

Entre 1914 y 1918 mantuvo un contacto directo con la inmensa cantidad de heridos de guerra que llegaban con mutilaciones dolorosas, frecuentemente amputados y con dolor de miembro fantasma. Es considerado como el primer Neurocirujano a interesarse en el Dolor crónico de los pacientes con amputación y heridas traumáticas. De su práctica clínica en 1913 publicó un primer libro acerca del dolor en el paciente amputado. En 1917 el gobierno francés crea en la ciudad de Reims un Hospital Militar en donde eran enviados los cirujanos de todo el país para que se actualizaran en el tratamiento de las heridas de guerra. Él dirigió este hospital y pudo igualmente perfeccionar en este sitio sus técnicas de trepanación y las técnicas de amputación del miembro superior. Publicó incluso dos libros acerca de las fracturas diafisiarias articulares y su texto que analizaremos más adelante "La Chirurgie de la Douleur". En esta época se destacan sus trabajos sobre la fisiología del líquido cefalorraquídeo, que no tendría su reconocimiento sino hasta 20 años después, y su experiencia con la simpatectomía para el tratamiento de lo que hoy se conoce como el Síndrome de Leriche (Foto 5).



Foto 5. René Leriche.
Bosquejo hecho por
Henri Matisse



Foto 6. Práctica académica de René Leriche

Su actividad docente se desarrolló desde muy temprano asumiendo entre 1910 y 1920 la cátedra de Cirugía Experimental de la Universidad de Lyon y a partir de 1920 coordinó la cátedra de Cirugía de la Universidad de Estrasburgo. Señaló en su discurso de posesión como era necesario cambiar el concepto acerca de la cirugía y como esta no debía limitarse a la reparación anatómica de lesiones estructurales sino realizar procedimientos funcionales que puedan modificar una función y no interrumpirla. Este concepto puede ser el principio de la Neurocirugía Funcional y de todos los procedimientos de neuromodulación ampliamente utilizados por Neurocirujanos y especialistas en Dolor. En 1931 regresó a encargarse de la cátedra quirúrgica y de patología de la Universidad de Lyon. En 1939 fue nombrado en la cátedra más importante del Colegio Francia (College de France) como director del Programa de Medicina experimental de la Universidad de París. Su nombramiento se hizo en reemplazo del Dr. Charles Nicolle. Este cargo era la primera vez que se asignaba a un cirujano (Foto 6).

En 1940 el Mariscal Petain le ofrece el puesto de Ministro de Salud que Leriche, por razones desconocidas, no acepta. Sin embargo en su reemplazo es nombrado presidente del Orden Nacional de Médicos (L'ordre national des médecins) creado en ese momento y de función paralela al ministerio de salud.

En 1945 es nombrado director del Hospital Americano de París en donde permanece hasta el momento de su retiro obligado en el año de 1954. A partir de ese instante se dedica a coordinar la publicación de dos importantes revistas médicas francesas: "l'encyclopédie française" dedicada a la medicina desde 1940 y "les cahier d'actualité" importante publicación igualmente dedicada a la medicina.

Rene Leriche muere en la ciudad de Cassis cerca de Marsella, sobre la costa mediterránea francesa, el 28 de Diciembre de 1955. Fue luego llevado a Saint-Foix una ciudad pequeña en cercanía de Lyon.

Su amplio reconocimiento internacional le permitió recibir varias condecoraciones y nombramientos honoríficos entre los cuales sobresale en 1927 el título de miembro honorífico del Colegio Real de Cirujanos Británicos.

Su trabajo clínico y experimental se centró en la existencia de reflejos vasomotores controlados por el sistema autónomo que participan en el proceso fisiopatológico de múltiples patologías sistémicas dolorosas y no dolorosas. Este concepto le permitió proponer cirugías "neurovasculares" que hacían posible interrumpir la innervación autónoma correspondiente con un territorio arterial o con un órgano para obtener vasodilatación e hiperemia. Estos cambios en la irrigación podían modificar el patrón doloroso. A partir de este concepto desarrolló igualmente varias constataciones:

- Relación ontológica estrecha entre sistema autónomo y los nervios periféricos.
- Presencia de reacciones vasomotoras independientes del flujo arterial principal y comprometiendo al mismo tiempo incluso varios torrentes arteriales.
- Innervación simpática de los vasos coronarios como fisiopatología de los síndromes de angina crónica.
- Reemplazar el concepto de la cirugía "anatomoclinique" ampliamente desarrollada en Francia y cuyo fin era realizar resecciones anatómicas amplias para tratar las enfermedades clínicas, por la **cirugía no traumática**.
- Tratamiento de la angina con resección del ganglio estrellado.
- La participación neurológica y autónoma de ciertos cuadros dolorosos posttraumáticos.
- Aplica técnicas quirúrgicas de sección del sistema autónomo como tratamiento de: arteritis obliterante, síndromes dolorosos con componente simpático de miembros inferiores asociado a trauma. Estas secciones quirúrgicas buscan restablecer la fisiología normal en diversas situaciones patológicas.
- Cirugía modernista: economía en el sangrado, delicadeza en los gestos, y va en contra de la mutilación quirúrgica que se ve reflejada en postquirúrgicos dolorosos.

Entre sus frases célebres debemos señalar:

- La enfermedad aparece sobre todo como una alteración funcional: "La maladie apparaît surtout comme une perversión fonctionnelle".
- La especificidad de la relación causa-efecto en los procesos patológicos deja de ser tan primordial y debe ante todo detectarse la alteración humoral que condiciona un terreno premórbido, con sus componentes químicos que el terapeuta debe identificar "La spécificité des causes et des effets en pathologie a cessé d'être primordiale, dit-il, et c'est désormais à déterminer et à guérir les déséquilibres neurohumoraux qui conditionnent le terrain morbide

avec ses composantes chimiques, que le thérapeute doit se vouer".

- "Physical pain is not a simple affair of an impulse, travelling at a fixed rate along a nerve. It is the resultant of a conflict between a stimulus and the whole individual".
- "Every surgeon carries about him a little cemetery, in which from time to time he goes to pray, a cemetery of bitterness and regret, of which he seeks the reason for certain of his failures".

Entre sus libros debemos señalar:

- "De la causalgie envisagée comme une névrite du sympathique et de son traitement par la dénudation et l'excision des plexus nerveux périarteriels. La presse médicale", 1916, 24: 178-280. Periarterial sympathectomy.
- "Traitement des fractures de guerre". Paris, 1916-1917. Translated into English.
- "Traité de thérapeutique chirurgicale". Con Paul Lecène (1878-1929). Paris, 1926.
- "Les problèmes de la physiologie normale et pathologique des os". Con Albert Policard (born 1881). Paris, 1926.
- "Physiologie pathologique chirurgicale". Con Albert Policard. Paris, 1929.
- "Arterectomy". Con René Fontaine and S. M. Dupertuis. Surgery, Gynecology and Obstetrics, Chicago, 1937, 64: 149-155. Arterectomy in arterial thrombosis.
- "Techniques des diverses sympathectomies lombaires". Con René Fontaine. La presse médicale, Paris, 1933, 41: 1819-1822. Lumbar sympathectomy by the antero-lateral extra-peritoneal approach.
- "La Chirurgie de la Douleur". Paris: Masson, 1937. Traducción al inglés por Archibald Young (1873-1939).

3. El libro

Es un libro de 471 páginas editado por "Masson et Cie, éditeurs". Esta editorial era considerada desde

esa época como la encargada de editar los libros de la Academia de Medicina Francesa. Está dedicado al Doctor Charles Nicolle quien fue el que le dejó el sitio en el College de France. Esta dedicatoria es como sigue: "Ce livre est dédié à la memoire de Charles Nicolle dont l'amitié a voulu qu'il fut écrit" (Este libro es dedicado al Doctor Ch.N. quien por su amistad permitió que él fuera escrito).

El Prefacio, escrito en la primera edición y modificado parcialmente en cada una de las nuevas ediciones, incluye los siguientes aspectos relevantes:

- Describe como Charles Nicolle le pide en 1936 que edite 20 lecciones que conforman su cátedra en el College de France.
- Realza la importancia de crear a través de este texto el primer grupo de lecciones dedicadas exclusivamente al estudio del dolor. Lecciones dirigidas por primera vez por un cirujano.
- Entiende lo complejo de la patología dolorosa y señala cómo quien busque en este libro las recetas para cada una de las formas de dolor va a estar decepcionado.
- Identifica el aspecto cultural relacionado con la interpretación del dolor. Señala como la guerra de 1914-1918 permitió comparar esa interpretación del dolor entre las diferentes culturas europeas, asiáticas y africanas. Concluye cómo la sensibilidad física del francés es notoria comparada con los alemanes o los ingleses. Curiosamente resalta la indiferencia significativa frente al dolor observada en los soldados rusos. Señala cómo él pudo desarticular extremidades sin necesidad de anestesia en varios soldados rusos, siendo remarcable el estoicismo del herido y de sus compañeros que permanecían junto a ellos. Concluye a este respecto que "un appareil ne suffit pas à assurer le jeu d'une fonction" interpretado como que solo esas vías anatómicas ampliamente descritas no son suficientes para explicar el comportamiento de una función y más en dolor existen otros componentes primordiales que determinan finalmente la manifestación frente al estímulo doloroso. El dolor es identificado como un elemento físico dominado por los aspectos morales y por la energía de la voluntad.

- El dolor se ve acompañado de un importante componente simpático dado por los cambios vasomotores que pueden hacer variar el tipo de respuesta dolorosa. Igualmente identifica los niveles de Calcio tisular como determinantes en el proceso de sensibilidad, no solamente la dolorosa sin igualmente la táctil y la propioceptiva. Recordemos como actualmente gran parte de los nuevos tratamientos para el manejo del dolor crónico y específicamente neuropático centran su principio en el bloqueo de canales de calcio nociceptivo-específicos que disminuye los niveles tisulares de calcio y bloquea el mecanismo calcio-dependiente del dolor.
- La Cirugía del Dolor se remonta al siglo XVII, cuando ya Marechal (cirujano del rey) desarrolló las neurotomías para el tratamiento de la neuralgia facial. Sin embargo, solo hasta cuando Lètièvant en 1873 publicó un libro sobre algunas técnicas para el control del dolor no se revivió este tema.
- Enumera los pioneros de la cirugía del dolor
 - Horsley: cirugía gasseriana para el control de la neuralgia facial.
 - Abbe: radicotomías posteriores.
 - Weir Mitchell: dolor de miembro fantasma.
 - Spiller y Frazier: neurotomía retrogasseriana y cordotomías en América.
 - Cushing: amplios estudios sobre la neuralgia del trigémino.
 - Van Gehuchten y De Beule: neurotomía retrogasseriana en Europa.
 - Krausse (Alemania): gasserektomía.
 - Thiersch: lesión del nervio periférico con técnica de enrollado.
 - Foerster: radicotomía posterior, nueva orientación.
 - Ruggi (Italia): simpatectomías viscerales.
 - Jaboulay (Francia): cirugía sobre el simpático.
 - Chipault (Francia): estudios anatómicos relacionados con el dolor.

- Sicard (Francia): conocido como el "Médico del Dolor".
- Señala cómo él se enfrentó por primera vez al tema del dolor en 1910 cuando comenzó a realizar en pacientes "Tabéticos" la cirugía propuesta por Mingazzini y Foerster. Fueron tres años en donde su amplio contacto con pacientes sufriendo de radiculopatías, neuralgia del trigémino y curiosamente señala también los "parkinsonianos", permitieron introducir las técnicas de simpatectomía peirarterial y la simpatectomía pléxica. Fue solo hasta 1915 cuando aplicó esta técnica en los pacientes con Causalgia.

4. Los Capítulos

El libro está dividido en 16 capítulos en donde sobresale la forma como se trata el tema del dolor de una forma amplia. El análisis global de la estructura del libro permite entender como se trata no de un texto de "Cirugía del Dolor" en donde solo se consideran temas exclusivamente quirúrgicos, sino que es el primer Texto de Dolor en donde se desarrolla este tema desde un aspecto multidimensional entendiendo y sin dejar de lado cada uno de los aspectos integrales del dolor.

Desarrolla en los cuatro primeros capítulos los temas generales del dolor que incluyen anatomía, fisiología y definición del dolor. No deja de lado el componente afectivo y psicológico del dolor. A partir del capítulo V trata dolores específicos relacionados con cada estructura del cuerpo. Dolores cutáneos, dolores arteriales, dolores vasomotores, dolores óseos y dolores articulares que estarían ya considerados como aquel grupo de Dolor Nociceptivo Somático. Enseguida trata el dolor por lesión de troncos nerviosos, dolor de los amputados, causalgia, dolores difusos postraumáticos y neuralgia del trigémino. Esta segunda parte correspondería con lo que conocemos como el Dolor No Nociceptivo Neuropático. Finalmente dedica su libro al Dolor Visceral con temas como: Dolor en angina de pecho, dolor visceral y dolor en cáncer inoperable o recidivante.

La estructura permite entender ese análisis global de la patología dolorosa y el desarrollo de conceptos modernistas relacionados con este tema. Es importante resaltar en el análisis de los títulos de los capítulos algunas cosas:

- En el capítulo I desarrolla el tema del dolor experimental lo que hace suponer cómo en su esquema académico se incluía el estudio básico de la patología dolorosa. Igualmente establece diferencias entre lo observado en el laboratorio y el cuidado de llevarlo literalmente a la práctica médica (*Douleur maladie et douleur de laboratoire*).
- En el capítulo II dedica tiempo, en el contexto de los aspectos dolorosos, a aquellas manifestaciones del dolor neuropático señaladas por él como "*douleur provoquée par le moindre contact avec les nerfs*" (dolor provocado por un mínimo contacto con el nervio) que nos sugiere la diferenciación de aquellas formas de dolor neuropático con alodinia y/o hiperalgesia.
- En el capítulo III desarrolla, entre otros, el tema de "la memoria del dolor" que sigue siendo un área apasionante que no está aún hoy en día completamente resuelto. Sin embargo, él ya lo señala como un aspecto relevante en el conocimiento de los componentes psíquicos del dolor.
- Incluye en su capítulo V, dentro de los dolores cutáneos, el tema del prurito que lo hace a uno suponer su conocimiento acerca de la fisiopatología del prurito en donde son los nociceptores tipo C, amielínicos, los mismos de conducción del dolor, los que se encuentran implicados.
- Dedica en el capítulo IX un espacio considerable a una patología muy seguramente frecuente en la época como era el dolor producido por la inyección de quinina muy cerca al nervio ciático.
- En el capítulo X trata uno de los temas que le permitieron ser considerado como pionero en el conocimiento del dolor. El dolor posamputación es analizado de forma amplia en un capítulo en donde se tratan todos sus aspectos. Diferencia la sensación de miembro amputado del dolor en el miembro amputado, incluye en este tipo de dolor el componente simpático de la patología, realza el dolor asociado a neuroma como hiperestesia del muñón y finalmente plantea el tratamiento.
- El capítulo XI es dedicado exclusivamente a lo que hoy conocemos como el Síndrome Doloroso.

so Regional Complejo denominado en su texto como Causalgia.

- El Capítulo XIV desarrolla el tema de la Angina de Pecho el cual ha retomado vigencia en la medida en que actualmente se ha incluido la estimulación de los cordones posteriores en su tratamiento. Desarrolla la importante participación del sistema simpático bajo el contexto de la simpatectomía.
- El Capítulo XV es un amplio análisis de los dolores viscerales en donde se habla desde la sensibilidad (dolor) referida hasta el dolor pélvico en la mujer, pasando por dolores gástricos, dolores de la vía biliar, dolores pancreáticos, etc.

5. Primera Parte (Capítulo I – Capítulo IV)

Esta primera sección incluye los principios básicos en el conocimiento del dolor. Inicia con una presentación extensa de la definición de dolor analizada desde el concepto puramente fisiológico y llegando hasta el componente filosófico del síntoma. Dedica los otros tres capítulos al análisis de la fisiología del dolor identificando el proceso histórico de descubrimiento de la vía nociceptiva. Resaltamos de estos capítulos lo siguiente:

- Define el dolor desde el punto de vista fisiológico como algo más que un tinte afectivo de una sensación táctil, ya que tiene receptores específicos que responden a estímulos excitatorios particulares con vías de conducción propias.
- Para los médicos en general el dolor no es más que un síntoma "contingent, ennuyeux, bruyant, penible, difficile souvent à supprimer" identificado con una serie de adjetivos que se resumen en bastante desgradable y difícil de controlar. Considera que en su época para los médicos este síntoma no tiene gran valor ni en el diagnóstico ni en el pronóstico. Sin embargo resalta esta frase frecuentemente señalada por los médicos: "el dolor es una reacción de defensa que felizmente advierte la presencia de una enfermedad y nos pone en alerta permitiéndonos identificar el peligro de la patología". Relacionado con esta frase él concluye algo por lo cual nos ha tocado luchar aun el día de hoy: "debemos abandonar la idea del dolor bene-

factor. El dolor es siempre un regalo siniestro que disminuye al hombre, volviéndolo aún más enfermo. El deber estricto del médico es el de esforzarse siempre por suprimir el dolor, si él puede".

- La concepción literaria del dolor tanto de filósofos como de poetas es siempre muy alejada de la realidad del "Dolor Físico".
- Relacionado con los aspectos fisiológicos y fisiopatológicos del dolor es importante resaltar:
 - a. Diferencia el dolor de tipo cerebroespinal del dolor vasomotor, siendo el primero aquel dependiente exclusivamente de la vía nociceptiva sin tener componente simpáticos. El dolor vasomotor incluye aquellos casos en los cuales participa ese sistema autónomo.
 - b. Señala como los niveles sanguíneos de calcio influyen en la sensibilidad y en la manifestación dolorosa. Presenta algunos pacientes con déficit de calcio ocasionado por un hipoparatiroidismo en quienes se veía alterada la sensibilidad superficial a un punto similar a la anestesia. Identifica la imposibilidad en su época para probar la relación exacta del calcio con las vías del dolor que hoy conocemos, pero identifica como hay mejoría del dolor en pacientes "poliartríticos" después de una paratiroidectomía.
 - c. Identifica cómo en pacientes con "Dolor de miembro fantasma" puede modificarse la sensación dolorosa con la anestesia de la cadena simpática correspondiente, identificando el sistema autónomo como elemento activo en la producción de dolor.
 - d. Identifica el componente psíquico, afectivo y emocional como relevante en el resultado global de la manifestación dolorosa. Considera como existe una modificación de esos aspectos ocasionados por la exposición al proceso patológico generador del dolor pero siempre partiendo de una base psicológica particular, no necesariamente patológica, que puede favorecer el proceso.
 - e. Identifica la memoria del dolor como aquellos recuerdos de circunstancias dolorosas,

de su aparición y de sus manifestaciones primarias, siendo en ocasiones sensaciones vivas y casi generadoras del dolor. Presenta algunos pacientes en quienes situaciones de estrés pueden despertar procesos dolorosos antiguos en la mayoría de los casos en un contexto de dolor posamputación.

6. Segunda Parte (Capítulo V – Capítulo VIII)

En esta sección inicia el análisis de las patologías específicas generadoras de dolor. Aunque no lo hace explícito, esta segunda parte va a incluir aquellos dolores que pudiéramos identificar actualmente como de tipo Nociceptivo Somático, tanto superficial como profundo.

Inicia con el **capítulo V** en donde abarca los denominados "Dolores cutáneos", que incluyen las cicatrices dolorosas (que hace incluir el componente neuropático frecuente), el prurito, la radiodermatitis y la esclerodermia. Leriche trabajó con E.L. Howes, quien era un alumno de Harvey y fue enviado a Strasbourg a realizar algunas investigaciones en dolor. Leriche lo define como un especialista en el estudio analítico de la piel. En esa época señala Leriche cómo era frecuente que él resecara las cicatrices esperando controlar el dolor asociado a los procedimientos quirúrgicos. Realizaron con Howes estudios histológicos en los tejidos resecados y pudieron identificar como había una proliferación, en la cicatriz, de fibras mielínicas y amielínicas con una disposición superficial pero con una estructura anormal caracterizada por ser tortuosas, de mayor tamaño y con características globulares distribuidas sobre el epitelio y aun sobre las papilas. Este trabajo fue publicado en la *Presse Medicale* del 4 de Julio de 1931. Resaltamos algunos aspectos curiosos:

- "Síndrome de la piel demasiado corta": descrito como zonas de la piel en la cual existe dolor y se evidencia como ésta posee una menor elasticidad y capacidad de distensibilidad. Presenta un caso clínico: paciente de 40 años con dolor cada vez más intolerable en la región de la nalga, cara posterior del muslo y posterior de la pierna. Se interpretó como una "ciática" y recibió todos los tratamientos conocidos en la época para eso. El paciente es interrogado por Leriche quien resalta un dolor de características mecánicas, asociado con la marcha. Iden-

tifica un área de cicatriz por quemadura superficial en la región glútea bilateral y parte del muslo ocasionada en su trabajo quince años antes. Leriche identifica al examen cómo efectivamente con los movimientos de la pierna la piel de la nalga se vuelve blanquecina señalando su poca elasticidad. Él sugiere una resección de la cicatriz seguida de un injerto de piel varias semanas después. El paciente mejoró después del tratamiento.

- Entre las recomendaciones para los dolores cicatriciales señala cómo debe comenzarse con la realización de infiltraciones locales con "scurocaine", la cual debe ser repetida cada tres a cuatro días hasta que el dolor desaparezca. Si las infiltraciones no permiten ninguna mejoría clínica, recomienda realizar un estudio hormonal, buscar si existe sífilis o incluso una insuficiencia de la función de los ovarios. Si la mejoría es evidente pero no duradera, se recomienda la resección de la cicatriz con un injerto dermoepidérmico.
- Recomienda las infiltraciones profilácticas de las cicatrices para evitar procesos dolorosos crónicos.
- Identifica la "Radiodermatitis" como unos estados patológicos muy dolorosos en los cuales puede incluso ser necesario llegar a realizar una sección de la piel afectada seguida de un injerto.

El **capítulo VI** está dedicado al tema que parece apasionar más al autor y son aquellos dolores originados en las arterias y en las venas. Identifica la rica inervación sensitiva de las arterias y sus características anatómicas que le permiten señalar este mecanismo como preponderante en el proceso de dolor. Identifica procesos patológicos específicos generadores de dolor: dolor asociado con las megadolicoarterias, dolor asociado a la embolia arterial y a la trombosis aguda, el síndrome de arterias dolorosas, dolores por inyecciones intrarteriales, dolores por vasoconstricción, dolor por isquemia, dolor por arteritis, migraña, gangrena isquémica, dolor por vasodilatación activa, eritromelalgia, angiomas musculares, acromelalgia, dolores por vasodilatación pasiva, dolores de venas y sistema linfático.

El **capítulo VII** identifica el dolor óseo como bastante raro. Utiliza el término "silencio esquelético" para resaltar cómo es común considerar que el hueso no

tiene innervación. Sin embargo, identifica cómo el periostio es ricamente inervado encontrando en él corpúsculos de Vater-Paccini, corpúsculos de Ruffini y terminaciones libres. Señala como en el hueso propiamente los nervios penetran colocando como ejemplo los huesos de las extremidades e incluso las vértebras en las cuales el nervio sinovertebral se pierde en el interior del cuerpo. A partir de ese análisis incluye en este capítulo aquellos procesos dolorosos asociados a la alteración estructural del hueso, ya sea por osteoporosis o por procesos que modifican la densidad del hueso.

Finalmente en esta sección describe ampliamente en el **capítulo VIII** los dolores articulares. Identifica las articulaciones como estructuras conformadas por elementos todos ricamente inervados. Inclusive presenta una tabla en donde enumera la cantidad de corpúsculos presentes en cada una de las articulaciones del cuerpo. Igualmente señala la relación directa de los músculos y sus inserciones con las articulaciones convirtiéndose en elementos igualmente generadores de dolor.

7. Tercera Parte (Capítulo IX – Capítulo XVI)

En esta tercera parte del libro se agrupan los dolores crónicos asociados a lesiones en el sistema nervioso. Esta división permite presumir que desde esa época ya estaban en consideración el origen fisiopatológico particular y distinto del presente en dolor de origen nociceptivo.

El **capítulo IX** agrupa el dolor neuropático producido por lesión en el nervio periférico. Inicia con las lesiones traumáticas del nervio periférico, describiendo cada uno de los posibles mecanismos (compresión, aplastamiento o sección). Relaciona el dolor secundario a la lesión del nervio periférico, a la participación del sistema simpático e incluso resalta la importancia de los bloqueos selectivos de la cadena simpática para su tratamiento. Identifica los dolores asociados a la presencia de neuromas en lesiones traumáticas de nervios periféricos bajo el nombre de "Neurogliomas". Resalta cómo él había identificado por primera vez que la sección de neuromas podía permitir la mejoría de los síntomas dolorosos. Más adelante Alfred Weiss (1920) confirma esta posibilidad terapéutica con una serie amplia de pacientes. Describe en la página 216 el caso clínico de uno de sus pacientes:

En 1920, operé un profesor, quien tuvo una herida en Junio de 1917. Tuvo una fractura del fémur con sección del nervio ciático. Él vino a verme con una parálisis completa de la pierna y del pie, con dolores fuertes en el borde externo del pie y en el talón, con una ulceración en el grueso artejo. Yo le hice una resección amplia del ciático seguida de un injerto de nervio obtenido de un becerro recién nacido, que había sido conservado en alcohol. Algunos días después le hice una artrodesis del pie con astragalectomía temporal. El posoperatorio fue muy bueno. En 1932, once años más tarde, mi operado vino a verme, caminado bastante bien, sin dolor y sin ningún tipo de cambios distróficos. Él es profesor en la región de Haute-Saone. Él me cuenta que después de la operación, su dolor persistió por varios meses y ya en 1923 no había ningún síntoma. Él quiso incluso venir antes de 1923 para que yo le hiciera una amputación. Pero el dolor fue cediendo poco a poco. Los dolores fueron desapareciendo y actualmente la situación es excelente.

Dentro de este capítulo existe una parte dedicada a un tema bastante interesante relacionado con lo que el autor llama "Dolores producidos por la regeneración nerviosa". Este dolor se identifica en aquellos pacientes a los cuales después de una sección traumática de un nervio se les realiza un injerto de nervio. En ese proceso de regeneración aparecen síntomas que en ocasiones pueden ser dolorosos. En 1873, Letièvant identificó en su "Traité des sections nerveuses", la presencia de un signo que conocemos ampliamente en la actualidad y es la sensibilidad dolorosa en el trayecto del nervio en proceso de regeneración. Este signo fue descrito más ampliamente por Tinel durante la guerra de 1914-1918.

Otro de los temas de mayor interés resaltados en este capítulo y de mayor relevancia en el análisis actual del dolor neuropático es el mencionado en la página 237 y denominado "Dolor en lesiones antiguas radiculares". Aunque la mayoría son descritas en este capítulo como asociadas a lesiones traumáticas durante la guerra en la región lumbar o lumobosacra. Pero su importancia radica en la presencia de dolor neuropático radicular de aparición temprana o tardía asociada a lesión radicular, permitiendo dejar entrever los complejos mecanismos de dolor neuropático.

El **capítulo X** está dedicado al Dolor asociado a las amputaciones. Resaltamos en este capítulo los siguientes conceptos:

- Dolor que normalmente tiene una historia triste y complicada. Son pacientes quienes además de tener que soportar su amputación, ven a esta acompañada de dolores severos. Son frecuentemente operados y reoperados, creando cada vez nuevas mutilaciones que frecuentemente son incluso más dolorosas. Describe cómo el final de estos pacientes los hace llegar a ser "morphinómanos" o incluso los impulsa al suicidio.
- Él divide los pacientes amputados con dolor en tres grupos. El grupo I son los pacientes con lesión en el nervio pero que está lejos de la extremidad amputada (proximal al muñón). El grupo II son los pacientes con dolor en el muñón y en proximidad con el extremo del nervio amputado. Grupo III son los pacientes con dolor pero acompañados de cambios distróficos significativos. Esta clasificación le permite identificar tres tipos de tratamiento. Para el grupo I se indica el injerto del nervio periférico. Para el grupo II la Radicotomía Posterior y para el Grupo III los tratamientos dirigidos a la cadena simpática.
- La explicación fisiopatológica del dolor fue haciendo que se orientara cada vez más a la corteza somatosensorial. Por eso incluso realizó procedimientos invasivos, sin obtener mayores resultados.
- Diferencia claramente la presencia de la sensación anormal del miembro amputado de la sensación dolorosa en la extremidad. Para Lhermitte la sensación no dolorosa del fantasma se explica porque "la mutilación no suspende la imagen de sí mismo. La imagen fantasma proviene de un esquema corporal complejo alimentado por múltiples sensaciones y gracias a lo cual cada momento de nuestra vida es un conocimiento más o menos claro de nuestra personalidad física". Señala cómo en su época en el 75% de los amputados esa sensación es dolorosa. Él asocia la aparición del dolor a la presencia de fibrosis en los extremos distales de los nervios seccionados.

Él señala en la página 256 lo siguiente: "Uno de mis pacientes percibió que yo me interesaba mucho en descripción detallada del sufrimiento del dolor y por eso decidió contarme lo siguiente: Yo veo que usted me escucha con mucha atención. Permítame contarle algo que yo nunca me he atrevido a contarle a nadie. La verdadera vida del amputado. Yo me casé en Mayo de 1914. Yo me fui a la armada el 2 de Agosto. Fui herido en Septiembre y amputado en Octubre. Cuando volví a mi casa en Febrero de 1915, sufria bastante del miembro que ya no tenía, mi esposa había tenido un niño. Era mío. Sus gritos me incomodaban muchísimo. Los gritos hacían que mi dolor se exagerara. Cuando el niño comenzó a caminar, frecuentemente sin culpa me golpeaba la pierna. Yo no podía dejar de reprocharle los golpes y lo gritaba. Mi hijo, que no podía entender lo que sucedía, creció entre los gritos y el temor de mis reacciones. Un día cuando él tenía 14 años, desapareció de la casa. Nunca más lo volvimos a ver, no soportó más nuestra relación. Mi esposa es admirable y pudo finalmente resignarse. ¿Usted ve mi vida?"

El **capítulo XI** está dedicado a la "Causalgia", extrapolado a lo que hoy conocemos como el Síndrome Doloroso Regional Complejo. En este capítulo identificamos los siguientes aspectos relevantes:

- En 1864 en un libro precioso dedicado a los pacientes con heridas de nervio periférico durante la Guerra de Secesión en los Estados Unidos, Silas Weir Mitchell y Georges R. Morehouse, neurólogos americanos, y el cirujano W.W. Keen, encargados de dirigir el servicio dedicado a las lesiones traumáticas del sistema nervioso, identifican cómo hay un grupo de pacientes con dolores terribles en la extremidad afectada, quemazón, que se extiende más allá de la zona afectada por el trauma. Describen los cambios en la piel y la dificultad que tienen en conocer su causa. La descripción semiológica del dolor hecha por Mitchell es presentada en detalle y aparte de su interés histórico tiene elementos de un valor incalculable.

".... dolores fuertes comparados a una quemadura. Dolor que asemejan a que le coloquen en la piel un hierro caliente que destruye los

tejidos. El porcentaje más alto de pacientes describe el dolor como localizado en la periferia, pero otros presentan dolor en la profundidad y casi en las articulaciones. Cuando dura mucho tiempo parece que se refugiara en la piel. Su intensidad va desde una débil quemazón hasta una tortura apenas creíble, capaz de afectar toda la economía corporal y comprometiendo el estado general. No solamente la parte afectada sufre de esta sensación de quemazón, sino que presenta también hiperestesia. Esta hiperestesia hace que un ligero roce pue de provocar una exacerbación mayor del sufrimiento. Los pacientes evitan la exposición al aire incluso con precauciones que parecen ridículas. Algunos de ellos pasan sus días mojando continuamente la mano ya que encuentran alivio con la humedad y en la frescura que proporciona el agua. Algunos de estos pobres cargan consigo una botella de agua y una toalla para poder evitar que la piel se seque. Cuando existen las crisis del dolor la cara expresa la ansiedad, la mirada deja ver la fatiga y el sufrimiento. Las noches no permiten reposo. La hiperestesia es tan extrema que el frote de un periódico, el soplo del viento, los pasos de un hombre, la vibración producida por la marcha militar, el choque del pie contra el suelo, exageran el dolor. el paciente se vuelve histérico... su marcha es cautelosa... sostiene el miembro afectado con el miembro sano... es tembloroso, nervioso".

- Acerca del mecanismo fisiopatológico del dolor ellos identifican algunos aspectos relevantes. Aunque en ocasiones el dolor puede aparecer cuando existe una lesión de nervio periférico identifican cómo cuando no hay lesión de nervio ni lesión vascular puede presentarse el dolor. Describen la causalgia como una enfermedad que no es anatómica ya que es frecuente que no haya ningún tipo de lesión sino que es una enfermedad funcional. Ya en esa época el autor definía la causalgia como un "Síndrome Reflejo, vasomotor y con cambios tróficos", producido por la reacción simpática idiosincrática frente a una injuria externa que sin lesionar compromete las fibras sensitivas.
- Relacionado con su tratamiento se resaltan las técnicas clásicas de Weir Mitchell con compre-

sas de agua, inyecciones de morfina en el espesor de la piel en la zona afectada y las "vesication" (sustancias aplicadas sobre la piel que producen descamación y formación de ampollas). Este tratamiento lo aplica dos o tres veces en los casos leves y hasta 10 en los casos más severos. Él señala cómo se realizaron otros tratamientos como alcoholización de nervios, sección de nervios y ligadura de nervios, que ya desde esa época eran considerados como tratamientos que debían ser abandonados. Desde esta primera edición del libro el autor ya sugería la utilización de los bloqueos de la cadena simpática.

- El adecuado tratamiento de las heridas de guerra, con sutura rápida de la piel, de las lesiones nerviosas o vasculares puede convertirse en un método de profilaxis para la causalgia. El tratamiento rápido y adecuado de las heridas puede disminuir la aparición de este síndrome.

En este capítulo se incluyen diversas formas de manifestación clínica del síndrome, las cuales por su riqueza semiológica hacen muy interesante su análisis.

"Un hombre de 40 años tuvo una caída sobre la articulación de la muñeca, presentó semiológicamente signos de una luxación anterior del semilunar y fractura de la estíloides radial y cubital. La luxación se redujo inmediatamente bajo anestesia. Se verificó el adecuado tratamiento. Se inmovilizó. Rápidamente, bajo el yeso aparece un calor quemante en los tres primeros dedos y en la palma de la mano. Al cabo de tres semanas, el yeso es retirado, la sensación de quemadura se incrementa, la mano está caliente y con aumento de la temperatura. La sudoración en la extremidad está aumentada. La piel es lisa, brillante y edematosas. Los dedos apenas los puede mover. A pesar de los diversos tratamientos la limitación continúa por un periodo de dos años. En ese momento tuve la oportunidad de ver el paciente: él sufre todavía, tiene una mano atrofiada, los dedos no los moviliza, las falanges están anquilosadas, las uñas espesas y con inflamaciones ungueales. Las radiografías muestran una rarefacción ósea considerable".

"el herido que yo observé había recibido una bala en la axila derecha, el 10 de Junio de 1915. Él sintió en ese momento un dolor intenso el cual comparaba con la vibración de un poste telegráfico sacudido por un choque violento. Inmediatamente el brazo queda inerte. Poco después la bala fue retirada, le ligaron la vena axilar. Yo vi el paciente el 20 de Junio, él presentaba los signos de una paresia completa del miembro superior. El brazo y el antebrazo estaban atrofiados. Tenía una impotencia absoluta de la mano y de los dedos. Pero, lo que dominaba todo, era un intenso dolor tipo quemazón, una sensación de quemadura concentrada en la palma de la mano y a nivel de la pulpa de los dedos, además una continua sensación de picadura de agujas y una sensación intensa de vibración. El enfermo no dormía, estaba nervioso y agitado. Él no hablaba y se mantenía siempre alejado de sus camaradas. Tenía una supuración en la herida de la axila que impedía realizar cualquier tratamiento en ese sitio. Se utilizó como tratamiento aire caliente, compresas húmedas, electricidad. Nada lo mejoraba. La mano estaba fría y violácea. La cianosis aumentó en el momento de las crisis. El mínimo contacto, la mínima emoción aumentaba los fenómenos dolorosos. El paciente había hablado en varias oportunidades de matarse. El 27 de Agosto yo aislé la arteria humeral. Estaba pequeña y contraída. Yo le quité su adventicia en una porción de 12 centímetros. En ningún momento pude ver palpitación. Había sin embargo pulso radial débil. Al día siguiente el paciente sufrió menos. No tenía la sensación de quemazón. La mano no estaba violácea. No estaba fría. Las crisis estaban menos dolorosas y menos prolongadas".

El **capítulo XIII** está dedicado a la Neuralgia del trigémino, los dolores de la cara y del cráneo. Los aspectos más relevantes de este capítulo son:

- Comienza su capítulo señalando una situación a la cual nos vemos enfrentados incluso en la actualidad. "Toca no arrancar todos los dientes a aquellos pacientes que sufren de Neuralgia del trigémino".
- La neuralgia del trigémino es, de todos los dolores esenciales, el más importante, el más

frecuente y es una de las más terribles enfermedades. "No es porque ella mate sino porque ella dura" lo que hace más compleja la enfermedad.

- Es claramente un dolor suicidante por su intensidad y su severidad. "Una religiosa de 72 años, superiora de un convento, quien sufría desde hace 15 años me dijo: si usted no me hubiera propuesto la cirugía, yo me hubiera tirado al Rhone (río Francés) saliendo de su consultorio". Recuerda incluso en su época de estudiante cómo llevaron al servicio de su profesor (Dr. Poncet) un paciente que lo habían alcanzado a sacar del Rhone y sufriendo de una Neuralgia del trigémino. Fue tratado con neurectomías periféricas. Los dolores reaparecieron y el paciente volvió a los seis meses con una bala en la cabeza.
- Dentro de la descripción clínica, sin entrar en detalle de sus características, resalta como señalan ya la ausencia de anestesia. Incluso se llega a establecer que en aquellos casos de dolor acompañado de anestesia debe siempre sospecharse la presencia de un tumor.
- Describe la evolución de los tratamientos quirúrgicos y analiza los resultados de cada uno de ellos.
- Describe las demás patologías faciales que conforman dolor crónico: neuralgia del ganglio esfenopalatino (Sluder - 1908), neuralgia velofaringea o glosofaringea, neuralgia del ganglio geniculado, neuralgia frontal, dolores crónicos de la cara después de cirugías sinusianas, neuralgias sintomáticas de tumores intracraneanos, misitis del masetero y del músculo temporal, las simpatalgias (neuralgias faciales simpáticas).

Los **capítulos XIV y XV** están dedicados a los dolores viscerales en donde se separa en el capítulo XIV la angina de pecho de los demás dolores originados en los órganos viscerales (capítulo XV).

Acerca de la Angina de Pecho señala como él fue el primer cirujano que se interesó en el tratamiento quirúrgico del dolor. A pesar de la oposición observada por parte de los cardiólogos de la época comenzó tratando algunas formas de "aortitis" y de

"angina "con la sección de los nervios que pasan por delante del cayado aórtico. En el laboratorio pudo evidenciar cómo la estimulación eléctrica del ganglio estrellado podía producir una sensación similar a la angina. Igualmente la infiltración anestésica del ganglio la suspendía. Desde esa época los cardiólogos representados por Mackenzie señalaban la misma crítica constante contra los procedimientos de dolor: "un anginoso liberado de sus dolores está en peligro porque no va a poder sentir ese signo de alarma que lo podrá hacer consultar".

El autor señala cómo desde julio de 1925, fecha de la primera infiltración del ganglio estrellado, su experiencia le permite decir que ocho de cada diez veces que este procedimiento se utiliza durante la crisis, en solo algunos segundos se puede suspender la crisis anginosa, por varias horas o en algunos casos definitivamente. Explica este resultado por el efecto simpático constrictor de las arterias coronarias, que no era frecuentemente aceptado. Para el "estado anginoso", considerado como la situación en la cual las crisis son repetitivas, se sugiere una indicación quirúrgica. Son de utilidad las infiltraciones repetidas del ganglio estrellado y solo en aquellos que no mejoran con este tratamiento se llega al procedimiento quirúrgico con radicotomía, gangliectomías o estellectomías.

El **capítulo XV** inicia con un extenso análisis de la fisiología de la innervación visceral y describe la sensibilidad referida de estos órganos. Posteriormente trata cada una de las vísceras proponiendo un posible tratamiento. Dolores gástricos, dolores de las vías biliares, dolor pancreático, dolor colítico, dolor reno-uretro-vesical, cistitis crónica, dolor testicular, dolor pélvico en la mujer, entre otros.

El **capítulo XVI** está dedicado al Cuidado paliativo, dolores por cáncer inoperables y sus recidivas. Analiza la utilidad de la morfina en el control de estos síntomas, su componente somático, visceral o neuropático, para finalmente analizar los procedimientos de la época: mielotomías, cordotomías, mielotomías comisurales y las operaciones sobre la cadena simpática.

Como hemos podido observar, más que un texto de técnicas quirúrgicas es un compendio de dolor en donde se disfruta de descripciones clásicas de las diferentes formas de dolor con conceptos muy actuales que nos motivan a seguir evolucionando en nuestros estudios de esta compleja patología que se llama DOLOR.

História del dolor: primer texto colombiano de dolor

Ernesto Bustamante Zuleta

Juan Carlos Acevedo González*

1. Introducción

El desarrollo en el conocimiento del dolor en Colombia se ha visto marcado por hechos relevantes que hemos ido tratando en nuestra revista. En 1981 sale publicado el libro "El Dolor. Sus causas, variedades y modos de combatirlo" de la editorial "El Ateneo", realizado por el Doctor Ernesto Bustamante Zuleta. Este arduo trabajo se convierte en el primer texto dedicado de forma exclusiva al tratamiento del dolor publicado en nuestro país. Queremos con este artículo resaltar las cualidades de su autor y analizar los aspectos más relevantes de la obra a la luz de los conocimientos actuales en Dolor.

2. El Autor

El Doctor Bustamante nació el 12 de febrero de 1922 en la ciudad de Medellín. Realizó sus estudios de medicina en la Universidad de Antioquia, graduándose en el año 1947. Su interés por las neurociencias era evidente e incluso su tesis de grado fue sobre la "yodoventriculografía". Realizó sus estudios de Neurocirugía en la ciudad de Santiago de Chile en el servicio del Doctor Alfonso Asenjo, quien en su momento era uno de los más reconocidos neurocirujanos latinoamericanos y mundiales. Fue el Doctor Asenjo el fundador de la revista ampliamente conocida y utilizada por todos los neurocirujanos: "Journal of Neurosurgery". La trayectoria del Dr. Bustamante en esta ciudad fue

remarcable y motivó en algún momento a que su profesor (Dr. Asenjo) escribiera:

"Bustamante ha sido entre los numerosos becados extranjeros que han trasportado nuestros dinteles, uno de los que ha dejado una trayectoria de las más fructíferas e inolvidables. Ha sido fundador de una nueva constelación neuroquirúrgica".

A su regreso a Medellín en el año 1949 dio inicio a la creación de la primera cátedra de Neurología y neurocirugía en nuestro país. Esta especialización se inició en Noviembre de 1950 y de manera conjunta se desarrolló el servicio de Neurología y Neurocirugía en el Hospital San Vicente de Paúl en donde los residentes realizaban sus prácticas clínicas. La mayor parte de su carrera fue realizada en estas instituciones estructurando un servicio y una cátedra de amplio reconocimiento en nuestro país.

En 1978 fue nombrado Director Científico del Instituto Neurológico de Colombia hasta 1987 cuando asume la jefatura de la Unidad de Neurocirugía del Hospital Universitario de San Ignacio. En 1992 fue nombrado Director General del Instituto Neurológico de Colombia, desempeñándose hasta 1995. En 1996, después del cierre del Instituto, regresa al Hospital Universitario de San Ignacio como profesor titular y Director del Departamento de Neurociencias. Actualmente sus alumnos disfrutan aún de sus enseñanzas y de sus comentarios certeros en aquellos casos clínicos de alta complejidad (Figura 1).

2.1. Actividad académica y asistencial

Su interés por las ciencias neurológicas se hizo presente desde esos primeros años de estudio en la Facultad de Medicina. Su tesis de grado fue dedicada a la "Yodoventriculografía". Desarrolló diversos temas de interés neuroquirúrgico con publicaciones de alto

* Neurocirujano Especialista en Neurocirugía Funcional. Medicina del Dolor. Jefe del Servicio de Neurocirugía, Hospital Universitario San Ignacio. Profesor Facultad de Medicina Pontificia Universidad Javeriana. Neurocirujano Consultor, Sección de neurocirugía, Fundación Santa Fe de Bogotá. Clínica de Dolor, Instituto de rehabilitación médica y electrofisiología – IRME. Bogotá, Colombia.



Figura 1. Doctor Ernesto Bustamante Zuleta

rigor académico. Rescatamos su trabajo sobre "Cisticercosis en Neurocirugía" (1950), "Cirugía del Dolor" (1952), "Hidrocefalias" (1952), "Nuevas técnicas para derivación de líquido cefalorraquídeo en las hidrocefalias comunicantes" (1953), entre otros.

Fue pionero en diversos procedimientos neuroquirúrgicos como tratamiento quirúrgico de los aneurismas cerebrales, cirugía de epilepsia (Lobectomías temporales – 1953, Callosotomías – 1966), cirugía estereotáctica para el tratamiento del Parkinson, etc.

Realizó más de 70 publicaciones en revistas nacionales e internacionales y publicó varios libros. Entre los más destacados resaltamos:

- La naturaleza del hombre: el cerebro hace al hombre (1994).
- La drogadicción. Cómo salir de la oscuridad: prevención, causas, consecuencias y tratamiento (2000).
- El sistema nervioso: desde los celentéreos hasta el sistema nervioso del hombre (2005)
- El estudio de medicina y la formación del médico (1990).
- Lóbulos frontales y organización comportamental (1982).

- La naturaleza del hombre, el cerebro hace al hombre (1994).
- El Dolor Lumbar (1984).
- Neurología (1983).
- Trauma Encefalocraneano (1988).

2.2. Premios y reconocimientos

Su amplio desempeño académico y asistencial le ha permitido ser galardonado con varios premios y menciones honoríficas, entre las cuales resaltamos:

- Medalla al mérito Universitario – Universidad de Antioquia (1981).
- Medalla al mérito hospitalario – Hospital San Vicente de Paúl (1982).
- Medalla de oro de la Federación Latinoamericana de Sociedades de Neurocirugía (1994).
- Miembro de Honor de las Sociedades de Neurocirugía de Argentina, Brasil, Chile, Perú y Uruguay.

3. El Libro

Incluye tres partes, siendo la primera dedicada a la fisiopatología, anatomía y semiología del dolor. La segunda parte detalla las formas segmentarias del dolor y la tercera parte desarrolla el tratamiento del dolor (Figura 2).

3.1. Primera parte

Está dividida en cuatro capítulos que incluyen los aspectos generales del dolor, la descripción anatómica, los tipos de dolor y su exploración. Resaltamos algunos aspectos:

- Plantea claramente la dualidad orgánico/psicógena en el análisis del dolor. Indispensable para esta forma de sensibilidad que permite diferenciarla de otras manifestaciones sensitivas.
- Diferencia el dolor superficial (piel), el dolor profundo (somático o visceral) y el dolor neuropático.
- Resalta la alta complejidad del dolor cuando este se convierte en crónico.

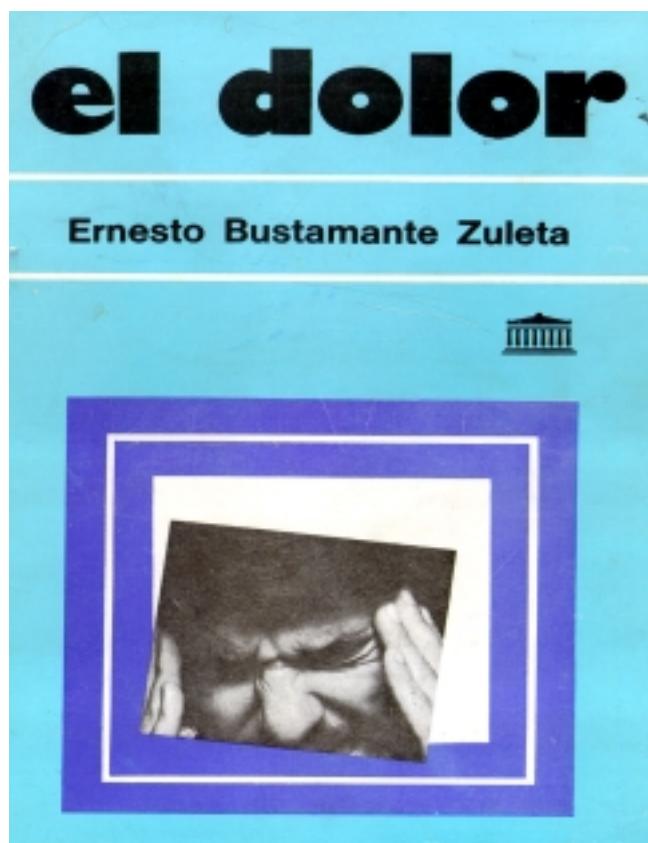


Figura 2. Portada del libro "El Dolor". Editorial Ateneo.

- En la estructura de la vía dolorosa esquematiza como cada parte del Sistema Nervioso cumple una función específica. La médula controla los reflejos asociados al dolor. El tronco cerebral controla el estado de alerta difuso inespecífico. El rinencéfalo controla el estado de alerta afectivo (voluntario). La corteza controla el estado de alerta intelectual que corresponde con la respuesta que genera el dolor.
- Trata el tema tan complejo de la Memoria del Dolor. Señala cómo para sobrevivir el hombre necesita disponer de la memoria de lo que causa el dolor.
- La figura 1.3 del libro nos ilustra muy claramente el papel primordial del sistema límbico en el proceso de integración cortical del dolor.
- Ilustra en el Capítulo 2 los mecanismos moleculares del dolor. La interacción de iones de sodio, cloro y potasio determinan directamente el proceso de conducción del estímulo doloroso. Re-

salta el papel del sodio en la conducción periférica del dolor y como ese mecanismo saltatorio por el cual ese estímulo pasa de un nódulo de Ranvier a otro es directamente controlado por el desplazamiento de este ion.

- Determina las características específicas para que una sustancia pueda denominarse neurotransmisor: que la célula nerviosa contenga las enzimas necesarias para su producción y que la estimulación del nervio provoque su liberación y la acción sobre un receptor específico en la célula postsináptica, dando origen a una respuesta biológica. Hasta ese momento eran considerados como neurotransmisores la acetilcolina y las catecolaminas. Propone cómo otras sustancias en un futuro serán llamadas igualmente así (serotonina, histamina, ácido glutámico y las endorfinas).
- Define el "Dolor Referido" como la percepción del dolor en una parte del cuerpo diferente del lugar afectado que se observa en dolor, cuyo origen es profundo y/o visceral. Explica este fenómeno a la convergencia de las fibras cutáneas y viscerales en una misma neurona secundaria. Detalla el sitio al cual es referido el dolor para algunas de las afecciones viscerales.

3.2. Segunda Parte

Está dividida en siete capítulos que buscan, por regiones, abarcar las diferentes formas de dolor. Va desde las cefaleas y dolores craneofaciales hasta los dolores de origen maligno, pasando por los dolores en el miembro superior, dolor de espalda, dolores torácicos y abdominales, dolores de cadera y miembro inferior y los complejos síndromes dolorosos centrales. Resaltamos algunos aspectos:

- Explica esquemáticamente el mecanismo del dolor en la cefalea tensional. La contracción sostenida de los músculos cervicales posteriores se acompaña de fenómeno de fatiga, isquemia muscular y liberación de sustancias algogénas a partir de la lesión del tejido.
- Señala la "rareza" en nuestro medio de la Neuralgia Esencial del Nervio Trigémino, siendo solo el 1% de las consultas neurológicas.

- Resalta el papel del sistema musculoesquelético en la producción de dolor en extremidades. Siendo indispensable su conocimiento para poder evitar confusiones en el proceso de diagnóstico diferencial y no confundirlas con dolores neuropáticos radiculares. Señala por ejemplo: bursitis subacromial o tendinitis del supraespinoso, epicondilitis, bursitis radiohumeral, etc.
- En el análisis del "dolor de espalda" esquematiza sus posibles etiologías de una forma muy práctica y muy útil dentro de la práctica clínica. El dolor puede tener un origen musculoesquelético, neural, visceral o psíquico. Resalta el papel primordial de la sobrecarga, la posición y variantes congénitas de la disposición de la columna que modifican y distribuyen inadecuadamente las cargas. Le da incluso un ítem aparte al dolor provocado por los trastornos posturales. Identifica la articulación sacroiliaca como elemento generador de dolor.
- Es de resaltar la minuciosidad con que se analiza cada uno de los dolores segmentarios, incluyendo un completo estudio de los diagnósticos diferenciales.

3.3. Tercera Parte

Esta incluye un solo capítulo dividido en partes que contienen: tratamiento médico, tratamiento percutáneo del dolor, tratamiento del dolor con métodos físicos y tratamiento quirúrgico. Se plantea para cada uno de ellos sus indicaciones y la pertinencia de su realización en cada una de las formas de dolor.

4. Conclusiones

La revisión de este libro, incluyendo su autor, nos motiva a continuar en el estudio del Dolor. Poder dejar plasmados los conocimientos adquiridos, las experiencias realizadas y los éxitos logrados permite a las personas que siguen nuestros pasos conocer ese proceso evolutivo del conocimiento. Este libro es valioso no solo por su contenido sino por su esfuerzo, ilustrando la rigurosidad de un científico.

Fisiopatología del síndrome doloroso regional complejo

Carlos Moreno Benavides, M.D., Ed.M.¹

Introducción

El Síndrome Doloroso Regional Complejo (CRPS) es un cuadro clínico de difícil manejo que aparece, generalmente, después de algunas lesiones de nervio periférico (Tipo II) o de lesiones menores sin evidencia de lesión de nervio (Tipo I), como traumatismos, esguinces, pequeñas intervenciones quirúrgicas o secundario a un infarto de miocardio y, en algunos casos, sin evidencia de lesión (Tabla 1).

Se caracteriza por un dolor exagerado con respecto del evento que lo desencadena, alodinia o hiperalgesia, edema y cambios tróficos y vegetativos en la piel, como alteraciones en la sudoración, anomalías vasomotoras, hipertrofia del vello y de las uñas. Además, cerca de un 50% de los pacientes presenta alteraciones motoras en la extremidad afectada, tales como debilidad, distonía o temblor (Ludwig y Baron, 2004). El síndrome es más frecuente en mujeres (60 a 80% de los casos) (Stanton-Hicks, 2003) y la extremidad superior tiende a ser afectada más frecuentemente que la extremidad inferior, en una relación de 55: 45.

Aunque hay críticas acerca del nombre seleccionado por el grupo de expertos de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) en 1993, para designar esta entidad clínica, que incluye todos aquellos cuadros dolorosos que previamente habían sido denominados como Causalgia o Distrofia Simpática Refleja, así como sobre la validez de los criterios para definirla y de las limitaciones para su diagnóstico (Harden y cols., 1999), la IASP no ha modificado el término.

Tabla 1. Síndrome doloroso regional complejo (CRPS). Criterios generales

Término que describe una variedad de condiciones dolorosas luego de una lesión, que aparecen regionalmente con un predominio distal de hallazgos anormales, que exceden en magnitud y duración el curso clínico esperado de acuerdo con el evento desencadenante, a menudo con alteración significativa de la función motora, y con una progresión variable en el tiempo.

CRPS Tipo I (Antiguo Dolor Mantenido por el Simpático)

1. El Tipo I es un síndrome que se desarrolla después de un evento nocivo desencadenador.
2. Dolor espontáneo o presencia de alodinia/hiperalgesia. No está limitado al territorio de un solo nervio periférico, y es desproporcionado con el evento iniciador.
3. Hay o ha existido evidencia de edema, anormalidad del flujo sanguíneo de la piel, o actividad sudomotora anormal en la región del dolor desde el evento desencadenador.
4. Se excluye el diagnóstico por la existencia de condiciones que de algún otro modo expliquen el grado de dolor y la disfunción.

CRPS Tipo II (Antigua Causalgia)

1. El Tipo II es un síndrome que se desarrolla después de una lesión de nervio. Hay dolor espontáneo o alodinia/hiperalgesia y no está necesariamente limitado al territorio del nervio lesionado.
2. Hay o ha existido evidencia de edema, anormalidad del flujo sanguíneo de la piel, o actividad sudomotora anormal en la región del dolor desde el evento desencadenador.
3. Se excluye el diagnóstico por la existencia de condiciones que de algún otro modo expliquen el grado de dolor y la disfunción.

Stanton-Hicks y cols., 1995, p. 129.

En este artículo, se revisarán los principales mecanismos fisiopatológicos que se han propuesto actualmente.

Consideraciones generales

Los mecanismos causales de la CRPS han sido muy controvertidos, hasta el punto de que algunos han planteado que se trata de una enfermedad psiquiátrica (Ochoa, 1999); sin embargo, actualmente está

¹ Profesor y Coordinador de la Unidad de Neurociencia, Grupo NEUROS, Facultad de Medicina, Universidad del Rosario, Bogotá.

plenamente aceptado que se trata de un trastorno neurológico (Stanton-Hicks, 2003). Para llegar a una explicación fisiopatológica válida del CRPS se deben tener en cuenta, por lo menos, los siguientes aspectos, que permiten suponer que hay varios mecanismos fisiopatológicos implicados en la génesis y el desarrollo de esta entidad patológica:

- El CRPS es una entidad clínica compleja que incluye alteraciones sensoriales, motoras, vegetativas simpáticas, inflamatorias y psicológicas.
- Las manifestaciones clínicas varían con el tiempo de evolución de la enfermedad y, en algunos casos, esos cambios ocurren en pocos días.
- Sólo una parte de los casos mejora con bloqueos del sistema simpático.
- La diferencia entre los dos tipos de CRPS es tan solo la evidencia clínica de una lesión de nervio. Sin embargo, pueden haber pequeñas lesiones de nervios que no se aprecian en el examen físico.
- El dolor, en los pacientes con CRPS, no se circunscribe a las áreas de los dermatomas sino que habitualmente se extiende más allá de esos límites.
- Los criterios diagnósticos definidos por el grupo de expertos de la IASP se basan en síntomas que no han sido claramente validados.
- Hay evidencia de que algunos genotipos predisponen a un riesgo para desarrollar CRPS: HLA-DQ1, HLA-DR13, HLADR2, etc.
- El síndrome tiene varias etiologías.
- La inmovilización, al parecer, es un importante factor que predispone al desarrollo de la entidad (Papagallo y Rosenberg, 2001).

Dolor mantenido por el simpático

La relación entre el sistema simpático y el dolor es conocida desde mediados del siglo XIX gracias a las sugerencias del fisiólogo francés Claude Bernard (Harden y Stanton-Hicks, 2001). En el caso del CRPS hay, al menos, dos fenómenos que sugieren la participación del sistema simpático en su fisiopatología: (i) el cuadro clínico de disfunción vegetativa en la ex-

tremidad afectada y, (ii) la evidencia de que el bloqueo de las vías simpáticas eferentes para la región afectada produce, en un buen número de pacientes, la mejoría de la sintomatología dolorosa (Wasner, Drummond, Birklein y Baron, 2001). Sin embargo, esta terapia no tiene efectos benéficos uniformes (Jadad y cols., 1995; Ramamurthy y Hoffman, 1995) y en un metanálisis, sobre más de mil pacientes, se mostró que el efecto del bloqueo simpático era similar al del placebo (Carr, Cepeda y Lau, 1996). Además, en individuos sanos, la activación del sistema nervioso simpático que inerva los tejidos somáticos no genera dolor (Jänig y Koltzenburg, 1991). Por lo anterior, el mecanismo fisiopatológico de una disfunción simpática solamente explicaría parcialmente aquellos casos en los que el bloqueo simpático es exitoso.

El dolor mantenido por inervación simpática o por catecolaminas circulantes se conoce como "Dolor mantenido por el simpático" (Merskey y Bogduk, 1994; Stanton-Hicks y cols., 1995). Este término no implica una etiología, ni es exclusivo del CRPS, pues también se puede observar en otras entidades como dolor fantasma, neuralgias, polineuropatías, neuromas y dolor por herpes zóster (Manning, 2000); se refiere básicamente a que la supresión de la actividad simpática, mediante su bloqueo, ocasiona mejoría del dolor.

Se han propuesto varios mecanismos para explicar la fisiopatología del Dolor mantenido por el simpático: René Leriche (1916) planteó la existencia de circuitos de retroalimentación positiva entre la periferia y el sistema nervioso central (SNC), en los que el sistema simpático sería la porción eferente de esos "círculos viciosos". Posteriormente, se consideró la posibilidad de que un aumento en la actividad simpática ocasionaría la sudoración y las alteraciones del flujo sanguíneo periférico (Bonica, 1979), pero se ha demostrado que en pacientes con CRPS no tratado se encuentra, por el contrario, una reducción del impulso vasoconstrictor simpático (Birklein y cols., 1998).

Otros investigadores han encontrado que algunas tareas que incrementan la activación simpática, en pacientes con CRPS, aumentan el dolor, a diferencia de lo que sucede en sujetos normales. Las actividades realizadas por los pacientes fueron cálculos aritméticos mentales, interrupción voluntaria de la

respiración, estímulos de frío en la frente, la maniobra de Valsalva y estímulos presores de frío. En los sujetos sanos, la intensidad del dolor en la piel, sensibilizada por calor, disminuyó durante estas formas de activación simpática. Los investigadores han propuesto que un mecanismo que normalmente inhibe el dolor durante la activación simpática estaría alterado en la mayoría de pacientes con CRPS (Drummond y cols., 2001). Además, una hipersensibilidad adrenérgica en los aferentes nociceptivos también podría contribuir al dolor y a la hiperalgesia en algunos pacientes con CRPS, pero esta hipótesis es difícil de evaluar *in vivo* (Wasner y cols., 2001). Por otra parte, se ha postulado que los niveles elevados de norepinefrina plasmática que se han encontrado en algunos pacientes con CRPS pudieran ser el efecto, y no la causa, del dolor y del estrés afectivo consiguiente (Harden y cols., 2004).

En algunos pacientes, especialmente con CRPS tipo II, se han identificado anticuerpos contra estructuras del sistema simpático. Esto parece indicar que los anticuerpos son consecuencia de un daño en el sistema nervioso, y no su causa (Blaes y cols., 2004). Pero este hallazgo no es específico para el CRPS, pues también se han encontrado en otras patologías como síndromes neurológicos paraneoplásicos, esclerodermia y síndrome de Lambert-Eaton.

En resumen, un buen número de pacientes con CRPS obtienen mejoría de su dolor con los bloqueos del sistema simpático, por lo que este procedimiento invasivo es uno de los más frecuentemente utilizados en su manejo terapéutico (Burton y cols., 2004). Sin embargo, aún no se conoce con certeza el papel que juega el sistema simpático en la fisiopatología del CRPS, ni por qué el bloqueo del simpático ocasiona mejoría de la sintomatología dolorosa en algunos de esos pacientes.

En la mayoría de los modelos experimentales de dolor, en animales, se requiere que el sistema simpático se halle intacto, para que se expresen todas las características comportamentales del dolor. Ello sugiere una relación estrecha entre la actividad del sistema simpático y el flujo de información nociceptiva aferente secundaria a una lesión tisular. Una posibilidad estaría dada por el crecimiento de prolongaciones de fibras del simpático que llegan a recubrir, los ganglios de la raíz dorsal implicados, con arborizaciones noradrenérgicas pericelulares (Jones,

Munson y Thompson, 1999). Estas prolongaciones podrían jugar un papel importante en la generación y en el mantenimiento del dolor.

Inflamación neurogénica

Algunas de las manifestaciones clínicas del CRPS agudo (vasodilatación, dolor, edema y enrojecimiento) (Tabla 2) permiten plantear la existencia de un proceso inflamatorio (Baron, 2006). Esta hipótesis fue propuesta inicialmente por Paul Sudeck, hace más de un siglo (Sudeck, 1901), tomando el término "inflamación" en un sentido amplio. La versión contemporánea de esta posibilidad se refiere, de manera específica, a la denominada "inflamación neurogénica" (Bennett, 2001).

Tabla 2. Signos de inflamación en el CRPS agudo

- Aumento del flujo sanguíneo
- Piel caliente
- Aumento de la permeabilidad vascular
- Hipervascularización de la sinovia y del músculo
- Acumulación de células inmunes
- Proliferación de las células epidérmicas inmunes
- Osteoporosis en parches
- Aumento de los niveles de citokinas en las ampollas
- Edema de tejidos blandos y del hueso
- Alteraciones de la piel y del crecimiento de las uñas
- Estrés oxidativo

Ludwig y Baron, 2004, p. 450.

El concepto de "inflamación neurogénica" fue introducido por Bayliss, hace un siglo, al observar la vasodilatación que se presentaba luego de estimulación neural (Bayliss, 1901). Actualmente se usa para describir la liberación local de mediadores inflamatorios (principalmente Sustancia P, Neuroquinina A y Péptido Relacionado con el Gen de Calcitonina (CGRP)) en las neuronas aferentes primarias tipo C. Cuando estos péptidos son liberados en las terminales nerviosas periféricas pasan a formar parte de la "sopa inflamatoria" y contribuyen de manera importante a la sensibilización periférica de los nociceptores. Por otra parte, cuando los péptidos son liberados en las terminales centrales, en el asta dorsal de la médula espinal, contribuyen a la hipersensibilidad y al dolor (Anand, 2000).

La hipótesis de un mecanismo de inflamación neurogénica para el CRPS sugiere que la lesión del nervio puede dar lugar a señales neurales que serían transmitidas retrógradamente hasta el Ganglio de la

Raíz Dorsal (DRG) ocasionando activación y proliferación de células gliales y macrófagos (Lu y Richardson, 1993; Daemen, Kurvers y Kitslaar, 1998) que estimulan el crecimiento de fibras simpáticas. Estas fibras forman terminaciones alrededor de las células satélites que rodean los cuerpos neuronales del DRG (Ramer, Murphy, Richardson y Bisby, 1998; Ramer, Thompson y McMahon, 1999). La activación de los receptores adrenérgicos alfa-2 en esas terminales estimularía la síntesis de prostaglandinas en las células satélites lo que causaría la sensibilización de los nociceptores (Gonzales, Sherbourne, Goldyne y Levine, 1991; Sato, Suzuki, Iseki y Kumazawa, 1993).

Por otra parte, también se ha demostrado que la Sustancia P activa de manera muy potente a las células inmunes de la piel, que liberan citokinas proinflamatorias, como el Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF- α) y la Interleukina 1 (IL-1). Estas citokinas, a su vez, también sensibilizan a las fibras nociceptivas (Blair y cols., 1998).

Sin embargo, a pesar de los diversos estudios que favorecen la hipótesis de la inflamación neurogénica en la génesis del CRPS, quedan algunos componentes del cuadro clínico, tales como las alteraciones del sistema motor y la diseminación de los síntomas a otras extremidades, que no se explican con este mecanismo. Por ello, se ha propuesto la posibilidad de cambios en el Sistema Nervioso Central (SNC) que estarían participando en la fisiopatología del CRPS.

Mecanismos centrales

Varios autores han sugerido que ciertos mecanismos fisiopatológicos en el SNC juegan un papel importante en la génesis del CRPS (Sunderland, 1976; Schott, 1986; Baron et al., 1996). Jänig revisó los síntomas clínicos de pacientes con CRPS tipo I que claramente mostraban cambios en el SNC (Tabla 3) y concluyó que este síndrome solamente podía entenderse como una enfermedad generada de manera activa por el cerebro (Jänig, 2001).

Otros investigadores han planteado que los déficits hemisensoriales observados en algunos pacientes pueden estar asociados a trastornos funcionales en el procesamiento de los estímulos nociceptivos en el núcleo ventral posterior talámico y, en consecuencia, los defectos sensoriales generalizados podrían ser, así, una consecuencia de la plasticidad cerebral

Tabla 3. Observaciones clínicas y experimentales en pacientes con CRPS tipo I, sugestivos de cambios en el sistema nervioso central

Cambios en la regulación por el Sistema simpático

- Reducción de los reflejos termorreguladores en las neuronas vasoconstrictoras de la piel.
- Reducción de los reflejos de las neuronas vasoconstrictoras de la piel, desencadenados por inspiración y espiración profundas.
- Cambios en la sudoración modulada por neuronas sudomotoras.

Cambios sensoriales

- Alodinia mecánica.
- Hipoestesia.

Cambios somatomotores

- Reducción del rango de movimiento activo.
- Aumento del temblor fisiológico.
- Reducción de la fuerza motriz activa.
- Trastornos del movimiento asociados (Mioclonías, distonía).

Eventos iniciadores

- Dolor exagerado para la enfermedad (Trauma leve).
- Eventos alejados de la extremidad afectada (Por ejemplo, en las vísceras).
- Central (¿Relacionado con sistemas de control endógeno?).

Mejoría del dolor mediante bloqueos simpáticos con anestésicos locales

- Mejoría del dolor que supera la duración del bloqueo de conducción.
- Unos pocos bloqueos temporales son suficientes, algunas veces, para generar una mejoría permanente del dolor.

La actividad Simpática mantiene un circuito de retroalimentación positiva (?)

Modificado de Jänig (2001), p. 10.

subcortical en el dolor crónico o de un origen inflamatorio central (Rommel y cols., 1999; Sieweke y cols., 1999; Rommel y Thimineur, 2001).

Estudios con Magnetoencefalografía (MEG) han mostrado, en pacientes con CRPS, aumento de la respuesta del área cortical S1 a la estimulación táctil del lado afectado, disminución de la distancia entre las representaciones corticales en S1 de los dedos pulgar y meñique correspondientes a la mano afectada, y una disminución de los potenciales evocados por los estímulos táctiles en la corteza motriz. Estos hallazgos sugieren una alteración en la representación cortical de los dedos y del procesamiento central del tacto (Juottonen y cols., 2002).

En otro estudio MEG, en 12 pacientes con CRPS, se hallaron evidencias de reorganización cortical de S1: la representación cortical de la mano estaba disminuida de tamaño y desplazada hacia una posición más lateral e inferior, cerca de la representación del

labio. Estos cambios estaban correlacionados con la intensidad del dolor y la presencia de hiperalgesia mecánica (Maihöfner y cols., 2003). Estos mismos autores describieron que esos cambios en la representación cortical en el estudio EMG son reversibles luego de la recuperación clínica (Maihöfner y cols., 2004). Como complemento de los anteriores estudios, se ha descrito el caso de un paciente con CRPS tipo I, en quien los síntomas motores y el dolor se diseminaban de un miembro superior al otro, en forma de espejo, durante un período de tres años. El estudio EMG permitió evidenciar una alteración de la conducción interhemisférica (Forss y cols., 2005).

También se ha estudiado el problema de la disseminación de los síntomas utilizando otros métodos que han suministrado evidencias de los cambios funcionales cerebrales en pacientes con CRPS. Moseley (2005) en un estudio de tipo psicofísico con 50 pacientes diagnosticados con CRPS tipo I encontró que el 63% de ellos podría tener una imagen corporal distorsionada y concluyó que los cambios en la representación cortical somatosensorial del miembro afectado podrían interferir con la percepción visual. Por su parte, Acerra y cols. (2005) describieron, en 10 pacientes diagnosticados con CRPS tipo I, un fenómeno perceptual que denominaron *disinquiria* (en inglés: *dysynchiria*): los pacientes, al observar que la imagen de su extremidad sana reflejada en un espejo era tocada, sentían dolor o parestesia en el sitio correspondiente del lado afectado. Los autores consideran que la alodinia y las parestesias pueden ser mediadas por el cerebro. Sin embargo, estos estudios han sido criticados porque no se conoce con certeza si los hallazgos son específicos para CRPS o tan solo reflejan el resultado del dolor crónico en regiones corporales que tienen una representación extensa en la corteza cerebral (Birklein y Rowbotham, 2005).

Debido a que un síndrome similar al del CRPS se desarrolla ocasionalmente en pacientes con lesiones talámicas, Drummond y Finch (2006) realizaron un estudio en 38 pacientes con CRPS, para determinar si la hiperalgesia también se extendía ipsilateralmente desde la extremidad afectada hasta la frente. El principal hallazgo fue la presencia de hiperalgesia mecánica estática en la frente de los pacientes, en el mismo lado de la extremidad afectada, lo que según los autores implica una alteración del procesamiento central de la nocicepción. La hiperalgesia era mayor en los pacientes que tenían una capacidad disminuida

para detectar leves estímulos táctiles en la extremidad lesionada y no tenía relación con la edad o con el sexo del paciente.

Los estudios mencionados muestran claras evidencias de un compromiso cerebral, cortical o subcortical, en la fisiopatología del CRPS, pero el mecanismo detallado de esa alteración todavía sigue siendo desconocido.

Conclusiones

El CRPS es una entidad neurológica compleja que cursa con alteraciones sensoriales, motoras, vegetativas simpáticas, inflamatorias y psicológicas. Su etiología es muy variada y en un gran número de casos es posible identificar una lesión de nervio periférico (CRPS tipo II) y un dolor mantenido por el simpático. La fisiopatología del síndrome permanece sin aclarar, pero hay evidencias sólidas para implicar mecanismos periféricos, como la inflamación neurogénica, y alteraciones del sistema nervioso central, corticales o talámicas. Es posible que el avance en la comprensión del síndrome y la validación de sus características clínicas permitan, en un futuro no lejano, el desarrollo de tratamientos más efectivos para el manejo de esta difícil entidad clínica.

Bibliografía

- Anand P. Pain and Neurogenic Inflammation. *Brain* 2000; 123(6): 1283.
- Baron R, Blumberg H, Jänig W. Clinical characteristics of patients with CRPS in Germany with special emphasis on vasomotor function. En: Jänig W, Stanton-Hicks M, editores. *Reflex Sympathetic Dystrophy: A Reappraisal*, IASP Press, Seattle, WA, 1996. p. 25-48.
- Baron R. Complex regional pain syndromes. En: McMahon SB, Koltzenburg M, editores. *Wall and Melzack's Textbook of Pain*. 5^a ed. Elsevier; 2006. p. 1011-1127.
- Bayliss WM. On the origin from the spinal cord of the vaso-dilator fibres of the hind-limb and the nature of these fibres. *J Physiol (Lond)* 1901; 26: 173-209.
- Bennett GJ. Are the complex regional pain syndromes due to neurogenic inflammation? *Neurology* 2001; 57: 2161-2162.
- Birklein F, Riedl B, Neundörfer B, Handwerker HO. Sympathetic vasoconstrictor reflex pattern in patients with complex regional pain syndrome. *Pain* 1998; 75: 93-100.
- Birklein, Rowbotham MC. Does pain change the brain? *Neurology* 2005; 65: 666-667.
- Blaes F, Schmitz K, Tschernatsch M, et al. Autoimmune etiology of complex regional pain syndrome (M. Sudeck). *Neurology* 2004; 63: 1734-1736.
- Blair, S.J. et al. Role of neuropeptides in pathogenesis of reflex sympathetic dystrophy. *Acta Orthop. Belg.* 1998; 64, 448-451.

- Bonica JJ. Causalgia and other reflex sympathetic dystrophies. En: Bonica JJ, editor. *Advances in Pain Research and Therapy*. New York: Raven Press; 1979, p. 141-66.
- Burton AW, Hassenbusch III SJ, Warneke C, Racz G, Staton-Hicks M. Complex Regional Pain Syndrome (CRPS): Survey of Current Practices. *Pain Practice* 2004; 4(2): 74-83.
- Carr DB, Cepeda MS, Lau J. What is the evidence that for the therapeutic role of local anesthetic sympathetic blockade in RSD or causalgia? An attempted meta-analysis (abstract). In: Eighth World Congress on Pain. Seattle, WA: IASP; 1996: 406.
- Daemen M, Kurvers H, Kitslaar P. Neurogenic inflammation in animal model of neuropathic pain. *Neurol Res* 1998; 20: 41-45.
- Drummond PD, Finch PM. Sensory changes in the forehead of patients with complex regional pain syndrome. *Pain* 2006; 123: 83-89.
- Forss N, Kirveskari E, Gockel M. Mirror-like spread of chronic pain. *Neurology* 2005; 65: 748-750.
- Gonzales R, Sherbourne CD, Goldyne ME, Levine JD. Noradrenaline-induced prostaglandin production by sympathetic post-ganglionic neurons is mediated by alpha-2 adrenergic receptors. *J Neurochem* 1991; 57: 1145-1150.
- Harden RN, Bruheli S, Galer BS, Saltz S, Bertram M, Backonja M, et al. Complex regional pain syndrome: are the IASP diagnostic criteria valid and sufficiently comprehensive? *Pain* 1999; 83: 211-219.
- Harden RN, Stanton-Hicks M. Diagnosis of CRPS: Summary. En: Harden RN, Baron R, Jäning W, editores. *Complex Regional Pain Syndrome*. Vol 22. Seattle: IASP Press; 2001. p. 315-319.
- Harden RN, Rudin NJ, Bruehl S, Kee W, Parikh, Kooch J, et al. Increased Systemic Catecholamines in Complex Regional Pain Syndrome and Relationship to Psychological Factors: A Pilot Study. *Anesth Analg* 2004; 99: 1478-1485.
- Jadad AR, Carroll D, Glynn CJ, McQuay HJ. Intravenous regional sympathetic blockade for pain relief in reflex sympathetic dystrophy: a systematic review and a randomized, double-blind crossover study. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10: 13-20.
- Jäning W. CRPS-I and CRPS-II: A strategic view. En: Harden RN, Baron R, Jäning W, editors. *Complex Regional Pain Syndrome*. Vol 22. Seattle: IASP Press; 2001. p. 3-15.
- Jäning W, Koltzenburg M. What is the interaction between the sympathetic terminal and the primary afferent fiber? En: Basbaum AI, Besson JM, editors. *Towards a New Pharmacotherapy of Pain. Dahlem Workshop Reports*. Chichester: John Wiley & Sons, 1991, p. 331-352.
- Jones MG, Munson JB, Thompson SWN. A role for nerve growth factor in sympathetic sprouting in rat dorsal root ganglia. *Pain* 1999; 79: 21-29.
- Juottonen K, Gockel M, Silén T, Hurri H, Hari R, Forss N. Altered central sensorimotor processing in patients with complex regional pain syndrome. *Pain* 2002; 98: 315-323.
- Leriche R. De la causalgie envisagée comme une névrite du sympathique et de son traitement par la dénudation et de l'excision des plexus nerveux péri-artériels. *Presse Méd* 1916; 24: 178-180.
- Lu X, Richardson PM. Responses of macrophages in rat dorsal root ganglia following peripheral nerve injury. *J Neurocytol* 1993; 22: 334-341.
- Ludwig J, Baron R. Complex regional pain syndrome: an inflammatory pain condition? *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms* 2004; 1(4): 449-455.
- Maihöfner C, Handwerker HO, Neundörfer B, Birklein F. Patterns of cortical reorganization in complex regional pain syndrome. *Neurology* 2003; 61: 1707-1715.
- Maihöfner C, Handwerker HO, Neundörfer B, Birklein F. Cortical reorganization during recovery from complex regional pain syndrome. *Neurology* 2004; 63: 693-701.
- Manning DC. Reflex Sympathetic Dystrophy, Sympathetically Maintained Pain, and Complex Regional Pain Syndrome: Diagnosis of Inclusion, Exclusion, or Confusion? *J Hand Ther* 2003; 13: 260-268.
- Merskey H, Bogduk N. *Classification of Chronic Pain. Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definition of Terms*. Seattle: IASP Press, 1994.
- Moseley GL. Distorted body image in complex regional pain syndrome. *Neurology* 2005; 65: 773.
- Ochoa JL. Truths, errors, and lies around "reflex sympathetic dystrophy" and "complex regional pain syndrome". *J Neurol* 1999; 246: 875-879.
- Ramamurthy S, Hoffman J. Intravenous regional guanethidine in the treatment of reflex sympathetic dystrophy/causalgia: a randomized, double-bind study (Guanethidine Study Group). *Anesth Analg* 1995; 81: 718-723.
- Ramer MS, Murphy PG, Richardson PM, Bisby MA. Spinal nerve lesion-induced mechanoallodynia and adrenergic sprouting in sensory ganglia are attenuated in interleukin-6 knockout mice. *Pain* 1998; 78: 115-121.
- Ramer MS, Thompson SW, McMahon SB. Causes and consequences of sympathetic basket formation in dorsal root ganglia. *Pain* 1999; 6(suppl): S111-S120.
- Rommel O, Gehling M, Dertwinkel R, Witscher K, Zenz M, Malin JP, Jäning W. Hemisensory impairment in patients with complex regional pain syndrome. *Pain* 1999; 80: 95-101.
- Rommel O, Thimineur M. Clinical evidence of central sensory disturbances in CRPS. En: Harden RN, Baron R, Jäning W, editors. *Complex Regional Pain Syndrome*. Vol 22. Seattle: IASP Press; 2001. p. 193-208.
- Sato J, Suzuki S, Iseki T, Kumazawa T. Adrenergic excitation of cutaneous nociceptors in chronically inflamed rats. *Neurosci Lett* 1993; 164: 225-228.
- Schott GD. Mechanisms of causalgia and related clinical conditions: the role of the central and of the sympathetic nervous system. *Brain* 1986; 109: 717-738.
- Sieweke N, Birklein F, Riedl B, Neundörfer B, Handwerker HO. Patterns of hyperalgesia in complex regional pain syndrome. *Pain* 1999; 80: 171-177.
- Stanton-Hicks M. Complex regional pain syndrome. *Anesthesiology Clin N Am* 2003; 21: 733-744.
- Stanton-Hicks M, Jäning W, Hassenbusch S, Haddox JD, Boas R, Wilson P. Reflex sympathetic dystrophy: changing concepts and taxonomy. *Pain* 1995; 63: 127-133.
- Sudeck P. Über die acute (reflektorische) Knochenatrophie nach Entzündungen und Verletzungen in den Extremitäten und ihre klinischen Erscheinungen. *Fortschr Röntgenstr* 1901; 5: 227-293.
- Sunderland S. Pain mechanisms in causalgia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1976; 39: 471-480.
- Wasner G, Drummond P, Birklein F, Baron R. The role of the Sympathetic Nervous System in autonomic disturbances and "Sympathetically Maintained Pain" in CRPS. En: Harden RN, Baron R, Jäning W, editors. *Complex Regional Pain Syndrome*. Vol 22. Seattle: IASP Press; 2001. p. 89-117.

Diagnóstico de síndrome doloroso regional complejo

Adriana M. Cadavid*

Antecedentes

A partir de la primera descripción de Causalgia en 1867 por Silas Weir Mitchell en soldados con lesión nerviosa y dolor severo de tipo quemante, se siguieron acuñando una serie de denominaciones para nombrar al estado doloroso que persiste más allá del curso clínico habitual luego del evento inicial y hoy se denomina Síndrome Doloroso Regional Complejo (SDRC). Varios términos descritos previamente al Síndrome Doloroso Regional Complejo se basaron en el síntoma, tales como la Causalgia (dolor quemante), en la anatomía (síndrome hombro-mano), en el signo (atrofia de Sudeck), en la etiología propuesta del momento (distrofia simpática refleja), entre otros, generando la necesidad de un consenso, que finalmente se lleva a cabo en la ciudad de Orlando en 1993, publicado por la asociación internacional para el estudio del dolor en 1994¹.

Históricamente ha existido falta de consenso para definirlo, por la variabilidad con que aparecen o se expresan los signos asociados al dolor. El término Distrofia simpática refleja descrito en 1946 por Evans² fundamentó la hipótesis de una hiperactividad del sistema nervioso simpático como etiología, expresada en anomalías a nivel periférico en la extremidad y fue una de las denominaciones más arraigadas y tradicionales. Autores como Bonica apoyaron este concepto y establecieron los bloqueos del simpático como herramienta diagnóstica y terapéutica para la distrofia. Se implementaron otras medidas como el bloqueo regional farmacológico de los receptores adrenérgicos, además de los bloqueos de ganglios simpáticos para facilitar la rehabilitación. Se describió también para la época y en consecuencia de lo anterior el término de Dolor Mantenido por el simpático. Desde 1985 Janig y

otros autores inician el estudio del simpático en la etiología de la distrofia simpática refleja³, encontrando que la relación de las neuronas nociceptivas con las fibras postganglionares del simpático no era constante, como tampoco el alivio en todos los pacientes con el bloqueo simpático, luego de una mayor experiencia en las clínicas de dolor. Por lo tanto el término Distrofia simpática refleja empieza a considerarse confuso para 1991. Campbell y Roberts en 1992 reportan que mediciones del influjo simpático fueron con frecuencia normales en este tipo de pacientes, como tampoco fue posible establecer un reflejo. En consecuencia pierde vigencia este término por no poder abarcar la fisiopatología de todos los pacientes. Stanton-Hicks y Janing⁴ orientaron un consenso en 1994 y una nueva clasificación, donde se hizo evidente la falta de conocimiento científico de los mecanismos subyacentes a los términos distrofia simpática refleja, dolor mantenido por el simpático y causalgia; por lo tanto se agruparon en un síndrome basado en criterios clínicos. Los objetivos del consenso fueron describir un síndrome diferenciable de otras entidades y dado que la etiopatogenia no es clara, no fue posible un nombre basado en el mecanismo básico de su etiología. La nueva clasificación clínica permitiría entonces mantener vigente el término mientras se descubren mecanismos etiológicos que puedan modificarlo y determinar subgrupos en lo sucesivo. Los términos más comunes como la distrofia simpática refleja quedaron incluidos como SDRC tipo I, y la Causalgia en el SDRC tipo II y esta clasificación fue publicada por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP). También se estableció que el término Dolor Mantenido por el simpático (DMS) más que una enfermedad o un síndrome es un fenómeno común a diversas condiciones dolorosas, incluido el SDRC tipo I y tipo II, y no excluye la participación de otros mecanismos en la etiología del dolor.

Luego de 1994 se siguen realizando trabajos con el diagnóstico de síndrome doloroso regional com-

* Clínica Alivio del Dolor Hospital Universitario San Vicente de Paúl. Profesor Auxiliar Anestesiología Universidad de Antioquia.

plejo, y en 1999 se publica una evaluación de los criterios diagnósticos, con validación interna y externa de los criterios, llamando la atención de los clínicos la alta sensibilidad de estos criterios para SDRC pero una pobre especificidad⁵, es decir, con frecuencia algunas enfermedades serían clasificadas como SDRC sin serlo. Posteriormente a este primer consenso siguió el interés por aclarar aún mejor la taxonomía y la especificidad de los criterios diagnósticos del SDRC, y recientemente se han publicado nuevas propuestas para el diagnóstico de Síndrome Doloroso Regional Complejo, por consenso realizado en Budapest en 2003, donde nuevamente se hace una revisión estadística de los criterios de la IASP para este síndrome⁶.

Definición

El término Síndrome Doloroso Regional Complejo describe a una variedad de condiciones dolorosas que sigue luego de un trauma, aparece regionalmente, teniendo predominio distal de los hallazgos, excede en magnitud y duración al curso clínico del evento inicial, a menudo causa alteración motora significativa y muestra una progresión variable en el tiempo⁴.

Criterios Diagnósticos

El diagnóstico del Síndrome Doloroso Regional Complejo es clínico.

El SDRC tipo I tiene los mismos criterios diagnósticos que el SDRC tipo II, siendo necesario adicionalmente para diagnosticar el SDRC tipo II la presencia de daño nervioso en el área afectada.

El diagnóstico de ambos tipos de SDRC contiene un criterio de exclusión que evita el diagnóstico de SDRC en pacientes con dolor y hallazgos anatómicos, fisiológicos y temporalmente proporcionados a algún otro tipo de lesión. Por ejemplo, un paciente con neuralgia postherpética puede tener dolor y alodinia, debilidad y cambios de color en la extremidad; sin embargo, no cumple los criterios de SDRC al existir la neuralgia postherpética y ser proporcional en tiempo y carácter a dicha enfermedad.

La Distrofia simpática refleja se menciona como equivalente al SDRC tipo I; sin embargo, el término se considera transicional y no una sigla que explique el proceso o etiología del dolor.

Características Clínicas

Para la época en que se describió como distrofia simpática refleja, Veldman describió en una serie de 829 pacientes los signos y síntomas más frecuentes, encontrando el dolor espontáneo (93%), cambios de coloración de la piel (91%), cambios de temperatura (92%), limitación del movimiento (88%) y edema (69%) como los hallazgos clínicos más frecuentes⁷. También se describió una mayor tendencia a la frialdad de la extremidad con la mayor duración de la enfermedad, como también una mayor labilidad a los cambios vasomotores con el ejercicio.

Dolor Espontáneo

El SDRC típicamente se siente como dolor espontáneo en una extremidad. Este dolor usualmente ocurre después del trauma en la extremidad, pero suele ser desproporcionado en severidad, duración y extensión al esperado por el curso clínico habitual del trauma. Reportes de casos sugieren que aunque es poco común, puede ocurrir un síndrome doloroso regional similar en el tronco y cara. Los descriptores comunes usados por los pacientes son dolor quemante, ardor constante, vibración, presión profunda o dolor lancinante. Blumberg y Janig describieron un componente ortostático para el dolor, con reducción del mismo cuando el miembro es elevado y aumento cuando se mantiene abajo.

Alodinia e Hiperalgesia

Setenta a 80% de los pacientes tienen alterada la sensibilidad cutánea, lo cual se manifiesta como alodinia o hiperalgesia⁸. Los pacientes con frecuencia muestran comportamientos de protección previniendo el contacto o el roce, pueden abrigar la extremidad evitando el frío.

Cuando existe un componente de dolor mantenido por el simpático, prácticamente todos los pacientes tienen hiperalgesia a estímulo frío, mientras que la hiperalgesia a un estímulo mecánico ocurre con igual frecuencia en pacientes con dolor independiente del simpático. Menos del 40% de los pacientes con dolor independiente del simpático presentan hiperalgesia por la estimulación con frío. Por lo tanto esta prueba es sensible mas no específica para el dolor mantenido por el simpático. Pruebas sensitivas cuantitativas térmicas pueden ayudar a predecir cuáles pacientes tienen dolor mantenido por el simpático y

lograr alivio del dolor con procedimientos simpatolíticos.

Edema

Los pacientes presentan edema de la extremidad, el cual se observa hasta en 96% de los casos. También puede considerarse un signo de alteración simpática, dada la mejoría que presentan los pacientes luego de bloqueo simpático. Además de un componente vasomotor o inflamatorio, otra razón potencial para el edema podría ser el desuso y la posición pendiente de la extremidad. El edema continuo puede contribuir al aspecto liso y brillante de la piel.

Cambios de color y temperatura (vasomotores)

La presencia de un miembro frío o caliente con asimetría mayor o igual a un grado centígrado en la superficie dorsal de la extremidad es considerado como un signo de alteración de la regulación vascular. La mayoría presentan diferencias de 2 a 3 grados centígrados. En los estadios iniciales de la enfermedad la extremidad está caliente con frecuencia, y fría en los estadios posteriores. Se puede además observar una piel pálida o con manchas moradas o aspecto moteado. A veces es descrito como si estuviese caliente y rojo. Los estudios indican que las diferencias en la temperatura en el SDRC son dinámicas y están influenciadas por las condiciones ambientales. Los cambios de color y temperatura no necesariamente indican la presencia de dolor mantenido por el simpático.

Cambios Sudomotores

Puede existir sudoración aumentada en la región afectada, o por el contrario, a veces la piel puede estar seca y escamosa.

Cambios motores

Puede observarse temblor distal, distonía, debilidad, movimiento reducido y rigidez de la articulación. Estos cambios motores pueden resultar en una marcada limitación funcional. Es poco claro si los síntomas motores hacen parte de la presentación clínica de la enfermedad o son el resultado del desuso.

Cambios tróficos

Adelgazamiento de la epidermis, piel brillante, uñas delgadas y largas, rigidez en articulaciones y

alteración del vello pueden presentarse, especialmente en fases avanzadas del síndrome y asociados a alodinia severa.

Dolor Miofascial

Asociado al dolor neuropático en la extremidad, puede haber dolor muscular por el desuso y por el sobreuso de otros grupos musculares, especialmente con la afección por SDRC del brazo, hasta 70%. El reconocimiento de este componente muscular es importante para la rehabilitación.

Alteraciones Sicológicas

Más del 60% de los pacientes presentan depresión durante la evaluación. Los pacientes con SDRC tipo I tienen mayor alteración sicológica. Los estudios hasta hoy no han encontrado diferencias importantes en cuanto a alteraciones sicológicas entre los pacientes con SDRC y otros tipos de dolor crónico⁹.

Pruebas Diagnósticas

Dado el carácter clínico del SDRC, no se han recomendado exámenes adicionales como requisito diagnóstico. No se han descrito paraclínicos específicos para el síndrome o para el monitoreo de la terapia¹⁰. En la radiografía simple se describen asociados al SDRC la osteoporosis y una desmineralización de pequeños huesos, particularmente con distribución periaricular. Sin embargo, este hallazgo se atribuye al desuso más que a una característica específica para el síndrome.

La gammagrafía tiene una sensibilidad de 44 a 67%, especificidad de 86 a 92% y valor predictivo positivo de de 61 a 96% descrita en una serie de casos⁹; sin embargo, en otro estudio se encontró una especificidad de 53% para los que tuvieron gammagrafía positiva¹¹.

La termografía puede documentar los cambios de temperatura; sin embargo, se describen pruebas más baratas para esta medición tales como los termómetros infrarrojos o las bandas cutáneas.

La electromiografía y velocidad de conducción tienen utilidad para confirmar la sospecha de daño neural propia del SDRC tipo II.

El bloqueo simpático no constituye una medida diagnóstica de SDRC, dado que este último puede

tener o no tener influencia del simpático, por lo tanto es una medida terapéutica. Algunos autores incluso piensan que la mayoría de los pacientes tienen dolor independiente del simpático⁴. La analgesia que se obtiene luego de un bloqueo de los ganglios simpáticos no necesariamente confirma la participación exclusiva de este sistema, dada la poca selectividad del bloqueo anatómico y por lo tanto el alto número de falsos positivos.

Se describen los bloqueos intravenosos regionales con guanetidina y con fentolamina también para definir si el dolor del SDRC es mantenido por el simpático, no obstante ambas pruebas actualmente son poco comunes en la práctica clínica.

Los efectos de la guanetidina están relacionados con su efecto noradrenérgico en los axones simpáticos postganglionares, y depleción de las reservas de norepinefrina. Esto puede llevar a la estimulación inicial de los nociceptores, con lo cual frecuentemente se observa como aumento del dolor durante la prueba. Por lo tanto la guanetidina atenúa o evita una liberación prolongada de la noradrenalina de los axones postganglionares depletados por más de uno o dos días.

La prueba con fentolamina (un antagonista alfa adrenérgico no selectivo) es positiva para dolor mantenido por el simpático luego de su aplicación intravenosa por 10 minutos si se obtiene un alivio significativo del dolor. Se habla de que es más específica para dolor mantenido por el simpático, pero menos sensible debido a que la analgesia obtenida en la prueba depende de las dosis.

Diagnóstico Diferencial

Muchos otros procesos patológicos pueden parecerse al SDRC tales como fracturas, vasoespasmo traumático, celulitis, enfermedad de Raynaud, tromboangitis obliterante y trombosis.

Otros estados dolorosos neuropáticos, como los síndromes de atrapamiento, síndrome de sobreuso ocupacional y neuropatía diabética, pueden compartir algunas características clínicas con el SDRC. Es importante descartar otros diagnósticos antes de someterse a tratamientos que pueden potencialmente causar daño al paciente.

Estado actual del diagnóstico de Síndrome Doloroso Regional Complejo

Los criterios diagnósticos propuestos por la IASP en 1994 fueron elaborados por consenso, método que una vez iniciado, requiere un proceso de validación sistemática producto de la investigación, que modifique los criterios iniciales y permita mejorar la especificidad del diagnóstico¹².

Bruehl y colaboradores, luego de un proceso de validación externa (el cual permite diferenciar al SDRC de otros tipos de dolor), señalan una sensibilidad de 98% y una especificidad de solo 36%^{11,12}. Los resultados de este proceso de validación sugieren que los criterios actuales tienen adecuada sensibilidad (raramente se excluye un caso de SDRC) pero tienen baja especificidad, lo cual conduce a sobrediagnosticar el síndrome. Uno de los aspectos de los criterios actuales de la IASP que compromete la especificidad es el considerar los signos y síntomas vasomotores, sudomotores y el edema como información redundante y agruparlos indistintamente en el criterio 3^{5,13}.

Las implicaciones de esta baja especificidad consisten en que en el área de investigación, las medidas que muestren ser efectivas pierden valor al correrse el riesgo de que no se trate de un verdadero síndrome doloroso regional complejo, como también, el riesgo y el alto costo de los tratamientos intervenidos que podrían entonces no estar indicados.

Harden y un grupo de reconocidos investigadores en el tema del diagnóstico de SDRC basados un análisis factorial de 123 pacientes que permitió agrupar los signos y síntomas describen cuatro categorías estadísticamente distintas que son: anomalías en el procesamiento del dolor (alodinia, hiperálgesia), cambios vasomotores (color y temperatura), cambios sudomotores y edema, y por último cambios motores y tróficos¹³.

Recientemente se han propuesto luego de consenso en la ciudad de Budapest nuevos criterios diagnósticos para SDRC (Tabla 2). No obstante lo anterior, los criterios diagnósticos de la IASP de 1994 siguen vigentes hasta la fecha de esta revisión y los propONENTES DEL NUEVO CONSENSO ESTÁN TRABAJANDO EN LA IASP PARA INCLUIR UN MEJOR DIAGNÓSTICO DEL SDRC BASADO EN ESTAS MODIFICACIONES¹⁴. Los hallazgos de esta nueva revisión indican que el incluir dos signos de las

cuatro categorías y tres síntomas de cuatro, puede resultar en una sensibilidad de 0,85 y especificidad de 0,69.

En opinión de esta autora, el obtener una especificidad casi del doble con estos nuevos criterios para SDRC justifica el cambio, especialmente si se trata de probar medidas terapéuticas en el ámbito de la investigación.

Referencias

1. Merskey H, Bogduk N, eds. Classification of Chronic Pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definition of Pain Terms. 2nd ed. Seattle: IASP Press; 1994.
2. Evans JA. Reflex sympathetic dystrophy. *Surg Gynecol Obstet* 1946; 82: 36-44.
3. Janing W. Causalgia and reflex sympathetic dystrophy: In which way is the sympathetic nervous system involved? *Trends Neurosci* 1985; 8: 471-477.
4. Stanton-Hicks M, Janig W, Hassenbusch S, et al. Reflex sympathetic dystrophy: changing concepts and taxonomy. *Pain* 1995; 63: 127-133.
5. Harden RN, Bruehl S, Galer BS, et al. Complex regional pain syndrome: are the IASP diagnostic criteria valid and sufficiently comprehensive? *Pain* 1999; 83: 211-219.
6. Harden RN, Bruehl S, Stanton-Hicks M, et al. Proposed new diagnostic criteria for complex regional pain syndrome. *Pain Medicine* 2007; 8(4): 326-331.
7. Veldman PH, Reynen HM, Arntz IE, et al. Signs and symptoms of reflex sympathetic dystrophy: prospective study of 829 patients. *Lancet* 1993; 342: 1012-1016.
8. Guarino A, Raja SN. Diagnosis of complex regional pain syndrome. En: Benson H, Raja B, Borsook D, Molloy R, editors: *Essentials of Pain Medicine and Regional Anesthesia*. Churchill Livingstone. Philadelphia 1999. pp. 248-251.
9. Galer BS, Schwartz L, Allen RJ. Complex regional pain syndromes-type I: reflex sympathetic dystrophy, and type II: causalgia. In: Loeser JM, ed. *Bonica's Management of Pain*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000: 388-411.
10. Osenbach RK. Complex Regional Pain Syndromes. *Seminars in Neurosurgery* 2004; 15: 81-92.
11. Allen G, Galer BS, Schwartz L. Epidemiology of complex regional pain syndrome: a retrospective chart review of 134 patients. *Pain* 1999; 80: 539-544.
12. Bruehl S, Harden RN, Galer BS, et al. External validation of IASP diagnostic criteria for complex regional pain syndrome and proposed research diagnostic criteria. *Pain* 1999; 81: 147-154.
13. Harden R, Bruehl S. Diagnostic criteria: The statistical derivation of the four criterion factors. En: Wilson PR, Stanton-Hicks M, Harden RN, eds. *CRPS: Current Diagnosis and Therapy*. Seattle, WA: IASP press; 2005: 45-58.
14. Harden R. Comunicacion personal del autor.

Uso de opioides en el manejo del dolor secundario a síndrome doloroso regional complejo

John Jairo Hernández Castro, MD*

"El mejor médico es aquel que reconoce la inutilidad de la mayor parte de las medicinas"
Benjamín Franklin

El síndrome doloroso regional complejo (SDRC) ha sido definido como un conjunto de síntomas y signos caracterizado por dolor intenso de tipo quemante, alodinia, hiperpatía, edema, lesiones tróficas, manifestaciones de inestabilidad vasomotora, y un factor precipitante conocido en el 80% de los casos (Perl, 1993; Hernández y Moreno, 2005). Por lo tanto, las características del dolor que habitualmente lo acompaña son de índole neuropático (Stanton-Hicks y cols., 2002).

A su vez, el dolor neuropático ha sido definido por el Comité de Taxonomía de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) como el dolor iniciado o causado por una lesión primaria, o una disfunción del sistema nervioso. Se trata, generalmente, de un síndrome doloroso crónico en el cual el factor generador del dolor se halla primariamente en cualquier sitio a lo largo del recorrido de las vías nociceptivas sin estimular, inicialmente, a los nociceptores, a diferencia de lo que sucede en el dolor de tipo nociceptivo (Dühmke y cols., 2005; Hernández y cols., 2005; Moreno y Hernández, 2006).

El SDRC ha sido objeto recientemente de múltiples estudios que han resaltado su característica condición de enfermedad sistémica que involucra el sistema nervioso periférico, central raquímedular y central cortical y subcortical (Hernández, 2002). En sí mismo, el SDRC se puede considerar como una condición sistémica con manifestaciones de tipo inflamatorio tanto a nivel periférico como central

(Hernández y Moreno, 2005). Sin embargo, no es posible considerar al SDRC como producto de un solo mecanismo fisiopatológico que afecta solo el sistema nervioso. El SDRC cobija diversos trastornos del sistema nervioso, endocrino, vascular y músculo-esquelético (Díaz y cols., 2004; Mantilla, 2006).

Todo lo anterior lleva a concluir, en primera instancia, que su tratamiento no es fácil, y que las posibilidades de éxito son pocas si no existe un abordaje interdisciplinario y multimodal (Hernández, 1991). Una de las posibilidades farmacológicas para alivio del dolor son los opioides (Stanton-Hicks y cols., 2002), aunque no existe evidencia sobre su uso específicamente en SDRC, pero sí existe para el manejo del dolor neuropático (Osenbach, 2004; Mantilla, 2006).

De todas formas, se encuentra completamente claro que la terapia analgésica, que incluye a los opioides, debe iniciarse lo más temprano posible, sobre todo ante la presencia de dolor quemante, ardor o tipo "desgarro", y siempre teniendo claro que su objetivo es facilitar el proceso de rehabilitación de los pacientes (Hernández, 1993; Teasdall y cols., 2004).

Hasta 1993 se tenía la creencia de que los opioides no eran óptimos ni adecuados para aliviar el dolor neuropático; incluso se consideraban peligrosos (Stanton-Hicks y cols., 2002). La evidencia actual demuestra que son medicamentos eficaces y seguros y que quizás su único inconveniente es que se requieren, habitualmente, dosis más altas que las esperadas para el dolor de origen nociceptivo (Sindrup y Jensen, 1999; Dellejmin, 1999; Raja y cols., 2002; Rowbotham y cols., 2003; Kalso y cols., 2004; Eisenberg y cols., 2005; Dühmke y cols., 2005; Berthelot, 2006).

* Neurocirujano, Algesiólogo y Paliativista. Profesor Distinguido, Unidad de Neurociencia. Director Centro de Medicina del Dolor. Investigador Grupo Neuros. Facultad de Medicina, Universidad del Rosario. Bogotá, Colombia.

En este artículo revisaremos los medicamentos del tipo opioide que más se acomodan para manejar esta condición patológica.

Mecanismo de acción de los opioides

Los opioides actúan sobre receptores Mu, Delta y Kappa, tanto centrales como periféricos, desarrollando una serie de acciones analgésicas plenamente reconocidas para el alivio del dolor nociceptivo. Igualmente, producen una serie de efectos colaterales como estreñimiento, náusea y vómito, prurito, euforia, somnolencia, depresión respiratoria, situaciones reales que deben conocerse y prevenirse (Kalso y cols., 2004).

Pero no son estas acciones las que más se tienen en cuenta al utilizarlos como neuromoduladores, es decir, como analgésicos para alivio del dolor neuropático:

1. Cierran canales de calcio presinápticos dependientes de voltaje (Beydoun y Backonja, 2003; Harden, 2004).
2. Producen hiperpolarización postsináptica, con inhibición de neuronas igualmente postsinápticas debido a apertura de canales de potasio (Beydoun y Backonja, 2003).
3. En el asta posterior bloquean la transmisión de señales nociceptivas inhibiendo la recaptación de serotonina y noradrenalina (Dühmke y cols., 2005).
4. En circuitos supraespinales bloquean y activan las vías descendentes inhibitorias (Beydoun y Backonja, 2003)
5. Bloquean canales de sodio voltaje-dependientes (Haeseler y cols., 2006).

Todas estas características no se encuentran presentes en todos los opioides, razones por las cuales se debe escoger muy bien el medicamento, para lo cual hay que conocer perfectamente su farmacología.

Opioides

Tramadol. Es un opioide atípico y agonista parcial (Keating, 2006). En Europa se utiliza desde 1977, pero la FDA sólo lo autorizó para EUA a partir de 1995.

Se le reconocen plenamente tres importantes mecanismos de acción para el control del dolor neuropático:

- Ocupa los receptores Mu. Tiene acción analgésica central y no inhibe prostaglandinas.
- Inhibe la recaptación de serotonina y noradrenalina en el asta dorsal de la médula espinal, manteniendo los mecanismos de inhibición descendente (Beydoun y Backonja, 2003; Griego, 2006).
- Inhibe canales de sodio voltaje-dependientes (Haeseler y cols., 2006), por lo cual su beneficio frente a la alodinia está comprobado (Sindrup y Jensen, 1999).

Estas tres propiedades lo hacen apto para actuar sobre mecanismos de sensibilización periférica y sobre el sistema de control endógeno del dolor. Es por esta razón que se le considera como el opioide de primera línea para ser utilizado en dolor neuropático (Hernández, 1992; Hernández y Moreno, 2005; Dühmke y cols., 2005).

Sus efectos colaterales más frecuentes son náusea, vómito, mareo, boca seca, y sedación, con un NNH definido de 7,7 (Dühmke y cols., 2005).

La FDA autorizó su utilización en pacientes con dolor crónico no oncológico a partir del mes de septiembre del año 2005.

Codeína. Es una pro-droga. Es metabolizada por vía hepática a través de la citocromo P450 2D6 hacia metilmorfina, y finalmente hacia su metabolito activo (morfina) (Ruiz y Hernández, 2005).

No existen estudios de evidencia que avalen este medicamento para su uso en dolor neuropático. Sin embargo, su acción central hacia el sistema de control endógeno del dolor hace que pueda llegar a ser efectiva en algunos pacientes (Eisenberg y cols., 2005). Su inconveniente más importante se encuentra centrado hacia la deficiencia congénita de CYP-450 2D6 que se observa en aproximadamente el 10% de la población latinoamericana, situación que la puede dejar inactiva en algunos enfermos (Ruiz y Hernández, 2005).

Alta cantidad de medicamentos puede interferir en su acción como lo son cimetidina, fluoxetina,

paroxetina, propanolol, haloperidol, antidepresivos tricíclicos, celecoxib, situación que debe ser tenida en cuenta al formular.

Hidrocodona. Es también una pro-droga que sigue la misma vía metabólica mencionada para la codeína. Esta se convierte en oxicodona, siendo esta la forma en la cual termina produciendo su acción (Ruiz y Hernández, 2005).

Tiene los mismos inconvenientes mencionados para la codeína, pero actúa sobre mecanismos de sensibilización central al ocupar receptores NMDA.

Metadona. Es un "viejo" medicamento que ha venido siendo redescubierto en los últimos años. Es un agonista de receptores de opioide bastante potente, que necesariamente requiere ser titulado (Altier y cols., 2005). Actúa sobre mecanismos de sensibilización central antagonizando los receptores NMDA en el asta dorsal de la médula espinal (Sandoval y cols., 2005; Altier y cols., 2005), y también inhibe la recaptación de serotonina y noradrenalina al igual que el tramadol (Davis y Walsh, 2001; Toombs y Kral, 2005). Bien documentado como efectivo en el alivio del dolor neuropático (Eisenberg y cols., 2005).

Es una excelente opción cuando se debe ascender del segundo al tercer peldaño de la escalera analgésica propuesta por la OMS. Se le considera como opioide de segunda línea cuando se trata del tratamiento del dolor neuropático a largo plazo ya que posee una baja tasa de tolerancia (Sandoval y cols., 2005). Posee un metabolismo amplio que dura de 8 a 36 horas (Hernández, 2002).

Oxicodona. Es otro opioide del grupo de los agonistas, semisintético, con gran biodisponibilidad oral y el doble de la potencia de la morfina (Griego, 2006), que posee las presentaciones de liberación rápida y lenta. Posee una moderada tasa de tolerancia, con un metabolismo que oscila entre 8 y 24 horas.

Es una interesante alternativa para realizar rotación de opioides, ya que actúa sobre receptores NMDA de la médula espinal al igual que la metadona (Baron, 2005; Hernández y Moreno, 2005), con excelente alivio de la hiperalgesia (Eisenberg y cols., 2005).

Morfina. Es el más antiguo y más estudiado de los opioides. Es el principal responsable de la

opiofobia, que en la mayoría de los casos se convierte en morfinofobia, sobre todo por parte de los pacientes y sus familiares. Agonista puro por excelencia.

Su acción sobre el dolor neuropático no es muy clara ya que la única acción comprobada es sobre el sistema de control endógeno del dolor fomentando la hiper-producción de endorfinas en la sustancia gris periacueductal y núcleo magno del rafé (Biel y Pan, 2005), pero su eficacia en el alivio del dolor neuropático está plenamente comprobada (Eisenberg y cols., 2005). No se recomienda como de primera línea, aunque es un buen elemento para titular opioides en fase aguda o de reagudización para luego rotar a uno de mayor especificidad. Se requiere de dosis más altas que las requeridas para el dolor nociceptivo (Hernández y Moreno, 2005).

Además, su uso prolongado y a dosis altas puede llevar a estados de hiperalgesia que suelen ser de muy difícil diagnóstico y tratamiento (Ossipov y cols., 2005).

Existe buena evidencia de su eficacia por vía intratecal (Njee y cols., 2004), siendo esta una buena opción para tratamiento en caso de no mejoría por otras rutas de administración de opioides.

Otros Opioides. Últimamente se han reconocido los verdaderos beneficios del fentanilo y el alfentanilo (Eisenberg y cols., 2005), ya que bloquean canales de sodio de la misma forma que lo hace el tramadol (Haeseler y cols., 2006), aparte de mostrar una alta eficacia al actuar sobre la hiper-producción de endorfinas (Taylor, 2005).

La hidromorfona posee las mismas propiedades que la morfina, y puede utilizarse en la fase de titulación (Gupta y Sathyan, 2007).

La buprenorfina transdérmica, opioide parcialmente agonista (Myers y cols., 2005), aún no posee estudios que validen su verdadera importancia en dolor neuropático, aunque las experiencias iniciales muestran que puede ser una opción para utilizar a largo plazo (Likar y Sittl, 2005).

Recomendaciones para formular opioides

Vale la pena recordar que debemos tener parámetros claros al momento de prescribir estos importantes elementos terapéuticos, válidos siempre ante el dolor neuropático y el dolor nociceptivo.

1. Formular siempre a intervalos regulares (Kalso y cols., 2003). Nunca según dolor (Ruiz y Hernández, 2005). Para esto se debe conocer perfectamente la farmacocinética y farmacodinamia del medicamento.
2. Siempre explicar al paciente y su familia las razones de la prescripción (Kalso y cols., 2003). Se tiene en la mente que estos medicamentos se utilizan únicamente en enfermos terminales (Bloodworth, 2005).
3. Siempre explicar y adelantarse a los efectos colaterales (McNicol, 2007). Los pacientes y sus cuidadores deben siempre tener la posibilidad de una consulta rápida (por vía telefónica) ante la presencia de signos y síntomas indeseables y de difícil manejo (Bloodworth, 2005). Los más frecuentes son náusea (NNH 3,6), estreñimiento (NNH 4,6), somnolencia (NNH 5,3), vómito (NNH 6,2) y mareo (NNH 6,7) (Eisenberg y cols., 2005).
4. No se deben formular opioides sin seguimiento del paciente (Kalso y cols., 2003). La posibilidad de síndrome de abstinencia y de adicción hacen que debamos tener control de la situación y posibilidad de localizar nuestros enfermos (Kalso y cols., 2004). Si existe la menor posibilidad de pobre control es preferible no formularlos.
5. Siempre tratar los pacientes de forma interdisciplinaria, y esto incluye la evaluación psicológica (Kalso y cols., 2003). Debemos siempre detectar pacientes de alto riesgo de adicción, o con antecedentes de abuso (Chao y Nestler, 2004).
6. Firmar consentimiento informado (Arnold, 2006). Ante la opiofobia existente dentro del personal del área de la salud y los pacientes con sus cuidadores, es preferible que queden claras las razones de la prescripción y todos los efectos colaterales y complicaciones para que sean aceptadas por el enfermo (Dews y Mekhail, 2004).
7. Luego de adquirir la dosis individual por titulación, y probar una adecuada tolerabilidad, se recomienda rotar a las formas de liberación lenta, bien sea por vía oral o por vía transdérmica. Estas formas son ideales para uso crónico ya que hacen que sea más fácil de cumplir la prescripción por parte de los pacientes (Chao, 2005).
8. Siempre combinar los opioides con otros neuromoduladores, bien sea anticonvulsivantes o antidepresivos siempre y cuando no se encuentren contraindicados (Gilron y cols., 2005). De esta forma se optimiza la analgesia ya que se actúa sobre diferentes mecanismos fisiopatológicos, se disminuye la dosis de los medicamentos, y se minimizan los efectos colaterales (Zepeda y cols., 2001; Beydoun y Backonja, 2003).
9. Si no hay rápida y adecuada respuesta, se debe pasar lo más pronto posible al intervencionismo para evitar los cambios tróficos (secuelas) de la entidad. Se debe tener en cuenta que existe hasta un 58% de enfermos que no responde adecuadamente al manejo farmacológico único, por lo cual la terapia multimodal es la que se impone (Burton y cols., 2004)

Conclusiones

Los opioides son medicamentos que deben tenerse en cuenta al momento de prescribir analgesia en caso de SDRC, continuando el modelo de utilización de medicamentos según el mecanismo fisiopatológico predominante (Beydoun y Backonja, 2003): neuromoduladores de la sensibilización periférica (canales de sodio), neuromoduladores de la sensibilización central (canales de calcio y receptores NMDA), y neuromoduladores del sistema de control endógeno del dolor.

Bibliografía

- Altier D, Dion D, Boulanger A, Choinière M. Management of chronic neuropathic pain with methadone: a review of 13 Cases. *Clin J Pain* 2005; 21: 364-369.
- Arnold RM, Han PKJ, Seltzer D. Opioid contracts in chronic non-malignant pain management: objectives and uncertainties. *Am J Med* 2006; 119: 292-296.
- Baron R. Neuropathic pain – from mechanisms to symptoms to treatment: an update. *Int J Pain Med Palliat Care* 2005; 5: 1-8.
- Berthelot JM. Actualités dans le traitement des algodystrophies. *Rev Rhumat* 2006; 73: 881-886.
- Beydoun A, Backonja MM. Mechanistic stratification of antineuronal agents. *J Pain Symptom Manage* 2003; 25: S18-S30.

- Biel B, Pan ZZ. Increased glutamate synaptic transmission in the nucleus raphe magnus neurons from morphine-tolerant rats. *Molecular Pain* 2005; 1: 7.
- Bloodworth D. Issues in opioid management. *Am J Phys Med Rehabil* 2005; 84: S42-S55.
- Burton AW, Hassenbusch III SJ, Warneke C, et al. Complex regional pain syndrome (CRPS): survey of current practices. *Pain Practice* 2004; 4 (2): 74-83.
- Chao J. Retrospective analysis of morphine sulphate sustained-release capsules in patients with chronic, nonmalignant Pain. *Pain Medicine* 2005; 6 (3): 262-265.
- Chao J, Nestler EJ. Molecular neurobiology of drug addiction. *Annu Rev Med* 2004; 55: 113-132.
- Davis MP, Walsh D. Methadone for relief of cancer pain: a review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, drug interactions and protocols of administration. *Support Care Cancer* 2001; 9: 73-83.
- Dellemijn P. Are opioids effective in relieving neuropathic pain? *Pain* 1999; 80: 453-462.
- Dews TE, Mekhail N. Safe use of opioids in chronic noncancer pain. *Clev Clinic J Med* 2004; 71 (11): 897-904.
- Díaz PA, Plancarte R, Tamayo AC. Síndrome doloroso regional complejo. Estado actual. *Cir Ciruj* 2004; 72 (3): 225-238.
- Dühmke RM, Cornblath DD, Hollingshead JRF. Tramadol for neuropathic pain (review). *Cochrane Collaboration* 2005; (2).
- Eisenberg E, McNicol ED, Carr DV. Efficacy and safety of opioid agonists in the treatment of neuropathic pain of nonmalignant origin. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005; 293 (24): 3043.
- Gilron I, Bailey JM, Tu D, et al. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *NEJM* 2005; 352: 1324-1334.
- Griego JM. Medicamentos en dolor neuropático. En: Hernández JJ, Moreno C (eds). *Dolor Neuropático: fisiopatología, diagnóstico y manejo*. Ediciones Rosaristas 2006: 45-65.
- Gupta S, Sathyan G. Providing constant analgesia with hydromorphone. *J Pain Symptom Manage* 2007; 33: S19-S24.
- Haeseler G, Foadi N, Ahrens J, et al. Tramadol, fentanyl and sufentanil but not morphine block voltage-operated sodium channels. *Pain* 2006; 126: 234-244.
- Harden RN. Pharmacotherapy of complex regional pain syndrome. *Am J Phys Med Rehabil* 2005; 84: S17-S28.
- Hernández JJ. Distrofia simpática refleja. *Rev Col Med Fis Reh* 1991; 8 (1): 12-18.
- Hernández JJ. Distrofia simpática refleja, un reto para el médico. Memorias, I congreso iberoamericano de medicina general, encuentro de dos mundos. 1992; 15-1 a 15-15.
- Hernández JJ. Experiencias con distrofia simpática refleja. *Rev Fac Med U Nal Col* 1993; 41 (3): 125-130.
- Hernández JJ. Síndrome doloroso regional complejo, diagnóstico y tratamiento difíciles. *Dolor* 2002; 107-115.
- Hernández JJ, Moreno C. Dolor neuropático. En: Hernández JJ, Moreno C (eds). *Medicina del Dolor*. Ediciones Rosaristas 2005: 261-292.
- Hernández JJ, Palacios L, Carreño JN. Racionalidad en el manejo de medicamentos en pacientes con dolor neuropático. *Postgraduate Medicine Español* 2005, Edición Especial IPMA: 187-191.
- Kalso E, Allan L, Dellemijn PLI, et al. Recommendations for using opioids in chronic non-cancer pain. *Europ J Pain* 2003; 7: 381-386.
- Kalso E, Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ. Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. *Pain* 2004; 112: 372-380.
- Keating GM. Tramadol sustained-release capsules. *Drugs* 2006; 66 (2): 223-230.
- Kikar R, Sittl R. Transdermal buprenorphine for treating nociceptive and neuropathic pain: four case studies. *Anesth Analg* 2005; 100: 781-785.
- Mantilla C. Síndrome doloroso regional complejo. En: Hernández JJ, Moreno C (eds). *Dolor Neuropático: fisiopatología, diagnóstico y manejo*. Ediciones Rosaristas 2006: 214-237.
- McNicoll E. Opioid side effects. *Pain Clin Updates* 2007; 15 (2): 1-4.
- Moufawad S, Malak O, Mekhail NA. Epidural infusion of opiates and local anesthetics for complex regional pain syndrome. *Pain Practice* 2002; 2 (2): 81-86.
- Myers D, Augustyniak M, Molea J. Buprenorphine for pain management physicians: a dilemma or a therapeutic alternative? *Tech Reg Anesth Pain Manag* 2005; 9: 216-220.
- Njee TB, Irthum B, Roussel P, Peragut JC. Intrathecal morphine infusion for chronic non-malignant pain: a multiple center retrospective survey. *Neuromodulation* 2004; 7 (4): 249-259.
- Osenbach RK. Complex regional pain syndromes. *Semin Neurosurg* 2004; 15 (1): 81-92.
- Ossipov MH, Lai J, King T, et al. Underlying mechanisms of pronociceptive consequences of prolonged morphine exposure. *Biopolymers (Pept Sci)* 2005; 80: 319-324.
- Perl E. Causalgia: Sympathetically-Aggravated chronic pain from damaged nerves. *Pain Clinical Updates* 1993, 1 (4): 1-4.
- Rowbotham MC, Twilling L, Davies PS. Oral opioid therapy for chronic peripheral and central neuropathic pain. *NEJM* 2003; 348 (13): 1223-1232.
- Ruiz F, Hernández JJ. Farmacología de los analgésicos. En: Hernández JJ, Moreno C (eds). *Medicina del dolor*. Ediciones Rosaristas 2005: 74-96.
- Sandoval JA, Burlan AD, Mailis A. Oral methadone for chronic noncancer pain. A systematic literature review of reasons for administration, prescription patterns, effectiveness, and side effects. *Clin J Pain* 2005; 21: 503-512.
- Sindrup SH, Jensen TS. Efficiency of pharmacological treatments of neuropathic pain. *Pain* 1999; 83: 389-400.
- Stanton-Hicks MD, Burton AW, Bruehl SP, et al. An updated interdisciplinary clinical pathway for CRPS: report of an expert panel. *Pain Practice* 2002; 2 (1): 1-16.
- Taylor DR. The pharmacology of fentanyl and its impact on the management of pain. *Medscape Neurol Neurosurg* 2005; 7 (2).
- Teasdall RD, Smith BP, Koman LA. Complex regional pain syndrome. *Clin Sports Med* 2004; 23: 145-155.
- Toombs JD, Kral LE. Methadone treatment for pain states. *Am Fam Physician* 2005; 71: 1353-1358.
- Zepeda TC, Hernández JR, Tenopala S, et al. Manejo del dolor neuropático en el paciente diabético con tramadol vía oral comparado con la administración del mismo asociado a la amitriptilina o gabapentina. *Rev Mex Anest* 2001; 1 (2).

Síndrome doloroso regional complejo. Mecanismo de acción de los antidepresivos

Juan Carlos Acevedo González*, María Lorena Salazar Arroyo**, Paula Andrea Téllez Cortés**, Miguel Berbeo***,
Óscar Feo****, Roberto Díaz*****

El síndrome doloroso regional complejo (SDRC) se define como una patología dolorosa que usualmente se desarrolla luego de un evento nocivo inicial, que no está limitado solo a la distribución de un nervio periférico y aparentemente es desproporcionada al evento causante. Tiene edema, cambios en el flujo sanguíneo de la piel, actividad sudomotora anormal en la región de dolor, alodinia o hiperalgesia, y otros cambios distróficos. Cuando tiene su origen en una lesión nerviosa periférica el dolor no tiene la distribución segmentaria correspondiente, es mucho más amplio y extenso.

La International Association for Study of pain (IASP) define este síndrome como la "variedad de condiciones dolorosas de localización regional, posteriores a una lesión, que presentan predominio distal de síntomas anormales, excediendo en magnitud y duración al curso clínico esperado del incidente inicial. Ocasiona con frecuencia un deterioro motor impor-

tante, con una progresión variable en el tiempo, causado por una lesión primaria o por una disfunción del sistema nervioso periférico".

Existen dos tipos: el SDRC tipo I y tipo II (Tabla 1).

SDRC tipo I (Distrofia simpática refleja)

Se produce después de un evento nocivo inicial. El dolor espontáneo, alodinia o hiperalgesia ocurre alrededor del territorio de uno o varios nervios periféricos y es desproporcional al evento desencadenante. Hay o ha habido evidencia de edema, anomalías en el flujo sanguíneo de la piel o en la actividad sudomotora del área involucrada.

SDRC Tipo II (Causalgia)

Sigue a una lesión neurológica. Su presentación está más limitada a una articulación o área asociada con un evento nocivo. El dolor espontáneo, alodinia o hiperalgesia generalmente está limitado al área involucrada, pero puede extenderse a la región distal o proximal, sin que coincida con el dermatoma específico o de distribución del nervio periférico. El edema es variable e intermitente, los cambios en el flujo sanguíneo de la piel, la temperatura y la actividad sudomotora son desproporcionados con el evento desencadenante y están presentes en el área involucrada.

1. Signos y síntomas

Se describen tres estadios evolutivos en el SDRC: (1) la fase aguda que comprende de 0-3 meses, (2) una fase distrófica, a partir de los 3 meses y (3) una fase atrófica a partir de los 6 meses a un año de evolución. Las características de estos estadios se describen en la Tabla 2.

* Neurocirujano Especialista en Neurocirugía Funcional. Medicina del Dolor. Jefe del Servicio de Neurocirugía, Hospital Universitario San Ignacio. Profesor Facultad de Medicina Pontificia Universidad Javeriana. Neurocirujano Consultor, Sección de neurocirugía, Fundación Santa Fe de Bogotá. Clínica de Dolor, Instituto de rehabilitación médica y electrofisiología – IRME. Bogotá, Colombia.

** Estudiante X semestre, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana.

*** Neurocirujano. Director del Departamento de Neurociencias del Hospital Universitario de San Ignacio, Profesor de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Javeriana.

**** Neurocirujano Hospital Universitario de San Ignacio, Profesor de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Javeriana.

***** Neurocirujano especialista en Cirugía de Columna Mínimamente Invasiva, Hospital Universitario de San Ignacio, Profesor de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Javeriana.

Tabla 1. Características clínicas del SDRC.

	Síntomas	Características
Síndrome doloroso regional complejo tipo I.	Dolor. Alodinia. Hiperalgesia. Alteraciones vasomotoras de la zona afectada (Edema, alteraciones cutáneas o del flujo sanguíneo, alteraciones sudomotoras).	Existencia de un episodio nocivo. No se limita a la distribución de un nervio periférico. Desproporcionada al agente causal.
Síndrome doloroso regional complejo tipo II.	Dolor. Alodinia. Hiperalgesia. Alteraciones vasomotoras de la zona afectada (Edema, alteraciones cutáneas o del flujo sanguíneo, alteraciones sudomotoras).	Existencia de lesión de un nervio periférico. No se limita a la distribución de un nervio periférico. Desproporcionada al agente causal. No son necesarias para el diagnóstico

Tomado de: Otero Álvaro A., Pérez Caballero A., Gómez Castersana F. Tratamiento Farmacológico del síndrome doloroso regional complejo de las extremidades como causa de dolor neuropático. Rev. Cli. Esp. 2004; 204 (9): 486-494.

Tabla 2. Estadios clínicos del síndrome doloroso regional complejo.

Fases del SDRC	Signos y Síntomas Clínicos	Hallazgos Radiológicos
Fase aguda (0 - 3 meses)	Dolor neuropático. Intolerancia al frío. Piel caliente. Aumento sudoración. Tumefacción articular.	- Radiología negativa. - Gamagrafía con aumento de la captación periarticular.
Fase distrófica (>3meses)	Dolor neuropático. Piel fría y brillante. Cianosis. Pérdida del vello.	- Osteopenia subcondral. - Gamagrafía con aumento de la captación periarticular. - Biopsia de tejidos: aumento de la fibrosis y proliferación sinovial en ausencia de reacción inflamatoria.
Fase Atrófica (De 6 meses a un año)	Poco dolor. Aspecto cianótico. Brillante. Palidez cutánea. Pérdida de pliegues cutáneos. Pérdida de movilidad. Atrofia muscular.	Radiografía: Osteoporosis.

Tomado de: Otero Álvaro A., Pérez Caballero A., Gómez Castersana F. Tratamiento Farmacológico del síndrome doloroso regional complejo de las extremidades como causa de dolor neuropático. Rev. Cli. Esp. 2004; 204 (9): 486-494.

Los síntomas principales del SDRC son:

- **Dolor Neuropático.** Se describe como paroxístico, lancinante, quemante, disestésico que aparece antes estímulos que habitualmente no son dolorosos, que suele asociarse a déficit sensitivos y persiste tras la curación de la lesión tisular.
- **Edema.** Se manifiesta por aumento de volumen de las partes distales que impide la movilidad.
- **Alteraciones vasomotoras.** Son constantes en el SDRC Tipo II, mas no siempre en el tipo I. Gene-

ra cambios en la temperatura cutánea, y la sudoración, habitualmente por aumento del estrés.

- **Limitaciones de la movilidad articular.** Inicialmente la limitación de la movilidad es secundaria a evasión del dolor, posteriormente se torna rígida por retracción capsulo-ligamentaria secundaria a la inmovilidad prolongada.
- **Atrofia muscular.** Aparece en casos de larga evolución, y se asocia a imagen radiológica de osteoporosis en parche, circunscrita a la zona afectada.

2. Origen del dolor

Aunque se conoce poco sobre la fisiopatología del SDRC, se han postulado múltiples teorías. Algunas de ellas incluyen: acoplamiento simpático sensitivo en la periferia, mecanismos periféricos y centrales, alteración en la modulación natural de opiáceos en los ganglios simpáticos regionales, teoría inflamatoria, mecanismos psicofisiológicos e incremento de receptores adrenérgicos locales.

Una de las teorías más aceptadas actualmente es la propuesta por Wesselman y Raja, quienes plantean que existe una lesión inicial que activa los nociceptores y conlleva a alteraciones en los mecanismos moduladores espinales resultando esto en sensibilización de neuronas centrales. La interacción simpático-sensitiva produce actividad incrementada en las neuronas nociceptivas que ayudan a mantener la sensibilización central. Así, las neuronas del asta dorsal sensibilizadas podrán ser entonces activadas, por aferentes mecanoreceptivos de bajo umbral, resultando en alodinia o hiperalgesia.

3. Criterios clínicos

No existe unanimidad en cuanto a los criterios necesarios para el diagnóstico de esta entidad; sin embargo, los más aceptados son los propuestos por Kozin y cols. No obstante la IASP propone nuevos criterios para evitar el sobrediagnóstico de este síndrome. Estos criterios se citan en la Tabla 3.

La propuesta actual es la de emplear un algoritmo para orientar el proceso diagnóstico.

Para confirmar el cuadro deben presentarse los siguientes criterios mayores:

1. Dolor desproporcionado respecto al evento inicial.
2. Alodinia o hiperalgesia.
3. Flujo sanguíneo anormal en la extremidad afectada (cambios de coloración y asimetría de temperatura mayor a un grado).
4. Edema localizado.

Además debe cumplir cuatro de los siguientes criterios menores:

Tabla 3. Criterios diagnósticos de Kozin et al. y criterios de la IASP.

Criterios diagnósticos de Kozin	Criterios de la IASP
1. Dolor y sensibilidad de una extremidad.	1. Existencia de episodio nuevo previo desencadenante.
2. Síntomas o signos de inestabilidad vasomotora: <ul style="list-style-type: none"> - Fenómeno de Raynaud. - Piel fría y pálida. - Piel caliente. - Hiperhidrosis. 	2. Presencia de dolor espontáneo o alodinia/ hiperalgesia, no limitado a la distribución territorial del nervio y desproporcionado al episodio desencadenante.
3. Tumefacción de la extremidad: <ul style="list-style-type: none"> - Edema con o sin fóvea. 	3. Existencia de edema previo al momento del diagnóstico, alteración del flujo sanguíneo cutáneo o actividad sudomotora alterada en la región dolorosa.
4. Cambios atróficos en la piel: <ul style="list-style-type: none"> - Atrofia. - Descamación. - Hipertrofia. - Pérdida de pelo. - Cambios ungueales. - Engrosamiento aponeurosis palmar. 	4. Ausencia de otras condiciones que puedan explicar el cuadro doloroso y la disfunción.
Definida: 4 criterios. Probable: criterios 1, 2 y 3. Posible: criterios 1 y 2.	

Tomado de: Otero Álvaro A., Pérez Caballero A., Gómez Castersana F. Tratamiento Farmacológico del síndrome doloroso regional complejo de las extremidades como causa de dolor neuropático. Rev. Cli. Esp. 2004; 204 (9): 486-494.

1. Cambios distróficos de la piel.
2. Función motora alterada.
3. Función sudomotora anormal.
4. Bloqueo simpático positivo.
5. Gamagrafía ósea de tres fases positiva (muestra una hipercaptación respecto al área contralateral).
6. Función sensitiva anormal.
7. Osteopenia.

Lo importante es realizar un diagnóstico temprano y en forma multidisciplinaria para obtener los mejores resultados de recuperación funcional.

4. Tratamiento

El tratamiento del SRC debe incluir un enfoque multidisciplinario que contemple los aspectos psicológicos, de rehabilitación física y el tratamiento médico en sí.

Dentro del tratamiento médico se incluye el bloqueo simpático y el tratamiento farmacológico dirigido principalmente al manejo del dolor y a la recuperación de la funcionalidad.

El adecuado tratamiento del dolor es fundamental para lograr una movilidad temprana.

Los medicamentos propuestos actualmente para el manejo del SDRC incluyen:

- Antiarrítmicos como la mexiletina.
- Anticonvulsivantes como el gabapentin, la carbamazepina y la pregabalina.
- Antidepresivos como la amitriptilina.
- Betabloqueadores.
- Bloqueadores de los canales de calcio.
- Esteroides.
- Opioides.
- Anestésicos locales y tópicos.
- Y otros como la capsaicina tópica, manitol, antagonistas serotoninérgicos y antagonistas alfa adrenérgicos.

5. Utilidad de los antidepresivos

Existen múltiples teorías para explicar el mecanismo de acción de los antidepresivos en el manejo del dolor, basándose en su actividad bioquímica. Es importante mencionar que la actividad analgésica con estos medicamentos se logra a dosis menores y niveles plasmáticos menores de las necesarias para el manejo de la depresión. De esta forma, los efectos analgésicos ocurren más rápidamente que los efectos antidepresivos.

- Inhibición descendente monoaminérgica

El mecanismo analgésico se basa en la habilidad para inhibir la recaptación presináptica de transmisores monoaminérgicos, principalmente serotonina y noradrenalina, aumentando la disponibilidad de estos en la hendidura sináptica. La relación entre el incremento en los niveles de monoaminas y la generación de analgesia está basada en la presencia del sistema inhibitorio descendente, en los que la noradrenalina y la serotonina son factores fundamentales, para la inhibición central del dolor y en la transmisión de las señales aferentes del mismo. Estas dos vías descendentes son conocidas como uno de los elementos del sistema analgésico endógeno.

Las vías serotoninérgicas y noradrenérgicas no solo inhiben la transmisión nociceptiva por los procesos de inhibición descendente, sino que también potencian mecanismos facilitadores de la transmisión de la señal inhibitoria.

Es importante mencionar que la estimulación de una sola estructura supraespinal, ya sea serotoninérgica o noradrenérgica, estimula simultáneamente los dos sistemas de inhibición descendente. Aunque los principales neurotransmisores involucrados en el sistema inhibitorio descendente son la noradrenalina y la serotonina, existen otros trasmisores implicados en este sistema analgésico.

Además de su actividad presináptica se ha demostrado que los antidepresivos pueden interactuar con los receptores postsinápticos, bloqueando receptores alfaadrenérgicos, histaminérgicos y colinérgicos. Estas interacciones juegan un papel importante en el efecto antinociceptivo pero al mismo tiempo son responsables de la mayoría de los efectos secundarios de estos medicamentos, disminuyendo así la tolerancia a estos medicamentos.

Aunque la hipótesis monoaminérgica es la teoría analgésica más estudiada y aceptada como mecanismo de acción analgésico de los medicamentos antidepresivos se han encontrado hallazgos recientes en los que se reporta que los antidepresivos también interactúan con el sistema opioide. Actúan como antagonistas del receptor NMDA (Receptor específico para el Glutamato) y bloquean los canales de calcio a nivel pre y postsináptico; siendo estas interacciones bioquímicas también responsables de su efecto analgésico.

Estudios iniciales mostraban que los antidepresivos tricíclicos tenían poca afinidad por los receptores opioides; sin embargo, estudios recientes demuestran que la Venlafaxina y Mirtazapina, antidepresivos de nueva generación, potencian su propiedad analgésica por medio de mecanismos opioides. Estos han mostrado potenciar la analgesia mediada por opioides cuando se administran con agonistas opioides selectivos y son igualmente significativamente inhibidos por antagonistas opioides selectivos.

Estos hallazgos sugieren que los antidepresivos tricíclicos producen antinocicepción parcialmente por el sistema opioide endógeno.

Se cree que los antidepresivos interactúan con el sistema opioide induciendo la liberación de los opioides endógenos, ya que se ha visto un aumento en los niveles de opioides endógenos, y un aumento en la cantidad de receptores opioides con la administración crónica de antidepresivos.

Por otra parte se ha propuesto que los antidepresivos tricíclicos tienen un efecto similar a los antagonistas del receptor NMDA. Este receptor está ampliamente implicado en la transmisión del dolor mediada por el Glutamato. Al bloquear el receptor NMDA la vía de amplificación del dolor es inhibida por los antidepresivos.

Estudios recientes han planteado que los antidepresivos también pueden inhibir canales iónicos. El efecto antidepresivo estaba relacionado con la inhibición de los canales de calcio tipo L, mientras que las propiedades analgésicas se han relacionado con bloqueo selectivo de canales de calcio tipo N.

Para el caso específico de la analgesia inducida por amitriptilina y clorimipramina se ha encontrado que estos antidepresivos tienen la capacidad de inducir la apertura de diferentes subtipos de canales

de potasio potenciando la actividad analgésica de estos fármacos.

Adicionalmente se ha involucrado, como otro de los probables mecanismos para la producción de analgesia de los antidepresivos, su interacción con los canales de sodio. Sin embargo, el efecto sobre estos es también responsable de muchos de los efectos adversos de dichos medicamentos, principalmente de las alteraciones cardíacas.

Otra hipótesis sobre el mecanismo analgésico de los antidepresivos está relacionada con los efectos GABAérgicos; esto se ha propuesto ya que se ha evidenciado que la administración de Baclofen (agonista receptor GABA B) y Muscitol (agonista receptor GABA A) aumenta el efecto analgésico de la Imipramina.

- Sensibilización periférica

Recientemente se ha propuesto que los antidepresivos ejercen un efecto periférico para el manejo del dolor. Amitriptilina, Desipramina y Fluoxetina han mostrado que inducen analgesia mediante mecanismos periféricos pero estos son todavía desconocidos.

En modelos de dolor neuropático la amitriptilina ha mostrado disminuir un efecto hiperalgésico estadísticamente significativo cuando es inyectada localmente en el nervio periférico, sin mostrar analgesia concomitante en el lado contralateral.

Uno de los mecanismos propuestos de la analgesia periférica de la amitriptilina es la inhibición de la recaptación celular de adenosina con la consecuente activación de receptores adenosina A1, que inducen analgesia periférica.

Otra posible teoría de esta antinocicepción periférica es el bloqueo de receptores de histamina, acetilcolina y la actividad sobre receptores opioides.

La histamina y la acetilcolina que son bloqueados por los antidepresivos, facilitan la señal dolorosa periférica, lo cual explica el efecto analgésico.

Finalmente ha sido recientemente demostrado que los antidepresivos tricíclicos, como la Amitriptilina y la Imipramina, poseen propiedades analgésicas locales lo cual puede contribuir a la analgesia mediada localmente en pacientes con dolor crónico. Esto se debe a que estos medicamentos tienen similitud química con los anestésicos

locales dado que consisten en una porción hidrofóbica unida a una amina.

En conclusión, los antidepresivos son medicamentos complejos que ejercen múltiples acciones farmacológicas. Aunque los estudios recientes se han encaminado a comprender los diferentes mecanismos analgésicos de los antidepresivos, la mayoría de estos permanecen ocultos; sin embargo, no existe duda de que las propiedades analgésicas de estos ocurren independientemente de su acción antidepresiva.

6. Efectos adversos

Como mencionamos anteriormente, el efecto analgésico de los antidepresivos se explica por sus diferentes interacciones bioquímicas; sin embargo, estas son también las responsables de los efectos adversos que estos producen.

Así al actuar sobre receptores y canales determinados van a producir reacciones adversas específicas.

El efecto sobre receptores alfa adrenérgicos produce vasoconstricción arterial, midriasis, íleo paralítico, piloerección y contracción de esfínter intestinal y vesical.

En pacientes sanos el mareo y la hipotensión postural es el mayor problema vascular causado por el efecto adrenérgico de los antidepresivos tricíclicos.

Por su efecto antihistamínico se puede producir mareo. La disfunción sexual y el aumento de peso se relacionan con alteraciones en los ritmos circadianos y los centros del apetito, que en condiciones normales son regulados por la serotonina.

La actividad anticolinérgica de los antidepresivos causa efectos adversos como boca seca y estreñimiento, y visión borrosa especialmente en pacientes con glaucoma.

Los antidepresivos tricíclicos son particularmente peligrosos en pacientes con enfermedades cardíacas, infarto agudo del miocardio previo, arritmias y falla cardíaca congestiva dado que por su efecto sobre los canales iónicos principalmente de sodio interfieren en el sistema de conducción cardíaca llevando a un aumento en la duración del complejo QRS.

Estos son algunos de los efectos adversos generados por los antidepresivos tricíclicos y son estos el prin-

cipal determinante para que a pesar de su excelente efecto analgésico los pacientes suspendan su uso por baja tolerancia; y que por esto, deba realizarse una adecuada selección de los pacientes que van a tomar este medicamento.

7. Conclusiones

Los antidepresivos han sido ampliamente utilizados en el manejo del síndrome doloroso regional complejo, aunque su mecanismo de acción no está claramente establecido y existe todavía un campo amplio para la investigación.

Dentro de los antidepresivos, los tricíclicos se han convertido en la piedra angular en el manejo del dolor. Existe evidencia sólida para demostrar que estos medicamentos pueden ser considerados como primera línea de elección en el tratamiento del dolor, principalmente el dolor neuropático y particularmente en el síndrome doloroso regional complejo.

En la práctica clínica antes de iniciar el tratamiento con antidepresivos tricíclicos todas las posibles contraindicaciones se deben tener en cuenta, en particular en pacientes ancianos. La forma ideal para el consumo de estos medicamentos, es iniciar a dosis pequeñas e ir incrementando lentamente según la necesidad y el caso específico de cada paciente; para lograr la dosis necesaria específica para cada persona en particular, de acuerdo a sus condiciones de base.

Sin embargo, aunque los antidepresivos tricíclicos son aparentemente la mejor opción para el manejo del dolor crónico, otros posibles medicamentos deben considerarse dada la alta incidencia de efectos adversos y la mejor tolerancia a otros medicamentos.

Los nuevos antidepresivos parecen ser un tratamiento prometedor pero hacen falta mayores estudios para validar su uso en dolor neuropático y en el manejo del Síndrome Doloroso Regional Complejo.

Para concluir, el tratamiento del SDRC es todavía un reto, ya que los medicamentos disponibles en este momento fallan por producir múltiples efectos adversos o un alivio del dolor insatisfactorio.

Hoy en día los antidepresivos tricíclicos han mostrado la mayor eficacia para el manejo del dolor, pero es su baja tolerancia la que limita su uso.

Bibliografía

- Chong MS, Brandner B. Neuropathic agents and pain. New strategies. *Biomed Pharmacother.* 2006 Aug; 60 (7): 318-322. Epub 2006 Jun 30.
- Coluzzi F, Mattia C. Mechanism-Based Treatment in Chronic Neuropathic Pain: The Role of Antidepressants. *Current Pharmaceutical Design.* 2005; 11: 2945-2960.
- Dworkin R., Backonja M., Rowbotham M., Allen R., Advances in neuropathic pain. *Arch. Neurol.* 2003; 60: 1524-1534.
- Forde G. Adjuvant analgesics for the treatment of neuropathic pain: evaluating efficacy and safety profiles. *J Fam Pract.* 2007 Feb; 56 (2 Suppl Pain): 3-12.
- Ian Gilron, C. Peter N. Watson, Catherine M. Cahill, Dwight E. Moulin. Neuropathic pain: a practical guide for the clinician. *CMAJ.* August 1, 2006; 175(3): 275.
- Jackson KC 2nd. Pharmacotherapy for neuropathic pain. *Pain Pract.* 2006 Mar; 6 (1): 27-33.
- King JC. Therapeutic options for neuropathic pain. *J Trauma.* 2007 Jun; 62 (6 Suppl): S7. Review.
- Mackey S, Feinberg S. Pharmacologic therapies for complex regional pain syndrome. *Curr Pain Headache Rep.* 2007 Feb; 11 (1): 38-43.
- Martina Martínez JF. Síndrome Doloroso Regional Complejo Tipo I, MED.UNAB. abril del 2001; 4 (10): 1-7.
- Oldham J, Riba M. Pain: What psychiatrist need to know. Review of psychiatry. Vol 19. pp. 23-69.
- Otero Alvaro A., Pérez Caballero A., Gómez Castersana F. Tratamiento farmacológico del síndrome doloroso regional complejo de las extremidades como causa de dolor neuropático. *Rev. Cli. Esp.* 2004; 204 (9): 486-494.
- Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD005454.
- Schott GD. Reflex sympathetic dystrophy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2001; 71: 291-295.
- Sindrup S, Otto M, Finnerup N and Jensen T. Antidepressants in the Treatment of Neuropathic Pain. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 2005; 96: 399-409.
- Vadalouca A, Siafaka I, Argyra E, Vrachnou E, Moka E. Therapeutic management of chronic neuropathic pain: an examination of pharmacologic treatment. *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Nov; 1088: 164-186.

Utilidad de la calcitonina y los bifosfonatos en el tratamiento del síndrome doloroso regional complejo

Juan Carlos Acevedo González*, Alina Uribe Holguín**, Laura Suárez P***,
Miguel Enrique Berbeo Calderón***, Roberto Carlos Díaz Orduz****, Oscar Feo Lee****

1. Aspectos Generales en el Síndrome de Dolor Regional Complejo

1.1. Definición

El síndrome de dolor regional complejo (SDRC) también se conoce como distrofia simpática refleja o causalgia. En 1877 Wolff y en 1895 Kummel hicieron las primeras descripciones de un cuadro clínico que consistía en dolor crónico acompañado de cambios vasomotores circunscritos. En 1946 Evans fue el primero en utilizar el término de distrofia simpática refleja en pacientes con dolor crónico asociado a cambios cutáneos. En 1993 se rebautizó este síndrome como el "síndrome de dolor regional complejo" (SDRC), ya que se llegó a la conclusión que pacientes con dicho síndrome no siempre presentaban cambios distróficos clásicos como distrofia y cambios cutáneos y de sus anexos⁷.

El SDRC se caracteriza por la presencia de dolor en una región determinada, que se acompaña de cambios sensoriales evidentes, síntomas que se ini-

cian posteriores a un evento desencadenante traumático o no, que puede acompañarse de alteraciones en el color, temperatura de la piel y sudoración. Pueden presentarse de forma independiente de la extensión o gravedad del factor desencadenante³.

1.2. Epidemiología

Su incidencia real en la población general aún no se conoce ya que la mayoría de estudios se han realizado en población militar. En un estudio en los países bajos se identificó una edad media de aparición alrededor de los 45 años y con una duración promedio de síntomas de hasta 20 años. La relación mujeres: hombres fue de 3: 1. En la mayoría de los casos se encuentra en forma unilateral, la presentación bilateral aparece solo en 11-16%, tienen la misma frecuencia en miembros superiores que inferiores. El 65% ocurren después de una fractura, el 19% después de una cirugía, 2% posterior a cuadro inflamatorio y el 4% posterior a venoclisis o inyecciones⁷.

1.3. Fisiopatología

Su mecanismo fisiopatológico aún no se encuentra bien definido; sin embargo, hay varias hipótesis³.

- Desarrollo de una actividad nociceptiva ectópica: posterior a un trauma hay descargas repetitivas ectópicas de los nociceptores del área afectada, los axones lesionados generan mecanismos anormales de actividad desarrollando estimulación de alfa adrenoreceptores, que conlleva a la liberación de sustancias pronociceptivas (sustancia P y Glutamato, entre otros) quienes son posibles generadores de alodinia e hiperalgesia.

* Neurocirujano especialista en Neurocirugía Funcional, Manejo de Dolor y Espasticidad. Jefe de la Unidad de Neurocirugía Hospital Universitario de San Ignacio, Profesor Facultad de Medicina Pontificia Universidad Javeriana. Miembro Consultor, Unidad de Neurocirugía, Fundación Santa Fe de Bogotá.

** Estudiante de X Semestre, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana.

*** Neurocirujano. Jefe del Departamento de Neurociencias Hospital Universitario de San Ignacio, Profesor Facultad de Medicina Pontificia Universidad Javeriana.

**** Neurocirujano. Hospital Universitario de San Ignacio, Profesor Facultad de Medicina Pontificia Universidad Javeriana.

- Una respuesta anormal a liberación local de factores neurotróficos: involucra el factor de crecimiento nervioso que forma proliferaciones de axones en las terminales de fibras aferentes de las vías dolorosas. Con especial sensibilidad a receptores adrenérgicos con la subsiguiente aparición de la excitabilidad de los adrenoreceptores.
- Presencia de procesos inflamatorios y neuroinmunológicos locales: después de una lesión periférica traumática se produce liberación de citoquinas inflamatorias como FNT, IL1b, IL6 e IL8 que inducen cambios en los nociceptores produciendo de esta forma sensibilización, activación y daño axonal.
- La inflamación neurogénica: desencadena dolor e hiperalgesia producidos después de un trauma, por activación y sensibilización de aferentes primarios que causan la liberación de sustancia P y péptido relacionado al gen de la calcitonina en el lugar de la lesión. Hay liberación crónica de neuropéptidos que generan síntomas inflamatorios encontrados en este síndrome. Adicionalmente, hay liberación de neuropéptidos a nivel central que facilitan la sensibilización de nociceptores.
- Modificación en la actividad del Sistema Simpático: durante las primeras semanas hay aumento en la temperatura de la extremidad afectada secundario a inflamación neurogénica. Todos los cambios que se dan a nivel de la temperatura hablan de una alteración en los mecanismos termorreguladores. Se encuentra hipoactividad vasoconstrictora e hiperactividad en la sudoración como alteración simpática a nivel central por parte de los neuropéptidos. En el SDRC hay una disminución en la vasoconstricción de la piel y hay una disminución del control simpático de los vasos sanguíneos. En las fases tardías la vasoconstricción aumenta lo cual lleva a frialdad de la piel que se explica gracias a que los vasos sanguíneos aumentan la sensibilidad a las catecolaminas cuando hay alteraciones en la inervación; la alteración de la vasoconstricción también produce cambios en la termorregulación generando frialdad en las extremidades⁴.

Los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad inician a nivel del sistema nervioso periférico, después

de un tiempo comienzan los cambios en el sistema nervioso central conocido como la sensibilización central y se produce una reorganización de la vía del dolor a diferentes niveles lo que favorece el proceso de cronicidad y de no respuesta a esquemas terapéuticos³.

A partir de esos mecanismos fisiopatológicos identificados se ha podido considerar el SDRC en dos tipos: la distrofia simpática refleja que ahora recibe el nombre SDRC tipo I y la causalgia ahora SDRC tipo II. El SDRC I aparece después de una lesión de partes blandas mientras que el tipo II ocurre después de una lesión bien definida de un nervio; por lo demás los dos tipos son iguales en cuanto a síntomas, signos presentes y la forma de diagnóstico⁷.

SDRC tipo I	SDRC tipo II
<ul style="list-style-type: none"> - Presencia de un hecho nocivo o causa de inmovilización. - Dolor, alodinia, hiperalgesia, hiperestesia continuos. - Edema, cambios en el color, temperatura de la piel. - Sudoración anormal en la región del dolor. 	<ul style="list-style-type: none"> - Posterior a lesión de nervio no limitada a distribución del dermatoma específico. - Alodinia, dolor, hiperalgesia continuos. - Edema, cambios en el color, temperatura de la piel. - Sudoración anormal en la región del dolor.

1.4. Aspectos clínicos

Como en todas aquellas patologías dolorosas se deben valorar meticulosamente las características del dolor. En el SDRC es aún más importante ya que el componente clínico es esencial dentro de los criterios diagnósticos. A diferencia de otros síndromes dolorosos en el SDRC la presencia de cambios distróficos hace que se puedan objetivar elementos clínicos confirmatorios del dolor.

En la actualidad su diagnóstico está basado en el examen clínico pero la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor estableció unos criterios que deben ser cumplidos:

- Evento nocivo que precede la enfermedad en paciente sano, para SRDC I o una lesión nerviosa para el SRDC II.
- Dolor, hiperalgesia o hiperestesias espontáneas, que no se limitan a un solo territorio nervioso.
- Edema, eritema y calor cutáneo, aumento en la sudoración, síntomas motores o cambios tróficos en el miembro afectado, generalmente distal.

- Exclusión de otros diagnósticos⁴.

Otros esquemas de diagnóstico del SDRC definen unos criterios mayores que se deben identificar en la historia clínica del paciente para poder llegar a un diagnóstico³:

Síntomas Mayores

- Dolor tipo quemante o ardor
- Alodinia
- Hiperalgesia
- Hiperpatía

Signos Mayores (por lo menos 2)

- Cianosis
- Edema
- Cambios tróficos en piel y faneras
- Cambios de temperatura
- Hiper/hipohidrosis

Analicemos de forma general algunos aspectos clínicos:

- **Alteraciones Sensitivas:** los síntomas predominantes son dolor e hiperalgesia (100% de los pacientes). En el 75% de los pacientes es un dolor en reposo y se caracteriza por ser de tipo quemante. En la mayoría de los pacientes el dolor se localiza profundo en la extremidad afectada. El tipo de hiperalgesia que se presenta es mecánica por lo cual se ha visto que los movimientos amplifican el dolor, así mismo se presentan algunos pacientes con alodinia, más frecuente en los cuadros dolorosos crónicos. La hiperalgesia térmica también se puede presentar pero es mucho menos frecuente. También hay parestesias.

- **Alteraciones Motoras:** 77% de los pacientes presentan debilidad en la extremidad afectada. En la fase inicial la debilidad puede ser secundaria al dolor. Hay disminución en los rangos de movimiento por el edema en fase aguda y en fase crónica hay contracturas y fibrosis que son más frecuentes en localización palmo-plantar. En 50% de los pacientes puede haber temblor,

movimientos mioclónicos o distonía focal especialmente en el tipo II que se acompaña de daño nervioso. En un 45% hay hiperreflexia en la extremidad afectada pero sin signos de lesión piramidal.

- **Alteraciones Autonómicas:** en fase aguda el 81% de los pacientes tiene edema distal, piel eritematosa y caliente. En fases tardías la piel se vuelve cianótica y fría; hay un 20% de los pacientes que desde el inicio tienen la piel fría. Siempre se encuentra una diferencia de un grado centígrado entre la mano afectada y la sana independientemente si es por frío o por calor. En el 50% de los pacientes hay aumento en la sudoración.
- **Cambios Tróficos:** estos cambios se dan en más del 50% de los pacientes, puede haber aumento del crecimiento del pelo y las uñas, pero en fases tardías se presenta con piel delgada y atrofiada, disminución de pelo y uñas. En casos muy severos puede haber atrofia muscular⁴.

La evolución clínica del SDRC la han dividido en tres estadios:

- **Estadio I:** aparición del dolor acompañado de sudoración y edema. En las radiografías simples se puede observar pérdida de la matriz ósea en parches en la extremidad afectada (Figura 1).
- **Estadio II:** persistencia del dolor asociado a cambios tróficos de la piel y los tejidos, cianosis, frialdad y contractura de la extremidad. En la radiografía siempre se observa pérdida difusa del tejido óseo.

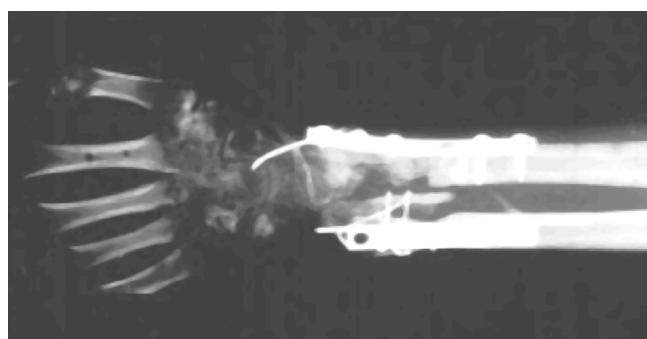


Figura 1. Esto es una radiografía típica que muestra cambios de osteoporosis, que se pronuncia en los segmentos metapysálicos de huesos.

- Estadio III: el dolor es menos predominante y va a aparecer durante los movimientos pasivos de la extremidad^{10,12,15}.

Además de la historia clínica y la valoración de la sintomatología es muy importante realizar una valoración psicológica, ya que la mayoría de estos pacientes presentan también cambios en la personalidad, y alteraciones emocionales dadas por la incapacidad que pueden llegar a presentar^{3,10}.

Para el diagnóstico de esta patología nos podemos ayudar de:

- **Radiografía:** puede mostrar cambios de osteoporosis de cuatro a ocho semanas, pero solo ocurren en 40% de los pacientes (Figura 1).
- **Gammagrafía ósea de tres fases:** se realiza con Tc99, tiene una sensibilidad baja. Si en la última fase hay mayor recaptación significa que hay aumento del metabolismo óseo.
- **RMN:** se usa para diagnóstico diferencial y para visualizar edema de tejidos blandos y periarticular. Cuando se realiza con gadolinio pueden observarse algunos signos indirectos de artritis.
- **Otras ayudas:** Termografía, Doppler de vasos sanguíneos^{3,4}.

1.5. Consideraciones generales relacionadas con el Tratamiento

El pilar terapéutico para el SDRC es principalmente la terapia física y la rehabilitación. El movimiento de la actividad mejora el compromiso funcional e incluso los cambios distróficos. Su gran limitante es el dolor. Con dolor intenso (como se ve en la mayoría de los pacientes) es imposible poder llegar a realizar una movilización adecuada. También se usan analgésicos comunes, analgésicos opioides y medicamentos coadyuvantes como son los antidepresivos y los anticonvulsivantes. Los bloqueos simpáticos son de gran utilidad diagnóstica y terapéutica¹¹.

En la primera fase de la enfermedad hay una respuesta inflamatoria importante mediada por citokinas, interleukinas, radicales libres y factor de necrosis tumoral alfa; además de los mecanismos de "inflamación neurogénica" antes mencionados. Es por ello

que medicamentos como AINEs, corticoesteroides, fármacos para radicales libres (dimetilsulfóxido al 50% tópico y N-acilecisteína) y agentes antifactor de necrosis tumoral, entre otros, han sido útiles².

2. Calcitonina

La calcitonina es una hormona secretada por las células parafoliculares de la glándula tiroides. El monómero de calcitonina humana tiene una vida media de aproximadamente 10 minutos, y la calcitonina de salmón tiene una vida media más larga y una depuración metabólica más reducida que la calcitonina humana. La calcitonina de salmón y anguila es 40 veces más potente que la de los mamíferos, razón por la cual se considera como una opción terapéutica.

La función de la calcitonina consiste en la reducción de calcio y fosfato sérico por medio de mecanismos de acción realizados en hueso y riñón. La calcitonina al igual que el péptido relacionado al gen de la calcitonina (neurotransmisor del dolor) comparte el mismo gen 11 en humanos. Esta hormona se une a receptores acoplados a proteína G con AMPc y calcio como segundos mensajeros, presentes en los osteoclastos, células tubulares renales, en SNC, tracto gastrointestinal, macrófagos y algunas células tumorales de seno y pulmón¹⁵. En el hueso la calcitonina disminuye la resorción osteoclástica; al principio disminuye solamente la resorción sin tener efectos sobre la producción ósea, pero con el tiempo se ve afectada la formación de hueso. También, disminuye el número y la actividad de los osteoclastos. En el riñón se encarga de disminuir la reabsorción de calcio y fosfato y a nivel del SNC actúa como neurotransmisor y libera beta endorfinas^{6,13}.

La calcitonina tiene acción analgésica, estudios en ratones han demostrado su acción en los receptores de calcitonina encontrados en neuronas serotonérgeticas que se asocian a dolor, ubicadas en el tálamo, sustancia gris periacueductal, núcleo gigantocelular y núcleo del rafé. La interrupción de las vías serotoninérgicas en el cerebro o médula espinal por lesiones anatómicas o uso de drogas antagonistas disminuye la potencia analgésica de la calcitonina. En ratones, la calcitonina aumenta los efectos analgésicos de los antidepresivos tricíclicos.

Calcitonina de salmón en SDRC: hay controversia acerca de su efecto pero aun así se han realizado estudios aleatorizados que demuestran mejoría. Se encuentra en inyecciones a concentraciones de 100-50 IU por mililitro (1 UI es equivalente a 0,2 gramos del péptido puro). También se encuentra como spray nasal y transdérmico. Tiene un volumen de distribución de 0,15-10,3 litros por kilogramo y una vida media de 60 a 90 minutos. Es convertida en metabolitos inactivos por el riñón y los tejidos periféricos. La biodisponibilidad del medicamento cuando se administra subcutáneo o intramuscular es de 70%; intranasal, tan baja como 3%. La incidencia de reacciones alérgicas es desconocida. Las contraindicaciones son alergia, embarazo y lactancia¹⁵.

La calcitonina ha sido utilizada para la enfermedad de Paget, hipercalcemia y osteoporosis, pero aún no se sabe el mecanismo por el cual tiene efecto antinociceptivo; sin embargo, se han propuesto algunas teorías. Algunas de éstas hablan de los efectos serotoninérgicos y catecolaminérgicos, liberación de calcio, fosforilación proteica, producción de endorfinas, inhibición de la COX y posible acción sobre receptores opioides².

Los efectos adversos de la calcitonina son sedación, náuseas (28%), vómito (24%), flushing (19%), mareo (9,5%) y diarrea resultado del influjo serotoninérgico. En su forma nasal se encuentran efectos como rinitis, prurito nasal, cefalea, epistaxis y artralgias^{2,15}.

Otros estudios han demostrado que esta hormona se usa como analgésico. En el artículo "Efficacy of salmon calcitonin in complex regional pain syndrome type I in addition to physical therapy" de Fusun Sahin y cols. realizan un estudio ciego, aleatorizado y controlado para observar el efecto de la calcitonina de salmón junto con terapia física para manejo del dolor, rango de movilidad y cambios tróficos en pacientes con SRDC tipo 1 después de trauma y en fase 1. El grupo control recibió paracetamol y el grupo de estudio recibió calcitonina y calcio. Los resultados se comenzaron a evidenciar a los cuatro o cinco días y el tratamiento duró de dos a tres semanas; hubo seguimiento de los pacientes por dos meses.

El estudio concluyó que la calcitonina disminuye los agentes pro-inflamatorios, actúa directamente en receptores a nivel del sistema nervioso central, disminuye el influjo serotoninérgico en la transmisión

sensorial mediada por fibras C aferentes. También, demostró que el uso conjunto de calcitonina con terapia física (recomendado: elevar la extremidad afectada para evitar la éstasis venosa, TENS, bloqueos de ganglio estrellado y simpático, y alternar baños de calor y frío) ayuda a obtener una mejoría significativa de la sintomatología del SDRC. El grupo de calcitonina tuvo una reducción significativa en cuanto a dolor y amplitud de rangos de movimiento que mejoró de manera similar al grupo control, probablemente por la terapia física más que por el medicamento en sí, pues su uso a largo plazo no es efectivo.

La adición de calcitonina a pacientes en tratamiento con terapia física previa no altera los resultados benéficos, así que podría solo recomendarse la terapia física.

Se estudió el costo beneficio de la calcitonina comparada con el paracetamol y se encontró una gran diferencia en costos, siendo la calcitonina más del doble del precio del paracetamol, lo que nos confirma que si su uso no es indispensable para la mejoría de los síntomas del SDRC podría solo administrarse el analgésico común combinado con terapia física¹³.

A partir de los estudios revisados, se concluye que la calcitonina no es útil para manejo del dolor ni de la inflamación en el SDRC, pero por su mecanismo de acción dado por la disminución de la resorción ósea y del número y acción de los osteoclastos esta podría ser utilizada para prevenir la progresión de la osteopenia.

3. Bifosfonatos

Son análogos de los pirofosfatos; se encuentran el alendronato, etidronato, pamidronato, risedronato, tiludronato y zaledronato. Su función se basa en la capacidad de retardar la formación y disolución de cristales de hidroxiapatita dentro y fuera del sistema óseo, pero aún no es clara la razón por la cual inhiben la reabsorción ósea. Los bifosfonatos también inhiben la 1, 25 (OH) 2D, el transporte del calcio intestinal, los cambios metabólicos de las células óseas como la inhibición de la glucólisis, del crecimiento celular y cambios en la fosfatasa ácida y alcalina. Los bifosfonatos como el alendronato bloquean la sintasa farnesil pirofosfato que es una enzima crítica para la supervivencia de los osteoclastos⁶.

Se ha propuesto que la hiperactividad osteoclástica es el mecanismo dominante encargado de producir osteoporosis localizada en SDRC. Las radiografías simples de la extremidad evidencian osteopenia con pérdida ósea de un 30% generalmente. Esta pérdida ósea es más marcada en los estadios I y II de la enfermedad. La arquitectura del tejido óseo se encuentra intacta y aún así hay pérdida excesiva del tejido, principalmente del tejido óseo trabecular. Se ha especulado que la pérdida de hueso se debe a la inmovilidad del miembro; sin embargo, esta causa no responde a la velocidad de pérdida que muestran las radiografías¹⁰. Dada la fisiopatología de la enfermedad en el tejido óseo los bifosfonatos se han propuesto como una terapia adicional para el tratamiento de dicho síndrome. Por este mecanismo de acción varios estudios han reportado su eficacia en varias enfermedades óseas como enfermedad de Paget, metástasis óseas, mieloma, fracturas vertebrales entre otros¹¹.

Los mecanismos de analgesia de los bifosfonatos aún se desconocen pero se cree que pueden modificar la actividad de citoquinas (IL1) u otros factores inflamatorios como la prostaglandina E que se encargan de la sensibilización de nociceptores. Es por esto que aún se desconoce si estos pueden ser utilizados como analgésicos o anti-inflamatorios¹¹.

Robinson en su artículo "Efficacy of Pamidronate in Complex Regional Pain Syndrome Type I" reporta un estudio controlado, aleatorizado y doble ciego con uso de placebo, de dos años de seguimiento con administración de pamidronato 60mg dosis única o solución salina normal como placebo en 27 pacientes. El seguimiento de los pacientes se realizó con escalas de dolor (escala análoga visual), escala global de severidad de la enfermedad y de funcionalidad (SF-36) al primer y tercer mes. Se concluyó que los estudios realizados en los pacientes que padecen de SDRC I siempre se realizan con pocos pacientes, en este caso 27 pacientes; debido a la baja incidencia y el pobre diagnóstico de dicha enfermedad es difícil extrapolar los resultados.

En la evaluación del primer mes se encontraron buenos resultados en escala de dolor y de severidad global de la enfermedad, aún así en cuanto a la escala de funcionalidad no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo placebo y el grupo que recibió pamidronato; en la valoración de los tres meses se encontraron diferencias

estadísticamente significativas en las tres escalas mostrando mejoría en aquellos que recibieron tratamiento con pamidronato. Adicionalmente, se concluyó que es ideal la combinación del tratamiento con bifosfonatos con terapia física y terapia cognitivo comportamental.

En conclusión, se muestran cambios a partir de los tres meses; sin embargo, se deben estudiar con cautela dado el bajo número de pacientes estudiados y la heretogenicidad de la respuesta, razón por la cual se requieren más estudios¹¹.

En otro estudio de Adami se encontró que los pacientes tratados con alendronato (7,5mg en 250ml de SSN) redujeron su sintomatología con una diferencia estadísticamente significativa con respecto a los tratados con placebo ($p<0,001$). Al administrar a todos los pacientes una infusión continua de alendronato se encontraron adecuadas respuestas y remisión de los síntomas. Se realizaron escanografías de las extremidades afectadas a todos los pacientes del estudio y se encontró aumento de la actividad ósea¹.

Los efectos adversos de los bifosfonatos son náuseas, dispepsia, estreñimiento o diarrea, dolor músculo-esquelético, fiebre y úlceras esofágicas. Las molestias a nivel del esófago se pueden reducir si el medicamento se ingiere con abundante agua y dejando reposo gastrointestinal por 30 minutos. Existen algunas contraindicaciones para el uso de los bifosfonatos como daño renal, desórdenes de la motilidad esofágica y úlcera péptica².

El SDRC se asocia a resorción ósea, razón por la cual podría beneficiarse del uso de bifosfonatos e inhibidores de la resorción ósea.

4. Conclusión

Varias opciones de tratamiento han sido propuestas pero aún se requieren mayores estudios controlados y aleatorizados, con mayor número de pacientes, para evaluar su verdadera eficacia. En cuanto a la calcitonina como a los bifosfonatos deben realizarse futuros estudios para encontrar su verdadera eficacia en el manejo de los síntomas del SDRC.

Lo que si se ha demostrado es que los pacientes con SDRC cursan con pérdida de tejido óseo, razón por la cual la calcitonina y los bifosfonatos podrían

utilizarse en estos pacientes, dado su mecanismo de acción en el tejido óseo anteriormente mencionado; cabe recordar que la pérdida de tejido óseo genera fracturas patológicas que son, en algunas ocasiones, las causantes del dolor; su prevención y manejo con calcitonina y bifosfonatos podría disminuir la incidencia de estas complicaciones y por ende uno de los orígenes del dolor en el SDRC, síntoma cardinal en esta patología.

Bibliografía

1. Adami S, Fossaluzza V, et al. Bisphosphonate therapy of reflex sympathetic dystrophy syndrome. Annals of the Rheumatic Diseases 1997; 56: 201-204.
2. Amit Sharma et al. Advances in treatment of complex regional pain syndrome: recent insights on a perplexing disease. Current Opinion in anaesthesiology 2006; 19: 566-572.
3. Asociación Colombiana para el estudio del dolor "Dolor 2002", Editorial estudio caos 2002. Págs. 107-117.
4. Birklein, Frank. Complex Regional Pain Syndrome. Journal of Neurology 2005: 252: 131-138.
5. Birklein F, et al. Neurological findings in complex regional pain síndrome. Acta Neurol Scand. 2000; 101: 262-269.
6. Katzung Bertram. Farmacología Básica y Clínica. 9° edición manual moderno 2005, México. Pág. 716-718.
7. Loeser, John. "Bonica Terapéutica del Dolor". Vol. I, 3 edición Editorial McGrawhill, 2003, México. Págs. 467- 496.
8. McCabe CS et al. Referred sensations in pacientes with complex regional pain syndrome type I. Rheumatology 2003; 42: 1067-1063.
9. Manicourt Daniel-Henri, Brasseur Jean-Pierre, et al. Role of Alendronate in Therapy for Posttraumatic Complex Regional Pain Syndrome Type I of the Lower Extremity. Arthritis and Rheumatism November 2004; 50(11): 3690-3697.
10. Marshall AT, Crisp AJ Reflex sympathetic dystrophy. Rheumatology (Oxford). 2000 Jul; 39(7): 692-5.
11. Robinson John N., Sandom Jenny, and Chapman Peter T. Efficacy of Pamidronate in Complex Regional Pain Syndrome Type I. American Academy of Pain Medicine 2004; 5(3).
12. Rowbotham Michael. Pharmacologic management of complex regional pain syndrome". Clinical journal of Pain 2006; 22: 425-429.
13. Sahin Fusun et al. Efficacy of salmon calcitonin in complex regional pain syndrome type I in addition to physical therapy. Clinical Rheumatology 2006; 25: 143-148.
14. Sawicki A, Szulc P, et al. Influence of calcitonin treatment on the osteocalcin concentration in the algodystrophy of bone. Clinical Rheumatology. 1992 Sep; 11(3): 346-350.
15. Visser Erik. A Review of calcitonin an its use in the treatment of acute pain. Acute Pain 2005; 7: 185-189.

Análisis de costo-efectividad de pregabalina versus gabapentin y carbamazepina en el tratamiento de dolor neuropático en pacientes con polineuropatía diabética en Colombia

Walter Toro*, Abwmarr Wagib**, Carlos H. Arango***, Etna L. Valenzuela****, Mónica F. Quijano*****, Heidy Cáceres*****,
Silvia Gómez*****

Resumen

Objetivo. Evaluar las diferentes alternativas terapéuticas - farmacológicas para el tratamiento de la Polineuropatía Diabética Dolorosa (PNDD) y determinar cuál es la alternativa más eficiente en Colombia comparando pregabalina, gabapentin y carbamazepina.

Metodología. Modelo farmacoeconómico tipo costo-efectividad con un horizonte temporal de un año, bajo la perspectiva del tercer pagador, utilizando como medida de efectividad la tasa de respondedores al 50% (porcentaje de pacientes que lograron una reducción de las cifras basales de dolor igual o mayor al 50%) medidos con la Escala Visual Análoga (EVA) para cada una de las moléculas originales, a través de la mejor evidencia científica disponible. Se obtuvo

información local (Colombia), sobre frecuencias de uso de servicios de salud y costos, en pacientes con PNDD validado con el concurso de expertos y ajustando de acuerdo a la diferencia de efectividad entre los tratamientos y placebo.

Se realizó un análisis de sensibilidad de las variables de costo y efectividad.

Resultados. Pregabalina con una efectividad de 46% supera a las efectividades de gabapentin y carbamazepina en 6 puntos y 13 puntos porcentuales respectivamente. La razón costo-efectividad muestra que cada paciente que logre la medida de efectividad evaluada con pregabalina tiene un costo anual de \$8.701.708, lo cual es un 30% más económico comparado con gabapentin y 34% comparado con carbamazepina.

Conclusiones. Bajo el marco del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) y bajo la perspectiva del tercer pagador, el tratamiento con pregabalina es la opción más eficiente para el manejo de pacientes con PNDD en Colombia. Presenta la mejor relación costo-efectividad (menos costos y más efectiva) por lo que domina a los tratamientos incluidos en comparación.

1. Introducción

El dolor neuropático definido por la IASP (International Association for the Study of Pain) como "Dolor secundario a una disfunción o daño del sistema nervioso" es una patología frecuente de la cual

* Médico y cirujano, especialista en gerencia hospitalaria y financiera, Doctor en economía y gestión de la salud (UPV, Valencia-España). Docente Universidad de Bogotá Jorge Tadeo Lozano, Colombia.

** Médico neurólogo clínico Universidad Nacional. Hospital Central Policía Nacional. Colombia.

*** Médico y cirujano, especialista en administración de servicios de salud con énfasis en seguridad social y magíster en ciencias económicas. Synergia Consultoría y Gestión SA, Colombia.

**** Médico cirujano Universidad Autónoma de Barcelona. Especialista en auditoría médica y gerencia en salud. Pfizer División médica, Colombia.

***** Médica general, Universidad de la Sabana, en servicio social obligatorio, Universidad de la Sabana, Colombia.

***** Médica cirujana y especialista en estadística de la Universidad Nacional de Colombia. Pfizer. División médica, Colombia.

se ha estimado una prevalencia de hasta 7% en trabajos recientes¹, y cuya presencia se atribuye a cambios de plasticidad en el sistema nervioso resultando en una experiencia dolorosa sin requerir un estímulo externo².

Se considera que aproximadamente el 44% de las causas de dolor neuropático corresponde a pacientes con Polineuropatía Diabética Dolorosa (PNDD)³y, aunque la estimación de la prevalencia de la Neuropatía Diabética (ND) varía sustancialmente dependiendo de los criterios diagnósticos y el diseño del estudio, la mayoría de éstos sugieren que cerca de un tercio de pacientes diabéticos son afectados por esta entidad⁴.

La Diabetes Mellitus (DM) es una enfermedad crónico-degenerativa que puede presentarse a diferentes edades ocupando el tercer lugar como problema de salud pública en el mundo de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, tanto por su alta frecuencia como por su enorme repercusión social y económica. La prevalencia en Colombia para el año 2000 fue de 883.000 pacientes y se estima un aumento para el 2030 de 2.425.000 pacientes⁵.

Dado el impacto que tiene el dolor crónico sobre la salud física, actividad diaria, salud mental, trabajo y economía, se considera no sólo un problema médico, sino también un problema de salud pública⁶. Se ha informado que en algunos países entre el 7 y 55% de la población sufre de dolor crónico, con detrimiento de diferentes aspectos de su vida, incluido el bienestar económico. En 2001, un estudio de Meyer-Rosberg y cols. mostró que cerca del 20% de la población laboral estudiada con dolor neuropático, debía reducir su tiempo laboral⁷. En Estados Unidos, más de veinte millones de adultos padecen de dolor cada año por más de 20 días, con más de 550 millones de días no laborados, a un costo de más de 50 billones de dólares.

En Colombia, no existen estudios concluyentes sobre los costos de atención de la DM ni del dolor neuropático; sin embargo, en ocho países europeos en el año 2002 se consideró que los costos directos anuales generados por la atención a pacientes diabéticos superaba los 29 billones de euros⁸, y según estimados de los Estados Unidos, los costos indirectos representaron como mínimo una cifra similar⁹. En cuanto al costo por PNDD, ésta se acerca a más

del 27% de los costos directos generados del manejo de la enfermedad¹⁰.

Actualmente, el tratamiento del dolor neuropático está basado en el uso de varias clases terapéuticas, entre las que están: anticonvulsivantes (carbamazepina, oxcarbamazepina), antidepresivos (amitriptilina, duloxetina), opioides (tramadol, oxicodona o morfina) y los a2d ligando (gabapentin y pregabalina). En relación con anticonvulsivantes tipo carbamazepina, antidepresivos y opioides, la evidencia científica publicada que avala su uso en dolor neuropático es escasa y las principales limitaciones que se encuentran en la práctica clínica habitual con este tipo de medicamentos es la pérdida del balance entre la eficacia y la seguridad así como la relación costo-beneficio.

Debido a la importancia del DN como problema de salud pública, a la multiplicidad de tratamientos existentes para esta entidad nosológica y a la ausencia de estudios de costos y resultados de tratamiento en Colombia, se considera esencial realizar análisis económicos de tipo costo-efectividad que permitan brindar información a los profesionales de la salud, aseguradores y prestadores de servicios para la toma de decisiones.

El objetivo del presente estudio es evaluar la razón costo-efectividad de la decisión de utilizar pregabalina (Lyrica™ PFIZER), gabapentin (Neurontin™ PFIZER) o carbamazepina (Tegretol™ NOVARTIS) en pacientes con PNDD en Colombia.

2. Materiales y Métodos

2.1 Tipo de evaluación económica

Se llevó a cabo una evaluación económica completa¹¹ del tipo Costo Efectividad (CE), tomando como medida de efectividad la tasa de respondedores al 50% medidos con la Escala Visual Análoga (EVA). Los resultados se expresaron bajo la relación costo efectividad y Razón Costo Efectividad Incremental (RCEI).

2.2 Población

Cohorte hipotética de 100 pacientes cuyo diagnóstico de Diabetes Mellitus fuera confirmado por historia clínica y por lo menos con un diagnóstico relacionado con PNDD de acuerdo a CIE -10¹².

Tabla 1. Fuente de efectividad: Especificaciones.

Medicamento	Nº de artículos encontrados	Nº de artículos revisados	Grado de evidencia de artículo seleccionado
Pregabalina	8	8	I
Descripción de artículo seleccionado: Tipo de estudio: Aleatorizado, controlado placebo, doble ciego, grupos paralelos. Poder del 90% para detectar una diferencia de 1.3, nivel de significancia 0.05, número de pacientes: 337 con neuropatía diabética periférica.			
Gabapentin	7	7	I
Descripción de artículo seleccionado: Tipo de estudio: Aleatorizado, controlado placebo, doble ciego, grupos paralelos. Poder del 90% para detectar una diferencia de 1.3, nivel de significancia 0.05, número de pacientes: 325 pacientes con neuropatía diabética periférica.			
Carbamazepina	23	23	V
Descripción de artículo seleccionado: Partiendo del supuesto que Mendell expone en su artículo, donde existe una similitud en la efectividad de los antidepresivos tricíclicos con carbamazepina, se toma este dato como la mejor evidencia para carbamazepina, punitivamente considerando que un tercio de los pacientes con neuropatía diabética tratados con antidepresivos <u>tricíclicos</u> alcanzan una reducción del dolor del 50%. (Evidencia no catalogada).			

2.3 Comparadores

Las alternativas terapéuticas consideradas para comparación son pregabalina, gabapentin y carbamazepina.

2.4 Perspectiva

Tercer pagador en el marco del Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano (SGSSS).

2.5 Horizonte de tiempo

Para el análisis considera un horizonte temporal de un año y por tanto no se utilizó tasa de descuento (diciembre 2005 a noviembre 2006).

2.6 Fuentes de información de efectividad

El parámetro de efectividad, la tasa de respondedores al 50% (porcentaje de pacientes que lograron una reducción de las cifras basales de dolor igual o mayor al 50% por EVA) para cada uno de los medicamentos se obtuvo haciendo una búsqueda sistemática de la literatura en medline, cochrane, y pubmed, incluyendo los términos: Neuropathy OR neuropathic pain OR neuralgia OR diabetic neuropathies AND pregabalin/gabapentin/carbamazepine y teniendo en cuenta los límites: Meta-analysis, randomized controlled trial, english, publicados hasta el 27 de Noviembre de 2006.

En la Tabla 1 se muestran las especificaciones de la evidencia seleccionada para cada una de las mo-

léculas, teniendo en cuenta: (i) Nivel de evidencia I o II de acuerdo con el tipo de diseño, el poder, el grado de confiabilidad, el tamaño de muestra y la tasa de descontinuación, (ii) Estándar equiparable de efectividad y (iii) Descripción del resultado más favorable para cada molécula.

Para el caso de carbamazepina ninguno de los artículos encontrados cumplió con los criterios de selección expuestos anteriormente, por tal razón se utilizó el artículo de Mendell y cols. (2003) en el cual refiriéndose a dos estudios de nivel de evidencia V, se determina la efectividad de carbamazepina de acuerdo al beneficio equivalente presentado con los antidepresivos tricíclicos.

En consecuencia con la efectividad reportada, se especifica la dosis correspondiente para cada molécula, como se sintetiza en la Tabla 2:

2.7 Fuentes de información sobre recursos utilizados y costos. Servicios de salud consumidos y costos de las atenciones

Tabla 2. Fuentes de efectividad: Efectividad y dosis relacionada para cada medicamento en el manejo de pacientes con PNDD.

Alternativa terapéutica	Efectividad*	Fuente
Placebo	14,5%	Rosenstock, 2004 ¹³
Pregabalina (300 mg/día)	46%	Lesser, 2004 ¹⁴
Gabapentin (1200 mg/día)	40%	Backonja, 2003 ¹⁵
Carbamazepina (1,200 mg/día)	33,0%	Mendell, 2003 ¹⁶

*Porcentaje de pacientes con reducción en al menos 50% del dolor por EVA.

Las frecuencias y costos del consumo de servicios de salud en pacientes con PNDD se obtuvieron de un estudio retrospectivo de 263 pacientes en varias ciudades de Colombia tomando como base la estructura de costos propuesta por Constantino y cols. (2005)¹⁷; las frecuencias iniciales reportadas por el estudio fueron validadas por expertos clínicos para posteriormente ser ajustadas de acuerdo con la efectividad de cada molécula según el ajuste de proporcionalidad referido por Van Hout (2003)¹⁸.

Para identificar los servicios en salud utilizados por un paciente con PNDD, se especificó con la ayuda de expertos clínicos, diabetólogo y neurólogo, cuáles son los diagnósticos relacionados con esta entidad tomando como referencia el CIE-10¹² (los códigos que se seleccionaron fueron: E10, E11, E12, E13, E14 como se observa en la Tabla 3). A partir de los registros de las aseguradoras y las instituciones prestadoras de servicios se reconstruyó la historia de utilización de servicios durante un año (diciembre 2005 a noviembre 2006) de pacientes de todos los regímenes a través de un trabajo de campo realizado por un experto en costos sanitarios (Synergia Consultoría y Gestión SA, Bogotá, Colombia¹⁹).

Posteriormente, tomando como referencia los Códigos Únicos de Procedimientos de Servicios de salud (CUPS) la información fue clasificada en seis componentes principales y sus respectivas intervenciones, contemplando atenciones médicas en consulta externa, hospitalizaciones, ayudas diagnósticas de laboratorio clínico y de imágenes, re-

habilitación, terapias y otros procedimientos como se muestra en la Tabla 4.

2.7.1 Los costos del modelo incluyeron: (i) Costos de los recursos en salud derivados del tratamiento de PNDD y (ii) Costos de adquisición del tratamiento, sin contemplar los costos por manejo de los eventos adversos de cada molécula, ni los costos del paciente o de la sociedad debidos a la pérdida de productividad.

Los costos de los servicios consumidos correspondieron a la media de los valores monetarios que se facturaron para las entidades pagadoras responsables del aseguramiento de los pacientes, de acuerdo con los precios establecidos en los contratos vigentes (2005-2006) de compraventa de servicios de salud.

2.7.2 Las frecuencias de utilización de los recursos en salud están dadas para un caso base en el cual se desconoce qué tipo de tratamiento farmacológico está recibiendo el paciente, por lo que se hace necesario contemplar un factor de ajuste para las intervenciones o servicios cuya frecuencia depende del grado de control de dolor de los pacientes, es decir de la efectividad de la molécula, tomando en cuenta la diferencia de efectividad entre las moléculas en comparación y el placebo¹⁸ (Tabla 5). Esto implica que a mayor efectividad menor frecuencia de uso; el ajuste se aplicó a servicios como consulta a urgencias, no obstante la utilización de otros servicios como pruebas diagnósticas se consideran independientes de la efectividad del tratamiento y por tanto no se realiza ajuste (ver Tabla 6).

Tabla 3. Diagnósticos CIE-10 relacionados con PNDD.

Capítulo IV. Enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas			
E10	Diabetes mellitus insulinodependiente	E104†	Diabetes mellitus insulinodependiente con complicaciones neurológicas
E11	Diabetes mellitus no insulinodependiente	E114†	Diabetes mellitus no insulinodependiente con complicaciones neurológicas
E12	Diabetes mellitus asociadas con desnutrición	E124†	Diabetes mellitus asociadas con desnutrición con complicaciones neurológicas
E13	Otras diabetes mellitus especificadas	E134†	Otras diabetes mellitus especificadas con complicaciones neurológicas
E14	Diabetes mellitus no especificada	E144†	Diabetes mellitus no especificada con complicaciones neurológicas

Tabla 4. Componentes e intervenciones evaluadas en el tratamiento de pacientes con PNDD

Componente (Com)		Intervenciones (Int)	
CO	Consulta	CMG	Consulta externa por médico general
CO	Consulta	CME	Consulta externa por médico especialista
UR	Urgencias	UMG	Consulta de urgencias por médico general
UR	Urgencias	UME	Consulta de urgencias por médico especialista
PD	Pruebas diagnósticas	ENF	Estudios neurofisiológicos (incluye electromiografía, potenciales evocados y velocidad de conducción nerviosa)
PD	Pruebas diagnósticas	ECO	Ecografía (principalmente doppler arterial para evaluar claudicación intermitente)
PD	Pruebas diagnósticas	TAC	Tomografía axial computarizada
PD	Pruebas diagnósticas	RNM	Resonancia nuclear magnética (especialmente lumbar y cerebral)
PD	Pruebas diagnósticas	RX	Rayos X
TNF	Tratamiento no farmacológico	TF	Terapia física (mecánica y cinética)
TNF	Tratamiento no farmacológico	ELECT	Terapia eléctrica y electromagnética
TNF	Tratamiento no farmacológico	BN	Bloqueo neural
TNF	Tratamiento no farmacológico	IEM	Implante de estimulador medular
TNF	Tratamiento no farmacológico	TA	Consulta y procedimiento de terapia alternativa
OTF	Otro tratamiento farmacológico	INM	Infiltración de medicamentos
HX	Hospitalización.	PISO	Estancia hospitalaria en piso
HX	Hospitalización.	UCI	Estancia hospitalaria en UCI
HX	Hospitalización.	VAL	Valoración intrahospitalaria por especialista
HX	Hospitalización.	BNQ	Bloqueo nervioso quirúrgico

Fuente: Arango CH. y Cols.¹⁹

Tabla 5. Ajustes por proporcionalidad

Alternativa terapéutica	Efectividad* (%)	Ajuste (%)
Placebo	14,5 ¹³	0
Pregabalina	46 ¹⁴	31.5
Gabapentin	40 ¹⁵	25.5
Carbamazepina	33 ¹⁶	18.5

* Porcentaje de pacientes con reducción de al menos 50% del dolor por EVA.

Con lo anterior, se determina el costo anual de atención por paciente con PNDD en Colombia, sin tener en cuenta el costo por medicamentos, como se muestra en la Tabla 6 donde se relacionan los costos y frecuencias de cada componente/intervenciones.

2.8 Costos unitarios de los medicamentos

El costo unitario de las moléculas originales contempladas en el análisis corresponde al precio de referencia para venta al público presentado en Farmaprecios de 2006²⁰ de acuerdo con la dosis estimada por la fuente de efectividad, como se muestra en la Tabla 7.

Finalmente, en la Tabla 8 se resume la estructura completa de costos por paciente para el tratamiento de la PNDD considerando tanto los costos derivados del uso de los servicios en salud, como el costo por medicamentos, sin contemplar los costos por manejo de los eventos adversos de cada molécula.

3. Resultados

Los resultados del estudio se resumen en la tabla 9. Bajo el caso base en una cohorte de 100 pacientes con diagnóstico de dolor neuropático se encontró que los costos totales de tratamiento incluyendo el costo del medicamento como el costo de la atención y utilización de servicios difieren entre cada una de las opciones terapéuticas. El costo total del grupo de pregabalina resulta menos costoso (\$400.278,578°) comparado con gabapentin (\$496.619,143°) y carbamazepina (\$433.859,053°), con un costo diferencial a favor de la pregabalina de \$96.340,565 y \$33.580,475 respectivamente (Tabla 9).

Tabla 6. Frecuencia de utilización de recursos y costos asociados (pesos colombianos de 2006), por alternativa terapéutica.

Com	Int	Valor unitario (Media)	Placebo		Pregabalina (300 mg/día)		Gabapentin (1200 mg/día)		Carbamazepina (1200 mg/día)	
			FPPPM	Costos PPPA	FPPPM	Costos PPPA	FPPPM	Costos PPPA	FPPPM	Costos PPPA
CO	CMG	\$ 14.630	0,715	\$ 125.525	0,715	\$ 125.525	0,715	\$ 125.525	0,715	\$ 125.525
CO	CME	\$ 25.989	0,301	\$ 93.872	0,301	\$ 93.872	0,301	\$ 93.872	0,301	\$ 93.872
UR*	UMG	\$ 21.001	0,228	\$ 57.459	0,156	\$ 39.359	0,170	\$ 42.807	0,186	\$ 46.829
UR*	UME	\$ 15.000	0,004	\$ 720	0,003	\$ 493	0,003	\$ 536	0,003	\$ 587
PD	ENF	\$ 22.000	0,101	\$ 26.613	0,101	\$ 26.613	0,101	\$ 26.613	0,101	\$ 26.613
PD	ECO	\$ 150.000	0,000	\$ 0	0,000	\$ 0	0,000	\$ 0	0,000	\$ 0
PD	TAC	\$ 183.350	0,000	\$ 0	0,000	\$ 0	0,000	\$ 0	0,000	\$ 0
PD	RNM	\$ 350.000	0,001	\$ 4.200	0,001	\$ 4.200	0,001	\$ 4.200	0,001	\$ 4.200
PD	RX	\$ 32.234	0,112	\$ 43.322	0,112	\$ 43.322	0,112	\$ 43.322	0,112	\$ 43.322
TNF*	TF	\$ 8.600	0,400	\$ 41.280	0,274	\$ 28.277	0,298	\$ 30.754	0,326	\$ 33.643
TNF*	ELECT	\$ 5.600	0,001	\$ 67	0,001	\$ 46	0,001	\$ 50	0,001	\$ 55
TNF*	BN	\$ 15.000	0,000	\$ 0	0,000	\$ 0	0,000	\$ 0	0,000	\$ 0
TNF*	IEM	\$ 600.000	0,000	\$ 0	0,000	\$ 0	0,000	\$ 0	0,000	\$ 0
TNF*	TA	\$ 15.300	0,200	\$ 36.720	0,137	\$ 25.153	0,149	\$ 27.356	0,163	\$ 29.927
OTF*	INM	\$ 15.000	0,000	\$ 0	0,000	\$ 0	0,000	\$ 0	0,000	\$ 0
HX*	PISO	\$ 97.892	0,083	\$ 97.500	0,057	\$ 66.788	0,062	\$ 72.638	0,068	\$ 79.463
HX*	UCI	\$ 650.000	0,004	\$ 31.200	0,003	\$ 21.372	0,003	\$ 23.244	0,003	\$ 25.428
HX*	VAL	\$ 27.379	0,091	\$ 29.898	0,062	\$ 20.480	0,068	\$ 22.274	0,074	\$ 24.367
HX*	BNQ	\$ 0	0,000	\$ 0	0,000	\$ 0	0,000	\$ 0	0,000	\$ 0

FPPPA: Frecuencia por Paciente por Año
 PPPM: Por Paciente por Mes
 Fuente: Arango CH y Cols.¹⁹

* Servicios a los que se les aplicó ajuste de Van Hout.

Tabla 7. Costos de medicamentos (pesos colombianos de 2006)

Alternativa terapéutica	Presentación	Valor caja	Presentación	Dosis dia	Valor tratamiento dia
Pregabalina (LYRICA)	Caja x 14 cáps. De 150 mg	\$ 67.262	150mg	300 mg	\$ 9.609
Carbamazepina (TEGRETOL)	Caja x 20 grags. De 400 mg	\$ 69.490	400 mg	1200 mg	\$ 10.424
Gabapentin (NEURONTIN)	Caja x 30 tabletas de 400mg	\$ 122.003	400 mg	1200 mg	\$ 12.200

Fuente: Farmaprecios. Nov-Dic 2006. No. 92.²⁰

Por otro lado, pregabalina con una efectividad de 46% supera a la efectividad de gabapentin (40%) y carbamazepina (33%), entendiéndose que, en una cohorte de 100 pacientes, en el grupo tratado con

pregabalina seis pacientes adicionales alcanzan una reducción del dolor igual o mayor al 50% por EVA en comparación con gabapentin y trece pacientes adicionales en comparación con carbamazepina.

Tabla 8. Costos derivados del tratamiento en pacientes con PNPD por alternativa terapéutica (Pesos colombianos de 2006)

		Pregabalina (300 mg/día)	Gabapentin (1200 mg/día)	Carbamazepina (1200 mg/día)
Patología	Elementos del costo	Costos por paciente por año	Costos por paciente por año	Costos por paciente por año
Pacientes con PNPD	Intervenciones	\$495.501	\$513.191	\$533.831
	Medicamentos	\$3.507.285	\$4.453.000	\$3.804.760
	Total	\$4.002.786	\$4.966.191	\$4.338.591

Tabla 9. Costo efectividad promedio e incremental (Pesos Colombianos 2006).

Alternativa terapéutica	Costo anual 100 Pacientes	Costo Incremental 100 Pacientes	Efectividad %	Efectividad Incremental	Costo/Efectividad (C/E)	C/E incremental
Pregabalina (300 mg/día)	\$ 400.278.578		46		\$ 8.701.708	
Gabapentin (1200 mg/día)	\$ 496.619.143	\$ 96.340.565	40	-6	\$ 12.415.479	DOMINADA
Carbamazepina (1200 mg/día)	\$ 433.859.053	\$ 33.580.475	33	-13	\$ 13.147.244	DOMINADA

Finalmente, la relación entre los costos y la efectividad encontrados muestra que cada punto porcentual de efectividad lograda con pregabalina (es decir, por un paciente que logre meta terapéutica de un grupo de cien tratados), tiene un costo para el SGSSS colombiano de \$8.701,708°, lo cual es entre un 30% y un 34% más económico comparado con gabapentin y carbamazepina.

Por lo anterior, el tratamiento con pregabalina, constituye la alternativa menos costosa, y adicionalmente es más efectiva, lo que la hace la alternativa más eficiente (mejor razón de costo efectividad incremental) y por lo tanto "dominante" frente al manejo de la PNPD con gabapentin y carbamazepina (Tabla 9).

3.1 Análisis de sensibilidad

Para evaluar la robustez del modelo se realiza un análisis de sensibilidad de una sola vía, modificando los parámetros que tienen mayor influencia en los resultados del modelo.

En primer lugar, se evalúa el escenario con la menor efectividad reportada en la literatura para pregabalina considerando el porcentaje de pacientes con disminución de por lo menos el 50% del dolor según EVA, que corresponde a 39%²¹. Los resultados se muestran en la Tabla 10.

En segundo lugar, se evalúa el efecto de una variación en el costo día de tratamiento para carbamazepina y gabapentin considerando una disminución del 10% del valor reportado en el caso base para cada medicamento en escenarios independientes, es decir, modificando un solo valor a la vez.

En todos los escenarios citados, cada paciente que alcanza la meta cuesta menos en el grupo de tratamiento con pregabalina, mostrando una mejor relación costo efectividad, en comparación con gabapentin y carbamazepina.

4. Discusión

Al igual que en el resto del mundo la PNDD en nuestro país es de un alto subdiagnóstico y por lo tanto de subtratamiento. Adicionalmente, diferentes análisis de las tendencias de manejo han arrojado información que evidencian la presencia de un manejo inadecuado en un porcentaje mayor al 60%²².

Por lo anterior, el desarrollo de evaluaciones económicas que soporten las decisiones clínicas se convierte en un aspecto prioritario en Colombia, más aún en el tratamiento de entidades clínicas donde no existe un patrón de oro definido o una recomendación indiscutible como es el caso del dolor neuropático.

Tabla 10.

Parámetro modificado	Valor en el caso base	Valor modificado	Grupo de tratamiento	Razón Costo efectividad	Razón costo efectividad incremental
Efectividad pregabalina 300 mg/día	46%	39%	Pregabalina	\$ 10,316,474	
			Gabapentin	\$ 12,415,479	\$ 94,276,656
			Carbamazepina	\$ 13,147,244	DOMINADA
Costo tratamiento día carbamazepina 1200 mg/día (10% menos)	\$ 10,424	\$ 8,340	Pregabalina	\$ 8,701,708	\$ 343,625
			Gabapentin	\$ 12,415,479	DOMINADA
			Carbamazepina	\$ 11,994,286	
Costo tratamiento día gabapentin. 1200mg/día (10% menos)	\$ 12,200	\$ 9,760	Pregabalina	\$ 8,701,708	
			Gabapentin	\$ 11,302,229	DOMINADA
			Carbamazepina	\$ 13,147,244	DOMINADA

El presente estudio es el primero que se realiza en Colombia para evaluar el costo efectividad de los tratamientos más utilizados en nuestro país en el tratamiento de PNDD, y para el cual se evaluaron las alternativas terapéuticas consideradas en las guías clínicas de manejo de dolor neuropático que son aceptadas internacionalmente y con indicación aprobada en Colombia; de esta manera con las recomendaciones guías sobre efectividad y/o eficacia y los conceptos económicos que incorpora este estudio, tanto el clínico, como quienes toman decisiones en la compra de medicamentos, pueden tener un concepto más integral de la mejor alternativa terapéutica.

Es importante resaltar que el parámetro de efectividad utilizado en este análisis corresponde al "porcentaje de pacientes que disminuyeron en un 50% el dolor" en relación con las cifras basales según los datos consignados en su diario de dolor. Este criterio de evaluación está siendo utilizado ampliamente en los estudios que buscan evaluar la eficacia de un determinado tratamiento en pacientes con dolor, y se considera un criterio estricto de evaluación teniendo en cuenta que una reducción del 30% de las cifras basales en dolor ya es considerada una respuesta clínica buena; no obstante los "respondedores al 50%", como usualmente se denomina este criterio, permiten detectar secundariamente (recordemos que no hay estudios cabeza a cabeza) diferencias entre las distintas opciones terapéuticas ya que evalúan no solamente una respuesta clínica de eficacia considerada como excelente sino también el porcentaje de sujetos que la alcanzan.

Para carbamazepina, debe considerarse la limitación de la fuente consultada para su medida de efec-

tividad, dada la ausencia de literatura con nivel de evidencia IA, por lo que se utilizó como referencia un artículo de revisión que equipara la eficacia de los antidepresivo tricíclicos en términos de "respondedores al 50%" con la de carbamazepina.

Además de los comparadores utilizados en el estudio, carbamazepina y gabapentin, se encontró que la amitriptilina es utilizada frecuentemente en la práctica médica para el tratamiento de dolor neuropático; sin embargo, no fue incluida dentro del estudio, debido a (i) que no existe aprobación de indicación de uso en dolor neuropático y (ii) la baja disponibilidad y pobre nivel de evidencia de la literatura disponible sobre su efectividad, donde el mejor resultado observado (en términos de porcentaje de pacientes con una reducción de al menos 50% de dolor por EVA) fue del 16%²³, con una amplia descripción de efectos adversos serios como el aumento del riesgo relativo de eventos cardiovasculares²⁴. Este hallazgo implica sólo 1,5 puntos más de efectividad frente al valor encontrado en placebo, con una inversión anual de \$ 27 millones adicionales en una cohorte de 100 pacientes.

Uno de los criterios de validez metodológica de este análisis es que incluyó los datos de un estudio de costos y frecuencias de hospitales de Colombia, que fueron validados por médicos expertos y su consistencia valorada frente a uno de los manuales tarifarios más empleados en el país ("manual SOAT" decreto 2423 de 2006*).

* SOAT: seguro obligatorio de accidentes de tránsito. Es un manual tarifario que se usa en Colombia para todos los servicios de salud, no solo los que se requieren como consecuencia de accidentes de tránsito, principalmente por los aseguradores públicos para negociar los servicios con los prestadores.

Para el cálculo del valor del tratamiento día se consideró el precio máximo al público de los laboratorios creadores de las moléculas, dado que las efectividades incorporadas en este modelo corresponden a moléculas originales. Adicionalmente, debido a que existe una gran variabilidad en los precios de mercado y por lo general la proporción de descuento a grandes proveedores como los aseguradores y a instituciones es similar, es correcto tomar como punto de referencia Farmaprecios, considerando que la regulación del mercado se aplicaría de la misma manera para todas las moléculas.

Por lo anterior, el análisis de sensibilidad considera una variación en el precio de las moléculas que resultaron dominadas en el caso base, asumiendo que logran una disminución del 10% de su precio base, siendo este escenario una condición de mercado favorable para carbamazepina y gabapentin.

El estudio se limitó a los efectos y las consecuencias derivadas de la falta de efectividad únicamente en términos de manejo del dolor; sin embargo, futuras investigaciones deberían incluir los costos derivados del manejo de los eventos adversos secundarios al tratamiento, así mismo como otros impactos en términos de calidad de vida y desde una perspectiva social como, por ejemplo, la pérdida de días laborales por incapacidad de los pacientes (teniendo en cuenta los eventos adversos de los medicamentos y las interacciones medicamentosas de las diferentes moléculas). No obstante de una u otra forma estos desenlaces están relacionados con la efectividad del medicamento en el control del dolor, pero harían aún más evidentes las diferencias y las ventajas de utilizar la alternativa que muestra una mayor efectividad.

5. Conclusiones

La principal conclusión de esta investigación sugiere que para el caso del sistema de salud colombiano y con base en los resultados del presente modelo de costo efectividad, el tratamiento con pregabalina es la opción más costo-efectiva para el tratamiento de pacientes con PNDD, ya que presenta la mayor efectividad y los menores costos, por lo que domina a los tratamientos incluidos en la comparación: carbamazepina y gabapentin.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que el presente estudio fue realizado a través de un estipendio otorgado por Pfizer Colombia, para un grupo de investigación independiente, con la colaboración de un grupo de profesionales vinculados a la compañía Pfizer S.A.

Bibliografía

- 1 Finnerup N, Otto M, et al. Algorithm for neuropathic pain treatment: An evidence based proposal. *Pain* 2005; 118: 289-305.
- 2 Mendell J, Sahenk Z. Painful Sensory Neuropathy. *N Engl J Med* 2003; 348: 1243-1255.
- 3 Soneto T, Setter S, Campbell K, et al. Pregabalin for the treatment of painful neuropathy. *Expert Rev. Neuroptherapeutics* 2006; 6(11): 1629-1635.
- 4 Shaw J, Zimmer F. The epidemiology of diabetic neuropathy. *Diabetes Rev.* 1999; 7: 245-252.
- 5 World Health Organization. Diabetes Programme. http://www.who.int/diabetes/facts/world_figures/en/index3.html. Consultado el 22 de noviembre de 2006.
- 6 Fine P. The ethical imperative to relieve pain at life's end. *J Pain Symptom Manag* 2002; 23: 273-277.
- 7 Gore M, Brandenburg N, Tai K. Burden of illness in painful diabetic peripheral neuropathy: The patients perspective. *Journal of Pain* 2005; 6 Suppl 1, S28.
- 8 Johnson, and CODE2 Advisory Board. Revealing the cost of type 2 Diabetes in Europe. *Diabetología* 2002; 45: S5-S12.
- 9 American Diabetes Association. Economic consequences of Diabetes Mellitus in the US in 1997. *Diabetes Care* 1998; 21: 296-309.
- 10 Gordo A, Scuffham P, Shearer A, et al. The health care costs of diabetic peripheral neuropathy in the US. *Diabetes Care* 2003; 26: 1790-1795.
- 11 Drummond M, O'Brien B, Stoddart G, Torrance G. Methods for the economic evaluation of health care programs. Oxford GB: Oxford Medical Publications, 1997.
- 12 Clasificación estadística Internacional de Enfermedades y problemas de salud, décima revisión.
- 13 Rosenstock, J. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double blind, placebo controlled trial. *Pain* 2004; 110: 628-638.
- 14 Lesser H, Sharma U, LaMOreaux L. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: A randomized controlled trial. *Neurology* 2004; 63: 2104-2110.
- 15 Backonja M. Gabapentin dosing for neuropathic pain: Evidence from randomized, placebo-controlled clinical trials. *Clin Ther* 2003; 25(1): 81-104.
- 16 Mendell JR, Sahenk Z. Painful Sensory Neuropathy. *N Engl J Med* 2003; 345: 1243-1255.
- 17 Constantino N, Castro A, Nevárez A, García F, Contreras I y Mould J. Costo-efectividad de la Pregabalina en el tratamiento de dolor neuropático por neuropatía diabética en el IMSS. Instituto Mexicano del Seguro Social. Unidad de educación,

- investigación y políticas de salud. México DC. Febrero de 2005.
- 18 Van Hout BA, Gagnon DD, Mcnulty P, O'Hagan A. The Cost Effectiveness of Two New Antiepileptic Therapies in the Absence of Direct Comparative Data: A First Approximation. *PharmacoEconomics*, 2003; 21(5): 315-236.
- 19 Arango H. Consumos y costos de los servicios de salud prestados en el proceso de atención de personas con dolor neuropático en Colombia. Synergia Consultoría y Gestión, SA. Diciembre de 2006.
- 20 Farmaprecios. Nov-Dic 2006. No. 92. Editorial Thompson PLM SA. ISSN: 1657-1290.
- 21 Richter RW, Portenoy R, Sharma U, Lamoreaux L, Bockbrader H, Knapp LE. Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo-controlled trial. *J Pain*. 2005 Apr; 6(4): 253-260.
- 22 IMS global data - Recetas médicas 4Q 2003 (n=143 millones de Recetas médicas).
- 23 Vrethem M, Boivie J, Arnqvist H, Holmgren H, Lindström D, Thorell L. A Comparison of Amitriptyline and Maprotiline in the Treatment of Painful Polyneuropathy in Diabetics and Nondiabetics. *The Clinical Journal of Pain*. December 1997; 13(4): 313-323.
- 24 Collins S, Moore A, McQuay H, Wiffen P. Antidepressants and Anticonvulsants for Diabetic Neuropathy and Postherpetic Neuralgia: A Quantitative Systematic Review. *Journal of Pain and Symptom Management*, December 2000; 20(6): 449.

Estimulación eléctrica espinal para el manejo de la angina refractaria. Reporte y discusión de un caso

Omar Fernando Gomezese Ríbero, MD*, Germán Darío Álvarez**

Introducción

La angina inestable es una etapa crítica de la enfermedad coronaria definida principalmente por síntomas clínicos y un aumento significativo de la incidencia de infarto y muerte¹.

Ha estado sujeta a grandes avances en su tratamiento, tanto desde el punto de vista farmacológico, como intervencionista (Cirugía coronaria, ACTP), ayudando a mejorar no sólo la sintomatología y el pronóstico de los pacientes, sino también prolongando la evolución de la enfermedad¹⁻².

A pesar de ello, un número progresivamente creciente de pacientes presenta un cuadro clínico de angina refractaria. Se conoce con este nombre a la enfermedad coronaria que se manifiesta con episodios de dolor isquémico muy frecuentes al esfuerzo y/o en reposo (grado III-IV de NYHA), en un paciente sometido al máximo tratamiento farmacológico tolerado y al cual no puede aplicarse ningún procedimiento de revascularización del miocardio³⁻⁵.

La angina refractaria supone una alta tasa de ingresos, coste social, consumo de fármacos, y morbi-mortalidad para el paciente, aumenta varias veces la incidencia de eventos como muerte e infarto^{1,2,5}.

Se pueden identificar varios elementos que se presentan con mayor frecuencia en los diferentes trabajos para definirla:

- a. Presencia de dolor.

- b. Presencia de cambios ECG.
- c. Utilización de tratamiento médico completo (TMC).
- d. Necesidad de efectuar procedimientos intervencionistas de urgencia (IU).
- e. Presencia de inestabilidad hemodinámica⁶⁻⁷ (antes ref. 3-4).

La grave afectación de la calidad de vida que sufren estos pacientes ha motivado la puesta a punto de diversos tratamientos alternativos, uno de los cuales es la electroestimulación medular (EEM). A principios de los años 80 Mannheimer y cols. iniciaron el tratamiento del dolor anginoso con electroestimulación por vía transcutánea (TENS) y en 1987 Murphy y cols. publicaron los primeros resultados con el uso de la EEM. Hoy día está ampliamente demostrada su acción beneficiosa sobre la calidad de vida, debida a la reducción de las crisis anginosas y al aumento de la capacidad funcional⁵.

No obstante, la comunidad cardiológica todavía es reticente a la utilización de esta técnica al cuestionar su seguridad y al considerar que la reducción de la angina se debe exclusivamente a un efecto anestésico sobre la sensibilidad dolorosa. Según esta hipótesis, el paciente seguiría sufriendo los mismos episodios isquémicos, que ahora serían totalmente silentes, con el consiguiente peligro que conlleva la eliminación de la señal de alarma que es el dolor anginoso. Sin embargo, diversas publicaciones han demostrado que los pacientes conservan la capacidad de presentar dolor isquémico⁵.

La estimulación de la médula espinal consiste en la creación de un campo eléctrico dentro del espacio epidural que bloquea la información dolorosa que llega a la médula produciendo al mismo tiempo una

* Anestesiólogo Especialista en Dolor y Cuidado Paliativo. Dir. Clínica de dolor Fundación Cardiovascular de Colombia. Profesor Anestesia y dolor de La Universidad Industrial de Santander.

** Residente de Anestesiología segundo año. Universidad Industrial de Santander.

simpatectomía que incrementa el flujo coronario^{2,8}. Sin embargo, los mecanismos completos que explican la mejoría de los pacientes no han sido completamente dilucidados.

Cuando el asta dorsal de la médula espinal es estimulada los pacientes describen una sensación vibratoria en sus extremidades. Esta sensación va asociada con una reducción del dolor en el área estimulada. Desde su introducción en 1967, la estimulación espinal ha sido usada para el tratamiento del dolor crónico. Se cree que este tratamiento altera los impulsos neuronales y la actividad sináptica dentro del asta dorsal y de esa forma reduce la transmisión central del dolor⁸.

La utilización de estimulación espinal ha sido ampliamente usada para varias indicaciones clínicas. El estimulador es colocado rutinariamente a nivel cervical y toracolumbar para manejo del dolor en miembros superiores e inferiores respectivamente, pero también existen otras indicaciones como la angina⁸.

Los posibles mecanismos de acción son:

1. Efecto analgésico:

- Aumentando la producción de sustancia P y serotonina, por estimulación del cuerno dorsal de la médula espinal e interaccionando con la liberación de adenosina que se produce durante la isquemia y el dolor.
- No posee efecto anestésico, y por tanto no elimina la señal de transmisión del dolor durante los episodios de isquemia, según han demostrado diversos autores.

2. Efecto antiisquémico:

- Reduce el consumo de oxígeno miocárdico, mediante un mecanismo de bloqueo simpático.
- Efecto vasodilatador clínicamente significativo en la vasculatura coronaria y puede mejorar el flujo sanguíneo a las áreas isquémicas, aunque algunos trabajos han concluido que no aumenta el flujo coronario global, pero sí aumenta a nivel regional en la zona isquémica, mediante una redistribución del mismo⁸⁻⁹.

En múltiples estudios se ha evaluado el impacto de este tratamiento a largo plazo. En uno de ellos se siguieron prospectivamente 41 pacientes afectados de una angina refractaria tratados con electroestimulación medular durante 1.236 meses en total (mediana: 31,0 [12,0 - 42,5]), y obtuvieron como resultado una drástica reducción en el número de ingresos/paciente/año (2,31 frente a 0,28). Esta cifra fue tres veces mayor en el grupo de los pacientes fallecidos que en el de los vivos con eventos (0,37 frente a 0,19), pero en los fallecidos también se redujo en relación con la tasa de pretratamiento (2,03 frente a 0,37). La mortalidad global fue del 9,7% anual y la cardíaca del 7,7% anual, cifras similares a las de otros grupos de pacientes con características anatómicas coronarias similares y no tratados con electroestimulación. Las complicaciones fueron mínimas (una infección postimplantación inmediata y una extrusión con cambio de batería y ninguna complicación técnica referente a los electrodos). Los resultados fueron similares en los pacientes con angina refractaria estable e inestable en fase subaguda^{5,10}.

Presentamos el caso clínico de un paciente con cardiopatía isquémica en situación de angina refractaria, el cual se benefició de la implantación del neuroestimulador medular, tras el fracaso de otras posibilidades terapéuticas.

Descripción del caso

Presentamos el caso de un paciente de 50 años quien ingresó al servicio de urgencias por cuadro clínico de 7 horas de evolución de dolor torácico precordial izquierdo tipo opresivo y picada irradiado a cuello y miembro superior izquierdo, asociado a disnea. Ingresa estable hemodinámicamente, álgico.

Como antecedente

IAM anterolateral extenso y choque cardiogénico resuelto 15 días antes, requiriendo cateterismo que mostró estenosis subaguda de stents a DA Y CX, necesitó manejo con balón de contrapulsación aórtica y soporte inotrópico con levosimendan.

A la salida con diagnóstico de cardiopatía isquémica severa FE: 20%. Extabaquismo, dislipidemia, HTA, IAM, enfermedad arterial oclusiva de miembros inferiores, herniorrafia umbilical 20 días antes. Reconstrucción menisco rodilla.

Hospitalizaciones: dos meses antes por IAM supradesnivel ST y posteriormente por ST elevado, dado de alta dos días antes del ingreso.

Farmacológicos: ASA 100mg día, clopidrogel 75mg día, enalapril 5 mg cada 12 horas, lovastatina 20 mg noche, metoprolol 12.5 cada 8H, omeprazol 20mg día, warfarina.

Al ingreso se encuentra leve hipotensión, con disnea, sin presencia de dolor torácico, no ingurgitación jugular, ruidos cardíacos ritmicos, ruidos respiratorios sin agregados.

Laboratorios:

HB: 11 HCT. 35,15, LEUCOCITOS: 9320 N. 79%, L. 14,75, PLT: 361000, INR: 1,9.

RX de tórax: escaso derrame pleural, EKG: isquemia inferior con necrosis inferior y anterolateral, supradesnivel persistente en cara anterior.

Diagnósticos:

1. Angina inestable de alto riesgo.
2. Cardiopatía isquémica con FEVI 20%.
3. POP angioplastia por oclusión subaguda intraestent DA y CX.
4. HTA.
5. Dislipidemia.
6. Extabaquismo.

Paciente con posterior nuevo cuadro de dolor anginoso, disnea severa y ortopnea en edema pulmonar, por lo cual se pasa a cateterismo cardíaco, requiriendo anestesia general con intubación orotraqueal para poder realizar procedimiento.

En arteriografía se observa Tronco de la coronaria izquierda sin lesiones angiográficas. Descendente Anterior con dos stents en el tercio proximal y medio, sin reestenosis. Stents permeables. En la primera rama diagonal se observa un pequeño coágulo. La segunda rama diagonal es permeable, el flujo es muy adecuado. La Circunfleja presenta un stent sobre la Circunfleja distal, con excelente flujo distal, Coronaria Derecha dominante sin lesiones significativas.

Se da por terminado el procedimiento y se remite a la Unidad de Cuidado intensivo para continuar su manejo de falla cardíaca.

Paciente con evolución favorable con progresiva destete de inotrópicos y vasoactivos siendo dado de alta de la UCI.

Es valorado por clínica de dolor y se considera paciente apto para colocación de neuroestimulador espinal dado que el paciente presenta una capacidad funcional muy baja de menos de tres mts (presenta angina con levantarse al baño) que le es incapacitante para actividades básicas con tratamiento médico completo y no es apto para ningún otro tratamiento quirúrgico.

Se encuentra paciente anticoagulado con warfarina por lo cual se decide suspender warfarina y solicitan tiempos de coagulación y posteriormente se realiza procedimiento.

Paciente con buena evolución clínica, estable hemodinámicamente, se logra colocar estimulador de prueba con gran mejoría posterior, sin presencia de angina en de reposo ni al caminar distancias considerables y considerando lo anterior se programa para colocar estimulador definitivo.

Descripción de procedimiento

- Procedimiento: implantación de neuroestimulador espinal a nivel peridural (Figura 1).
- Previa asepsia y antisepsia se localiza espacio peridural torácico a nivel de T7, con aguja de touhy modificada calibre 18 ayudado con visión

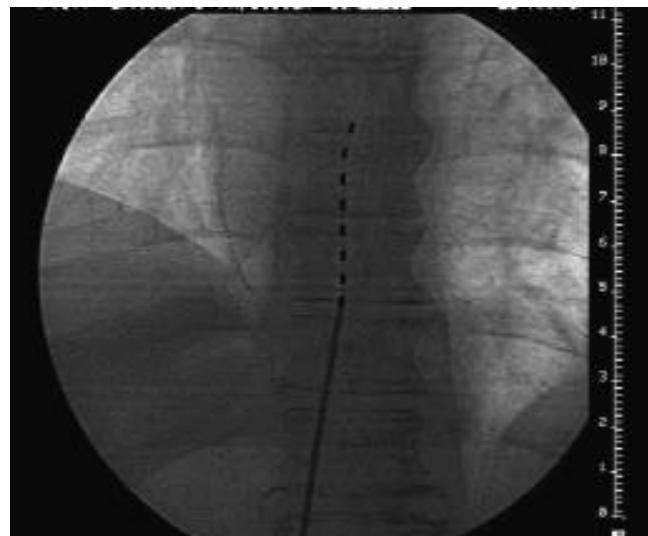


Figura 1. Electrodo epidural de 8 contactos.

de fluoroscopia se procede a confirmar posición de aguja y luego a navegar dentro del espacio peridural hasta localizar el electrodo a nivel del espacio peridural posterior a nivel de C7 y T1, se confirma estimulación con sensación de parestesias en área precordial izquierda, y se procede a fijar el electrodo a nivel del ligamento posterior y se tuneliza hasta bolsillo sobre cresta ilíaca donde implantamos dispositivo (Figura 2).

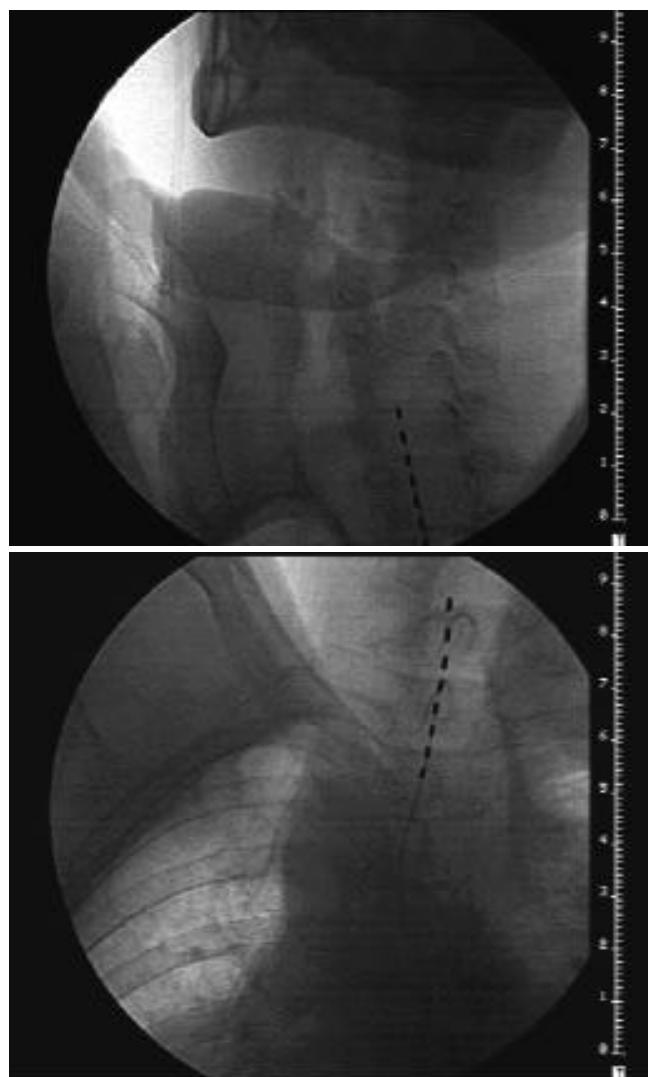


Figura 2 A, B. Electrodo de estimulación medular.

Paciente en posimplantación de neuroestimulador espinal definitivo con muy buena evolución, estable hemodinámicamente sin presencia de dolor precordial, pudiendo realizar caminatas de varias minutos sin presentar angina ni signos de falla cardíaca, con buen funcionamiento del equipo a modo intermitente.

Se realiza prueba de esfuerzo con estimulador funcionando permanentemente alcanzándose un consumo de 7 mets (24,5ml/kg/min), tiempo en banda sin fin 12 minutos, se suspendió por alcanzar la frecuencia cardíaca máxima para la edad de 170lpm. Como único síntoma presentó dolor en miembros inferiores, no presentó angina ni síntoma de falla cardíaca.

Se da de alta por clínica de dolor y se da control en ocho días para reprogramar estimulador.

Discusión

La estimulación eléctrica del sistema nervioso representa una oportunidad única para tener influencia sobre fisiología y actividad neuronal. El uso de la estimulación eléctrica en el manejo del dolor es el prototipo de este tipo de intervención terapéutica, pero el número de aplicaciones de esta técnica ha ido creciendo significativamente en los últimos años, siendo utilizado para el tratamiento de la isquemia miocárdica, desórdenes del movimiento y trastornos siquiátricos⁸.

Se ha podido demostrar que el empleo de EEM se acompaña de una drástica reducción del número de ingresos por paciente y año (2,3 frente a 0,28).

Esta reducción en el número de ingresos contribuye a la mejora de la calidad de vida objetivada en estos pacientes y puede conllevar, además, una reducción a largo plazo en el coste de su asistencia⁵.

El aumento de la calidad de vida también se refleja en la mejoría significativa en los test de ejercicio como lo pudimos observar en nuestro paciente, pasando desde estar incapacitado para realizar tareas básicas de aseo hasta poder caminar en una banda sin fin por 12 minutos, y ser suspendida no por angina sino por haber alcanzado su frecuencia cardíaca máxima.

Es una técnica válida y segura a largo plazo para el tratamiento de los pacientes con angina refractaria, dado que reduce la morbilidad, no aumenta la mortalidad y tiene una baja incidencia de complicaciones técnicas.

Por tanto, la EEM puede considerarse como una alternativa terapéutica segura y efectiva para este tipo de enfermos, tanto en fase estable como inestable

subaguda. La persistencia a largo plazo de sus efectos beneficiosos podría tener, además, un impacto positivo sobre los costes económico-sociales, al reducir los días de hospitalización de estos pacientes⁵.

Es importante realizar seguimiento de estos pacientes para valorar su evolución en el tiempo y valorar si se comporta como es lo esperado y se puede corroborar con los estudios previos.

Bibliografía

1. Alberto Alves de Lima. ¿Qué es la angina refractaria?. Revista del conarec, Mayo 2001; 17(62).
2. Cazorla J, Huertas N, Moreno I, Moreno M, Ortega E, Schneider C. Electroestimulación medular: nueva alternativa en el tratamiento de la angina refractaria, a propósito de dos casos. Presentado en: IV Congreso de la sociedad española del Dolor (Málaga, 1999).
3. Mannheimer C, Eliasson T, Andersson B, Bergh CH, Augustinsson LE, Emanuelsson H, Waagstein F. Effects of spinal cord stimulation in angina pectoris induced by pacing and possible mechanisms of action. BMJ. August 1993; 307: 477-480.
4. González D, Barros C, Canovas L, Guede GR, López-Patino S, Calvo T, Castro A. Empleo del estimulador de cordones posteriores en un paciente con angina de pecho refractaria a tratamiento. Rev. Soc. esp. Dolor. 2002; 125-128.
5. García M, Sierra R, García X. Tratamiento de la angina refractaria electroestimulación medular. Resultados del seguimiento a largo plazo. Rev.Esp. Cardiol 2000; 53: 321-326.
6. A Comparison of Aspirin plus Tirofiban with Aspirin plus heparin for unstable angina. The New England Journal of Medicine. May 21, 1998; 338(21): 1498-1505.
7. Inhibition of the Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Receptor with Tirofiban in Unstable Angina and Non-Q-Wave Myocardial Infarction. The New England Journal of Medicine. may 21, 1998; 338(21): 1488-1497.
8. Oren Sagher, Dah-Luen Huang. Mechanisms of Spinal Cord Stimulation in Ischemia. Neurosurg Focus. 2006; 21(6).
9. González D, Barros C, Cánovas L, Guede GR, López-Piñeiro S, Calvo T y Castro A. Empleo del estimulador de cordones en un paciente con angina de pecho refractaria a tratamiento. Rev. Soc. Esp. Dolor 2002; 9: 125-128.
10. Jessurun GA, Ten Vaarwerk IA, DeJongste MJ, Tio RA, Staal MJ. Sequelae of spinal cord stimulation for refractory angina pectoris. Reliability and safety profile of long-term clinical application. Coron Artery Dis. 1997 Jan; 8 (1): 33-38.