

REVISTA OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN COLOMBIANA  
PARA EL ESTUDIO DEL DOLOR

# **DOLOR**

Volumen 5 – Número 2 – 2010



## EDITORES

Juan Carlos Acevedo González y John Jairo Hernández

## COMITÉ EDITORIAL

John Jairo Hernández

Carlos Moreno

Juan Miguel Griego

René Estupiñán

Sergio Ramírez

Adriana Cadavid

René Rodríguez

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

Fernando Cervero (Canadá)

Oscar de León Casasola (EUA)

Marc Sindou (Francia)

Pedro Bejarano (España)

Luz Hidela Patiño (Canadá)

María Soledad Cepeda (EUA)

Juan Vicente Gómez-Barrios (Venezuela)

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 S.A. Bogotá-Colombia.



## AUTORES

### **Ricardo Salazar Arias**

Médico intensivista. Especialista en medicina del dolor y cuidado paliativo. Especialista y magíster en bioética. Especialista en docencia universitaria e investigación. Docente de bioética, Universidad el Bosque, Bogotá, Colombia. Docente de cuidado paliativo y bioética, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia. Miembro de la Asociación Colombiana para el Estudio del Dolor (ACED) y Sociedad Española de Cuidados Paliativos (SECPAL).

### **Marco Antonio Morales Osorio**

Kinesiólogo. Licenciado en Rehabilitación. Magíster Terapia Manual Ortopédica.

### **Aline Carreiro Pires**

Fisioterapeuta. Maestría en Biomecánica. Afiliación Científica: Sociedad Científica de Fisioterapia Basada en Evidencia. Barranquilla-Colombia. Teléfono: 3573477 - Fax: 3573477. Correo: sc.fisioterapia.be@gmail.com

### **Antonio Iglesias Gamarra**

MD. Profesor titular, Facultad de medicina, UNAL. Contacto: iglesias.antonio1@gmail.com

### **Mario Quintana Duque**

MD. Residente 3, Medicina Interna, UNAL. Contacto: maquintanad@gmail.com

### **Luis Alberto Padilla Drago**

Médico Cirujano, Universidad de Cartagena. Cirujano Ortopedista, Universidad de Florencia, Italia. Patología y Cirugía de la Columna Vertebral, Universidad de Florencia y Pisa, Italia. Ex presidente de la Sociedad Colombiana de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Co-Fundador y Ex presidente del Capítulo de Columna de la Sociedad Colombiana de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Co-Fundador de la Facultad de Medicina de Unilibre. Conferencista Nacional e Internacional. Profesor titular de la Universidad Libre Seccional Barranquilla.

### **Gerardo Quintana López**

MD. Profesor asociado, Facultad de medicina, UNAL. Contacto: ge\_quintana@yahoo.com

### **Francisco Hinestrosa**

MD. Asesor Médico, Grünenthal Colombiana S.A.

### **Jairo Andrés Martínez**

MD, MSc. Director Médico, Grünenthal Colombiana S.A. Instructor Asociado de Farmacología, Universidad El Bosque.

### **Germán Ochoa Amaya**

MD. Ortopedista y Traumatólogo. Especialista en Patología de columna vertebral y Dolor. Profesor de Pre y Posgrado. Universidad Militar, Juan N. Corpas y El Rosario. Coordinador de la Unidad de Columna Vertebral y Dolor. Departamento de Ortopedia y Traumatología. Hospital Universitario Clínica San Rafael. Bogotá, D.C. Colombia.

### **Jorge Daza Barriga**

Médico Neurólogo. Internista. Educador Médico. Ex Presidente Asociación Colombiana de Neurología. Ex Jefe de Educación Médica de la Universidad Libre. Presidente de la Asociación Colombiana para el Estudio del Dolor (ACED). Profesor titular de Pregrado y Posgrado de Medicina Interna, Universidad Libre Seccional Barranquilla. Coordinador de la Unidad de Neurología del Hospital Universitario ESE CARI ALTA COMPLEJIDAD de Barranquilla. Contacto: jorgedaza@hotmail.com

### **Andrés Córdoba Sánchez**

Residente III de Medicina Interna, Universidad Libre Seccional Barranquilla. Contacto: andresc9s@yahoo.com

### **Ornella Ruiz Pérez**

Estudiante de Medicina IX Semestre, Universidad Libre Seccional Barranquilla.

### **Camilo Andrés Romero**

Neurólogo. Departamento de Neurología, Fundación Cardio-Infantil. Bogotá, Colombia.

### **Jennifer Echeverry**

Residente de Neurología. Departamento de Neurología, Fundación Cardio-Infantil. Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia.



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

### **JUNTA DIRECTIVA** 2009-2010

**PRESIDENTE**  
Jorge Santiago Daza Barriga

**VICEPRESIDENTE**  
Germán William Rangel

**SECRETARIO**  
Luis Enrique Florez Montalvo

**TESORERA**  
Ginna Rocío García Parra

**FISCAL**  
Doris Cecilia Montealegre G.

**VOCALES**  
Onofre Silva Cantillo  
Jesús Antonio Chaustre

**DIRECCIÓN EJECUTIVA**  
Elsa Bejarano Ramírez

### **CORRESPONDENCIA:**

JOHN JAIRO HERNÁNDEZ, MD. (Editor)  
Revista DOLOR  
Asociación Colombiana para el Estudio del Dolor.  
Calle 134 No. 7B-83 Of. 715, Bogotá, DC., Colombia.  
Teléfono y fax: (571) 6271645 - 6271897  
Correo electrónico: jjhernan@urosario.edu.co



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 POSTOPERATORIO  
Adriana Cadavid

DOLOR POR CÁNCER  
Y CUIDADO PALIATIVO  
Ricardo Salazar

DOLOR DE ESPALDA  
Julio César Vergara

**COORDINADORES  
REGIONALES**

BOGOTÁ  
Doris Montealegre

COSTA NORTE  
Juan Miguel Griego

ANTIOQUIA – CHOCÓ  
John Jairo Vargas

ANDINA  
Claudia Inés Correa

SUROCCIDENTAL  
Eduardo Alape

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 ésta los derechos de copia. Ningún aparte 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 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 contener 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 previamente publicados 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 debe anexar 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 puntos, a espacio simple o sencillo.

### ORGANIZACIÓN

Los trabajos deben tener un título, autores, resumen en español e inglés, palabras clave, 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 clave en español e inglés. Introducción: 500 palabras. Discusión: 1500 palabras. Material y métodos, y resultados: sin límite de palabras. Si se desea pasar de estos límites se debe tener permiso escrito del editor principal de la Revista.
2. Página de título. Ésta 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) Número de páginas de texto que contiene 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 presentar entre paréntesis mencionando el autor o 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 puestas todas las referencias citadas en el texto, en orden alfabético por autor principal. Éstas 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; f) casa editora responsable de la publicación; g) año de publicación; h) 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. VIth World Congress on Pain, Vol. 4. Amsterdam: Elsevier, 1991. pp. 219-227.

4. Ilustraciones. Las ilustraciones deben ser numeradas en arábigos de acuerdo con la secuencia de aparición en el texto, referidas como Fig. 1, Fig. 2, y así sucesivamente. Se agradece 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. Éstas también deben ser escritas 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 incluir su leyenda explicativa. Las tablas con datos numéricos deben ser escritas a doble espacio y en páginas separadas, numeradas en secuencia arábica (Tabla 1, Tabla 2, etc.).
8. Agradecimientos. Siempre deben situarse 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

EDITORIAL .....	8
<b>Mucositis: revisión de la literatura</b>	
<i>Juan Carlos Patiño Azuero</i> .....	11
<b>Ejercicio terapéutico</b>	
<b>Tratamiento Complementario para el Manejo de Dolor</b>	
<i>Juan Pablo Forero F.</i> .....	23
<b>¿Qué juez conoce de los procesos derivados de la prestación de servicios de salud?</b>	
<i>Fabiola Alba Muñoz</i> .....	31
<b>Nuevas técnicas analgésicas para dolor post-operatorio de miembro superior, ventajas y desventajas</b>	
<i>Germán William Rangel Jaimes, Paola Andrea Rueda Ruiz, Karina Pérez Martes, Viviana Gutiérrez Mesino, Josué Leonardo Villamizar</i> .....	35
<b>Redes neuronales artificiales y su aplicación en el modelamiento y manejo del dolor</b>	
<i>Gabriel Motoa Cardona</i> .....	39

## HOMENAJE A LA VIDA Y OBRA DE UN ILUSTRE, DR. JOHN JAIRO HERNÁNDEZ CASTRO Mayo 15 de 2010



**Q**uiero agradecer a la Junta Directiva de la Asociación Colombiana para el Estudio del Dolor, por el privilegio que me han concedido, para llevar la palabra en este acto solemne y presentar el perfil personal de un amigo con quien he compartido varios años de trabajo en el campo de la medicina del dolor, el Dr. John Jairo Hernández Castro.

Ha sido tradicional que en este homenaje se mencionen, más que los aspectos puramente profesionales, otros más íntimos, personales y familiares, como los que narraré a continuación.

John Jairo, el personaje ilustre de esta ocasión, nació un 6 de julio en Medellín, bajo el signo de Cáncer. Fueron sus padres Don Eleazar Hernández y Doña Blanca Castro. Don Eleazar, abogado, tal vez el personaje más importante como orientador en la vida de John Jairo, desafortunadamente falleció prematura y trágicamente. Le sobrevive Doña Blanca, quien

vive rodeada del afecto de John Jairo y de sus otros hijos, Hernán Darío, odontólogo, y Claudia María, fisioterapeuta, residente en los Estados Unidos felizmente casada con un médico.

John Jairo hizo sus primeros estudios con los Jesuitas, en el Colegio San Ignacio, de Medellín pero a sus ocho años de edad, por circunstancias de trabajo de su padre, la familia se trasladó a Bogotá y en esta ciudad continuó sus estudios en el Colegio San Bartolomé de la Merced, donde obtuvo el grado de bachiller.

En el colegio, al margen de sus estudios, cultivó el deporte del karate-do y llegó a ser karateca, nada más y nada menos que de la selección nacional de mayores. Hace pocos días me relataba que gracias a su profesor de karate adquirió ciertas habilidades para relajarse, por ejemplo, en los momentos difíciles; para concentrarse y sobre todo para lograr un alto grado de autocontrol.



Posteriormente, John Jairo iría a estudiar medicina. Hijo de un abogado, ¿por qué estudia medicina? Hay dos influencias que he conocido: por una parte, su padre antes de estudiar derecho quiso ser médico; pero las circunstancias de la vida se lo impidieron, pues tenía que trabajar y para estudiar medicina se necesita tener mucho tiempo disponible; así que le quedó más fácil estudiar derecho, pero siempre guardó ese deseo secreto de ser médico y eso ayudó un poco a que John Jairo tomara esa decisión. Además, hubo un profesor de biología en su colegio, el señor Ciro Torres, ya fallecido, que también lo motivó bastante para estudiar medicina y por eso John Jairo se decidió por esta carrera y lo hizo en la Universidad del Rosario. Ahí lo conocí siendo yo su profesor; ahora las cosas se han invertido un poco, ya que, ahora, muchas veces, es él quien me brinda sus enseñanzas.

Pero ya desde niño, John Jairo se había motivado por la medicina y esa vocación lo llevó a los ocho años de vida a aplicar la primera inyección intramuscular. En la Facultad de Medicina se entusiasmó por la cardiología; los cardiólogos perdieron un excelente colega, pero la neurocirugía ganó un personaje muy importante que ha llegado muy alto. Durante su carrera no gustaba, para nada, de la neurocirugía; es más, en su internado se dedicó al cuidado intensivo y hacía rotaciones en esa unidad, pero le tocó obligatoriamente hacer una rotación por neurocirugía. Él buscó, por todos los medios, alejarse de eso; pero a veces la vida le pone a uno trampas, así que John Jairo terminó entusiasmado por la neurocirugía. El ingreso a la especialización, en su Facultad de Medicina no fue fácil, ya que este es un país donde el “juego de las palancas” es la norma y tuvo que competir contra candidatos muy bien respaldados. Sin embargo, contra todos los pronósticos, John Jairo fue el seleccionado e ingresó a neurocirugía en la Universidad del Rosario.

A la muerte de don Eleazar, su padre, John Jairo tuvo prácticamente que “echarse” al hombro a la familia; así que se convirtió en la columna fundamental de ella, con todas las implicaciones correspondientes.

Posteriormente, ya especializado y dedicado a la vida docente y académica, primero como profesor de la Universidad Nacional y luego de la Facultad de Medicina de su Alma Mater, se casó con Adriana, su colega médica, en ceremonia religiosa que celebró el padre Jesús Rodríguez, médico de la Universidad Javeriana y sacerdote capellán de la Quinta de Mutis. Tengo la suerte de ser uno de los padrinos de matrimonio de John Jairo y Adriana. John Jairo tiene tres hijos: Santiago, el mayor, que estudia Ingeniería Química en los Estados Unidos; Ana María y el menor, Juan Nicolás. John Jairo es un esposo y padre cariñoso y tierno, que tiene un exterior duro, pero un interior blando pues es de llanto fácil y sé que este homenaje es un momento muy emocionante para él. Sin duda, su gran preocupación son sus pacientes de dolor pero, ante todo, su familia es lo más importante.

Es un excelente lector, amante de la buena música y del baile. En una época gustó de la ópera; se contagió de ello cuando estuvo especializándose en cirugía del dolor en Marsella (Francia). El tiempo que actualmente



dedica a la vida académica y profesional le ha limitado un poco sus aficiones operáticas. Es una persona muy sociable, le gusta el folclor mexicano y, especialmente, las canciones de Vicente Fernández.

John Jairo es muy hábil para la palabra, tanto oral como escrita. Duerme poco y tiene una gran capacidad de trabajo, que admiro. Ha sido un viajero de tiempo completo; conoce casi toda América, Suráfrica, Europa y es conferencista internacional exitoso, invitado al exterior con mucha frecuencia.

Ha recibido numerosas distinciones y homenajes. El más reciente, en el 2009, fue el "Premio Anual de Docencia de Excelencia Juan Agustín Uricoechea y Navarro". Este premio lleva el nombre del primer profesor de Medicina de la Facultad de Medicina del Rosario, hace más de 350 años.

Me siento muy orgulloso de presentar a John Jairo; dicen que la labor de un profesor es formar personas y, en la Universidad del Rosario, se dice que la misión es la de formar personajes ilustres. Evidentemente, el éxito de un profesor consiste en poder formar personas que lo superen. Considero, firmemente, que con John Jairo hemos logrado eso: formar un personaje que nos superó. Mil gracias.



# Mucositis: revisión de la literatura

Juan Carlos Patiño Azuero\*

## Resumen

La mucositis es una reacción inflamatoria que afecta a todo el tracto gastrointestinal, desde la boca al ano, y es una de las principales complicaciones de la quimio y/o radioterapia.

Con el fin de prevenir y controlar la mucositis se utilizan una gran variedad de tratamientos: fórmulas magistrales, fármacos comercializados y terapias no farmacológicas.

En esta revisión se presentan los tratamientos más habituales y otros de uso potencial utilizados para prevenir y tratar dicha patología. Se ha observado que no existen resultados concluyentes sobre la eficacia de los mismos.

En el tratamiento de la mucositis ningún principio activo ha demostrado superioridad respecto a los demás; sin embargo, una correcta higiene oral como la profilaxis reduce la incidencia y gravedad.

**Palabras clave:** mucositis, quimioterapia, radioterapia, tratamiento.

## Abstract

Mucositis is an inflammatory response involving the gastrointestinal tract from mouth to anus, and represents a major adverse effect of both chemo- and radiotherapy.

A great number of different treatments are used to prevent and manage mucositis: magistral formulae, proprietary medicines and non-drug therapies.

This article has reviewed treatments most commonly used to prevent and manage this condition, as well as others showing potential in this role. No conclusive results on their efficacy have been seen to exist. No active principle has demonstrated superior results in the treatment of mucositis; its incidence and severity decrease, however, when proper oral hygiene is prophylactically in place.

**Keywords:** mucositis, chemotherapy, radiotherapy, management.

## Objetivo

El objetivo de este artículo es realizar una revisión de los tratamientos más habituales y otros de uso potencial utilizados para prevenir y aliviar la mucositis.

## Introducción

Las complicaciones orales hacen parte de los principales problemas de la terapia de los pacientes con cáncer. Un 40% de los pacientes que reciben quimioterapia y hasta un 76% de los pacientes trasplantados de médula ósea desarrollan problemas orales, siendo los más frecuentes: mucositis, infección local, dolor y hemorragia. Además en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello, la radioterapia puede dañar irreversiblemente las glándulas salivares, la mucosa oral, la musculatura y el hueso alveolar ocasionando xerostomía, enfermedades dentales y osteoradionecrosis<sup>1-3</sup>.

Los agentes quimioterápicos y/o las radiaciones ionizantes, que actúan sobre las células en la fase

\* DDS. Odontólogo, patólogo, cirujano oral y oncólogo oral – U. Javeriana e Instituto Nacional de Cancerología. Profesor de patología, oncología y medicina orales. Profesor y miembro del grupo de dolor orofacial – Facultad de Odontología, Pontificia Universidad Javeriana. Profesor del Curso Superior Universitario de Medicina del dolor – Módulo de dolor orofacial – Facultad de Medicina - Universidad del Rosario. Correo electrónico: jcpatinodolor@gmail.com

multiplicativa, afectan de manera importante a la mucosa del tracto digestivo, tejido de rápida proliferación celular, produciendo lesiones como la estomatitis o mucositis<sup>3</sup>.

### Definición

La mucositis es una reacción inflamatoria que afecta a todo el tracto gastrointestinal, desde la boca hasta el ano<sup>3</sup>.

### Clasificación

Fundamentalmente existen dos tipos de mucositis: eritematosa y ulcerativa. La eritematosa aparece a los cinco o seis días después de la quimioterapia, aunque en algunos casos puede aparecer antes (3 días). La ulcerosa es más grave y aparece a los siete días del inicio del tratamiento antineoplásico<sup>3</sup>.

La siguiente es la clasificación de los grados de mucositis según la Organización Mundial de la Salud-OMS (Figura 1).

### Características clínicas

Los pacientes con mucositis suelen presentar sequedad de boca, dificultad en la deglución, quemazón, hormigueo en los labios, dolor, diarrea, etc. Otra complicación más grave, que ocurre frecuentemente, es el desarrollo de infecciones (principalmente por el virus del herpes simple o por *Candida albicans*), de mayor riesgo en enfermos con neutropenia prolongada y que pueden comprometer la vida del paciente<sup>4</sup>.

La quimioterapia a dosis elevadas o los fármacos antineoplásicos administrados en infusión continua o en ciclos frecuentes como las terapias con metotrexato, 5-fluorouracilo, doxorrubicina, actinomicina D, son más probables que causen mucositis que afectan a la cavidad oral que cantidades equivalentes de los mismos fármacos administrados en bolo<sup>3</sup>.

El fluorouracilo y el metotrexato, además, pueden producir enteritis y gastritis.

La incidencia de complicaciones orales puede reducirse llevando a cabo evaluaciones de la cavidad oral antes de iniciar la terapia, eliminando las fuentes potenciales de infección o irritación y usando medidas preventivas durante todo el tratamiento hemato-oncológico. Los factores de mayor riesgo (que deberán ser solucionados antes del inicio de la terapia) son: una cavidad oral mal cuidada, patología dental y prótesis defectuosas<sup>1,5,6</sup>.

En el tratamiento de la mucositis ningún principio activo ha demostrado superioridad respecto a los demás; sin embargo, una correcta higiene oral como la profilaxis reduce la incidencia y gravedad.

### Consideraciones del cuidado de la boca

La higiene oral rutinaria y sistemática es extremadamente importante para reducir la incidencia y gravedad de los efectos del tratamiento oncológico<sup>7,8</sup>.

El paciente debe mantener una correcta higiene bucal con cepillado diario de los dientes, lengua y encías, después de las comidas y al acostarse utilizando

**Figura 1.** Mucositis oral según la Organización Mundial de la Salud-OMS. La escala de toxicidad oral. (Organización Mundial de la Salud. Manual para informar sobre los resultados del tratamiento del cáncer. Ginebra, Switzerland: OMS; 1979:15-22).

Mucositis oral			Mucositis severa	
Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Ninguno	Dolor ± eritema	Úlceras eritema  Los pacientes pueden tomar una dieta sólida	Úlceras eritema amplia  Los pacientes no pueden tener una dieta sólida	Mucositis en la medida en que la alimentación no es posible



un dentífrico no irritante, un cepillo suave y seda dental para la limpieza interdental. Posteriormente, deberá realizar enjuagues orales con colutorios. Ante signos de sangrado o en pacientes con trombocitopenia, se utilizará una torunda de gasa o bastoncillos de algodón para el cuidado de la boca<sup>3,9,10</sup>.

Los enjuagues eliminan las partículas de alimentos que se pueden acumular ocasionando crecimiento bacteriano. Se utilizarán preferentemente solución salina, bicarbonato sódico o una mezcla de ambos y se deberán evitar aquellos que contienen alcohol, ya que resecan la mucosa<sup>3,5,9</sup>. Algunos estudios concluyen que se debe evitar el uso de bicarbonato porque aumenta la alcalinidad de la mucosa oral y disminuye las propiedades bactericidas de la saliva<sup>6,11</sup>.

Para la remoción mecánica de la costra en bocas con gran cantidad de detritus, se usará agua oxigenada diluida con agua o con solución salina durante un tiempo limitado (1 ó 2 días máximo), ya que su uso crónico podría dificultar la curación de la mucositis<sup>3,5,11</sup>. Las prótesis dentales deben ser limpiadas y cepilladas igual que la boca, y sumergidas cada noche en solución de hipoclorito sódico al 1% (si no hay metal) o en solución de povidona yodada<sup>12,13</sup>.

Los labios deben conservarse perfectamente hidratados con cremas labiales, soluciones de metilcelulosa, crema hidratante o aceite de oliva. Se debe evitar la utilización de vaselina o glicerina por los efectos deshidratantes que producen sobre el tejido labial<sup>7,13,14</sup>.

Además de todos estos cuidados generales, existen unas recomendaciones específicas según el tipo de patología que presenta el enfermo.

En el paciente con mucositis ya instaurada, las medidas a seguir son:

1. Enjuagues con solución salina, bicarbonato o ambos cada 2-4 horas<sup>3,5</sup>.
2. En mucosa ulcerada, evitar el uso de agua oxigenada, la cual impediría la granulación del tejido y la curación<sup>5</sup>.
3. No utilizar productos que contengan alcohol, glicerina o limón, ni dentífricos de acción abrasiva<sup>3,12</sup>.
4. Evitar alimentos que desencadenen dolor: ácidos, picantes y comidas calientes<sup>1,2,5,9</sup>.

5. Procurar la ingestión de una dieta blanda e incrementar el aporte de líquidos fríos y nutritivos<sup>1,5</sup>.
6. Abstenerse de irritantes como el alcohol y el tabaco<sup>5,9,12</sup>.

En el paciente con candidiasis, las consideraciones a tener en cuenta son:

1. Limpieza de la cavidad bucal antes de tomar la medicación antimicótica. No usar bicarbonato<sup>13</sup>, ni clorhexidina<sup>12</sup> si se están administrando antifúngicos tópicos por las interacciones con éstos.
2. Quitar las prótesis dentales cuando se aplique la medicación a tejidos bucales<sup>3</sup>.
3. Desinfectar y tratar tanto la dentadura como la boca.
4. En el caso de prótesis dentales, sumergir la dentadura cada noche en solución de hipoclorito sódico, si no hay metal, o en solución de nistatina<sup>3,12-14</sup>.

En el paciente con xerostomía, los cuidados principales son:

1. Higiene bucal sistemática como mínimo 4 veces al día (después de las comidas y antes de acostarse)<sup>1-3</sup>.
2. Cepillado con pasta dental fluorada<sup>1-3,11</sup>.
3. Enjuagar con solución salina y/o bicarbonato sódico de 4 a 6 veces al día para limpiar y lubricar los tejidos de la boca y neutralizar el medio bucal<sup>1,3,11</sup>.
4. Evitar alimentos y líquidos con alto contenido de azúcar<sup>2,3</sup>.
5. Beber frecuentemente agua<sup>1,3</sup> o zumos de fruta ácida con hielo para aliviar la sequedad de boca<sup>13,15</sup>.
6. Masticar trozos de fruta y/o chicle sin azúcar o caramelos ácidos sin azúcar (evitar los de menta o canela porque pueden irritar la mucosa)<sup>1,2</sup> y/o cubos de hielo<sup>2</sup>, beber tónica helada o tomar pastillas efervescentes de vitamina C<sup>12,13</sup>.
7. Puede requerir tratamiento con saliva artificial o pilocarpina oral<sup>1-6,12</sup>.

## Terapias para la prevención y tratamiento de la mucositis

Con el fin de tratar y prevenir la mucositis se han utilizado una gran variedad de tratamientos, la mayoría de ellos con resultados contrapuestos. Se han usado tanto fórmulas magistrales como medicamentos ya comercializados o también terapias no farmacológicas. A continuación, se presenta una revisión de los más significativos.

Los tratamientos más utilizados son:

1. Anestésicos: lidocaína.
2. Antisépticos bucales: clorhexidina, benzidamina.
3. Coadyuvantes: nistatina.
4. Especies vegetales: caléndula, manzanilla.
5. Crioterapia.
6. Protectores de la mucosa: sucralfato.
7. Otras terapias: alopurinol, antibióticos, capsaicina, corticosteroides, factores de crecimiento, glutamina, inmunoglobulinas, ácido hialurónico, mesalazina, pentoxifilina, propantelina, prostaglandinas, vitamina E y láser.

### Lidocaína

La lidocaína es un anestésico local de tipo amida ampliamente utilizado, tanto por vía tópica como por vía parenteral. En el manejo de la mucositis puede ser útil para el tratamiento del dolor, aunque no existen estudios bien diseñados que demuestren la eficacia en esta patología<sup>1,3-5</sup>. Se administra localmente en forma de gel o solución. La concentración del preparado puede oscilar entre el 1% hasta el 5%, teniendo en cuenta que no se recomienda sobrepasar la dosis equivalente a 1,75 mg de lidocaína base en 24 horas, debido a que, aunque la administración sea por vía tópica en la mucosa, puede absorberse parcialmente y producir efectos sistémicos<sup>16</sup>.

También debe considerarse que es un agente de acción corta, lo cual obliga a una administración frecuente (cada 4-6 horas)<sup>17</sup>. Esto podría producir ulceraciones traumáticas secundarias<sup>1,5</sup>.

### Clorhexidina

La clorhexidina es un antiséptico que presenta un amplio espectro antimicrobiano. Es bacteriostático, con especial actividad sobre gram positivos, esporostático y fungistático (actividad sobre *Cándida*). La acción es rápida, presentando además una considerable persistencia y adherencia residual. Por las características catiónicas, posee la propiedad de unión a la mucosa oral.

Se han utilizado enjuagues de clorhexidina al 0,12% 15 ml 2-3 veces al día; al 0,1% 10-15 ml 2-4 veces al día y al 0,2% 15 ml 2-4 veces al día.

Hay bastantes ensayos clínicos publicados con conclusiones dispares sobre el uso de enjuagues de clorhexidina para reducir la incidencia y severidad de la mucositis y la colonización oral en pacientes que reciben radioterapia, quimioterapia y pacientes trasplantados de médula ósea.

Diversos ensayos clínicos, todos ellos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, concluyen que los enjuagues de clorhexidina, usados profilácticamente en pacientes que reciben quimioterapia intensiva y/o radioterapia, reducen significativamente la incidencia y severidad de la mucositis y la carga microbiana oral<sup>18-21</sup>.

Epstein y cols., realizaron un ensayo clínico donde demostraron la ineficacia del tratamiento profiláctico con clorhexidina en la reducción de la mucositis; indicando, sin embargo, el uso potencial de ésta para reducir la colonización oral<sup>22</sup>.

Los resultados de otros ensayos clínicos no apoyan el uso de la clorhexidina en pacientes que presentan una buena higiene oral al no encontrar diferencias entre los dos grupos (clorhexidina versus placebo) en el desarrollo y severidad de la mucositis. Además, observan que en el grupo tratado con clorhexidina parece que se produce una alteración de la microflora oral y aparecen más efectos adversos tales como: sensación de ardor bucal, tinción en los dientes y alteración del gusto<sup>23-26</sup>.

### Bencidamina

La bencidamina es una sustancia antiinflamatoria que posee también propiedades analgésicas y

anestésicas locales. Para uso tópico se utiliza a una concentración del 0,15%, 15 ml cada 2-3 horas.

Diversos ensayos clínicos, doble ciego controlados con placebo, demuestran la eficacia de los enjuagues con bencidamina para aliviar el dolor producido por la mucositis y reducir el área y la severidad de ésta<sup>27-30</sup>.

### Nistatina

La nistatina es un antifúngico (fungistático) de amplio espectro. La dosis usual es de 250.000-500.000 U.I. cada 6 horas.

La nistatina en suspensión ha sido estudiada para la profilaxis de *Cándida* en pacientes tratados con fármacos antineoplásicos y/o inmunosupresores. La adherencia a la cavidad oral depende de muchos factores, como: movimientos bucales, salivación, ingesta de alimentos y bebidas, etc. Se suele aplicar después de las principales comidas.

Diversos estudios clínicos concluyen que no se recomienda el uso profiláctico de nistatina suspensión. Sin embargo, en candidiasis ya instaurada el uso de nistatina ha demostrado ser eficaz<sup>21,31,32</sup>.

### Especies vegetales

#### Caléndula

Es una planta cuyas flores poseen propiedades antisépticas, astringentes y emolientes<sup>33</sup>. Se utiliza una formulación para enjuagues bucales a base de caléndula para la prevención y tratamiento de la mucositis inducida por quimioterapia, pero no se han encontrado estudios que evalúen su eficacia.

#### Manzanilla

La manzanilla, especie vegetal con acción antiespasmódica, emoliente, antiinflamatoria, astringente, antiséptica y estimulante de la cicatrización de heridas, se utiliza en la inflamación oral, irritación de garganta y cicatrización de heridas mediante enjuagues que se preparan con 20 ml de una infusión con 100 ml de agua y media docena de cabezuelas de manzanilla romana. En un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego en pacientes tratados con 5-FU y a los que se les administró crioterapia en la boca durante 30 minutos, se concluyó que no existían diferencias

significativas entre el grupo que recibió la manzanilla y el grupo placebo<sup>34</sup>.

### Crioterapia

La crioterapia, que consiste en masticar suavemente trocitos de hielo, ha sido usada para la prevención de la mucositis inducida por quimioterapia. Esta técnica produce vasoconstricción local disminuyendo así el flujo sanguíneo de la mucosa oral y con ello la exposición del citostático a la misma. Es simple, económica y generalmente bien tolerada<sup>4</sup>.

Diversos estudios realizados en pacientes tratados con 5-fluorouracilo (5-FU) demuestran que la administración de crioterapia iniciada 5 minutos antes del bolo de 5-FU y durante un total de 30 minutos, reduce significativamente la mucositis<sup>35,36</sup>. En un estudio realizado por Rocke y cols., que incluye 178 pacientes y compara la administración de crioterapia durante 30 y 60 minutos en enfermos tratados con 5-FU en bolo, se obtuvieron resultados semejantes en los dos grupos concluyendo que la administración de crioterapia durante 30 minutos era suficiente<sup>37</sup>.

También existen estudios piloto con pacientes tratados con melfalán y edatrexato, donde dicha técnica parece ser efectiva en la prevención de la mucositis<sup>38,39</sup>.

En conclusión, la crioterapia parece ser efectiva en la prevención de la mucositis inducida por quimioterapia y, en concreto, por los fármacos 5-FU, melfalán y edatrexato.

### Sucralfato

El sucralfato es un fármaco antiulceroso protector de la mucosa digestiva. Actúa principalmente uniéndose a dicha mucosa y formando una barrera protectora contra sustancias o situaciones que puedan dañarla. Aparte de esta función directa de barrera, parece ser que el sucralfato ejerce una acción protectora de la mucosa de forma indirecta al incrementar la producción local de prostaglandina E2, conduciendo a un aumento en la producción de mucus y bicarbonato, además de un incremento del flujo sanguíneo y de la actividad mitótica de la mucosa<sup>1,4,40</sup>.

Todos estos efectos justificarían la utilidad de este fármaco en la prevención y tratamiento de la mucositis

asociada a quimioterapia y radioterapia. Se han realizado diversos estudios con el fin de demostrar la utilidad de sucralfato en estas situaciones, pero los resultados obtenidos no son coincidentes. La dosificación utilizada en la mayoría de estudios es de 1 g de sucralfato en suspensión administrado 4 veces al día (1 hora antes de las comidas y antes de acostarse, y siempre separado 30 minutos antes y después de los antiácidos).

Tres importantes estudios aleatorizados y doble ciego han evaluado la utilización de sucralfato en la prevención y tratamiento de la mucositis inducida por quimioterapia.

En el primero de ellos, el sucralfato es utilizado profilácticamente, observándose una importante reducción en la incidencia de la mucositis<sup>41</sup>; sin embargo, los otros dos estudios muestran resultados insatisfactorios cuando es utilizado como tratamiento de la mucositis ya instaurada<sup>42,43</sup>.

En los otros dos estudios piloto se han observado resultados positivos tras el uso de sucralfato en mucositis inducida por quimioterapia<sup>44,45</sup>. Igualmente, en resultados preliminares de un ensayo en fase III, sugieren superioridad de una solución de sucralfato frente a una solución de difenhidramina más antiácidos y lidocaína<sup>1</sup>.

El sucralfato ha sido también estudiado en mucositis inducida por radioterapia; utilizado profilácticamente, comparado con placebo en cuatro importantes estudios aleatorizados, se han obtenido resultados contrapuestos<sup>40,46-48</sup>. Otro estudio compara una solución que contiene difenhidramina, un antiácido, y lidocaína viscosa con la misma solución a la que se le añade sucralfato, observándose un grado de mucositis ligeramente inferior en el grupo de pacientes que recibieron sucralfato<sup>49</sup>.

Allison y cols., muestran los beneficios de la combinación de sucralfato y fluconazol administrados profilácticamente antes de la aparición de los síntomas<sup>50</sup>. Sin embargo, otro estudio no presenta diferencias entre los dos grupos en cuanto a grado de mucositis, pérdidas de peso y dolor cuando se compara una solución de sucralfato con una solución de difenhidramina y caolín-pectina<sup>51</sup>.

En resumen, y ante todos estos resultados, se puede concluir que el sucralfato parece ser más efectivo

en la prevención de la mucositis inducida por quimioterapia que cuando ésta ya se encuentra instaurada. En el caso del uso en la terapia de la mucositis originada por radioterapia, los resultados son contrapuestos.

## Alopurinol

El alopurinol es un inhibidor competitivo de la xantinaoxidasa y de la orotidilato decarboxilasa, enzimas implicadas en el metabolismo tóxico del 5-FU. El alopurinol ha sido utilizado a dosis bajas (100 mg) en forma de enjuagues, en la profilaxis de la estomatitis producida por 5-FU, demostrándose su eficacia<sup>52,53</sup>. Sin embargo, en otros estudios en los que se utiliza a dosis superiores (300-600 mg/día en enjuagues o 900 mg/día en cápsulas) parece ser eficaz tanto en la profilaxis como en el tratamiento de la estomatitis producida por 5-FU<sup>54-57</sup>.

## Antibióticos

Un factor implicado en la patogénesis de la mucositis es la colonización microbiana de la orofaringe. Para erradicar selectivamente las bacterias gram negativas aerobias y los hongos de esta colonización, algunos autores han utilizado comprimidos de antibióticos poco absorbibles.

Estos comprimidos de tobramicina, anfotericina B y polimixina E se administran cada 12 horas desde el inicio de la radioterapia, finalizando a las dos semanas de ésta. Dos estudios aleatorizados y doble ciego han evidenciado una disminución de la sobreinfección en la mucositis oral, permitiendo así aumentar la tolerancia a la radioterapia radical de cabeza y cuello<sup>58,59</sup>.

## Capsaicina

La capsaicina es el ingrediente activo (picante) de los chiles pimientos. Estimula los nociceptores polimodales produciendo una depleción de los neurotransmisores que actúan sobre los receptores predominantes del dolor de la piel y membranas mucosas. Desensibiliza algunas neuronas y alivia el dolor moderado cuando se aplica por vía tópica.

Berger y cols.<sup>60</sup> han formulado caramelos de capsaicina, los cuales no suprimen totalmente el dolor pero lo alivian.

Parece ser que altas concentraciones de capsaicina podrían suprimir el dolor, pero están asociadas a una quemazón inicial muy elevada. Los pacientes pueden ser desensibilizados de forma progresiva, empezando con soluciones de capsaicina a bajas concentraciones o combinándola con anestésicos tópicos<sup>60,61</sup>.

### Corticosteroides

Los corticosteroides son hormonas segregadas por el córtex adrenal o análogos sintéticos de éstas; tienen diferentes actividades farmacológicas debido al mecanismo de acción. En el caso de la mucositis, disminuyen la reacción inflamatoria que se produce en esta patología, probablemente por una inhibición en la producción de leucotrienos y prostaglandinas. No existen estudios controlados con placebo de la utilización de estos fármacos en el tratamiento de la mucositis inducida por quimioterapia o radioterapia, pero está descrito el uso para esta indicación<sup>1</sup>, aunque no hay estudios concluyentes de su eficacia.

Los regímenes terapéuticos tópicos más comunes con glucocorticoides incluyen hidrocortisona, triamcinolona, flucinonida, betametasona y flumetasona<sup>1,62,63</sup>. En el caso de lesiones refractarias a diferentes tratamientos o de más larga duración, son más eficaces los glucocorticoides de potencia muy alta, como la pomada de clobetasol al 0,05%. Algunos casos más severos pueden requerir el uso de corticosteroides por vía sistémica como la prednisona con el siguiente régimen terapéutico: 60 mg dos dosis, disminuyendo cada dos dosis a 40 mg, 30 mg, 20 mg, 10 mg, 5 mg/6 h<sup>62</sup>.

El tiempo de utilización de los corticosteroides se recomienda que sea inferior a tres semanas para evitar la supresión del eje hipotalámico-pituitario-adrenal<sup>17</sup>.

### Factores de crecimiento

Los factores de crecimiento son comercializados como el filgrastim y lenograstrim, rHU G-CSF (estimulan el crecimiento de colonias de granulocitos) y molgramostim, rHU GM-CSF (estimula el crecimiento de colonias de granulocitos, monocitos/macrófagos y linfocitos T). Los tres son proteínas, filgrastim y molgramostim no glicosiladas y

lenograstrim glicosilada; son solubles en agua y se obtienen por recombinación genética.

En la actualidad están indicados para reducir la duración de la neutropenia que aparece en pacientes con neoplasia maligna no mielóide sometidos a tratamiento quimioterápico (QT) que se asocie con incidencia elevada de neutropenia grave y en la aceleración de la recuperación mielóide en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea (TMO). También están indicadas en la movilización de células progenitoras de sangre periférica.

Actualmente están siendo evaluados en la prevención de mucositis inducida por quimioterapia (QT) y radioterapia (RT) con base en una serie de observaciones clínicas. En primer lugar, se ha observado una resolución de la mucositis que coincide con una recuperación de la neutropenia<sup>64</sup>. Un segundo aspecto es que en pacientes con neutropenia congénita, las ulceraciones son frecuentes<sup>65</sup> y la resolución de las mismas se produce cuando se les administra G-CSF<sup>66</sup>. Por último, en numerosos estudios retrospectivos se ha observado que la duración y severidad de la mucositis pueden disminuir significativamente administrando G-CSF o GM-CSF<sup>67-69</sup>.

Existen, por el contrario, estudios prospectivos en los que el empleo de G-CSF no ha reducido la severidad de la mucositis en pacientes tratados con altas dosis de doxorubicina para el tratamiento de ciertos carcinomas<sup>70</sup>.

Existen evidencias preclínicas de que estas citoquinas hematopoyéticas actuarían, también, de una manera directa en la proliferación de la mucosa, identificándose receptores para GM-CSF en líneas celulares no mieloides<sup>71</sup>.

### Glutamina

La glutamina es un aminoácido no esencial que ayuda a mantener la integridad de la mucosa intestinal. Actúa como precursor de la síntesis de ácidos nucleicos y es la principal fuente de energía de las células de las mucosas del tracto digestivo<sup>72-75</sup>.

Se han realizado diversos estudios aleatorizados-doble ciego, en los que se ha administrado L-glutamina por vía oral, en forma de suspensión a diferentes dosis y pautas (8 g/día - 16 g/día). En uno



de ellos no se observaron diferencias significativas respecto a placebo<sup>72</sup>. Por el contrario, otros autores confirmaron una disminución en la severidad y duración de la mucositis producida por quimioterapia<sup>76</sup>, exceptuando aquellos casos en que el tratamiento quimioterápico incluía metotrexato, ya que la eliminación de éste es disminuida por la glutamina, incrementándose así la toxicidad<sup>77</sup>.

### Inmunoglobulinas

Las inmunoglobulinas (Igs) son moléculas del sistema inmunitario producidas por los linfocitos B tras la estimulación por un antígeno. Varios autores han descrito en la literatura científica la aplicación terapéutica de las Igs en las mucositis oral y orofaríngea. No se conoce muy bien el mecanismo por el cual las Igs ejercen la acción en esta patología. El efecto observado después de la aplicación, tanto profiláctica como terapéuticamente, muestra una reducción de la inflamación local de la mucosa y un incremento de las defensas inmunológicas locales<sup>78</sup>.

Se han utilizado diferentes pautas de administración, una de 800 mg/semana por vía intramuscular y de manera profiláctica antes del tratamiento citostático, o bien cuando la mucositis empieza a aparecer con 0,2 g/kg de peso en perfusión de 24 horas tras la administración del citostático<sup>78,79</sup>.

No existen estudios a doble ciego ni controlados con placebo para esta indicación, pero parece ser que el tratamiento profiláctico con Igs aumenta las defensas inmunológicas de la mucosa y puede reducir el grado de mucositis. Además, se especula que la aplicación de las Igs en fases iniciales (cuando la mucositis está en grado 1 ó 2) o profilácticamente, utilizando dosis más altas y siguiendo una pauta fraccionada, podría dar mejores resultados; aunque también se ha visto que, en los pacientes tratados sólo con radioterapia, el efecto de las Igs es menor, siendo necesarios nuevos estudios para comprobarlo<sup>78</sup>. Por otro lado, debe tenerse en cuenta la relación costo-beneficio de un tratamiento que, económicamente, supone un gasto elevado.

### Ácido hialurónico

El gel con ácido hialurónico forma una película protectora con acción lubricante que ayuda a la re-

generación epitelial; y el gel con hidroxipropilcelulosa es formador de película para favorecer la cicatrización epitelial<sup>80-81</sup>.

### Mesalazina

La mesalazina es un fármaco de conocida eficacia en la enfermedad inflamatoria intestinal<sup>82</sup>. El mecanismo de acción no está bien definido; probablemente actúa reduciendo la producción de leucotrienos y la liberación de interleukina-1.

En un estudio abierto no aleatorizado, con pocos pacientes, se utiliza la mesalazina para el tratamiento de la mucositis oral inducida por quimioterapia; la mayoría de pacientes encontró mejoría comparándolo con el tratamiento recibido previamente<sup>83</sup>. Los resultados parecen indicar que puede ser efectiva, pero sería necesario realizar estudios controlados para evaluar objetivamente la eficacia.

### Pentoxifilina

La pentoxifilina es un vasodilatador periférico y cerebral. Se ha utilizado en la prevención de la mucositis a dosis de 400 mg por vía oral durante 15 días. En un ensayo clínico, aleatorizado y doble ciego, en pacientes tratados con cisplatino y 5-FU, se llegó a la conclusión de la ineffectividad de la pentoxifilina como citoprotector en la prevención de la mucositis<sup>84</sup>.

### Propantelina

La propantelina es un anticolinérgico que produce xerostomía por disminución de la salivación y, en consecuencia, evita la toxicidad de fármacos que, como el etopósido, producen mucositis al ser secretados por la saliva.

La dosis utilizada de propantelina es de 15 mg a 30 mg cada 6 horas vía oral, iniciándose la administración junto con la infusión de etopósido y continuando hasta 24 horas después del tratamiento quimioterápico. En dos ensayos clínicos aleatorizados se llegó a la conclusión de que la propantelina reduce la mucositis asociada a dosis elevadas de etopósido. Por otra parte, debe destacarse que la retención urinaria, importante efecto adverso de la propantelina, puede conllevar un aumento del riesgo

de padecer cistitis hemorrágica si el tratamiento incluye ifosfamida<sup>85,86</sup>.

### Prostaglandina E2

La prostaglandina E2 (PGE2) es un eicosanoide que por los efectos citoprotectores se ha utilizado en algunos estudios como protector de la mucosa digestiva en pacientes que reciben quimioterapia<sup>87-89</sup>. Se ha utilizado en forma de comprimidos para disolver en la boca y en forma de gel, como fórmulas magistrales. Los resultados han sido contrapuestos. Se necesitan más estudios controlados y en un mayor número de pacientes para determinar la eficacia de la PGE2 tópica en el tratamiento y prevención de la mucositis en pacientes oncológicos.

### Vitamina E

La vitamina E es un antioxidante potente que protege de la oxidación a ciertos componentes necesarios para el metabolismo celular. Se utiliza alfa-tocoferol sobre la cavidad bucal a dosis de 200 mg - 400 mg de 1 a 2 veces al día, después de las comidas, en pacientes con mucositis grado III y IV secundaria a tratamiento quimioterápico. En dos ensayos aleatorizados y doble ciego se concluye que su uso disminuye la duración de la mucositis sin observarse toxicidad al aplicarla tópicamente<sup>90,91</sup>.

Dado que el número de pacientes estudiados en estos ensayos clínicos es muy limitado, deberían realizarse nuevos estudios con un mayor número de enfermos.

### Fórmulas magistrales

Para la prevención y tratamiento de las complicaciones orales inducidas por quimio y/o radioterapia, son bastante frecuentes las prescripciones de fórmulas magistrales para uso tópico.

### Láser

Las radiaciones láser aceleran la regeneración celular de los miofibroblastos, favoreciendo la cicatrización de las lesiones de la mucosa oral<sup>5</sup>. Existen varios estudios, uno de ellos aleatorizado y doble ciego, donde muestran que la aplicación de radiaciones lá-

ser puede reducir el grado de severidad de la mucositis oral inducida por altas dosis de quimioterapia, en trasplante de médula ósea<sup>92, 93</sup>.

### Conclusiones

Durante los últimos años no han habido grandes avances en el tratamiento de la mucositis, no existiendo ningún principio activo o asociación que suponga una mejora importante en el mismo.

A pesar de ello, la mayoría de autores coinciden en la realización de una correcta higiene oral para reducir la incidencia y gravedad de los efectos del tratamiento oncológico. Ello implica el cepillado diario de los dientes, lengua y encías, y el posterior enjuague.

Aunque numerosos fármacos se han utilizado tanto en la profilaxis como en el tratamiento de la mucositis, no existen resultados concluyentes sobre la eficacia de los mismos.

Diversos autores muestran algunos de ellos como eficaces para la profilaxis. Así, en algunos estudios, el sucralfato parece ser más efectivo en la prevención de la mucositis inducida por quimioterapia que en el tratamiento una vez ya instaurada. Técnicas como la crioterapia han sido ampliamente utilizadas para la prevención de la mucositis inducida por 5-FU y melfalan, al ser simples, económicas y generalmente bien toleradas.

Ensayos clínicos aleatorizados señalan a la propantelina como eficaz por el efecto protector de la cavidad oral en tratamientos con altas dosis de etopósido; si bien es importante tener en cuenta que puede aumentar el riesgo de padecer cistitis hemorrágica.

Hasta el momento, en el tratamiento de la mucositis ya instaurada no existe ninguna terapia efectiva que resuelva o mejore sustancialmente la sintomatología de la misma.

Una estrategia utilizada con resultados positivos en caso de mucositis asociada a altas dosis de quimioterapia, en trasplante de médula ósea, ha sido la aplicación de radiaciones con láser.

Del mismo modo, fármacos como la nistatina, han demostrado ser eficaces en la candidiasis ya

instaurada; así como la bencidamida lo ha sido para aliviar el dolor.

El principal problema lo plantea la falta de estudios correctamente diseñados o con una muestra representativa de pacientes, como ocurre en el caso de la vitamina E y el alopurinol, que permitan demostrar realmente la eficacia. En general, en muchos de ellos, los resultados son contrapuestos y por ello serían necesarias nuevas investigaciones.

Como práctica habitual en los hospitales vienen siendo utilizadas diversidad de fórmulas magistrales en el tratamiento de la mucositis. Algunas de las preparaciones con las que se ha conseguido paliar los síntomas incluyen numerosos componentes en diferentes formulaciones.

Actualmente, se están evaluando los factores de crecimiento en el tratamiento de la mucositis por la capacidad de poder actuar de manera directa en la proliferación de la mucosa; no obstante, se debe valorar la relación costo-beneficio de los mismos en esta indicación.

## Referencias

- Berger AM, Kilroy TJ. Oral Complications of Cancer Therapy. En: Berger AM. eds. Principles and practice of supportive oncology. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998:223-236.
- Sonis ST. Oral Complications of Cancer Therapy. En: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer: principles and practice of oncology, 4th ed. Philadelphia: JB Lippincott; 1993: 2385-2394.
- Complicaciones orales del cáncer y de su terapia. <http://www.meb.uni-bonn.de/cancernet/spanish/302904.html>.
- Gutiérrez Ramos R, Ruano Encinar M, Herrero Ambrosio A, Jiménez Caballero E. Prevención y tratamiento de las lesiones de la mucosa oral secundarias a quimioterapia. *Farm Clin* 1997;14(9):588-598.
- Wilkes J D. Prevention and treatment of oral mucositis following cancer chemotherapy. *Seminars in Oncology* 1998;25(5):538-551.
- Symonds RP. Treatment-induced mucositis: an old problem with new remedies. *British Journal of Cancer* 1998;77(10): 1689-1695.
- Feber T. Management of mucositis in oral irradiation. *Clinical Oncology* 1996; 8: 106-108.
- Larson PJ, Miaskowski C, MasPhail L, et al. The Pro-self Mouth Aware program: An effective approach for reducing chemotherapy-induced mucositis. *Cancer Nursing* 1998;21(4):263-268.
- Fischer DS, Tish M, Durivage HJ. Assessment and management of organ system toxicity. En: Fischer DS et al. eds. The cancer chemotherapy handbook, 5th ed. St. Louis: Mosby; 1997:502-512.
- Borowski B, Benhamou E, Pico JL, et al. Prevention of oral mucositis in patients treated with high-dose chemotherapy and bone marrow transplantation: A randomised controlled trial comparing two protocols of dental care. *Oral Oncol, Eur J Cancer* 1994;30B(2):93-97.
- McIlroy P. Radiation mucositis: a new approach to prevention and treatment. *European Journal of Cancer Care* 1996;5:153-158.
- Ventafriida V, Ripamonti C, Sbanotto A, De Conno F. Mouth care. In: Doyle D, Hanks G, MacDonald N. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. Oxford: Oxford University Press; 1996:434-447.
- Valentín V, Carretero Y, Ibañez MJ. Síntomas digestivos en el paciente en fase terminal: cuidados de enfermería. En: López E. ed. *Enfermería en cuidados paliativos*. Madrid: Panamericana; 1998:117-119.
- Gómez-Batiste X, Planas J, Roca J, Viladiu P. Cuidados paliativos en oncología. Barcelona: JIMS 1996.
- Benítez de Rosario, Llamazares A, García G, et al. Diagnóstico y tratamiento de los síntomas digestivos. *Cuidados Paliativos. Recomendaciones Sem FYC*. Barcelona. 1998: 35-38.
- Martindale. *The Extra Pharmacopeia*. London, 31 ed. pág 1334.
- Rivero R, Aliaga L. Mucositis postransplante de médula ósea. Actualización del tratamiento del dolor. *Protocolos de la Unidad de Terapia del Dolor del Hospital Universitario de la Sta. Creu i Sant Pau*. Barcelona. 1995:57-58.
- Ferretti GA, Raybould TP, Brown AT, Macdonald JS, et al. Chlorhexidine prophylaxis for chemotherapy and radiotherapy-induced stomatitis: A randomized double-blind trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990;69:331-338.
- Ferretti GA, Hansen IA, Whittenburg K, et al. Therapeutic use of chlorhexidine in bone marrow transplant patients: Case studies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987;63:683-687.
- McGaw T and Belch A. Oral complications of acute leukemia: Prophylactic impact of a chlorhexidine mouth rinse regimen. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985;60:275-280.
- Rutkauskas JS, Davis JW. Effects of chlorhexidine during immunosuppressive chemotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993;76:441-448.
- Epstein JB, Vickars L, Spinelli J, et al. Efficacy of chlorhexidine and nystatin rinses in prevention of oral complications in leukemia and bone marrow transplantation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992;73:682-689.
- Wahlin YB. Effects of chlorhexidine mouthrinse on oral health in patients with acute leukemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989;68:279-287.
- Spijkervet FKL, Van Saene HKF, Panders AK, et al. Effect of chlorhexidine rinsing on the oropharyngeal ecology in patients with head and neck cancer who have irradiation mucositis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989;67:154-161.
- Foot RL, Loprinzi CL, Frank AR, et al. Randomized trial of a chlorhexidine mouthwash for alleviation of radiation-induced mucositis. *Journal of Clinical Oncology* 1994;12:2630-2633.
- Dodd MJ, Larson PJ, Dibble SL, et al. Randomized clinical trial of chlorhexidine versus placebo for prevention of oral mucositis in patients receiving chemotherapy. *Oncol Nurs Forum* 1996;23(6):921-927.



27. Epstein JB, Stevenson-Moore P. Benzydamine hydrochloride in prevention and management of pain in mucositis associated with radiation therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1986;62:145.
28. Epstein JB, Stevenson-Moore P, Jackson S, et al. Prevention of oral mucositis in radiation therapy: A controlled study with benzydamine hydrochloride rinse. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:1571-1575.
29. Lever SA, Dupuis LL, Chan SL. Comparative evaluation of benzydamine oral rinse in children with antineoplastic-induced stomatitis. *Drug Intell Clin Pharm* 1987;21:359.
30. Solomon C, Arendorf T, Shaikh A, et al. Benzydamine hydrochloride improves oral mucosal health in the immunocompromised patient. *South African Medical Journal* 1996;86(9):1136-1137.
31. Barrett AP. Evaluation of nystatin in the prevention and elimination of oropharyngeal candida in immunosuppressed patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1984;58:148-151.
32. Hann IM, Prentice HG, Corringhem R, et al. Ketoconazole versus nystatin plus amphotericin B for fungal prophylaxis in severely immunocompromised patients. *Lancet* 1982;1:826-829.
33. Damas M, Novales J, Agudo M, et al. Farmacoterapia en estomatitis inducida por citostáticos. *Farm Clín* 1988;5(6):413-417.
34. Fidler P, Loprinzi CL, Ofallon JR, et al. Prospective evaluation of a chamomille mouthwash for prevention of 5-FU-induced oral mucositis. *Cancer* 1996;77(3):522-525.
35. Mahood D, Dose A, Loprinzi CL, et al. Inhibition of fluorouracil induced stomatitis by oral cryotherapy. *J Clin Oncol* 1991;9:449-452.
36. Cascinu S, Fedeli A, Luzi S, et al. Oral cooling (Cryotherapy), an effective treatment for prevention of 5-fluorouracil induced mucositis. *Oral Oncol, Eur J Cancer* 1994;30B(4): 234-236.
37. Rocke L, Loprinzi CL, Lee J, et al. A randomized clinical trial of two different durations of oral cryotherapy for prevention of 5-fluorouracil related stomatitis. *Cancer* 1993;72(7):2234-2238.
38. Meloni G, Capria S, Proia A, et al. Ice pops to prevent melphalan-induced stomatitis. *The Lancet* 1996;347:1691-1692.
39. Edelman MJ, Gandara DR, Perez EA, et al. Phase I trial of edatrexate plus carboplatin in advanced solid tumors: amelioration of side-limiting mucositis by ice chip cryotherapy. *Invest New Drugs* 1998;16(1):69-75.
40. Epstein JB, Wong FL. The efficacy of sucralfate suspension in the prevention of oral mucositis due to radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28(3):693-698.
41. Pfeiffer JL, Madsen EL, Hansen O, et al. Effect of prophylactic sucralfate suspension on stomatitis induced by cancer chemotherapy. A randomized, double-blind cross-over study. *Acta Oncol* 1990;29:171-173.
42. Shenep JL, Kalwinsky D, Hudson PR, et al. Oral sucralfate in chemotherapy induced mucositis. *J Pediatr* 1988;113(4):758-763.
43. Loprinzi CL, Ghosh CH, Camoriano J, et al. Phase III controlled evaluation of sucralfate to alleviate stomatitis in patients receiving fluorouracil-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997;15(3):1235-1238.
44. Solomon MA. Oral sucralfate suspension for mucositis. *N England J Med* 1986;315:459-460.
45. Ferraro JM, Mattern J. Sucralfate suspension for stomatitis (letter). *Drug Intell Clin Pharm* 1984;18:153.
46. Franzen L, Heriksson R, Littbrand B, et al. Effects of sucralfate on mucositis during and following radiotherapy of malignancies in the head and neck region. *Acta Oncol* 1995;34(2):219-223.
47. Cengiz M, Ozyar E, Ozturk D, et al. Sucralfate in the prevention of radiation-induced oral mucositis. *J Clin Gastroenterol* 1999;28(1): 40-3.
48. Lievens Y, Haustermans K, Van den Weyngaert D, et al. Does sucralfate reduce the acute side-effects in head and neck cancer treated with radiotherapy? A double-blind randomized trial. *Radiother Oncol* 1998;47(2):149-153.
49. Meredith R, Salter M, Kim R, et al. Sucralfate for radiation mucositis: results of a double-blind randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37(2):275-279.
50. Allison RR, Vontgama V, Vaughan J, et al. Symptomatic acute mucositis can be minimized or prophylaxed by the combination of sucralfate and fluconazole. *Cancer Invest* 1995;13(1):16-22.
51. Barker G, Loftus L, Cuddy P, et al. The effects of sucralfate suspension and difenhydramine syrup plus caolin-pectin on radiotherapy induced mucositis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1991;71:288-293.
52. Loprinzi CL, Cianflone SG, Dose AM, et al. A controlled evaluation of an allopurinol mouthwash as profilaxis against 5-fluorouracil-induced stomatitis. *Cancer* 1990;65:1879-1882.
53. Van der Vliet W, Erlichman C, Elhakim T. Allopurinol mothwash for prevention of fluorouracil- induced stomatitis. *Clinical Pharmacy* 1989;8:655-658.
54. Porta C, Moroni M, Natasi G. Allopurinol mouthwashes in the treatment of 5-fluorouracil -induced stomatitis. *Journal of Clinical Oncology* 1994;17(3):246-247.
55. Howell SB, Wung WE, Taetle R, et al. Modulation of 5-fluorouracil toxicity by allopurinol in man. *Cancer* 1981;48:1281-1289.
56. Greenberg B, Ahmann F, Garewal H, et al. Neoadjuvant therapy for advanced head an neck cancer with allopurinol-modulated high dose 5-fluorouracil and cisplatin. *Cancer* 1987;59:1860-1865.
57. Elzawawy A. Treatment of 5-fluorouracil induced stomatitis by allopurinol mouthwashes. *Oncology* 1991;48:282-284.
58. Okuno SH, Foote RL, Loprinzi CL, et al. A randomized trial of a non absorbable antibiotic lozenge given to alleviate radiation-induced mucositis. *Cancer* 1997;79:2193-2199.
59. Symonds RP, McIlroy P, Khrrami J, et al. The reduction of radiation mucositis by selective decontamination antibiotic pastilles: a placebo-controlled double-blind trial. *Cancer* 1996;74:312-317.
60. Berger A, Henderson M, Nadoolman W, et al. Oral capsaicin provides temporary relief for oral mucositis pain secondary to chemotherapy radiation therapy. *Journal of Pain and Symptom Management* 1995;10(3):243-248.
61. Wachtel RE. Capsaicin. *Reg Anesth Pain Med* 1999;24(4):361-363.
62. Ship JA, Arbor A. Recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1995;81(2):141-147.
63. Garg AK, Malo M. Manifestations and treatment of xerostomia and associated oral effects secondary to head and neck radiation therapy. *JADA* 1997;128:1128-1133.

64. Lieschke JL, Ramenghi U, O Connor MP, et al. Studies of oral neutrophil levels in patients receiving G-CSF after autologous marrow transplantation. *Br J Haematol* 1992;82:589-595.
65. Weltre K, Zeidler C, Reiter A, et al. Differential effects of granulocyte-macrophage colony stimulating factor in children with severe congenital neutropenia. *Blood* 1990;75: 1056-1063.
66. Bonilla MA, Gillio AP, Ruggerio M, et al. Effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on neutropenia in patients with congenital agranulocytosis. *N Engl J Med* 1989;320:1574-1580.
67. Gabrilove JL, Jakubowski A, Scher H, et al. Effect of granulocyte colony-stimulating factor on neutropenia associated morbidity due to chemotherapy for transitional-cell carcinoma of the urothelium. *N Engl J Med* 1988;318:1414-1422.
68. Taylor KM, Japannath S, Spitzer G, et al. Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor hasten granulocyte recovery after high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation in Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1989;7:1791-1799.
69. Hermann F, Schulz G, Weiser M, et al. Effect of granulocyte-macrophage colony stimulating factor on neutropenia and related morbidity induced by myelotoxic chemotherapy. *Am J Med* 1990;88:619-624.
70. Bronchud MH, Howell A, Crowther D, et al. The use of granulocyte colony-stimulating factor to increase the intensity of treatment with doxorubicin in patients with advanced breast and ovarian cancer. *Br J Cancer* 1989;60:121-125.
71. Baldwin GC, Dipersio J, Kaufmann SE, et al. Characterization of human GM-CSF receptors on non-hematopoietic cells. *Blood* 1987;70:166-172.
72. Jebb SA, Osborne RJ, Maughan TS, et al. 5-fluorouracil and folinic acid-induced mucositis: no effect of oral glutamine supplementation. *Cancer* 1994;70:732-735.
73. Klimberg VS, Souba WW, Dolson DJ, et al. Prophylactic glutamine protects the intestinal mucosa from radiation injury. *Cancer* 1990;66:62-68.
74. Powell-Tuck J. Glutamine, parenteral feeding and intestinal nutrition. *The Lancet* 1993;342(21):451-452.
75. Van Zaanen HCT. Parenteral glutamine dipeptide supplementation does not ameliorate chemotherapy-induced toxicity. *Cancer* 1994;74:2879-2884.
76. Skubitz KM, Anderson PM. Oral glutamine to prevent chemotherapy induced stomatitis: a pilot study. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 1996;127:223-228.
77. Anderson PM, Ramsay NKC, Shu XO, et al. Effect of low dose oral glutamine on painful stomatitis during bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 1998;22:339-344.
78. Mose S, Adamietz IA, Saran F, Thilmann C, Heyd R, Knecht RI, Böttcher HD. Can prophylactic application of immunoglobulin decrease radiotherapy-induced oral mucositis? *Am J Clin Oncol (CCT)* 1997;20(4):407-411.
79. Plevová P, Blazer B. Intravenous Immunoglobulin as prophylaxis of chemotherapy-induced oral mucositis. *Journal of the national cancer institute* 1997;89(4):326-327.
80. Innocenti M, Moscatelli G, Lopez S. Efficacy of Gelclair® in reducing pain in patients with oral lesions-preliminary findings from an open pilot study. *J. Pain Symptom Manage.* 2002;24:455-457.
81. Rodu B, Russell CM. Performance of a hydroxypropyl cellulose film former in normal and ulcerated oral mucosa. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1988;65(6):699-703.
82. Campieri M. Treatment of ulcerative colitis with high dose 5-ASA enemas. *Lancet* 1981;2:270-271.
83. Rymes N, Glick L, Holmes JA. Topical mesalazine in the treatment of chemotherapy and radiotherapy-induced oral mucositis. *Bone Marrow Transplantation* 1996;18(2):484.
84. Verdi CJ, Garewal HS, Koenig LM, et al. A double-blind, randomized, placebo controlled, crossover trial of pentoxifylline for the prevention of chemotherapy induced oral mucositis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995;80:36-42.
85. Ahmed T, Engelking C, Szalgya J, et al. Propantheline prevention of mucositis from etoposide. *Bone Marrow Transplant* 1993;12:131-132.
86. Oblon DJ, Paul SR, Oblon MB, Malik S. Propantheline protects the oral mucosa after high-dose ifosfamide, carboplatin, etoposide and autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997;20:961-963.
87. Kuhrer I, Kuzmits R, Linkesch W, Ludwig H. Topical PGE2 enhances healing of chemotherapy associated mucosal lesions. *The Lancet* 1986;1:623.
88. Matejka M, Nell A, Kment G, et al. Local benefit of PGE2 in radiochemotherapy-induced oral mucositis. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1990;28:89-91.
89. Alonso C, Echevarría M, Sánchez H, Marcos F. Elaboración de un gel de PGE2 para el tratamiento de mucositis inducida por quimio-radioterapia. *Farm Clin* 1994;11(10):844-848.
90. López I, Goudou C, Ribrag V, et al. Treatment of mucositis with vitamin E during administration of neutropenic antineoplastic agents. *Ann Med Interne* 1994;145(6):405-408.
91. Wadleigh RG, Redman RS, Graham ML, et al. Vitamin E in treatment of chemotherapy-induced mucositis. *Am J Med* 1992;92(5):481-484.
92. Cowen D, Tardieu M, Schubert M, et al. Low energy Helium-Neon laser in the prevention of oral mucositis in patients under going bone marrow transplant: results of a double blind randomized trial. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1997;38(4):697-703.
93. Barasch A, Peterson DE, Tanzer JM, et al. Helium-Neon laser effects on conditioning induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients. *Cancer* 1995;76(12):2550-2556.

# Ejercicio terapéutico

## Tratamiento Complementario para el Manejo de Dolor

Juan Pablo Forero F.\*

En la medida que la tecnología médica ha avanzado, la rehabilitación en todos sus componentes aporta nuevas herramientas para poder enfrentar desde momentos más oportunos la enfermedad y de esta forma prevenir la deficiencia y la discapacidad.

Aplicada al área del DOLOR MUSCULO-ESQUELÉTICO, la rehabilitación de estas patologías ha llevado a innovar permanentemente procedimientos terapéuticos y modalidades de ejercicios y medios físicos que han servido de modelos para aplicarlos en otros contextos no propiamente de patología musculoesquelética.

Una característica fundamental de la rehabilitación es que los protocolos que se aplican a cada una de las patologías y a cada uno de los pacientes pueden ser extremadamente flexibles y sólo se rigen por los progresos que diariamente se evalúen.

El ejercicio estructurado y formalmente realizado no es igual para todos; cada ser humano es diferente y por lo tanto la formulación del ejercicio debe hacerse en forma individual y no grupal. Además, si el ejercicio está mal hecho y no es programado genera riesgos y puede desencadenar los síntomas de enfermedades crónicas o revelar enfermedades que no se habían diagnosticado; además, en el caso particular del atleta lesionado, puede incapacitarse aún más.

En la evaluación inicial hay que tener presentes las expectativas de la persona, debido a que cuando se le prescribe el ejercicio, muchas veces su actitud es no sentirse satisfecha con lo que se le está recomen-

dando, ya que los individuos usualmente consideramos y creemos poder hacer más cosas de lo que realmente somos capaces.

Es común que las personas que hacen ejercicio sin prescripción o recomendación médica sigan consejos de personas que creen en ciertos mitos o tabúes (consumir suplementos nutricionales o vitamínicos para desarrollar mayor tamaño muscular, etc.) y que lo único que van a contemplar es cómo la plata se gasta y no se ven los beneficios esperados, todo con el afán de recuperar el estado físico perdido por la lesión.

### Normas en la prescripción de un programa terapéutico

La eficacia de un programa de rehabilitación se determina por las futuras participaciones laborales, sociales y deportivas, siendo su objetivo que el paciente retorne a su estado previo a la lesión. La rehabilitación se define como un conjunto de actividades que se prescriben para restaurar en forma favorable ciertas funciones generales y específicas de un individuo-paciente que ha presentado una lesión a nivel neuromusculoesquelético.

Cuando se prescriben programas de rehabilitación muscular se tienen en cuenta varias normas, como se hace con cualquier formulación médica; de lo contrario, los resultados serán completamente diferentes a los esperados. Dichas normas son:

- a. Tipo de ejercicios a realizar.
- b. Precauciones de cada ejercicio sobre una lesión en particular.
- c. Duración parcial y total de cada programa.

\* MD. Coordinador Fisiatría y Med. Deportiva, Colsánitas y Clínica Reina Sofía. Miembro Activo de la ACED.

- d. Intensidad graduada de los trabajos y programas.
- e. Ritmo y ciclos del programa de rehabilitación.
- f. Alcance y naturaleza de los movimientos a realizar.
- g. Frecuencia y regulación temporal de los ejercicios.
- h. Reeducación neuromuscular y facilitación propioceptiva.

### Metas del programa de rehabilitación

Cada meta del programa de rehabilitación es parte de un gran programa llamado REHABILITACIÓN INTEGRAL. El programa requiere desarrollar y atender inicialmente el estado psicológico individual para lograr posteriormente un programa sistemático de condicionamiento físico y de rehabilitación de la lesión.

#### a. Capacidad aeróbica

Parámetro descuidado en los programas de rehabilitación. El mantenimiento de la resistencia cardiovascular debe ser una meta primordial durante todo el programa; no se debe esperar condicionar al paciente luego de culminada su rehabilitación de la lesión, ya que aumentaría el tiempo total de rehabilitación entre 8 y 12 semanas más. El programa se inicia gradualmente y se incrementa en dificultad y complejidad, al mismo tiempo que la lesión se va recuperando. Ejercicios que contraigan en forma rítmica y continua los grandes grupos musculares por tiempos que duren entre 20 a 45 minutos, son los más efectivos. Si se está en cama o es difícil su movilización, se ubicarán poleas o ergómetros para trabajar con los miembros superiores.

#### b. Articulaciones y músculos intactos

Es básico para rehabilitar que las estructuras lesionadas estén corregidas anatómicamente para asegurarle al paciente un alto índice de recuperación. La lesión genera una inmovilización temprana produciendo detrimento de la función neuromuscular. En esta fase se hace control de la inflamación, masajes, elevación o reposo de la extremidad comprometida, manejo farmacológico, estimulación eléctrica y

movilizaciones del segmento comprometido. Cada una de ellas se aplicará de acuerdo al diagnóstico inicial y oportuno que se haga.

#### c. Articulaciones y músculos libres de dolor

El dolor durante una actividad indica que esta es bastante fuerte o compleja y que el paciente necesita un previo entrenamiento a niveles más bajos. El dolor residual indica que la actividad del día previa no fue planeada adecuadamente. De nuevo, el uso de medidas anotadas anteriormente son componentes importantes de esta etapa. Pueden ser claves para controlar el dolor: el hielo, los fármacos y los inhibidores de dolor. La protección de la estructura lesionada puede estar dada por "braces" o soportes funcionales.

#### d. Flexibilidad

La pérdida de la flexibilidad se da por traumas directos, inmovilizaciones prolongadas, cirugía o el no trabajo de esta cualidad física. El no rehabilitar la flexibilidad puede ocasionar la recidiva de las lesiones.

#### e. Fortalecimiento, resistencia y velocidad muscular

Durante la lesión, y por la misma inmovilización, se disminuye el reclutamiento muscular, la fuerza, el trefismo y la velocidad de reacción. Con esto se hace que esta meta sea indispensable de rehabilitar.

#### f. Destreza y agilidad

Los movimientos coordinados e integrados solamente se pueden desarrollar por la práctica específica de la actividad que realiza el paciente. Es necesario separar partes específicas del patrón de entrenamiento y trabajarlas individualmente.

### Conceptos a tener en cuenta en rehabilitación

La verdadera rehabilitación en el área musculoesquelética comprende varios procedimientos y fue O'Connor quien en 1992 propuso una abreviatura en donde se resume toda la intervención:

R.E.S.T.M:

1. Reposo activo - Rehabilitación terapéutica.
2. Educación al paciente.
3. Soportes y aditamentos.

4. Técnicas laborales, deportivas y ocupacionales adecuadas.
5. Modificación del entrenamiento.
6. Medicamentos, si se justifican.
7. Modalidades o medios físicos apropiados.

## Ejercicios terapéuticos

Los ejercicios terapéuticos son todas aquellas técnicas para realizar ejercicio con el objetivo fundamental de modificar algunos o todos los parámetros fisiológicos que posee un músculo. Dentro de los parámetros más conocidos están la flexibilidad, la fuerza, la resistencia, la potencia y la velocidad. A continuación, se describirán los ejercicios más frecuentemente utilizados:

### 1. De estiramiento

El objetivo de los ejercicios de estiramiento es reestablecer la flexibilidad muscular, cualidad de la actividad física que es fundamental para llevar a cabo una práctica segura y a la vez evitar un sinnúmero de lesiones ocupacionales, laborales y deportivas.

La flexibilidad se define como la capacidad que tiene un músculo de ser elongado. En forma práctica, en la medida que se obtenga una buena flexibilidad la amplitud del movimiento articular será cada vez mayor.

La flexibilidad puede estar limitada por varios factores, a saber:

- Osteomusculares: huesos, músculos, tendones, ligamentos, piel, receptores neurales y configuración de las superficies articulares.
- Generales: edad (máxima a los 15 años), sexo (mejor en las mujeres), composición corporal, etc.
- Intrínsecos de la actividad física: duración, intensidad, frecuencia y modalidad deportiva que se practique. Dependiendo de la actividad que se realice, se buscará una flexibilidad específica de acuerdo a los movimientos y requerimientos básicos de esa actividad.

La flexibilidad es fundamental en la vida diaria y lleva a disminuir la incidencia de patologías osteomusculares tan frecuentes como las lumbalgias y cervicalgias o síndromes específicos como los miofasciales. La flexibilidad no es uniforme para todas las estructuras musculares y esta cualidad declina con el paso de los años. No se correlaciona con la morfología y variará de acuerdo a si la actividad es mantenida en el tiempo.

Por lo general, la rutina de flexibilidad se hace en las primeras etapas del entrenamiento, luego de realizar unos minutos de calentamiento no específico, con el objetivo de aumentar el flujo sanguíneo y la temperatura de las estructuras que se van a estirar.

Para mantener una adecuada flexibilidad, la repetición y el aumento progresivo de la amplitud del movimiento se hace indispensable.

La flexibilidad se puede lograr de varias maneras y a través de diferentes técnicas de ejercicios de estiramiento:

- Pasiva: el paciente o un terapeuta elonga la fibra muscular, genera molestia al paciente en la medida que se gana en flexibilidad muscular.
- Activa: una de las técnicas más ampliamente difundidas para obtener flexibilidad es la de la Facilitación Neuromuscular Propioceptiva (FNP). En estos ejercicios el músculo es contraído y luego relajado. Se pueden contraer primero los agonistas y luego relajar; o por el contrario, contraer antagonistas y luego relajar.
- Balísticas: no son las más aconsejadas, ya que fisiológicamente no permiten a los órganos tendinosos de golgi enviar oportunamente la información y lo que puede ocurrir es la aparición de una contracción refleja, que es altamente lesionante para la fibra muscular.

El tiempo que se debe mantener un estiramiento es controversial: ciertos autores defienden tiempos mayores de 10 segundos y otros reportan que tan solo mantener el ejercicio por seis segundos es suficiente. La flexibilidad se debe trabajar mínimo cuatro veces a la semana: una rutina bien hecha dura aproximadamente 15 minutos.



## 2. Fuerza y resistencia

### Ejercicios isométricos

Son ejercicios que generan una tensión en la fibra muscular sin un cambio real en la longitud de la fibra. Aumentan la fuerza a un determinado ángulo articular, por lo general en ángulos extremos del movimiento, en donde menos se produce fuerza muscular. Entonces, si este método es elegido para fortalecer, se harán múltiples contracciones musculares en diversos ángulos del arco de movimiento de la articulación.

Fisiológicamente, este tipo de contracción lleva a disminuir el flujo sanguíneo, lo cual se comienza a hacer evidente cuando se pasa del 15% de la contracción máxima voluntaria y disminuye completamente cuando la fuerza de la contracción sobrepasa el 50% de la contracción máxima voluntaria; esto hace que el aporte de oxígeno sea insuficiente y se cree un ambiente anaerobio, con su respectiva acumulación de ácido láctico, llevando a fatigar rápidamente la fibra muscular.

El momento donde más se utilizan estos ejercicios es cuando existe una inmovilización de un segmento corporal y se desea mantener un trofismo muscular.

Para establecer el programa a seguir, el médico tendrá que determinar la lesión osteomuscular que se tenga, el número de series para realizar la contracción, la tensión que se desee para tonificar el músculo, el tiempo de mantenimiento de la contracción y la frecuencia diaria o semanal de las rutinas.

Los isométricos están contraindicados en personas que padezcan una enfermedad cardiovascular, en especial si se trata de hipertensión arterial o coronariopatías.

### Ejercicios isotónicos

Son contracciones musculares dinámicas en las cuales los puntos de origen e inserción de la fibra muscular varían: acortándose (concéntrica) o alargándose (excéntrica). Isotonía implica que durante el movimiento articular hay un nivel constante de tensión muscular y que la velocidad del movimiento variará de acuerdo a la intensidad. La excentricidad muscular hoy en día es reconocida como parte fundamental del entrenamiento muscular. Estos ejercicios

aumentan en mayor proporción la fuerza muscular y consumen menor cantidad de energía, pero igualmente son los que más originan mialgias post-ejercicio.

La combinación de concéntricos y excéntricos como métodos específicos de entrenamiento deportivo han hecho mejorar el rendimiento musculoesquelético, imponiéndose con el nombre de ejercicios pleométricos o del ciclo de estiramiento - acortamiento.

Las técnicas de rehabilitación con estos ejercicios pueden seguir los parámetros de DeLorme (PRE: ejercicios progresivos de resistencia) o Knight (DAPRE: ejercicios progresivos de resistencia ajustables diariamente).

Los ejercicios de resistencia fija son fáciles de realizar, pero a mediano plazo ya no logran los objetivos; eso hace que los ejercicios de resistencia variable sean los ideales por dos razones: ajustan la intensidad y generan resistencia muscular en diversos arcos del movimiento articular. Lo expuesto anteriormente hace fundamental para la realización de estos ejercicios el uso de máquinas especiales (en el mercado hay varias marcas: Nautilus, Eagle, etc.).

Una desventaja del trabajo con estas máquinas es la imposibilidad de obtener un alto índice de velocidad, ya que ésta disminuye en ciertos arcos del movimiento articular si se presenta dolor.

### Ejercicios isocinéticos

Su definición implica una actividad muscular dinámica realizada a una velocidad angular constante; el ejercicio es netamente dependiente de la velocidad a la cual se realice. Para un efecto máximo, el ejercicio debe hacerse a diferentes velocidades. La resistencia puede ser modificada al escoger una velocidad angular, debido a que se deben compensar las variaciones entre las superficies articulares y la capacidad muscular antes de que se originen dolores musculoesqueléticos.

Difiere del ejercicio rutinariamente realizado. La curva muscular de tensión - longitud demuestra que la fuerza generada a través de un arco de movimiento no es constante cuando se aplican fuerzas externas en una dirección lineal no hay cambios en la longitud y en la tensión, pero cuando una articulación rota sobre su eje, la longitud del brazo de palan-

ca cambia. Con el sistema isocinético, un grupo muscular puede trabajar al máximo en todo el arco de movimiento.

Cuando hay la capacidad de seleccionar la velocidad entre 0 y 400 grados por segundo, el programa de ejercicios estará simulando el tipo de contracciones que se hacen normalmente en las actividades de la vida diaria.

La seguridad de un programa de ejercicios es muy importante; los ejercicios resistidos son indicados pero tienen sus limitaciones, ya que generan compresiones o tracciones sobre las articulaciones; con las máquinas que hacen isocinecia la acomodación a estas condiciones puede ser realizada. Si el dolor o el espasmo aparecen en el ejercicio, inmediatamente éste se acomoda a estadios anteriores donde no ocurría la sintomatología.

- Se puede trabajar por períodos más largos a velocidades mayores y con resistencias superiores que no sólo aumentan la resistencia de la fuerza, sino también la fuerza explosiva.
- Las limitaciones son mínimas y generalmente se dan en el tipo de articulación a evaluar. La técnica en la evaluación de la rodilla es la que menos se presta a errores.
- Los test de ejercicios isocinéticos dan mediciones objetivas del rendimiento muscular en forma recíproca. Los protocolos miden básicamente el desarrollo de la tensión y la resistencia.
- Un canal analiza la curva del torque y en otro simultáneamente se mide el arco de movimiento de la articulación evaluada. Hay ciertas definiciones que se deben tener en cuenta durante el procedimiento: pico de torque, ángulo articular del pico torque, radio torque entre músculos antagonistas, tiempo de torque sostenido, tiempo de desarrollo de tensión, tiempo decaimiento pico torque, torque con respecto al peso corporal, capacidad de trabajo y potencia muscular.

En conclusión, las ventajas de los isocinéticos son la acomodación a la resistencia de una fuerza muscular máxima generada a través de un arco de movimiento en el cual se ajusta la velocidad de acuerdo al

estado funcional, necesidades propias del deporte o a la evolución de una lesión.

### Ejercicios pleométricos

Son ejercicios que generan cambios rápidos de trabajo al músculo, pasando de contracciones excéntricas a concéntricas en tiempos muy cortos. Son referidos en la literatura como “ejercicios del ciclo estiramiento - acortamiento”.

La pleometría se usa en diversas actividades de la vida diaria (la locomoción, por ejemplo); pero es en los deportes en donde se han visto mejor sus beneficios, generalmente en aquellos que requieren desarrollar fuerzas explosivas o potencia muscular como el baloncesto, atletismo de velocidad, voleibol, tenis, etc.

Analizados de manera biomecánica, la actividad concéntrica funciona como el “motor”, la isométrica como el “estabilizador” y la excéntrica como la “absorbedora del choque”. Siempre se ha considerado que una cantidad mayor de trabajo positivo puede ser hecho si el músculo es estirado activamente antes de permitirle acortar (retroceso elástico).

Estos ejercicios aprovechan el retroceso elástico de las fibras musculares y el reflejo de estiramiento o miotático para producir una respuesta muscular más rápida y fuerte, originando un movimiento con reacción explosiva y con un incremento en la potencia.

Es necesario hacer énfasis en que los pleométricos son sólo un tipo de ejercicio en el entrenamiento y no suplen la totalidad del mismo; además, no todas las personas los pueden hacer y se debe evaluar bien el sitio donde se practiquen.

Las técnicas para realizarlos son múltiples:

**Salto vertical:** saltar tan estirado como sea posible, en el mismo sitio, con un pie o con los dos y repetir inmediatamente (desarrolla la reactividad muscular).

**Salto horizontal:** salto largo sin impulso, triple salto sin impulso y se debe lograr que en una repetición se obtenga el máximo esfuerzo.

**Múltiples saltos verticales y horizontales:** se busca la combinación armónica de los saltos anteriores.

**Salto en profundidad:** saltarse de alturas diversas para caer sobre uno o ambos pies y al tocar suelo se debe rebotar inmediatamente tan alto como sea posible.

**Rebote:** combinación de saltos con las dos piernas en varias direcciones y alturas, mejorando la longitud y la frecuencia del paso al correr y saltar.

**Pleométricos especiales:** se usan para estimular receptores propioceptivos articulares y musculares a través de saltos sobre superficies irregulares.

**Pleométricos para tronco y miembros superiores:** se realizan con balones medicinales, haciendo lanzamientos, agarres o movimientos de rotación para entregar el balón a otro compañero.

### 3. De condicionamiento

Para mantener los beneficios del ejercicio de condicionamiento cardiovascular durante la rehabilitación de una lesión musculoesquelética, éste se debe practicar regularmente debido a que luego de dos semanas de no realizar entrenamiento se disminuye la resistencia cardiovascular y el nivel de condicionamiento regresa a los niveles iniciales luego de 10 semanas de reposo. Se considera que si un individuo realiza ejercicio 3 veces por semana por 20 semanas y mantiene la intensidad, posteriormente puede disminuir a 2 veces por semana si se aumenta brevemente la intensidad.

La razón médica más común para formular ejercicio es prevenir alguna enfermedad o evitar que en un paciente se puedan producir efectos aún más discapacitantes en un futuro.

Tampoco se trata simplemente de hacer ejercicios "aeróbicos" porque están de moda. Ahora se debe escoger entre todos los diferentes ejercicios físicos: el mejor, el que más beneficios reporte y el que ayude a lograr metas específicas, como rehabilitarse completamente y retornar pronto a la práctica deportiva.

#### Prescripción del ejercicio

Cuando se formula una rutina de ejercicio, y para saber que va a dar resultados, el médico debe enfrentar al individuo de varias formas: observando la facilidad con que se mueve o desplaza, interrogando sobre el desarrollo diario de sus actividades en la casa,

en la oficina, en las áreas de recreación y en su deporte en particular.

Un punto que se hace necesario resaltar es que la edad y el sexo juegan un papel fundamental en la obtención de resultados a largo plazo (en extremos de la vida, la capacidad física es muy diferente).

La formulación del ejercicio está basada en los parámetros de intensidad, frecuencia, duración, modalidad de la actividad (diferentes tipos de ejercicios que se deben realizar y no generen riesgos para la salud y para la lesión que se padece en el momento) y el otro parámetro que hay que tener en cuenta y aunque hace parte de los anteriores pero hay que resaltarlos, es el nivel de aptitud física inicial que se tenga en el momento inmediato post-lesional o post-enfermedad.

#### *Intensidad*

La carga y el volumen de trabajo, unidos al tipo de actividad, son variables del ejercicio que están estrechamente relacionadas; además, son factores preponderantes en el mejoramiento de la condición cardiovascular.

La mejoría de la condición física será igual en actividades de baja intensidad y larga duración que en ejercicios de alta intensidad y corta duración, siempre y cuando el gasto de energía sea igual.

Los ejercicios de alta intensidad se asocian a riesgos cardiovasculares, a lesiones de los músculos y de los huesos y al no cumplimiento de la totalidad de la rutina de ejercicios. Esto lleva a que lo más recomendado sea practicar ejercicio de baja o moderada intensidad y larga duración; además, se debe tener presente el hecho de que el atleta se está recuperando de una lesión.

La graduación del nivel de intensidad de ejercicio que un individuo está practicando se ha prestado a confusiones dentro de la población general debido a los varios sistemas que se pueden adoptar para calcularla:

- a. *Grado de percepción individual del esfuerzo.* También llamada Escala de Borg, hace referencia al grado subjetivo de intensidad de trabajo que refiere la persona que hace ejercicio y se le asocia un número: entonces, la persona le in-



dica al médico o a su entrenador en cual punto se encuentra de su rutina y esto puede fácilmente llevar a aumentar la carga de trabajo.

b. *Determinación de la frecuencia cardíaca.* Con una fórmula preestablecida ( $220 - \text{edad}$ ) se calcula la frecuencia cardíaca maximal, es decir, la frecuencia a la cual el corazón no puede latir más rápido o de lo contrario genera riesgo de infarto; al dato obtenido se le calcula un porcentaje al cual se desee trabajar durante una sesión de ejercicio; como nuestro objetivo es retornar al atleta al estado prelesional, las cargas de trabajo fácilmente llegarán a exceder el 85% de la frecuencia cardíaca maximal.

c. *Consumo de calorías por actividades.* La clasificación de las tareas u oficios diarios y de aquellas realizadas en tiempo de ocio ha sido de gran valor para ubicar o agrupar labores o actividades deportivas de acuerdo a su nivel de esfuerzo y determinar de manera relativamente fácil qué tanto consumo de calorías hay por hora de trabajo físico. Este sistema hace relación a los llamados Mets. Un mayor número de Mets significa que la carga de trabajo es más fuerte o que se consumen más mililitros de oxígeno por kilogramo de peso por minuto; por ejemplo:

- Actividades de 1 Met: completo reposo.
- Actividades entre 2 y 3 Mets: oficios diarios de la casa (barrer, lavar, limpiar el polvo, etc.).
- Actividades entre 4 y 5 Mets: actividades recreativas y ejercicios no competitivos (ir a la ciclovía, subir escaleras permanentemente en la casa, nadar en los paseos, caminar a paso rápido, etc.).
- Actividades de 6 a 8 Mets: hay competitividad en el ejercicio o son trabajos o empleos que requieren de una determinada fuerza o capacidad física (levantar objetos durante ocho horas de trabajo, trabajos en el campo, etc.).
- Actividades mayores de 9 Mets: deportes de alto rendimiento (objetivo de todos nuestros deportistas luego de sufrir traumas, teniendo presente que muchas modalidades de-

portivas demandan grandes cantidades de calorías).

Existen otros métodos que son más dispendiosos y que no se pueden hacer rutinariamente en todas las evaluaciones, ya que requieren de aparatos especializados y análisis que se hacen básicamente para deportistas (consumo de oxígeno, etc.).

Tabla 1. Tabla M-N

ESCALA DE BORG	
6	14
7 Muy muy suave el trabajo	15 Duro
8	16
9 Muy suave	17 Muy duro
10 18	
11 Levemente suave	19 Muy muy duro
12	20
13 Levemente duro	

### Duración

La duración depende de la intensidad. Se recomienda, para obtener resultados, ejercitarse entre 20 minutos hasta máximo 60. Lo importante es que durante el lapso de tiempo la intensidad del trabajo sea siempre la misma. Generalmente se inicia con 20 minutos, siendo éste el primer parámetro que se modifica en un programa de ejercicios si el paciente es constante en su práctica y si el deportista, de acuerdo a su lesión, no ha referido molestia; llevándolos a aumentar progresivamente hasta 60 minutos o más durante un periodo de varias semanas, teniendo presente la modalidad deportiva que se practique.

### Frecuencia

Los niveles de ganancia física dada por la práctica de ejercicio tienden a darse cuando el entrenamiento es mayor a 3 días por semana, pero si se hace por más de 5 días a la semana la ganancia es pequeña o no se hace muy evidente. Hacer ejercicio menos de 2 días por semana no resulta en un cambio significativo.

### Modalidad

Cualquier tipo de actividad que use grandes grupos musculares y que se pueda mantener rítmica y continuamente; por ejemplo, caminar, correr, pedalear, bailar, remar, nadar, subir escaleras, patinar, juegos de tolerancia y larga duración que requieran

desplazamiento físico y que se evalúen de acuerdo al tipo de lesión musculoesquelética, han de iniciarse.

Hay actividades de tolerancia que requieren correr y saltar que generan alto impacto sobre las extremidades y pueden conducir a generar lesiones, principalmente en personas de la tercera edad. En trotadores principiantes o en nadadores se observan mayores lesiones en rodillas y hombros cuando el ejercicio se hace con una frecuencia de más de 5 días por semana y una duración mayor a 60 minutos. Entonces, hay que tener precaución cuando se recomienda el tipo de actividad y tener presente la prescripción de ejercicio a la persona que comienza el programa; lo fundamental es que se recupere la condición física cardiovascular con un entrenamiento lo más similar posible al deporte en particular que se practique.

Las personas a mayor edad necesitan un período mayor de tiempo para que su cuerpo se adapte al entrenamiento. Con el paso de los años la capacidad física disminuye y el peso corporal tiende al aumento, pero se considera que el entrenamiento físico a tolerancia puede alterar esta tendencia, que se agrava cuando se prescribe reposo luego de haber sufrido una lesión. Se considera que la edad activa en la cual la condición física comienza a deteriorarse desde el punto de vista relacionado a la resistencia son los 25 años y que por cada década que vaya pasando se pierde otro 10% de la capacidad total si no se hace ejercicio. Hay que recordar que el estilo de vida juega un papel significativo en el mantenimiento de la salud.

## Bibliografía

American College of Sports Medicine. Exercise management for persons with chronic diseases and disabilities. Human Kinetics. 2001.

American College of Sports Medicine. Handbook for the team physician 1996. Williams and Wilkins.

Arnheim D. Fisioterapia y Entrenamiento Atlético. Mosby Company. 1994.

Astrand P. Exercise physiology and its role in disease prevention and in rehabilitation. Arch Phys Med Rehab 1987;68:305-308.

Chu D. Ejercicios pleométricos. De Paidotrobo. Barcelona. 1993.

Comité Olímpico Internacional. Strength and power in sport. 1992.

Delateur B. Flexibility. Clin Phys Med Rehab 1994;5:295-308.

Eriksson E. Rehabilitation of muscle function after sport injury - major problem in sports medicine. Int J Sports Med 1981;2(1):1-6.

Esselman P, Lacerte M. Principles of isokinetic exercise. Clin Phys Med Reh 1994;5:255-269.

Frontera W. Exercise in rehabilitation medicine. Human Kinetics. 2000.

Frontera W. Rehabilitation of sports injuries. Scientific basis. Blackwell Publishing. 2003.

Gowitzke B, Milner M. Scientific basis of human movement. Williams and Wilkins. 1988.

Knuttgén H, Kraimer W. Terminology and measurement in exercise performance. J Applied Sport Science Res 1987;1:1-10.

Maffulli N, et al. Sports medicine for specific ages and abilities. Churchill Livingstone. 2001.

Mc Ardle W, et al. Exercise physiology. Williams and Wilkins. 1996.

O'Young B, et al. Physical medicine & rehabilitation secrets. Hanley & Belfus-Mosby. 1996.

Press J. Sports medicine. Guest Editor in Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America. Feb 1994.

Ray P, Jones W. Theoretical aspects and practical uses of plyometric training. Sports Med Update 1991:8-12.

Salles R, et al. Sports medicine review. Mosby. 1997.

Sharkey B. Coaches guide to sport physiology. Human Kinetics. 1990.

Shellock F, Prentice W. Warming-up and stretching for improved physical performance and prevention of sports-related injuries. Sports Med 1985:267-280.

Shrode, P. The athlete with a chronic condition. JAMA 1966;197:167-169.

YMCA OF THE USA. Fitness testing and Assessment Manual. 4 edición. Library of Congress. 2000.

## ¿Qué juez conoce de los procesos derivados de la prestación de servicios de salud?

Fabiola Alba Muñoz\*

*“Artículo publicado en la Revista Hospitalaria, de la Asociación Colombiana Hospitalares y Clínicas, No. 68. Noviembre – Diciembre de 2009”.*

Históricamente los profesionales de la medicina, sólo estaban sometidos a las reglas de la ética profesional y a su conciencia y en caso de quebrantar dichos preceptos, eran sometidos a la censura social. El balance actual es bien distinto, en las diferentes jurisdicciones es notable el incremento de las reclamaciones judiciales derivadas del acto médico.

Y aunque una misma actuación puede dar origen a diversos tipos de responsabilidad, entiéndase penal, civil, administrativa o disciplinaria –en razón al objeto que persiguen–, lo cierto es que las reclamaciones tienen un límite y para que prosperen deben cumplir con requisitos que van desde la forma hasta el análisis profundo de la actividad que da origen a determinada reclamación.

En los últimos años se ha evidenciado una discrepancia de conceptos en relación con la competencia para conocer de los conflictos derivados de la prestación de servicios de salud, por parte de las Altas corporaciones, específicamente entre el Consejo de Estado y las Salas Civil y Laboral de la Corte Suprema de Justicia.

El Artículo 2º de la Ley 712 de 2001, por la cual se reforma el Código Procesal del Trabajo, dispone que la Jurisdicción Ordinaria, en sus especialidades laboral y de seguridad social conoce de:

*“(…)4. Las controversias referentes al sistema de seguridad social integral que se susciten entre los afiliados, beneficiarios o usuarios, los empleadores y las entidades administradoras o prestadoras, cualquiera que sea la naturale-*

*za de la relación jurídica y de los actos jurídicos que se controviertan”.*

Hasta la expedición de dicha norma, se tenía que la competencia de la jurisdicción civil era privativa, exclusiva y excluyente para conocer de los asuntos atañedores a la responsabilidad médica, con excepción de los atribuidos a la jurisdicción de lo contencioso administrativo<sup>1</sup> y a la jurisdicción ordinaria laboral en materia de seguridad social integral, en cuanto a los asuntos derivados de las relaciones laborales prestacionales.

Empero, tras la reforma al Código Procesal del Trabajo, se empezaron a hacer diversas interpretaciones en cuanto a su alcance; la competencia de los jueces civiles para conocer de las reclamaciones relacionadas con la prestación de servicios de salud, empezó a cuestionarse, pues en interpretación de algunos jueces, estos asuntos debían adelantarse ante los jueces laborales.

Esta situación, presenta diferencias significativas que van desde la forma como se adelanta el proceso, el tiempo que se tarda hasta llegar a una decisión final, pero sobre todo varía el tiempo con el que se cuenta para ejercer la acción correspondiente. Así, el tiempo para interponer la acción ante un juez civil es de 10 años contados a partir de la ocurrencia del hecho, ante un juez laboral, este tiempo se reduce a 3 años y si se trata de un proceso ordinario ante la Jurisdicción Contenciosa, este tiempo será de 2 años contados a partir que se hace evidente la causación del daño. Esta circunstancia, es tal vez el aspecto que más alarma genera, debido a la oportunidad con que deben adelantarse dichas acciones, pues si opera la prescripción, no habrá lugar a ejercer la acción correspondiente.

\* Abogada ACHC.

En principio un conflicto suscitado por la competencia que se disputen dos jueces para conocer de un mismo hecho, se someterá a la evaluación del superior jerárquico para que éste decida quién debe conocer del proceso y de acuerdo con dicha decisión, asigne el conocimiento del mismo.

Para la Sala Laboral de la Corte Suprema de Justicia, los asuntos derivados de una relación médica entre sujetos del derecho privado, corresponde a la jurisdicción ordinaria laboral; para la Sala Civil de la misma corte, la competencia es de la jurisdicción ordinaria civil y para el Consejo de Estado, tal competencia le corresponde en los asuntos sometidos a su jurisdicción.

La Sala Laboral de la CSJ, en sentencias de 13 de febrero de 2007 –exp. 29519–, 27 de marzo de 2007 –exp. 28983–, 26 de abril de 2007 y 22 de enero de 2008 –exp. 30621–, ha precisado que el numeral 4º del artículo 2º de la Ley 712 de 2001, debe interpretarse como que compete a dicha jurisdicción, el “conocimiento de las controversias atañedoras a la responsabilidad médica suscitadas entre afiliados, beneficiarios, usuarios, empleadores y entidades administradoras o prestadoras de salud”, adicionando que por el contrario, los jueces de la jurisdicción civil deben conocer “cuando los servicios prestados tienen su origen en la médica particular, o los administrativos cuando entidades públicas prestan servicios de salud a quienes no están afiliados o vinculados al sistema”<sup>2</sup>.

En su concepto, el sistema de seguridad social integral, no sólo se circunscribe a las prestaciones de carácter asistencial o económico, sino que incluye aquellas obligaciones que se generan en la prestación de los servicios de salud. En efecto, señala que los “conflictos derivados de los perjuicios que sufran las personas debido a la falta de atención médica cuando ella es obligatoria, a defectos o insuficiencia en la misma, a la aplicación de tratamientos alejados o ajenos a los estándares y prácticas profesionales usuales, o la negativa de la EPS de autorizar la realización de medios diagnósticos o terapéuticos autorizados por el médico tratante, entre otros, constituyen controversias que tienen que ver con la seguridad social integral en tanto entrañan fallas, carencias o deficiencias en la observancia de las obligaciones y deberes que la ley ha impuesto a las entidades administradoras o prestadoras de servicios de salud, y por

lo mismo el conocimiento de ellos corresponde a esta jurisdicción”<sup>3</sup>.

Según esta interpretación, la Ley introdujo una nueva competencia, sin hacer ningún tipo de excepción, máxime si se tiene en cuenta que dicha atribución no tiene en cuenta la naturaleza de la entidad demandada ni la relación jurídica que la genera, aspectos que, antes de dicha ley habilitaban la competencia de otras jurisdicciones, para terminar unificándola en la especialidad laboral de la jurisdicción ordinaria.

Para la Sala Civil, por su parte y aunque precisa reconocer el juicioso análisis de la Sala Laboral, se aparta del mismo, para señalar que la recta interpretación del artículo 2 de la Ley 712 de 2001, “se remite exclusivamente a los conflictos de la seguridad social integral, entendida en las voces del artículo 8º de la Ley 100 de 1993, como ‘el conjunto armónico de entidades públicas y privadas, normas y procedimientos [y está] conformado por los regímenes generales establecidos para pensiones, salud, riesgos profesionales y los servicios sociales complementarios que se definen en la presente ley’, mas no a todas las controversias sobre responsabilidad derivada de las relaciones jurídicas médico legales, pues ninguna parte del precepto, las menciona, contiene o atribuye expressis verbis a la jurisdicción ordinaria laboral, ni puede generalizarse sobre la perspectiva de la unidad del sistema”<sup>4</sup>.

A su turno, el Consejo de Estado, en providencias de 26 de marzo de 2007 (exp. 25619), 19 de octubre de 2007 (expedientes números 15382 y 16010), 4 de diciembre de 2007 (radicación 73001-23-31-000-1998-01327-0, 17918) y 24 de abril de 2008 (radicación 50001-23-31-000-1994-04535-01, 17062), ha precisado lo siguiente: “claro que si la controversia suscitada tiene que ver con el sistema de seguridad social integral contenido en la ley 100 de 1993 y sus modificaciones, (salud, pensiones y/o riesgos profesionales), sin importar cuál es la naturaleza de la relación jurídica (afiliado, beneficiario o usuario) y de los actos jurídicos (de prestación, de asignación, de reconocimiento, entre otros), será imperativo acudir a la Jurisdicción Ordinaria Laboral, para que se desate el respectivo proceso a fin de que se valoren las pretensiones y se establezca el fundamento fáctico y jurídico de las mismas”, sin extenderse a asuntos de responsabilidad civil contrac-

tual ni extracontractual de conocimiento privativo de la jurisdicción civil, ni a los de responsabilidad extracontractual atribuidos a la jurisdicción de lo contencioso administrativo, todos los cuales no se asignaron por el legislador a la jurisdicción ordinaria laboral y de la seguridad social.

La Corte Constitucional en sentencia C-1027 de 2002, declaró exequible el numeral 4, del artículo 2° de la Ley 712 de 2001, advirtiendo que en primer lugar debe garantizarse a los ciudadanos el acceso a la administración de justicia y que “(...) para los efectos del sistema de seguridad social integral no es necesario tener en cuenta la naturaleza jurídica del vínculo ni los actos que reconocieron o negaron un derecho sustancial en esa materia, sino la relación afiliado, beneficiario o usuario, con la respectiva entidad administradora o prestadora de servicios de seguridad social integral. Por tanto, es la materia de la controversia lo que define la jurisdicción competente y no el status jurídico del trabajador”.

En sentencia T-156 de 2009 con ponencia del Magistrado Luis Ernesto Vargas Silva, al resolver una tutela interpuesta por presunta violación al Derecho al Debido Proceso y a la Administración de Justicia, en el que se decreta la caducidad de una acción, señaló que ante la incertidumbre creada por las Jurisdicciones, los términos de caducidad no le son oponibles a los demandantes, así precisó que “los demandantes no tienen nada que ver con el cambio de jurisprudencia; ellos simplemente se rigen por las pautas señaladas por el juez, sin que se obstruya la reclamación de los derechos”.

Conforme lo anterior, tenemos que si bien existen disposiciones normativas sobre los términos para adelantar las acciones judiciales, la incertidumbre o falta de claridad sobre la competencia de los jueces, no puede perjudicar al interesado en adelantar un proceso de manera tal que vea menoscabado su derecho a acceder a la justicia, lo cual quiere decir que la temporalidad en casos como el que nos ocupa, no es absoluta.

La Sala Civil de la CSJ, en definitiva, ha resuelto las controversias señalando que las directrices impartidas por esa Corte y por el Consejo de Estado, “(...) sobre la jurisdicción y competencia para conocer de los asuntos de responsabilidad civil o estatal médica consagrados en el ordenamiento jurídico,

*mantienen su vigencia y no existe un precepto legal expreso asignando a la jurisdicción laboral ordinaria el juzgamiento de las controversias relativas a la responsabilidad civil médica legal de aquella naturaleza, las cuales, contrario sensu, están atribuidas a los jueces civiles, salvo claro está, las asignadas a los administrativos y las que corresponden a la jurisdicción ordinaria laboral desde la óptica estrictamente asistencial o prestacional y los servicios sociales complementarios de que trata la Ley 100 de 1993, sus modificaciones y reglamentos”.*

En suma, la Sala, reitera íntegra su jurisprudencia sobre la competencia privativa, exclusiva y excluyente de la jurisdicción civil para conocer de los asuntos atañedores a la responsabilidad médica, con excepción de los atribuidos a la jurisdicción de lo contencioso administrativo y a la jurisdicción ordinaria laboral en materia de seguridad social integral, en cuanto hace exclusivamente al régimen económico prestacional y asistencial consagrado en la Ley 100 de 1993 y sus disposiciones complementarias.

Como puede apreciarse, las posturas no son unánimes y a pesar de la insistencia de la jurisdicción laboral para conocer de estas controversias, el Consejo de Estado y la Corte Constitucional, se han pronunciado para reiterar que la competencia radica en la jurisdicción ordinaria civil y en la contenciosa. No obstante, es imperativo advertir que, los jueces evalúan en cada caso concreto la situación y en caso de conflicto, es el superior jerárquico quien dirime y asigna la competencia correspondiente.

Por lo anterior, actualmente, al adelantar una acción judicial relacionada con la responsabilidad médica, se puede presentar que tanto el juez civil o el contencioso como el juez laboral, quieran conocer de dicho proceso. En todo caso es importante señalar que los procesos derivados por responsabilidad médica, requieren de una actividad probatoria importante que permita esclarecer y establecer con certeza la responsabilidad de un profesional de la medicina o de una institución en la prestación del servicio de salud, de ahí que no se aconseje que en el curso de un proceso se ejerza una actividad pasiva frente a las reclamaciones, pues dado el carácter técnico del tema, debe ilustrarse de manera idónea a los jueces independiente de la jurisdicción de la que se trate.

### Bibliografía

1. Esta jurisdicción conoce del proceso contencioso administrativo, en el cual se examinan y controlan las actuaciones que adelanta la Administración a través de las entidades públicas o de los particulares que ejerzan funciones propias de éstas, haciendo un juicio de legalidad de la actividad frente a la Constitución y a la ley, con el objeto de tutelar el buen funcionamiento de la Administración Pública y garantizar los derechos de los administrados.
2. Sala Laboral, Corte Suprema de Justicia, MP. Eduardo López Villegas, Exp. No. 30621, 22 de enero de 2008.
3. Ibidem.
4. Sala Civil, Corte Suprema de Justicia, MP. William Name Vargas, 2 de diciembre de 2008.



# Nuevas técnicas analgésicas para dolor post-operatorio de miembro superior, ventajas y desventajas

Germán William Rangel Jaimes\*, Paola Andrea Rueda Ruiz\*\*, Karina Pérez Martes\*\*, Viviana Gutiérrez Mesino\*\*, Josué Leonardo Villamizar\*\*\*

## Introducción

Un número creciente de procedimientos del miembro superior que tradicionalmente requieren de cirugía abierta están siendo realizados correctamente bajo la utilización de técnicas artroscópicas mínimamente invasivas. Una ventaja aceptada del desarrollo de éstas, es la reducción de la intensidad del dolor en el post-operatorio inmediato como resultado de la evasión del trauma quirúrgico a los músculos implicados anatómicamente en dichas cirugías, como el caso de la evasión de los músculos de la cintura escapular con la cirugía artroscópica de hombro.

A pesar de la utilización de anestésicos locales de larga duración para los Bloqueos de Nervios Periféricos (BNP), el 11% de los pacientes refiere dolor en la herida durante las primeras 24-48 horas del post-operatorio y el 17%-22% requiere analgesia con opioides hasta 7 días después de la cirugía (Chan y cols., 2003).

El dolor es una de las causas que demoran el dar de alta, aumenta el índice de reingresos hospitalarios y retrasa la rehabilitación del paciente, aumentando los costos por incapacidades médicas.

Ante dicha preocupación por el manejo del dolor agudo post-operatorio, en cirugía de miembro supe-

rior se han descrito: la Inyección única, la Infusión continua y la PCA perineural (PCAP) de anestésicos locales de forma domiciliaria después de la cirugía ambulatoria ortopédica.

Este artículo aborda las recientes innovaciones y cambios en la práctica de la anestesia regional y su utilidad en el control del dolor agudo post-operatorio, especialmente en cirugía de hombro, codo y mano; basado en una revisión sistemática actualizada.

## Marco teórico

La compleja inervación del miembro superior nos permite la implementación y asociación de múltiples técnicas analgésicas para el manejo del dolor agudo en cirugía de hombro, codo y mano. De esta forma, para cirugía de hombro se ha descrito:

- Inyección única de anestésico local en el plexo braquial interescalénico.
- Infusión Perineural Continua a través de la colocación de catéter interescalénico.
- Analgesia perineural continua controlada por el paciente.
- Inyección subacromial.
- Inyección intra-articular.

## Inyección única vs. Infusión Perineural Continua

Una serie de recientes publicaciones proporcionan información acerca de la analgesia post-operatoria que brinda la Inyección única en el bloqueo de ner-

\* MD. Anestesiólogo - Intervencionista en dolor. Especialista. Docente administrativo- Alta gerencia. Profesor asociado de la UNAB (Universidad Autónoma de Bucaramanga). Director Clínica de dolor FOSCAL.

\*\* MD. Residentes II año Anestesiología y Reanimación. Universidad Metropolitana.

\*\*\* MD. Médico de apoyo, Clínica de dolor FOSCAL.

vios periféricos, comparada con la Infusión Perineural Continua.

Un estudio publicado recientemente evaluó la eficacia de la Infusión Perineural Continua (IPC) a través de la colocación de un catéter interescalénico colocado en las raíces de C5-C6/tronco superior, guiado con ecografía, en pacientes sometidos a descompresión subacromial artroscópica, escisión de la clavícula lateral o estabilización; la evaluación del dolor fue significativamente menor en los pacientes con analgesia continua, los requerimientos de opioides fueron menores y los efectos secundarios fueron similares.

De tal forma que después de una cirugía artroscópica menor de hombro, la adición de una infusión continua interescalénica a través de un catéter guiado por ecografía reduce el dolor, especialmente con el movimiento, durante las primeras 24 horas (Fredrickson y cols., 2010).

Otro trabajo, en el que se administró a los pacientes sometidos a cirugía moderadamente dolorosa de hombro catéter interescalénico a través de un abordaje posterior, los pacientes fueron dados de alta con opioides orales y un dispositivo de infusión portátil con anestésico local (ropivacaína al 2%) o solución salina, y se encontró que se produjo una diferencia significativamente menor en los pacientes que recibieron IPC con anestésico local y bajo consumo de opioides (Mariano y cols., 2009).

No podría concluir sin mencionar los estudios realizados con inyecciones intra-articulares o subacromiales que informan no representar ninguna ventaja en comparación con la infusión perineural continua interescalénica (Fontana y cols., 2009).

De tal forma que la colocación de un catéter interescalénico guiado con ultrasonografía en las raíces C5-C6, a través del cual se le administre al paciente infusión perineural continua o controlada por el paciente en analgesia postoperatoria, brinda un mejor control del dolor, menor requerimiento de opioides, recuperación total de la funcionalidad articular en menor tiempo y mayor satisfacción del paciente.

Para el manejo analgésico en cirugía ortopédica de codo y mano se han descrito:

- Inyección única del plexo braquial supraclavicular.
- Inyección única del plexo braquial infraclavicular.
- Infusión perineural continua del plexo abordaje supraclavicular.
- Infusión perineural continua del plexo abordaje infraclavicular.
- Analgesia perineural controlada por el paciente.

El bloqueo del plexo braquial supraclavicular proporciona una completa y fiable anestesia de la extremidad superior por ser el sitio donde los nervios se encuentran más compactos; sin embargo, y debido a la proximidad de la pleura, este abordaje se asocia con alto riesgo de neumotórax. Al permitir la visualización de la aguja y las estructuras circundantes, la ecografía ha llevado al resurgimiento de la popularidad del bloqueo supraclavicular.

La técnica de una sola inyección en el plexo braquial supraclavicular tiene como objetivo el depósito de anestésico local en la *esquina del bolsillo* ("corner pocket"); esta técnica resulta en una mayor eficacia para el bloqueo de las divisiones/troncos neurales.

Por otra parte, un estudio reciente ha informado que el bloqueo del plexo braquial infraclavicular proporciona una tasa de éxito similar; en contraparte, el bloqueo del plexo axilar presenta una instauración más lenta, principalmente para el territorio sensitivo y motor del nervio musculocutáneo (Tran y cols., 2009).

### Inyección única o doble

Un estudio prospectivo aleatorizado-doble ciego comparó la Inyección única o doble para el bloqueo del plexo supraclavicular guiado por ecografía y la conclusión fue que la doble inyección, guiada por ecografía, no ofrece ventajas significativas comparando con una sola inyección en el "corner pocket" (Soares y cols., 2007).

Esta técnica identifica la primera costilla y en su unión con el tercio posterior de la arteria subclavia aparece el sitio que corresponde a la esquina del *bolsillo*, introduciendo la aguja por medio de un abor-



daje latero-medial, y tras la identificación de ocho *bolas* o divisiones del plexo braquial. Esta técnica ha sido descrita como sencilla y segura.

Sin una alineación correcta, la punta de la aguja no puede ser plenamente visualizada y la penetración puede ser más profunda de lo previsto, pudiéndose puncionar la arteria subclavia o el domo pleural, con la aparición de neumotórax o punción vascular accidental; tres razones se ofrecen para explicar esto: 1. Nivel de experiencia bajo, 2. Menor resolución de los equipos portátiles de ultrasonido y 3. La incapacidad para mantener el plano de alineación la aguja.

Son muchos los artículos que brindan estudios sobre la técnica de Inyección única (fácil y segura), que disminuye la aparición de complicaciones letales.

### Inyección única o continua

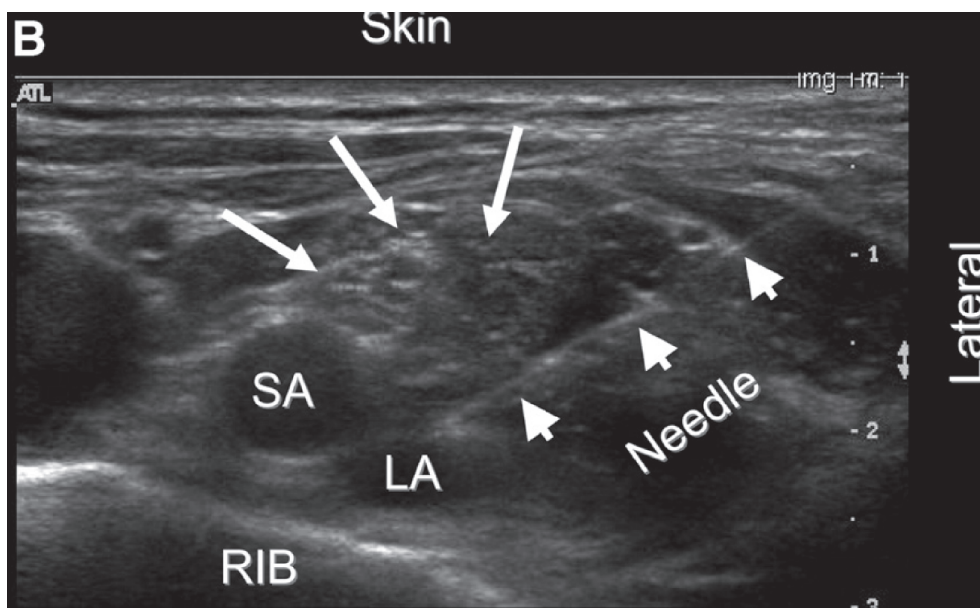
La colocación de un catéter en el plexo braquial supraclavicular permite la administración continua de anestésico local a través de infusiones elastoméricas de flujo continuo o PCA perineural, permitiendo un mejor control del dolor post-operatorio en cirugía de codo y mano, con beneficios similares a los mencionados para el catéter interescalénico en cirugía de hombro.

### Ventajas

1. Alivio del dolor.
2. Menor requerimiento de opioides.
3. Mejoría en la calidad del sueño.
4. Mejoría en la tolerabilidad a la terapia física.
5. Acortamiento del periodo de recuperación.
6. Permite una recuperación funcional completa.
7. Permite la incorporación más rápida a la vida diaria.
8. Disminuye los costos por incapacidades médicas.
9. Produce mayor grado de satisfacción en el paciente.

### Desventajas

1. Aumenta los costos operatorios.
2. Genera mayor riesgo de infecciones, comparado con anestesia general.
3. Aumenta el riesgo de complicaciones por punción vascular accidental o neumotórax.



Las divisiones del plexo braquial (flechas) se encuentran inmediatamente laterales a la SA, ligeramente por encima de la primera costilla.

(A). La aguja está indicada por las puntas de flecha. (B). Anestésico local (LA) ha sido depositado en la "esquina" entre la SA y RIB (la primera costilla).

Figura 1. Perlas y cols. (2003) ofrecen el abordaje medio-lateral como una técnica segura, ya que el domo pleural se adosa a la cara posterior del escaleno anterior y al introducir la aguja en dirección al escaleno medio se aleja de éste disminuyendo el riesgo de neumotórax.

4. Exige experiencia del anestesiólogo.
5. Exige un equipo de ultrasonografía.

Es evidente que se requiere de mayor cantidad de estudios que analicen costo-efectividad, donde muy seguramente estas técnicas terminarán demostrando su superioridad con respecto a las que hasta el momento tenemos. Avanzar en estas tecnologías significa un nuevo entrenamiento de los anestesiólogos y los especialistas dedicados al dolor, para optimizar su uso y tener menos complicaciones que con la técnica tradicional.

La seguridad de los procedimientos realizados a través de ultrasonografía y el bienestar del paciente son argumentos válidos para que en las diferentes instituciones se implemente este tipo de técnicas.

### Bibliografía

- Chan VW, Perlas A, Rawson R, Odukoya O. Ultrasound-guided supraclavicular brachial plexus block. *Anesth Analg* 2003;97:1514-1517.
- Cheng GS, Choy LP, Ilfeld BM. Regional anesthesia at home. *Curr Opin Anesth* 2008;21:488-493.
- Fontana C, Di Donato A, Di Giacomo G, et al. Postoperative analgesia for arthroscopic shoulder surgery: a prospective randomized controlled study of intraarticular, subacromial injection, interscalenic brachial plexus block and intraarticular plus subacromial injection efficacy. *Europ J Anaesth* 2009;26(8):689-693.
- Fredrickson MJ, Ball CM, Dalglish AJ, et al. A prospective randomized comparison of ultrasound and neurostimulation as needle end points for interscalene catheter placement. *Anesth Analg* 2009;108(5):1695-1700.
- Fredrickson MJ, Ball CM, Dalglish AJ. Analgesic effectiveness of a continuous versus single-injection interscalene block for minor arthroscopic shoulder surgery. *Reg Anesth Pain Med* 2010;35(1):28-33.
- Mariano ER, Afra R, Loland VJ, et al. Continuous interscalene brachial plexus block via an ultrasound-guided posterior approach: A randomized, triple-masked, placebo-controlled study. *Anesth Analg* 2009;108(5):1688-1694.
- Perlas A, Chan VWS, Simons M. Brachial plexus examination and localization using ultrasound and electrical stimulation: A volunteer study. *Anesthesiology* 2003;99:429-435.
- Samet R, Villamater E. Eight ball, corner pocket for ultrasound-guided supraclavicular block: High risk for a scratch. *Reg Anesth Pain Med* 2008;33(1):87-92.
- Sandefo I, Bernard JM, Elstraete V, et al. Patient-controlled interscalene analgesia after shoulder surgery: Catheter insertion by the posterior approach. *Anesth Analg* 2005;100(5):1496-1498.
- Soares LG, Brull R, Lai J, Chan VW. Eight ball, corner pocket: The optimal needle position for ultrasound-guided supraclavicular block. *Reg Anesth Pain Med* 2007;32:94-95.
- Swenson JD, Davis JJ, DeCou JA. A novel approach for assessing catheter, position after ultrasound-guided placement of continuous interscalene block. *Anesth Analg* 2008;106(3):1015-1016.
- Tran QH, Munoz L, Zaouter C, et al. Prospective, randomized comparison between single- and double-injection, ultrasound-guided supraclavicular brachial plexus block. *Reg Anesth Pain Med* 2009;34(5):420-424.

# Redes neuronales artificiales y su aplicación en el modelamiento y manejo del dolor\*

Gabriel Motoa Cardona\*\*

## Resumen

El dolor se define como “una experiencia sensorial y emocional no placentera asociada con daño tisular actual o potencial, o descrita en términos de tal daño”. Sin embargo, es precisamente su naturaleza individual y subjetiva uno de los factores que hacen difícil definirlo y tratarlo clínicamente. Varios modelos complejos (no lineales) se han descrito para entender los mecanismos fisiopatológicos del dolor; la mayoría de ellos (incluyendo la teoría de la compuerta) comprenden vías ascendentes que llevan impulsos dolorosos, vías descendentes que modulan dolor y gran cantidad de interneuronas con múltiples conexiones inhibitorias y excitatorias.

Por las características no lineales que existen en los mecanismos del dolor, se debería considerar el uso de métodos no lineales para el modelamiento del mismo.

Las redes neuronales artificiales (RNAs) son programas computacionales diseñados para simular la manera en la cual el cerebro humano procesa información; éstas reúnen su conocimiento mediante la detección de los patrones y las relaciones en los datos. Las RNAs constituyen una herramienta útil en múltiples campos de la medicina.

Las capacidades y ventajas de las redes neuronales artificiales en el área del dolor se deben a sus características especiales, que incluyen el procesamiento no lineal, adaptativo y paralelo. Su aporte al entendimiento de los diferentes tipos de dolor po-

dría impactar en el tratamiento del mismo, de manera que se pueda ofrecer un alivio confiable y duradero a pacientes quienes sufran de formas muy severas o crónicas de dolor.

## Introducción

El dolor es el problema médico más antiguo y el sufrimiento físico universal de la humanidad, aunque el entendimiento de su fisiología se ha empezado a dilucidar desde hace poco. No sólo ha tenido importancia clínica, sino que ha sido protagonista en aspectos políticos, filosóficos y religiosos a lo largo de la historia del ser humano.

Todos hemos experimentado dolor en algún momento de nuestra existencia y sabemos que no es nada placentero. Es por eso que, desde tiempos remotos, se han realizado esfuerzos invaluable para intentar comprenderlo y aliviarlo, los cuales han contribuido de uno u otro modo a los conocimientos actuales en esta área y al desarrollo de las herramientas con las que contamos para el tratamiento y manejo del dolor.

Sin embargo, la complejidad de los procesos neurofisiológicos a partir de los cuales se puede desencadenar hace que tanto establecer un diagnóstico preciso como encontrar la opción terapéutica más apropiada para aliviar el dolor, no sean tarea fácil. El dolor puede surgir como resultado de: 1) la respuesta normal del sistema nervioso ante el daño tisular, 2) alteraciones patológicas en la actividad neuronal, nociceptiva, sensorial o de otras vías del dolor, ó 3) sin una patología identificable. En la práctica, el tratamiento se fundamenta sobre la definición de los mecanismos que están generando el dolor. Desafortunadamente, el conocimiento de los mecanismos del dolor tanto en las ciencias básicas como en los fenó-

\* Trabajo ganador del Premio Nacional de Investigación en Dolor “Héctor Tejada Hernández” en la modalidad de Mejor Monografía en Dolor.

\*\* Estudiante de cuarto año Medicina y Cirugía, Universidad del Valle.

menos clínicos es aún incompleto y el entendimiento de los mismos es necesario para formular un tratamiento racional. La realización de un tratamiento sin el entendimiento de los mecanismos subyacentes no sólo tiene una alta probabilidad de ser frustrado, sino que además puede generar toxicidad e incluso un daño tisular irreversible.

No existe hasta el momento una prueba de laboratorio que pueda ser usada para el diagnóstico de dolor en toda la población, y la anamnesis y el examen físico continúan siendo la mejor manera de sospechar un diagnóstico y de enfocar el manejo de cualquier paciente. Sin embargo, muchas veces la información que se obtiene del paciente es limitada o incompleta, lo cual dificulta esta actividad.

A pesar de que se han logrado importantes progresos en el manejo del dolor, aún quedan muchas áreas de incertidumbre y es necesario continuar con los esfuerzos encaminados a lograr una mejor comprensión de este fenómeno y a encontrar opciones de tratamiento cada vez más efectivas.

La evolución de la humanidad se ha acompañado de avances no sólo en la medicina sino también en múltiples áreas, como las ciencias computacionales, dentro de las cuales han surgido numerosas técnicas que se espera, contribuyan en la solución de algunos de los problemas de los individuos. En el campo de la inteligencia artificial, se destacan las redes neuronales artificiales que, sin duda, constituyen poderosas herramientas analíticas que pueden encontrar un espacio en el escenario clínico.

Este trabajo pretende mostrar de manera sencilla el funcionamiento de estos instrumentos y su utilidad médica, especialmente en el entendimiento y manejo del dolor.

## 1. Marco teórico

### 1.1. Dolor

La Asociación Internacional para el estudio del dolor (IASP) acuñó en 1996 la definición del dolor como "una experiencia sensorial y emocional no placentera asociada con daño tisular actual o potencial, o descrita en términos de tal daño". Es una submodalidad de sensación somática y tiene, la mayoría de las veces, una importante función protecto-

ra: advertir sobre el daño que debería ser evitado o tratado. El dolor es una sensación compleja.

Es necesario distinguir el concepto de nocicepción, que es el proceso involucrado en la transducción y transmisión de estímulos dañinos hasta el cerebro a través de las vías del dolor; del concepto de "experiencia", que hace que el dolor, más que cualquier otra modalidad sensorial, sea influenciado por el estado emocional y los incidentes medio ambientales y, por lo tanto, varíe de persona a persona. Es precisamente su naturaleza individual y subjetiva uno de los factores que hacen difícil definirlo y tratarlo clínicamente.

A pesar de que nuestro entendimiento actual de los circuitos específicos del dolor es aún fragmentario, avances recientes en la comprensión de la fisiología básica de los mecanismos del dolor han llevado a algunas terapias efectivas para aliviarlo.

### *Receptores y fibras aferentes primarias*

Los nociceptores son receptores tisulares que se activan por un estímulo doloroso. La información aportada por el estímulo doloroso es transducida por los receptores a una señal eléctrica y se transmite desde la periferia al sistema nervioso central por los axones. Se conocen tres tipos de nociceptores:

- Mecanorreceptores: responden a deformación mecánica.
- Termorreceptores: son activados por temperaturas extremas ( $> 45^{\circ}\text{C}$  ó  $< 5^{\circ}\text{C}$ )
- Nociceptores polimodales: son sensibles a combinaciones de estímulos mecánicos de alta intensidad, térmicos (calor y frío) y químicos. Entre éstos últimos se encuentran iones hidrógeno, 5 hidoxitriptamina (5HT), citoquinas, bradiquinina, histamina, prostaglandinas y leucotrienos.

La mayoría de los nociceptores son terminaciones libres de fibras nerviosas, entre las cuales se destacan las fibras Ad y C, cuyas características se resumen en la Tabla 1.

Estas fibras tienen sus somas en el ganglio de la raíz dorsal o en el ganglio trigémino y transmiten los impulsos nociceptivos a varias láminas que forman el cuerno dorsal en la médula espinal. Estas láminas tienen conexiones con las otras láminas y con centros

**Tabla 1.** Características de las fibras aferentes nociceptivas.

Clase de fibra	Fibras Ad	Fibras C
Velocidad de conducción	5m/s - 30 m/s	< 1 m/s
Diámetro de la fibra	1 $\mu$ m - 5 $\mu$ m	0,25-1,5 $\mu$ m
Receptores asociados	Mecanorreceptores, termorreceptores	Polimodales
Láminas en el cuerno dorsal de la médula espinal a la cual se conectan	Lámina I y V	Lámina II
Sensación dolorosa	Inmediata, punzante, bien localizada	Lenta, sorda, difusa.

superiores en el cerebro, por lo cual, tanto la médula espinal como el cerebro están involucrados en la sensación del dolor.

**La médula espinal**

Es aquí donde las fibras aferentes nociceptivas hacen sinapsis con las neuronas denominadas “de segundo orden”. Como ya vimos, la mayoría llegan al cuerno dorsal de la médula espinal, el cual se ha dividido en láminas de acuerdo con las características de las células que las conforman. Éstas se han denominado Láminas de Rexed, en honor a quien las describió en 1945.

La lámina I se conoce como capa marginal y contiene neuronas nociceptivas que responden de manera exclusiva a estímulos dañinos; las fibras Ad terminan en esta lámina. La lámina II, también conocida como sustancia gelatinosa, está formada en su mayor parte por interneuronas excitatorias e inhibitorias, dentro de las cuales algunas responden sólo a estímulos nocivos y otras lo hacen también a estímulos no nocivos; en esta lámina terminan las fibras tipo C. Las láminas III y IV se localizan ventralmente a la lámina II y sus neuronas reciben aferencias no dolorosas de las fibras tipo Ab (vibración tacto y superficial). La lámina V está constituida principalmente por un tipo de neuronas denominadas “de rango dinámico amplio”, las cuales se proyectan al tallo cerebral y al tálamo. Estas neuronas reciben aferencias de las fibras Ad y Ab y también se han descrito aferencias directas o indirectas (a través de interneuronas excitatorias) provenientes de las fibras tipo C y de estructuras viscerales.

En la médula espinal ocurren interacciones entre interneuronas excitatorias e inhibitorias y existe regulación inhibitoria por señales descendentes desde el cerebro. Fue así como en 1965 Melzack y Wall publicaron la Teoría de la Compuerta (Gate Control Theory).

**Teoría de la Compuerta**

Es bien sabido que la aplicación de fricción y masajes en áreas del cuerpo puede aliviar el dolor. A pesar de que no se conoce con certeza la explicación de este fenómeno, hace algún se propuso tiempo la Teoría de la Compuerta.

Según esta teoría, además del control inhibitorio dado por las señales descendentes, las células de la sustancia gelatinosa (lámina II) modulan los estímulos nociceptivos que viajan a través de las mismas, de tal manera que las interneuronas inhibitorias ubicadas en esta lámina pueden activarse de manera directa o indirecta por estimulación de fibras aferentes de gran diámetro provenientes de la piel (fibras Ab) que traen consigo información sensorial no nociceptiva, y por las señales descendentes. Las neuronas de la lámina V (y posiblemente las de la lámina I) reciben aferencias excitatorias de las fibras de diámetro pequeño (Ad y C). Las fibras Ad y C también activan las interneuronas excitatorias de la sustancia gelatinosa, que a su vez activan las neuronas de la lámina V y también inhiben a las interneuronas inhibitorias en la lámina II.

De manera coloquial, las aferencias no nociceptivas “cierran” y las aferencias nociceptivas “abren” la puerta a la transmisión central del dolor.



### Vías ascendentes

- Tracto espinotalámico: comprende los axones de las neuronas de las láminas I y V. Se han descrito dos tractos según la aparición evolutiva de los mismos. El tracto espinotalámico lateral (neoespinotalámico) cuyos axones se proyectan hacia el lado contralateral de la médula espinal y ascienden en la parte anterolateral de la materia blanca, terminando en el tálamo; desde allí llegan al giro postcentral en la corteza cerebral. Está ordenado de manera somatotópica y está asociado a la discriminación del dolor. El otro tracto es el espinotalámico medial (paleoespinotalámico), más antiguo en la evolución, que involucra aferencias vía la formación reticular en el tallo y termina en el grupo medial del tálamo. Se asocia a la parte afectiva y autonómica del dolor.
- Tracto espinoreticular: nace de las láminas más profundas, incluyendo la lámina V. Asciende en el cuadrante anterolateral de la médula y termina en la formación reticular desde donde se proyecta al tálamo y al hipotálamo; muchos de sus axones no cruzan la línea media. Se asocia con la percepción del dolor difuso.
- Tracto espinomesencefálico: contiene también axones de las neuronas de las láminas I y V. Asciende en el cuadrante anterolateral de la médula hasta la formación reticular y la sustancia gris periacueductal. Además, por el tracto espinoparabraquial se proyecta a la amígdala. Se ha asociado a la parte afectiva del dolor.
- Tracto cervicotalámico: nace en las neuronas del núcleo cervical lateral, que reciben sus aferencias de las neuronas de las láminas III y IV. La mayoría de los axones se decusa y asciende por el lemnisco medial a núcleos mesencefálicos y a los núcleos posteromedial y ventral posterior lateral del tálamo.
- Tracto espinohipotalámico: incluye axones de las neuronas de las láminas I, V y VIII. Se proyecta de modo directo a los centros de control autonómico supraespinales. Se asocia con las respuestas neuroendocrinas y cardiovasculares complejas.

### Tálamo y corteza cerebral

Dos núcleos talámicos son muy importantes en el procesamiento de la información dolorosa:

- El grupo del núcleo lateral del tálamo (núcleo ventral posterior medial, núcleo ventral posterior lateral y el núcleo posterior): recibe el tracto espinotalámico, se ha asociado a la localización del dolor. La información se transmite como dolor agudo.
- El grupo medial (núcleo central lateral y el complejo intralaminar): recibe el tracto paleoespinotalámico, muchas de sus neuronas responden bien a estímulos nocivos aunque tienen también proyecciones a los ganglios de la base y otras áreas corticales.

Desde el tálamo, las neuronas se proyectan a la corteza somatosensorial (primaria y secundaria). De igual manera, se ha observado participación de la ínsula, el giro cíngulo y la corteza prefrontal, los cuales podrían contribuir a la respuesta autonómica del dolor. Estas áreas están interconectadas e interactúan con otras áreas como los ganglios de la base y el cerebelo.

### Tractos descendentes

Se encargan de modular el dolor. Las áreas más importantes son: la sustancia gris periacueductal y el núcleo magno del rafé.

- Sustancia gris periacueductal (SGP): el neurotransmisor asociado es la noradrenalina. Recibe aferencias del tálamo, el hipotálamo y la corteza cerebral. Sus axones hacen sinapsis con neuronas de la lámina II y también excitan las células del núcleo del rafé, las cuales se proyectan a la médula espinal para bloquear la transmisión de dolor a nivel de las células del cuerno dorsal.
- Núcleo magno del rafé: el principal neurotransmisor es la serotonina. Sus axones hacen sinapsis con neuronas de la lámina II y III; se cree que la serotonina liberada por estos axones excita a las interneuronas inhibitorias de modo más eficaz que la noradrenalina, bloqueando la transmisión del dolor.

### ***Dolor visceral***

El dolor visceral es pobremente localizado, difuso y con frecuencia referido a un sitio lejano de la fuente del estímulo. Esto puede explicarse porque la densidad de los nociceptores en las vísceras es menor comparado con los aferentes somáticos ( $<1\%$ ); además, tiene una representación cortical menos concentrada. Las vísceras son sensibles a la distensión, aunque también a la isquemia y la inflamación, lo cual responde por su naturaleza cualitativa, ya que las fibras responden de manera graduada a la intensidad del estímulo. El dolor visceral puede ser referido al tejido somático correspondiente, ya que las fibras que lo transmiten (Ad y C) viajan con aferentes autonómicos por las mismas vías somáticas. De igual modo, este dolor es frecuentemente asociado a náuseas y síntomas autonómicos.

### ***Algunas aplicaciones prácticas en el manejo del dolor***

Gracias al conocimiento actual sobre los mecanismos del dolor se han podido desarrollar algunas maneras de controlarlo, algunas de las cuales se describen a continuación. La estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS) y la estimulación de la columna dorsal son usadas en el control de ciertos tipos de dolor periférico y apoyadas en el hallazgo de que el equilibrio en la actividad de fibras de diámetro grande y pequeño es importante en la transmisión del dolor. El segundo elemento lo constituye la activación de los sistemas moduladores endógenos del dolor, que podría llevar a mejores maneras para controlar el dolor, ya que se ha observado experimentalmente que la estimulación de sitios específicos en el tallo cerebral produce una analgesia profunda. Otro mecanismo es la administración de opiáceos vía intratecal o epidural, basado en el descubrimiento de que la aplicación de opiáceos directamente en la médula espinal ejerce un efecto analgésico potente.

### **1.2. Inteligencia artificial**

La inteligencia artificial ha sido reconocida como el área de la ciencia computacional dedicada a producir software capaz de realizar razonamientos sofisticados, inteligentes y similares a aquellas que el cerebro humano realiza rutinariamente. Incluye métodos, herramientas y sistemas dedicados a simular métodos humanos de adquisición de conocimiento

lógico e inductivo, razonamiento de la actividad cerebral para solucionar problemas.

Hay dos categorías principales de la evolución de la inteligencia artificial. El primero incluye métodos y sistemas que simulan la experiencia humana y obtienen conclusiones de una serie de reglas, tal como los sistemas expertos. El segundo incluye sistemas que modelan la manera como el cerebro trabaja; por ejemplo, las redes neuronales artificiales (RNAs).

Los sistemas expertos son sistemas basados en conocimiento, lo cual les permite definir las reglas que estimulan un proceso de pensamiento y provee una manera simple de obtener conclusiones y solucionar problemas a partir de una serie de reglas. Estos sistemas tienen características que los hacen deseables: usar grandes cantidades de conocimiento, tener conductas orientadas hacia metas, tolerar errores, aprender de la experiencia y responder en tiempo real. Constituyen herramientas útiles para el diagnóstico médico, ya que provee una guía para la predicción y toma de decisiones en ambientes que involucran incertidumbre e imprecisión.

### **1.3. Redes Neuronales Artificiales (RNAs)**

Las RNAs son modelos digitalizados de un cerebro humano, programas computacionales diseñados para simular la manera en la cual el cerebro humano procesa información. Éstas aprenden (o son entrenadas) a través de la experiencia con ejemplares apropiados de aprendizaje, tal como la gente lo hace, no a partir de programación. Las redes neuronales reúnen su conocimiento mediante la detección de los patrones y las relaciones en los datos.

Estas redes están formadas por cientos de unidades individuales, las neuronas artificiales, conectadas con coeficientes (pesos), los cuales constituyen la estructura neuronal. Estas neuronas también son conocidas como elementos de procesamiento, ya que procesan información. El elemento de procesamiento es esencialmente una ecuación que equilibra entradas y salidas.

*La neurona artificial* es el componente estructural de la red neuronal artificial diseñada para simular la función de la neurona biológica.

Las señales que llegan a la neurona, llamadas entradas ( $x_i$ ) son multiplicadas por el peso propio de

la conexión ( $w_i$ ) y luego sumadas a través de una función de activación que determina la entrada real a la neurona:

$$\sum x_i w_i$$

Luego pasan a través de una función de transferencia (la más usada es la sigmoidea) para producir la salida de esa neurona teniendo en cuenta sus entradas:

$$f(\sum x_i w_i)$$

Hay varios tipos de funciones de transferencia además de la sigmoidea, entre las cuales están: función gaussiana, lineal, mixta y escalón, que varían según el tipo y propósito de la red. En la Figura 1 se muestra un modelo de una neurona artificial.

*Estructura de la red neuronal:* las RNAs están distribuidas formando capas con cierto número de neuronas: la *capa de entrada*, que recibe información de una fuente de datos externa a la red; la *capa de salida*, que provee la respuesta a los datos de entrada y una o más capas ocultas localizadas entre ellas, que no tienen contacto directo con el exterior, se comunican sólo con otras neuronas y son parte del procesamiento interno. En teoría, la mayoría de las funciones pueden ser abordadas usando una sola capa oculta.

*Topología de las redes neuronales:* la red neuronal puede tener una sola capa, en tal caso se denomina monocapa; o tener múltiples capas, conocida como multicapa.

#### Tipo de conexión

El modo de conexión entre las neuronas de la red influye de modo importante en la operación de la misma. Así, se reconocen los siguientes patrones de conexión:

- Redes con conexiones hacia delante (feed-forward)

Las señales se dirigen desde la capa de entrada hacia la de salida, no existen conexiones entre neuronas de la misma capa ni con las capas previas. Como ejemplos están las redes: PERCEPTRON, ADALINE, MADALINE, DRIVE-REINFORCEMENT, ADAPTATIVE MEMORY, entre otras.

- Redes con conexión hacia atrás (feedback)

La salida de una de las capas retorna y se convierte en la entrada de una capa precedente o de la misma capa. Los ejemplos más conocidos son las redes ART (Adaptative Resonante Theory) y BAM (Bidirectional Associative Memory).

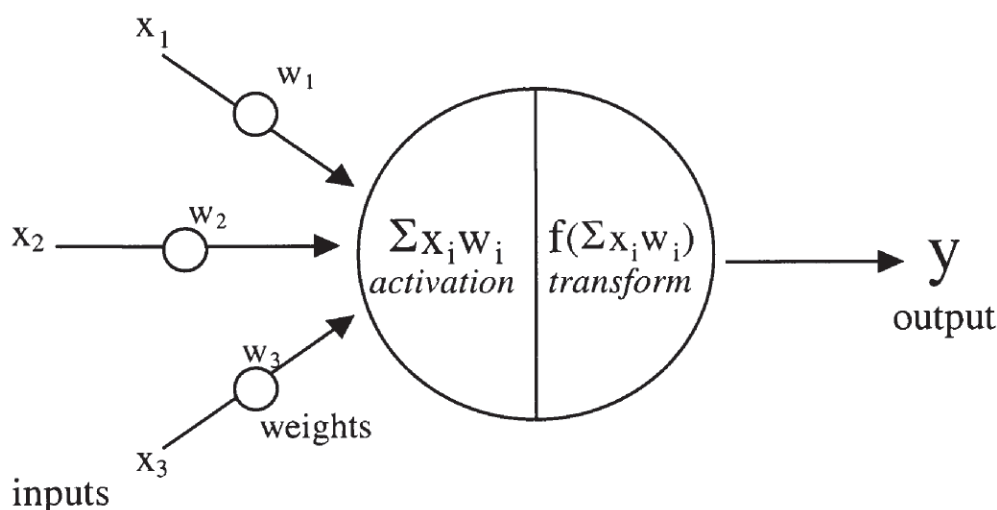


Figura 1. Modelo de neurona artificial.

### La regla de aprendizaje

Las redes neuronales artificiales no pueden ser programadas para realizar labores específicas, ya que han sido diseñadas para aprender mediante los ejemplos que se le presenten. La red descubre las relaciones existentes en la información presentada como ejemplo, logrando establecer generalizaciones que le permiten interpolar y extrapolar de una manera sensible ante elementos que no pertenecen al conjunto de entrenamiento.

El aprendizaje se podría definir como la modificación del comportamiento inducido por la interacción con el entorno y, como resultado de experiencias, conducente al establecimiento de nuevos modelos de respuesta a estímulos externos. En las RNAs el conocimiento se halla en los pesos de las conexiones entre las neuronas. En este sentido, el aprendizaje involucra cierto número de cambios en esas conexiones: se aprende modificando los valores de pesos de la red, mejorando cada vez las respuestas logradas.

La regla de aprendizaje está establecida por los criterios que sigue la red neuronal artificial para la variación de pesos y es particular según el modelo de red usado. De acuerdo al tipo de aprendizaje que pueden realizar, las RNAs se pueden clasificar así:

**Aprendizaje supervisado:** requiere la participación de un agente externo que comprueba la respuesta esperada a partir de una entrada determinada y si no coinciden, modifica los pesos de las conexiones, de manera que la salida se aproxime a la deseada. Es excelente en tareas de predicción y clasificación. Hay tres maneras de efectuar este tipo de aprendizaje: aprendizaje por corrección de error, aprendizaje por refuerzo y aprendizaje estocástico.

**Aprendizaje no supervisado (auto organizado):** no necesita influencia externa para ajustar los pesos de las conexiones entre neuronas. El sistema por sí mismo decide cuáles características usará para agrupar los datos de entrada. Es excelente para encontrar relaciones entre series complejas de datos. Hay dos tipos de aprendizaje no supervisado: aprendizaje competitivo y cooperativo y aprendizaje hebbiano.

**Aprendizaje en funcionamiento:** para diferenciar las reglas de aprendizaje se considera si la red puede aprender durante su funcionamiento habitual ("ON

LINE"), o si el aprendizaje supone la desconexión de la red ("OFF LINE").

### El perceptrón

El perceptrón es la forma más simple de RNAs. Es una red multicapa de propagación hacia adelante que, en general, está compuesta de tres capas de células. Las entradas provenientes de la primera capa se conectan en forma aleatoria a la capa de células de la mitad (capa de asociación). Luego, esas neuronas son conectadas al azar a las neuronas de la capa de respuesta. Las neuronas de esta última capa producen la salida de la red, pero también inhiben a las otras neuronas y a las neuronas asociativas de las que no reciben entradas. Las células de respuesta que reciben las entradas más fuertes de otras son las que determinan la salida de la red. Se mostró que los perceptrones eran capaces no sólo de generalizar, sino también de aprender. Dentro de las categorías de aprendizaje descritas por Rosenblatt (quien propuso este tipo de red neuronal) están: aprendizaje competitivo o auto organización y aprendizaje forzado. La Figura 2 muestra el diseño general de un perceptrón.

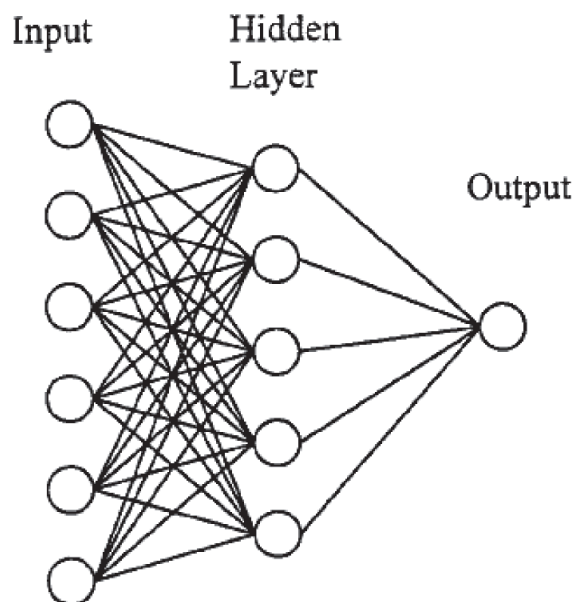


Figura 2. Esquema de un perceptrón.

### La Red de retropropagación (backpropagation)

En el año 1986, Rumelhart, Hinton y Williams presentaron este tipo de red, de modo que aprendiera la

asociación que existe entre los patrones de entrada y las clases correspondientes, utilizando varios niveles de neuronas.

La salida de la red se compara con la salida esperada o real y se calcula un valor de error para cada neurona de salida. El error se propaga hacia atrás a través de la red hasta que todas las neuronas de hayan recibido un error que describa su aportación relativa al error total. Con base en esto, se cambian los pesos de la conexión de cada neurona para reducir al mínimo el error total. El grado de ajuste permitido por etapa de aprendizaje se establece antes del periodo de entrenamiento. Cuanto más complejo es el problema, menor es el ajuste permitido. En la Figura 3 se muestra un ejemplo de una red neuronal supervisada con una regla de aprendizaje de retropropagación.

Puede ocurrir que la función se estabilice en un mínimo que no es el global de la función, ya que la regla delta busca encontrar el mínimo de la función sin importar si es un mínimo local o global. Para prevenir que la red se quede atascada en un mínimo local y pase por alto el valor de error más bajo, se proporciona un momento de aprendizaje a la red. Con este momento se consigue la convergencia de la red en menor número de iteraciones necesarias para lograr la convergencia de la red al mínimo global, ya que el momento considera los valores de los pesos

en cada instante, permitiendo ajustes acorde a la cercanía del mínimo buscado.

El descubrimiento de este algoritmo de aprendizaje fue uno de los desarrollos más importantes en la investigación de RNAs, permitiendo el uso de éstas en la solución de problemas no lineales y, pese a sus limitaciones, aumentando su uso en la resolución de problemas prácticos entre ellos, los del área médica.

La importancia de la red *backpropagation* consiste en su capacidad de autoadaptar los pesos de las neuronas de las capas intermedias para aprender la relación que existe entre un conjunto de patrones de entrada y sus salidas correspondientes. Es importante la capacidad de generalización, la facilidad de dar salidas satisfactorias a entradas que el sistema no ha visto nunca en su fase de entrenamiento. La red debe encontrar una representación interna que le permita generar las salidas deseadas cuando se le dan entradas de entrenamiento y, que pueda aplicar, además, a entradas no presentadas durante la etapa de aprendizaje para clasificarla.

### Aplicaciones de las redes neuronales

Entre las aplicaciones de las redes neuronales se cuentan: la categorización y reconocimiento de patrones, la optimización de procesos, la compresión de datos, el pronóstico y la evaluación de riesgo, el monitoreo, la reparación, el control y el diagnóstico.

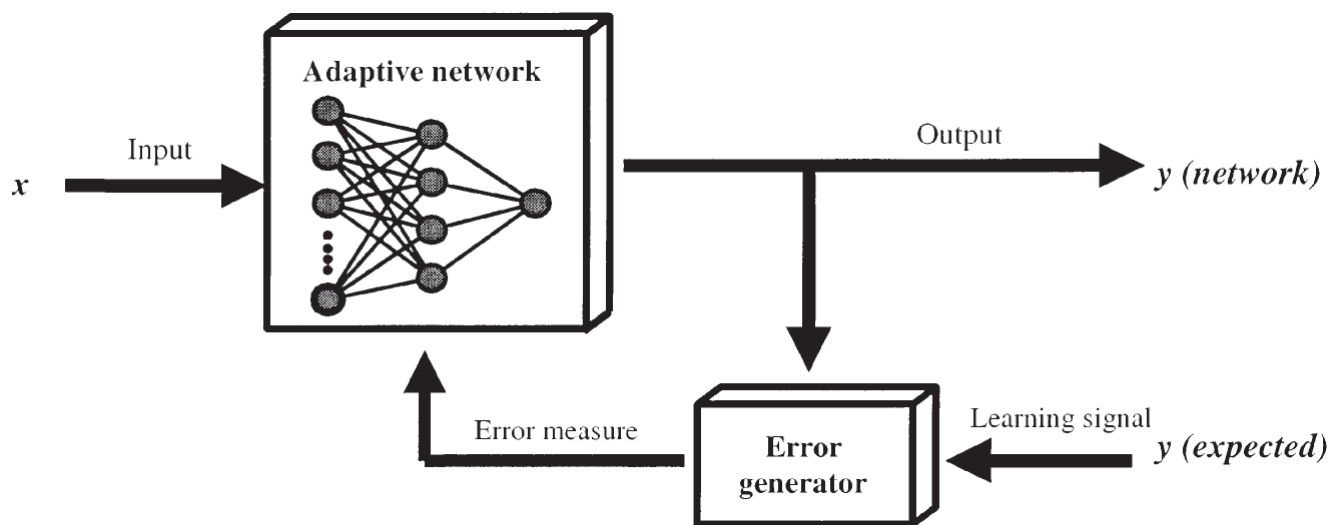


Figura 3. Esquema de una red neuronal supervisada con retropropagación.



#### 1.4. Aplicaciones médicas de las redes neuronales artificiales

Entre las aplicaciones médicas de las redes neuronales artificiales se destacan:

##### *Diagnóstico médico*

Dentro de este campo de aplicación el diagnóstico de enfermedades cardíacas ha tenido gran relevancia. El primer estudio de uso de RNAs para el diagnóstico de infarto agudo del miocardio (IAM) se realizó hace más de 20 años y posterior a este han aparecido múltiples estudios que sugieren que las RNAs podrían ser una ayuda en tiempo real en el diagnóstico de infarto agudo del miocardio dada su precisión y el mantenimiento de la misma incluso cuando algunos datos de entrada requeridos por la red no estuviesen disponibles. Otro estudio concluyó que el algoritmo de decisión para la evaluación temprana de pacientes con dolor torácico basado en redes neuronales artificiales podría ser transferido a sitios nuevos bajo condiciones razonables. En un estudio reciente, algoritmos basados en RNAs especialmente diseñados permiten hacer el diagnóstico de IAM dentro de dos horas de monitoreo; estos también permiten predecir tempranamente un IAM de mayor tamaño y pueden ser una herramienta útil para la evaluación rápida de pacientes con dolor torácico.

Asimismo, se han usado redes neuronales para diagnóstico de falla cardíaca, detección de arritmias cardíacas, diagnóstico de hipertrofia ventricular, clasificación de anomalías del segmento S-T y análisis de complejos QRS de morfología compleja.

Se han empleado redes neuronales en otras áreas, entre ellas en el diagnóstico de cálculos retenidos en el conducto biliar común, dolor abdominal y apendicitis. Con respecto a esta última entidad, se han comparado los niveles de precisión de un modelo de redes neuronales artificiales y un modelo de regresión logística para el diagnóstico de apendicitis aguda, encontrando que el modelo de RNAs proveyó resultados más precisos, en especial cuando se usaron variables categóricas o normalizadas. También se han usado redes neuronales artificiales para el diagnóstico de embolismo pulmonar agudo, asma, tuberculosis, VIH/SIDA, enfermedades de transmisión sexual, alteraciones genéticas, distrofia muscular, esclerosis múltiple, clasificación del vértigo y emergencias psiquiátricas, entre muchas otras.

##### *Imagenología*

Es una de las ramas en las que más aplicaciones se han desarrollado, entre las cuales se cuentan: clasificación de nódulos pulmonares solitarios, análisis de radiografías de tórax, ultrasonido de mama y mamografías, diagnóstico de cáncer de mama, detección de microcalcificaciones en mamografías, determinación de extensión de cáncer de próstata, diagnóstico de cáncer de vejiga basado en imágenes, detección y clasificación de lesiones cerebrales, diferenciación entre Alzheimer y demencia vascular de acuerdo a información aportada por imágenes y en la evaluación de pancreatitis en tomografía computarizada.

##### *Patología*

En este campo, las RNAs se han usado para la clasificación automática de citologías vaginales, la detección de lesiones cervicales precancerosas, estudios automatizados de microscopía en cáncer de mama, diferenciación entre carcinoma tubular y adenosis esclerosante y para la gradación de astrocitomas basándose en inmunohistología.

##### *Pronóstico médico*

Se ha hecho uso de redes neuronales para intentar predecir el pronóstico de varios tipos de cáncer, entre los cuales están el de mama, pulmón, colorrectal y próstata, de manera que se pueda seleccionar mejor a los pacientes candidatos a terapias más agresivas y a seguimiento más estricto. También se han empleado RNAs para predecir el tiempo de hospitalización en recién nacidos pretérmino, el peso al nacimiento basándose en varios parámetros perinatales y para predecir la teratogenecidad de medicamentos administrados perinatalmente. También se ha intentado determinar la progresión de enfermedad hepática, la recuperación después de un accidente cerebrovascular y la progresión del VIH. Se ha evaluado, además, el pronóstico después de cirugía cardíaca, pancreatitis, trauma y se ha comparado la utilidad de las redes para predecir sobrevida después de trauma severo con escalas tradicionales usadas para este fin.

##### *Análisis de forma de onda*

Se han entrenado RNAs para analizar, en diferentes contextos, varias formas de onda, incluyendo

electromiografía, electrocardiograma, electroencefalograma, ultrasonido Doppler y capnografía.

### 1.5. Uso de las redes neuronales en el modelamiento del dolor

Los modelos del dolor existentes han considerado este proceso a nivel molecular o celular, o se han enfocado en características especiales y fenómenos asociados con dolor. Sin embargo, se hace necesario modelar los mecanismos involucrados en el proceso de dolor usando un método no invasivo, de manera que se pueda entender mejor este fenómeno y, por lo tanto, ofrecer un alivio confiable y duradero a pacientes quienes sufran de formas muy severas o crónicas de dolor.

Britton y colaboradores han propuesto un modelo matemático basado en la teoría de la compuerta (Britton et al. 1996; Britton y Skevington 1989); el cual, pese a haber sido exitoso y replicado en estudios posteriores, no se ha utilizado más allá en este campo.

Las capacidades y ventajas de las redes neuronales artificiales en esta área se deben a sus características especiales, que incluyen el procesamiento no lineal, adaptativo y paralelo. Además, este modelo puede también predecir y modificar nuevos procesos (Britton y Skevington 1996; Willis 1982).

Britton y colaboradores han mencionado que cinco características de los mecanismos del dolor deben ser representados en cualquier modelo completo y apropiado del dolor:

1. La estimulación de las fibras de pequeño diámetro de la piel desencadena dolor.
2. La estimulación de fibras de gran diámetro de la piel puede aumentar el dolor temporalmente, pero lo reducirá eventualmente.
3. La estimulación de la materia gris del mesencéfalo puede disminuir el dolor.
4. En algunas situaciones estresantes como la guerra, la sensación de dolor en órganos afectados disminuye.
5. Anticipar situaciones de dolor puede incrementar el dolor.

El modelo matemático de Britton ha podido ser replicado en varios estudios, lo cual añade solidez y

apoya el modelo propuesto. En uno de los estudios, este modelo fue capaz de explicar las cinco características mencionadas con anterioridad, además del efecto de aplicar cambios simultáneos y repentinos a fibras grandes y pequeñas, aunque sólo se usó para representar una célula de transmisión y una neurona de la sustancia gelatinosa, dejando de explicar algunas otras características del dolor. También pudieron observarse cambios inesperados similares a los observados en síndromes dolorosos, cuyos mecanismos de inducción pueden explicarse a través del modelo aplicado.

En otro estudio, este modelo fue sometido a cuatro simulaciones:

1. Aferencia de fibra pequeña constante con una aferencia de fibra grande variable.
2. Llegada de una fibra pequeña únicamente, lo cual mostró que a medida que se aumentaba la entrada de la fibra pequeña, la salida de la célula transmisora (es la neurona que se encuentra en la lámina V y recibe aferencias de las neuronas de la sustancia gelatinosa y de la piel y cuya salida se relaciona con la intensidad del dolor) se incrementaba de un modo un poco más que lineal.
3. El fenómeno "Wind Up", donde la estimulación repetida de fibras C resulta en un incremento progresivo en la respuesta de las células T. Se mostró que la estimulación de receptores tipo NMDA de glutamato está relacionada con este proceso.
4. El fenómeno "Ramp off", en el cual, luego de un aumento inicial en el potencial de la célula transmisora, hay un decremento más marcado antes de que el pulso del dolor tenga lugar. (Humphries et al 1993).

Para simplificar el proceso complejo, se asumió que cada célula transmisora (T) recibía entradas de una fibra grande (Ab), una fibra pequeña (C), una neurona inhibitoria y otra excitatoria, sin entradas de fibras Ad, y la salida de la célula T se asumió como entrada al mesencéfalo, a todo lo anterior se denominó unidad. En este modelo se trabajó con una unidad, dos unidades y múltiples unidades. Los resultados para una y dos unidades concordaron con los obtenidos por Britton. Cuando se aumentó significativa-

mente el número de unidades, se observó una disminución en el potencial de la célula T, lo cual indica la importancia de la frecuencia y el número de fibras grandes y pequeñas activadas. Se sugirió que el número de unidades estaba por encima de la capacidad de disparo de la célula T o que éstas podían alcanzar un punto de saturación.

Incluso con sus limitaciones, este modelo puede ser extendido y manipulado con relativa facilidad. Se han producido modelos biológicamente plausibles con algunos resultados diferentes a los esperados, pero con la misma esencia de lo propuesto por Melzack y Wall.

En ambos modelos se destacó la importancia de la Estimulación Nerviosa Eléctrica Transcutánea (TENS); en el primero como una opción para aliviar síndromes dolorosos clínicos, que al parecer podía ser incrementada con ese modelo. En el segundo, como un método que produce modulación del dolor por teoría de compuerta que, junto con la acupuntura, están en proceso de simulación y cuya evaluación podría impactar en el tratamiento del dolor.

#### 1.6. Otras aplicaciones de las redes neuronales en el campo del dolor

Monwar y Rezaei utilizaron una red neuronal artificial con algoritmo de retropropagación del error para el reconocimiento del dolor a partir de expresiones faciales. Las características de forma y localización de los rostros eran sistematizados y usados como entradas de la red neuronal, cuyas salidas eran dos valores de clasificación: rostro de dolor o rostro indoloro.

Limonadi y colaboradores han diseñado y entrenado una red neuronal artificial para el diagnóstico de síndromes faciales dolorosos, la cual pudo predecir de manera retrospectiva el diagnóstico correcto en el 95% de los pacientes. Prospectivamente, esta red determinó un diagnóstico acertado de neuralgia del trigémino tipo 1 con una sensibilidad del 84% y una especificidad del 83%; en los otros tipos de dolor facial el tamaño de muestra y la exposición de la red fue limitada, lo cual limitó la capacidad de predecir un diagnóstico correcto de estas entidades.

Además, se han usado redes neuronales para evaluar y clasificar el dolor de espalda, una situación clínica frecuente y de difícil abordaje. Las características del movimiento del tronco como forma, velocidad y

simetría constituyeron la entrada de la red. El sistema pudo determinar la clasificación del dolor de espalda a partir de esas características, constituyendo un modelo predictivo excelente que podría mejorar notoriamente el manejo de esta entidad en el paciente individual.

Las redes neuronales artificiales se han destinado también para clasificar los pacientes con dolor basado en los síntomas de dolor neuropático, comparando su uso con el de un sistema establecido y con un análisis de regresión logística. Se encontró que la precisión obtenida por las RNAs fue ligeramente superior a la de las otras aproximaciones, indicando que las relaciones de no linealidad no eran estadísticamente significativas en su conjunto de datos. Sin embargo, se sugiere que el análisis con RNAs provee un marco que amplía lo que ofrecen los enfoques actuales, en especial para datos dinámicos tales como la valoración de los descriptores del dolor en el tiempo.

También se han usado redes neuronales artificiales para analizar imágenes obtenidas por termografía (un tipo de imágenes que involucra la detección de radiación en las longitudes de onda infrarrojas del espectro electromagnético) como una alternativa para el estudio de los síndromes de atrapamiento nervioso, especialmente para el síndrome de túnel carpiano, encontrando que al parecer es una herramienta no invasiva, segura, de alta reproducibilidad y bajo costo. El papel de la inteligencia artificial fue interpretar los datos y establecer una regla de clasificación exitosa a partir de diferencias mínimas de temperatura. A pesar de ser un intento inicial en este campo, los resultados son prometedores, aunque son necesarios estudios posteriores para determinar si puede usarse como herramienta diagnóstica para el síndrome de túnel carpiano.

## Conclusiones

El dolor es una sensación compleja que, además de tener un componente fisiológico, está influenciada por el estado emocional y los incidentes medioambientales y, por lo tanto, varía de persona a persona; el modelamiento de sus mecanismos fisiopatológicos es complejo y con frecuencia es difícil establecer un diagnóstico apropiado y una aproximación terapéutica efectiva. La inteligencia artificial constituye una herramienta útil en el entendimiento

de estas situaciones y en la búsqueda de soluciones de manera sencilla a muchos problemas en esta área.

Las redes neuronales artificiales son instrumentos de ayuda valiosos en múltiples escenarios clínicos, lo cual se ha comprobado en varios estudios donde su empleo ha demostrado una buena precisión para llevar a cabo distintas tareas cuando se hace un desarrollo y entrenamiento apropiado de las mismas. Hasta hoy los clínicos han sido muy cautelosos con respecto al uso de las RNAs porque muchos de ellos creen requerir un conocimiento profundo del comportamiento de la red para evaluar la relevancia de su uso en un paciente en particular. Sin embargo, estos instrumentos contribuyen con una parte de todo el proceso de toma de decisiones clínicas en los campos en que se ha explorado su uso, siendo los pacientes y los médicos los responsables de evaluar los beneficios y riesgos de cada decisión.

Se han empleado RNAs para el modelamiento del dolor de manera exitosa, las cuales han podido ser replicadas y han producido modelos biológicamente plausibles que han contribuido en gran parte en el entendimiento actual del dolor.

Actualmente es fácil implementar redes neuronales artificiales, algunos programas de software como Matlab tienen herramientas computacionales de alto nivel como "Neural Network Toolbox" que permiten construir redes neuronales con unos pocos clics. Es tan sencillo como escoger el tipo de red, definir el número (y tipo) de entradas, definir el número de capas, definir las funciones de activación entre capa y capa, el número de neuronas de salida, la función de salida y el resto de las características ya mencionadas. Luego se define un conjunto de prueba y un conjunto de validación. Se realiza el entrenamiento y el software ajusta los pesos de las conexiones a medida que va realizando el aprendizaje.

El uso de redes neuronales artificiales en el campo del dolor es todavía reciente y, aunque ha demostrado ser excelente en ciertas condiciones, siempre que se desee determinar su papel en escenarios clínicos, se hace necesaria la validación de las mismas y la comparación con técnicas más recientes de estadística no lineal.

Es oportuno dar a conocer nuevas opciones de investigación en dolor, de forma que se estimule la

generación de proyectos que reúnan estas herramientas y permitan establecer su utilidad y precisión. Por esto, es un área fascinante de trabajo que requiere seguir siendo explorada y que constituye uno de los múltiples abordajes que pueden hacerse en la actualidad al entendimiento del dolor y al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas dirigidas al mejoramiento de la calidad de vida de quienes padecen esta afección.

## Bibliografía

- Abreu-Lima C, De Sa JP. Automatic classifiers for the interpretation of electrocardiograms. *Rev Port Cardiol* 1998;17:415-428.
- Agatonovic-Kustrin S, Beresford R. Basic concepts of artificial neural network (ANN) modeling and its application in pharmaceutical research *J Pharm Biomed Anal* 2000;22:717-727.
- Ashizawa K et al. Artificial neural networks in chest radiography: application to the differential diagnosis of interstitial lung disease *Acad Radiol*, 1999;6:2-9.
- Baker JA et al. Breast cancer: prediction with artificial neural network based on BI-RADS standardized lexicon *Radiology*. 1995;196(3):817-822.
- Basbaum AI, Jessell TM. The perception of pain, Chapter 2. En: Kandel ER et al. *Principles of neural science* 4th Edn, New York, Mc Graw Hill, 2000;472-490.
- Baxt WG et al. A neural computational aid to the diagnosis of acute myocardial infarction. *Ann Emerg Med* 2002;39(4):366-373.
- Baxt WG. Application of artificial neural networks to clinical medicine. *Lancet* 1995;346:1135-1138.
- Benesova O et al. Perinatal pharmacotherapy and the risk of functional teratogenic defects. *Cesk Fysiol* 1995;44(1):11-14.
- Bishop JB et al. Classification of low back pain from dynamic motion characteristics using an artificial neural network. *Spine* 1997;22(24):2991-2998.
- Boon M et al. Neural network processing of cervical smears can lead to a decrease in diagnostic variability and an increase in screening efficiency: a study of 63 false-negative smears. *Mod Pathol* 1994;7(9):957-961.
- Bottaci L et al. Artificial neural networks applied to outcome prediction for colorectal cancer patients in separate institutions. *Lancet* 1997;350:469-472.
- Britton NF, Skevington SM. A mathematical model of the gate control theory of pain. *J Theor Biol* 1989;137:91-105.
- Buller D et al. Determining and classifying the region of interest in ultrasonic images of the breast using neural networks. *Artif Intell Med* 1996;8:53-66.
- Dawson AE et al. Nuclear grading of breast carcinoma by image analysis. Classification by multivariate and neural network analysis. *Am J Clin Pathol* 1991;95(4Suppl1):S29-S37.
- Defigueiredo RJ et al. Neural-network-based classification of cognitively normal, demented, Alzheimer disease and vascular dementia from single photon emission with computed tomography image data from brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92(12):5530-5534.



- Drew PJ, Monson JR. Artificial neural networks. *Surgery* 2000; 127:3-11.
- Edenbrandt L, Heden B, Pahlm O. Neural networks for analysis of ECG complexes. *J Electrocardiol* 1993;26(Suppl):74.
- Eggers KM et al. Artificial neural network algorithms for early diagnosis of acute myocardial infarction and prediction of infarct size in chest pain patients. *Int J Cardiol* 2007;114(3):366-374.
- Errington PA, Graham J. Application of artificial neural networks to chromosome classification. *Cytometry* 1993;14(6):627-639.
- Falk CT et al. Using neural networks as an aid in the determination of disease status: comparison of clinical diagnosis to neural-network predictions in a pedigree with autosomal dominant limb-girdle muscular dystrophy. *Am J Hum Genet* 1998;62:941-949.
- Fogel DB et al. Evolving artificial neural networks for screening features from mammograms. *Artif Intell Med* 1998;14:317-326.
- Gabor AJ, Leach RR, Dowla FU. Automated seizure detection using a self-organizing neural network. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996;99:257-266.
- Golub R, Cantu R, Tan M. The prediction of common bile duct stones using a neural network. *J Am Coll Surg* 1998;187:584-590.
- Gurney JW, Swensen SJ. Solitary pulmonary nodules: determining the likelihood of malignancy with neural network analysis. *Radiology* 1995;196(3):823-829.
- Guterman H et al. A comparison of neural network and Bayes recognition approaches in the evaluation of the brainstem trigeminal evoked potentials in multiple sclerosis. *Int J Bio-Med Comput* 1996;43:203-213.
- Haeri M, Asemani D, Gharibzadeh S. Modeling of Pain Using Artificial Neural Networks. *J Theor Biol* 2003;220:277-284.
- Hart A, Wyatt J. Connectionist models in medicine: an investigation of their potential. En: anonymous. *Proceedings of AIME '89* (2nd European conference on Artificial Intelligence in Medicine; London, 1989): Lecture notes in medical informatics; vol 23. Heidelberg: Springer 115-24, 1989.
- Humphries SA, Johnson MH, Long NR. An investigation of the gate control theory of pain using the experimental pain stimulus of potassium iontophoresis. *Perception & Psychophysics* 1996;58:693-703.
- Ikeda M et al. Evaluation of a neural network classifier for pancreatic masses based on CT findings. *Comput Med Imaging Graph* 1997;21:175-183.
- Ioannidis JP et al. Comparison of viral load and human leukocyte antigen statistical and neural network predictive models for the rate of HIV-1 disease progression across two cohorts of homosexual men. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1999;20:129-136.
- Izenberg SD, Williams MD, Luterman A. Prediction of trauma mortality using a neural network. *Am Surg* 1997;63:275-281.
- Jakus V. The concept and applications of artificial neural networks in Medicine. *Bratisl Lek Listy* 1999;110(11).
- Juhola M et al. Neural network recognition of otoneurological vertigo diseases. En: Horn W(eds): *Artificial Intelligence in Medicine*, Springer, Berlin, 217-226, 1999.
- Kokol P et al. Some Ideas about Intelligent Medical System Design, *Proceedings of the 12<sup>th</sup> IEEE Symposium on Computer-based Medical Systems (CBMS'99)*. 48, 1999.
- Kolles H et al. Automated grading of astrocytomas based on histomorphometric analysis. Classification results of neuronal networks and discriminant analysis. *Anal Cell Pathol* 1995;8(2):101-116.
- Kwak NK, Lee C. A neural network application to classification of health status of HIV/AIDS patients. *J Med Syst* 1997;21:87-97.
- Lapeer RJ et al. Application of neural networks to the ranking of perinatal variables influencing birth weight. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1995;222:83-93.
- Lapuerta P, Rajan S, Bonacini M. Neural networks as predictors of outcomes in alcoholic patients with severe liver disease. *Hepatology* 1997;25:302-306.
- Limonadi F, McCartney S, Burchiel K. Design of an Artificial Neural Network for Diagnosis of Facial Pain Syndromes. *Stereotact Funct Neurosurg* 2006;84:212-220.
- Littlejohns P, Ebrahim S, Anderson R. Treatment of adult asthma: is the diagnosis relevant. *Thorax* 1989;44:797-802.
- Marchevsky AM et al. Artificial neural networks and logistic regression as tools for prediction of survival in patients with stages I and II non-small cell lung cancer. *Mod Pathol* 1998;11:618-625.
- Mcgonigal M. A New Technique for Survival Prediction in Trauma Care Using a Neural Network. *Proc. World Conference on Neural Networks*. 1994;3495-3498.
- McKeown MJ, Ramsay DA. Classification of astrocytomas and malignant astrocytomas by principal components analysis and a neural net. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996;55:1238-1245.
- Meldrum ML. A Capsule History of Pain Management. *J Am Med Assoc* 2003;290:2470-2475.
- Monwar MM, Rezaei S. Pain Recognition Using Artificial Neural Network. *IEEE International Symposium on Signal Processing and Information Technology ISSPIT* 28-33, 2006.
- Moots PL, Kandula P. Principles of pain management, Chapter 50. En: Bradley WG et al. *Neurology in clinical practice* 4th Edn, Philadelphia, Elsevier, 921-940, 2004.
- Naguib RN et al. Prediction of nodal metastasis and prognosis in breast cancer: a neural model *Anticancer Res* 1997;17:2735-2741.
- Oczkowski WJ, Barreca S. Neural network modeling accurately predicts the functional outcome of stroke survivors with moderate disabilities. *Arch Phys Med Rehabil* 1997;78:340-345.
- O'leary TJ, Mikel UV, Becker RL. Computer-assisted image interpretation: use of a neural network to differentiate tubular carcinoma from sclerosing adenosis *Mod Pathol* 1992;5(4):402-405.
- Orr RK. Use of a probabilistic neural network to estimate the risk of mortality after cardiac surgery *Med Decis Making* 1997;17:178-185.
- Ortiz J et al. Use of artificial neural networks in survival evaluation in heart failure. *Arq Bras Cardiol* 1995;64(1):87-90.
- Papadopoulos A, Fotiadis DI, Likas A. An automatic microcalcification detection system based on a hybrid neural network classifier. *Artificial Intelligence in Medicine* 2002;25(2):149-167.
- Pape BJ, Palfy M, Turk Z. Infrared Thermography Based on Artificial Intelligence for Carpal Tunnel Syndrome Diagnosis. *The Journal of International Medical Research* 2008;36:1363-1370.
- Pofahl WE et al. Use of an artificial neural network to predict length of stay in acute pancreatitis. *Am Surg* 1998;64:868-872.



- Prabhudesai SG. Artificial neural networks: useful aid in diagnosing acute appendicitis. *World J Surg* 2008;32(2):305-309; discussion 310-1.
- Prince K et al. a computational model of acute pain. *International Journal of Simulation Systems, Science & Technology* 2005;6:1-10.
- Ravdin PM, Clark GM. A practical application of neural network analysis for predicting outcome of individual breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 1992;22:285-293.
- SAKAI S. Comparison of the levels of accuracy of an artificial neural network model and a logistic regression model for the diagnosis of acute appendicitis. *J Med Syst* 2007;31(5):357-364.
- Serpell M. Anatomy, physiology and pharmacology of pain. *Surgery* 2006;24(10):350-353.
- Smith JH, Graham J, Taylor RJ. The application of an artificial neural network to Doppler ultrasound waveforms for the classification of arterial disease. *J Clin Monit Comput* 1996;13:85-91.
- Steeds, CE. The anatomy and physiology of pain. *Surgery* 2009;27(12):507-511.
- Stotzka R et al. A hybrid neural and statistical classifier system for histopathologic grading of prostatic lesions. *Anal Quant Cytol Histol* 1995;17(3):204-218.
- Tourassi GD, Floyd CE, Coleman RE. Acute pulmonary embolism: cost-effectiveness analysis of the effect of artificial neural networks on patient care. *Radiology* 1998;206:81-88.
- Tumer K et al. Ensembles of radial basis function networks for spectroscopic detection of cervical precancer. *IEEE Trans Biomed Eng* 1998;45:953-961.
- Viktor HL, Cloete I, Beyers N. Extraction of rules for tuberculosis diagnosis using an artificial neural network. *Methods Inf Med* 1997;36:160-162.
- Zernikow B et al. Predicting length-of-stay in preterm neonates. *Eur J Pediatr* 1999;158:59-62.
- Zou Y et al. Artificial neural network to assist psychiatric diagnosis. *Br J Psychiatry* 1996;169:64-67.