

# Especialización en Terapéuticas Alternativas y Farmacología Vegetal



FUNDACIÓN UNIVERSITARIA  
**JUAN N. CORPAS**

Educación y Salud de Calidad  
con Sentido Social

## Trabajo de grado

EFFECTO DE LA TERAPIA NEURAL EN LA PERCEPCIÓN DEL DOLOR  
CRÓNICO POSTOPERATORIO EN PACIENTES ADULTOS

LEYDI CAROLINA CLEVES BELTRÁN  
ROBERTO JAIRO MEJÍA VELÁSQUEZ  
CAMILO ANDRÉS PINZÓN CORREA  
MANUEL FERNANDO ZAMBRANO BENAVIDES

FUNDACIÓN UNIVERSITARIA JUAN N. CORPAS  
FACULTAD DE MEDICINA  
POSTGRADO  
ESPECIALIZACIÓN EN TERAPÉUTICAS ALTERNATIVAS Y  
FARMACOLOGÍA VEGETAL  
BOGOTA D.C.

2021

EFFECTO DE LA TERAPIA NEURAL EN LA PERCEPCIÓN DEL DOLOR  
CRÓNICO POSTOPERATORIO EN PACIENTES ADULTOS

LEYDI CAROLINA CLEVES BELTRÁN  
ROBERTO JAIRO MEJÍA VELÁSQUEZ  
CAMILO ANDRÉS PINZÓN CORREA  
MANUEL FERNANDO ZAMBRANO BENAVIDES

TRABAJO DE GRADO REALIZADO PARA OBTENER EL TITULO DE  
ESPECIALISTA EN TERAPÉUTICAS ALTERNATIVAS Y FARMACOLOGÍA  
VEGETAL

ASESOR DE INVESTIGACIÓN  
DOCTOR VÍCTOR HUGO FORERO SUPELANO. MD, MSC

FUNDACIÓN UNIVERSITARIA JUAN N. CORPAS  
FACULTAD DE MEDICINA POSTGRADO  
ESPECIALIZACIÓN EN TERAPÉUTICAS ALTERNATIVAS Y  
FARMACOLOGÍA VEGETAL  
BOGOTÁ D.C.

2021

Nota de Aceptación

---

---

---

---

Presidente del Jurado

---

Firma Jurado

---

Firma Jurado

Bogotá, 14 de mayo de 2021

## **DEDICATORIA**

A nuestras familias por su apoyo y comprensión.

A Dios por todo lo recibido.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradecemos, en primer lugar, a nuestros docentes por el aporte de sus conocimientos, fundamentales en nuestra formación y perfeccionamiento profesional. A nuestra Alma Mater por ser pionera en el área de terapias alternativas y farmacología vegetal y darnos la oportunidad de asistir a sus aulas para capacitarnos como especialistas.

## CONTENIDO

	Pág.
I. LISTA DE TABLAS	7
II. TABLA DE GRAFICAS Y FIGURAS	8
1. INTRODUCCIÓN	12
2. OBJETIVOS	15
2.1. OBJETIVO GENERAL	15
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
3.1. DEFINICIÓN	16
3.2. JUSTIFICACIÓN	16
4. MARCO TEÓRICO	17
5. MATERIALES Y MÉTODOS	74
5.1 MATERIALES	74
5.2 METODOLOGÍA	75
6. DESARROLLO DEL PROYECTO	76
6.1 ANÁLISIS DEL DESARROLLO DEL PROYECTO	77
7. CRONOGRAMA	97
8. CONCLUSIONES	98
9. RECOMENDACIONES	99
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	100

## LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Factores de riesgo relacionados con el dolor postquirúrgico crónico.	40
Tabla 2. Distribución y resumen de los estudios seleccionados en relación con dolor crónico postoperatorio y uso de anestésicos locales.	77
Tabla 3. Distribución de frecuencia de estudios por área de conocimiento y el uso de anestésicos locales. (n=11).	86
Tabla 4. Distribución de frecuencia de procedimiento quirúrgico a evaluar y uso de anestésicos locales (n=13).	87
Tabla 5. Distribución de frecuencia según diseño de estudios (n=11).	89
Tabla 6. Distribución de estudios según el tipo de anestésicos locales usados (n=11).	91
Tabla 7. Distribución de estudios según diseño y tipo de anestésico local usado (n=11).	92
Tabla 8. Distribución de estudios según procedimiento quirúrgico y tipo de anestésico local usado (n=11).	94
Tabla 9. Distribución de estudios según evidencia de efectividad en el uso de los anestésicos locales (n=11).	95

## LISTA DE FIGURAS Y GRÁFICAS

	Pág
Figura 1. Metodología para la selección de artículos científicos	76
Gráfica 1. Distribución de frecuencia de estudios por área de conocimiento y el uso de anestésicos locales (n=11).	86
Gráfica 2. Distribución de frecuencia de procedimiento quirúrgico a evaluar y uso de anestésicos locales (n=13).	87
Gráfica 3. Distribución de frecuencia según diseño de estudios (n=11).	89
Gráfica 4. Distribución de estudios según el tipo de anestésicos locales usados (n=11).	91
Gráfica 5. Distribución de estudios según diseño y tipo de anestésico local usado (n=11).	92
Gráfica 6. Distribución de estudios según procedimiento quirúrgico y tipo de anestésico local usado (n=11).	94
Gráfica 7. Distribución de estudios según evidencia de efectividad en el uso de los anestésicos locales (n=11).	95

## **GLOSARIO**

**ANESTÉSICOS:** Medicamentos que se usan para inducir pérdida temporal de la sensibilidad y/o el conocimiento.

**DOLOR:** Percepción sensorial localizada y subjetiva que puede ser más o menos intensa, molesta o desagradable y que se siente en una parte del cuerpo; es el resultado de una excitación o estimulación de terminaciones nerviosas sensitivas especializadas.

**EFECTO:** Es el resultado, fin, conclusión, consecuencia; lo que se deriva de una causa. De ahí proviene el principio fundamental causa-efecto, de la ciencia y de la filosofía.

**POSTOPERATORIO:** Es el período que transcurre entre el final de una operación y la completa recuperación del paciente, o la recuperación parcial del mismo, con secuelas. Pudiendo, en caso de fracasar la terapéutica, finalizar con la muerte.

**TERAPIA NEURAL:** Consiste en la inyección de dosis muy bajas de anestésico local en determinadas zonas del cuerpo con fines terapéuticos.

## RESUMEN

El dolor es frecuentemente una de las causas que motivan la búsqueda de soluciones por parte del ser humano; teniendo en cuenta que cuatro de cada cinco consultas atendidas tiene alguna relación con el dolor. Dentro de este universo de tipos y causas, está el dolor postquirúrgico, posterior a procedimientos mayores, como amputaciones y procedimientos quirúrgicos de miembro inferior, cirugía de mama, laparotomías, entre otros, su incidencia varía de 10% a 30% en múltiples estudios, constituyendo una causa importante de dolor, el principal problema es el difícil manejo convencional y los efectos secundarios que tienen muchos medicamentos para el manejo del mismo (opioides entre otros).

*Objetivo:* Determinar el efecto terapéutico de la terapia neural (TN) en pacientes con dolor crónico postoperatorio (DCPO).

*Metodología:* Se trata de un estudio analítico-cuantitativo, de fuentes secundarias. Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura, teniendo en cuenta estudios clínicos controlados y randomizados que evaluarán la efectividad de la terapia neural (anestésicos locales) en el dolor crónico postoperatorio y que cumplieran criterios de inclusión, entre los años 2005 a 2021.

*Resultados:* Se seleccionaron 11 estudios clínicos que cumplieron los criterios de inclusión, correspondientes al 45 % en el área de ortopedia, seguido de mastología con el 27%. La mayoría corresponden a estudios clínicos randomizados, controlados, doble o triple ciego (82%), el resto son estudios con diferente metodología (intervención prospectivo no aleatorizados, no controlados o reporte de casos) que se incluyeron su relación con la terapia neural, específicamente uso de procaína. Otros estudios usaron anestésicos locales

diferentes, por ejemplo, ropivacaína, bupivacaína: 73% n=8, y procaína: 27%, n=3. Solo uno de los estudios que usó procaína tiene un diseño metodológico con buena evidencia clínica en el área de la ginecología (clínico, controlado, randomizado, doble ciego) y efecto positivo en el manejo de dolor crónico postoperatorio. Los otros dos determinan resultados positivos en el manejo de dolor crónico postoperatorio; sin embargo, sus diseños metodológicos (intervención prospectivo no aleatorizados, no controlados o reporte de casos) carecen de evidencia clínica de buena calidad.

*Conclusión:* La terapia neural tiene un efecto positivo en el manejo de dolor crónico postoperatorio según lo evidenciado en la presente revisión; sin embargo, se requieren estudios clínicos de mejor calidad científica, específicamente en el área de terapia neural (uso de procaína y no otros anestésicos locales diferentes, protocolos dentro del paradigma de la terapia neural) que permitan determinar su efecto a futuro con mejor evidencia científica.

*Palabras claves:* DOLOR, DOLOR CRÓNICO POSTOPERATORIO, NEURAL TERAPIA, ANESTÉSICOS LOCALES, TERAPIA NEURAL DE HUNEKE.

## 1. INTRODUCCIÓN

En servicios de urgencia y en la consulta programada, el dolor ocupa el primer lugar, repercutiendo significativamente en los servicios asistenciales en cuanto a número y costos.

Cada año en Estados Unidos entre el 15% y 20% de la población sufre de dolor agudo. Y entre el 25 % y 30% de todos los estadounidenses sufre dolor crónico (1). En Europa la prevalencia del dolor crónico es del 19% (2).

El dolor neuropático crónico postoperatorio, por definición, se origina a partir de una lesión o alteración del sistema somato-sensorial, es decir, por daño o enfermedad del sistema nervioso central o periférico que compromete las vías del dolor.

Apoyada en diversos autores como Macrae (3), la Asociación Internacional de Estudio de Dolor –IASP, define el dolor crónico postoperatorio (DCPO) en base a criterios diagnósticos:

1. Dolor desarrollado tras un procedimiento quirúrgico.
2. El dolor tiene una duración de al menos dos meses.
3. Deben ser descartadas otras causas de dolor.
4. La posibilidad de que el dolor sea una continuación de un problema preexistente debe ser excluida y descartada previamente.

Tras un procedimiento quirúrgico es muy común la alta prevalencia e incidencia de dolor crónico, como cirugía de mama, de tórax y cardíaca, amputación quirúrgica de miembros, cirugía dental, herniorrafias, entre otros. El dolor postoperatorio que

inicialmente puede ser agudo y persistente (10% al 50%), puede prolongarse y convertirse en dolor crónico, de estos, del 2% al 10% de los pacientes el dolor es severo (4).

Como ya se había mencionado, un factor de riesgo importante corresponde al tipo de procedimiento quirúrgico. Aquellos donde existe una importante lesión de tejidos, en especial tejidos nerviosos, presentan alta incidencia de dolor crónico postoperatorio (DCPO). Procedimientos como la esternotomía, toracotomía, mastectomía, amputación de miembros por cualquier causa, se asocian a la presencia de dolor crónico postoperatorio. Al evaluar la incidencia de dolor severo de estos pacientes, mediante escalas de valoración de dolor, el porcentaje oscila entre 5% y 10% (5).

A pesar de los estudios y avances en la investigación sobre dolor, se presentan muchos casos de dolor crónico mal controlado. Numerosos estudios demuestran que menos de la mitad de los pacientes quirúrgicos reciben adecuado control del dolor postoperatorio; y cuando se cronifica tiende a ser menor; por ello, se han desarrollado medidas farmacológicas y no farmacológicas para su manejo.

La Terapia Neural (TN) es una técnica originada en Alemania que se utiliza para el manejo de dolor crónico. Consiste en inyectar anestésicos locales en cicatrices, zonas tendinomusculares, ganglios nerviosos y zonas superficiales del cuerpo, entre otros tejidos. El dolor crónico, según la teoría de la terapia neural, es el resultado de la disrupción o irritación del sistema matricial (tejido conectivo). La disrupción se da secundaria a procedimientos quirúrgicos donde se observa el cambio del sistema matricial a través de los cortes que se llevan a cabo en el procedimiento. Según la teoría de la terapia neural estas cicatrices secundarias a la ruptura del sistema matricial causan "campos interferentes" en estructuras del sistema nervioso periférico, entre otros; de ahí el origen del dolor crónico referido

en muchos de estos pacientes. Según la teoría de la TN, si se aplican anestésicos locales a baja dosis en zonas de cicatrices quirúrgicas o contiguas, estos campos interferentes regresan a la homeostasis del sistema de la matriz, de esta manera mejora de la sintomatología de dolor asociada (6,7).

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. OBJETIVO GENERAL**

Determinar el efecto terapéutico de la terapia neural (TN) en pacientes con dolor crónico postoperatorio (DCPO).

### **2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

2.2.1. Definir y conceptualizar el dolor crónico postoperatorio (DCPO) dentro del ámbito de la atención médica.

2.2.2. Definir Terapia Neural (TN), principios y beneficios en el manejo del dolor.

2.2.3. Describir y analizar variables clínicas que evidencien mejoría o no de los estudios en la presente revisión bibliográfica.

2.2.4. Analizar los resultados descritos en la presente revisión bibliográfica de la Terapia Neural en el manejo del DCPO.

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

#### **2.1. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA**

La aparición de dolor crónico tras una intervención quirúrgica (4) es una consecuencia que genera incidencia y prevalencia, para ello se tiene, en la actualidad, manejos de tipo farmacológico, los cuales presentan una eficacia muy variable, que altera el bienestar y calidad de vida de esas personas, situación por la cual se deben explorar diferentes opciones; dentro de estas, está la terapia neural como alternativa y posibilidad para manejo de la intensidad y los síntomas relacionados con el dolor crónico postoperatorio; además, como tratamiento integral y oportuno para el manejo, puesto que no presenta, en la mayoría de los casos, efectos adversos como si los tienen tratamientos farmacológicos convencionales.

#### **2.2. JUSTIFICACIÓN**

Actualmente a nivel mundial el dolor se ha definido como “quinto signo vital”, parte integral de toda historia clínica, debe ser adecuadamente evaluado, clasificado y medido según las diferentes escalas que hay para ello, y sobre todo, generar su eficiente manejo. Las cifras de incidencia y prevalencia del dolor; obliga a realizar investigaciones que redunden en procedimientos y tratamientos para una mejor modulación del dolor y por ende de la calidad de vida de las personas.

Por tanto, es necesaria la realización de estudios permanentes que permitan mostrar evidencias científicas aplicables al proceder médico en este campo.

#### 4. MARCO TEÓRICO

El dolor es la principal consulta en los servicios de urgencia y en la consulta programada, teniendo una repercusión muy importante en los servicios asistenciales principalmente relacionada con la alta demanda y costo. Aproximadamente el 70% de las consultas en urgencias están relacionadas con algún tipo de dolor; es por ello que se han centrado en la investigación y mejoramiento de las terapias farmacológicas y no farmacológicas para el adecuado control.

Aunque se han hecho esfuerzos, en Estados Unidos por ejemplo, más del 80% de los pacientes operados presenta dolor, lo cual constituye un problema importante teniendo en cuenta que se realizan más de 46 millones de cirugías en pacientes hospitalizados y 53 millones de ambulatorias al año.

De acuerdo con La Asociación Mundial para el Estudio del Dolor –IAPS, el dolor es “una experiencia sensorial o emocional desagradable asociada a un daño real o potencial en un tejido, o descrito en términos de dicho daño”.

También en Estados Unidos, siendo el dolor una de las razones más frecuentes de consulta, se sabe que entre el 15% y 20% de la población sufre dolor agudo cada año, y entre el 25% y 30% de todos los estadounidenses sufren de dolor crónico (1). En Europa se ha encontrado que la prevalencia es del 19% (2).

La Sociedad Española del Dolor –SED- realizó en 2003 el estudio “Prevalencia del dolor en la población española”, mediante una encuesta telefónica a una muestra representativa de la población española mayor de 18 años, con el objetivo de conocer el número de personas que padecen cualquier tipo de dolor. Un 30,1% de

los entrevistados refirieron haber padecido dolor el día anterior a la entrevista. Las localizaciones más frecuentes fueron extremidades inferiores 23,2%, cabeza 20,5%, espalda inferior 12,1%, espalda superior 9,4%, general en todo el cuerpo 8,2%, abdomen 5,9%, brazos 5,6%. La frecuencia del dolor aumentaba con la edad hasta alcanzar el 42,6% de las personas mayores de 65 años. En el grupo de mujeres, la referencia al dolor de huesos se incrementa al 48,5%. Así mismo, un estudio epidemiológico reciente ha detectado que un 29,6% de la población general española no hospitalizada padece algún tipo de dolor, siendo el 17,6% dolor crónico (1). La prevalencia del dolor crónico de causa no oncológica está entre el 2 y el 40% de la población adulta.

Si dentro del dolor crónico excluimos los pacientes oncológicos, el dolor neuropático, incluidas las cefaleas, queda un grupo de pacientes con características propias cuya principal causa de dolor es la patología degenerativa y/o inflamatoria osteoarticular y músculo esquelético. La artrosis es la enfermedad osteoarticular de mayor prevalencia mundial. En nuestro país, el dolor osteoarticular es el que motiva más frecuentemente consulta por dolor dentro de la población general y la afectación de columna vertebral es una de las localizaciones más frecuentes.

El dolor crónico afecta a la salud física y psicológica del que lo padece, con repercusiones sobre las actividades diarias, autonomía, empleo y bienestar económico. Las personas con dolor crónico no maligno tienen una afectación multidimensional de la calidad de vida, que supera a otras enfermedades médicas crónicas.

La IASP declaró el año de 2014-2015 como el año mundial contra el dolor neuropático, considerando que la prevalencia e incidencia en la población general es del 7% al 8% de dolor crónico con características neuropáticas. Un estudio en

Alemania revelo que el 37% de las personas que acuden a consultorios de atención primaria con dolor lumbar crónico presentan predominantemente dolor neuropático, la anterior cifra era del 14% mujeres y 11% hombres. Un estudio noruego puso de manifiesto que el 40% de las personas padecen dolor persistente tras una intervención quirúrgica y que una cuarta parte de los casos muestran características neuropáticas, refiriendo que el dolor postquirúrgico neuropático tiene más probabilidades de ser intenso y persistente que el dolor postquirúrgico no neuropático.

En general, el dolor con características neuropáticas es más intenso y está asociado a peor salud, en todas las dimensiones medidas, que el dolor no neuropático; la calidad de vida relacionada con la salud de las personas con dolor neuropático es muy similar a la calidad de vida encontrada en las personas con depresión crónica, enfermedad coronaria, infarto de miocardio o diabetes mellitus mal controlada.

En un estudio retrospectivo en la clínica universitaria bolivariana (CUB) de Medellín (8), donde se evaluaron pacientes que consultaron entre 1998 y 2003, se encontraron 369 personas con diagnóstico de dolor neuropático, de las cuales el 52.8% eran mujeres entre los 5 y 98 años, siendo más frecuente la edad de 46. En esta población se encontró que el 13,6% correspondió a etiología de causa quirúrgica, teniendo un pico de frecuencia entre los 41 y 60 años, sin diferencia significativa entre los sexos.

En la VIII encuesta nacional del dolor en Colombia, 2014, de la Asociación para el estudio del dolor –ACED, encontró que la prevalencia de algún dolor en los últimos 6 meses fue de 76%, de estos, quienes han tenido algún dolor crónico, es decir que lo han sufrido por más de 3 meses, fue del 46% con una intensidad del dolor crónico en el 41%, 39% moderado y en un 20% dolor leve. De esa población, el

13% de las personas refirieron dolor causado por cirugías; en cuanto al manejo del dolor, los pacientes reportaron que fueron tratados con medicamentos el 94.5%, con remedios caseros el 46.6%, con fisioterapia el 40.9% y con medicina alternativa el 29.7%; el 52% de las personas encuestadas que refirieron dolor crónico, vio afectada su esfera emocional de manera moderada, severa o muy severa.

El dolor ha servido para que los seres humanos sobrevivan, el dolor agudo es un signo de alarma, de defensa y de búsqueda inmediata de solución por ejemplo cuando tocamos un objeto caliente la respuesta inmediata es la retirada de la mano ante ese estímulo nociceptivo (3) pero también el dolor ha servido para que muchas personas quieran expresar muchos tópicos que tienen que ver con él, es el caso de escritores como William Shakespeare y pintores como Rembrandt.

Referente significativo en el tratamiento multidisciplinario del dolor, es considerado el doctor Jhon J. Bonica, cuya experiencia en el campo de batalla durante la II Guerra Mundial, lo condujo a crear la primera clínica del dolor con la participación de psiquiatra, cirujano ortopédico y neurocirujano (1,5). Con este criterio viajó por varios países buscando un manejo adecuado e integral del dolor, como tema prioritario en la atención en salud y en investigación; siendo considerado el gran impulsor de la creación de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor – IASP.

El gran desarrollo y aporte de esta organización logró unificar la definición de dolor como “una experiencia sensorial y emocional no placentera que se asocia con daño tisular o potencial, o que se describe desde el punto de vista de ese daño”. También es importante como dice Hernández (3) que hay personas que con dificultades para expresar su dolor que debemos tener en cuenta.

Gracias a esfuerzos de múltiples organizaciones, investigadores y profesionales de la salud, el estudio y manejo del dolor, han logrado volverse una prioridad permanente de gobiernos y organizaciones como la Sociedad Americana para el Alivio del Dolor, quienes plantean que el dolor debe ser medido como lo son los signos vitales, frecuencia cardiaca, temperatura, frecuencia respiratoria, tensión arterial; por lo tanto, se debe “declarar el dolor como el quinto signo vital”(3).

El dolor es el principal síntoma de consulta en los servicios de urgencia y en la consulta programada de atención primaria (4) estimándose que dos de cada tres personas lo hacen por dolor, teniendo una repercusión muy importante en los servicios asistenciales, referidos a la alta demanda y costo (6).

#### **4.1. CLASIFICACIÓN DEL DOLOR**

Para un estudio adecuado del dolor se han generado múltiples clasificaciones las cuales han tenido que ser validadas por varios comités asociaciones o grupos de expertos, situación que a veces genera dificultades para unificarlas; la búsqueda para lograr una buena educación y transmisión de los conocimientos a colegas y personal de salud que permita, se debe abordar bajo varios parámetros tales como: tiempo de evolución, intensidad del dolor, características y localización del dolor, y fisiopatología.

#### **4.2. TIEMPO DE EVOLUCIÓN**

Definir el tiempo de evolución del dolor es fundamental y necesario en la consulta con todo paciente que busque aliviarlo. La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor –IASP lo clasifica en agudo y crónico; siendo dolor agudo el que se siente desde el momento de la generación hasta los 90 días; es decir, aquel dolor de menos de tres meses de duración, y dolor crónico es aquel que lleva más de tres meses de forma continua o discontinua (7).

### **4.3. INTENSIDAD DEL DOLOR**

La evaluación del dolor, como ya sabemos, es de carácter subjetivo; por lo tanto, la mejor manera de medir su intensidad se debe hacer por intermedio de instrumentos. Los que miden una sola dimensión son llamados unidimensionales, las escalas que miden varias dimensiones son multidimensionales. Dentro de los unidimensionales tenemos la escala de descripción verbal, que es la más subjetiva de todas; permitiendo calificar cualitativamente en leve o soportable, moderado o regular y grave o severo (Hernández) (7).

Hay otras escalas unidimensionales como numérica verbal, numérica visual, análoga visual también llamada VAS, de caras pintadas y de cubos.

### **4.4. CARACTERÍSTICAS Y LOCALIZACIÓN DEL DOLOR**

En toda consulta de paciente con dolor es muy importante definir el sitio del dolor y sus características. Dentro de las localizaciones se debe definir la región o ubicación anatómica, por ejemplo, cabeza, cuello, espalda, abdomen, miembros superiores, miembros inferiores, entre muchas otras.

Para hacer una buena clasificación se debe tener en cuenta las características de dolor tipo: palpitante, punzante, aplastante, arrancamiento, hormigueo, descarga eléctrica, pellizco, estiramiento, calor, picazón, golpe, apretón, desgarrar, ardor, adormecimiento, pinchazo, compresión, torsión, frío, peso.

### **4.5. FISIOPATOLOGÍA DEL DOLOR**

En una adecuada consulta del paciente con dolor se debe clasificar la fisiopatología en:

- ✓ Nociceptivo: es de origen somático, se inicia en los nociceptores periféricos, dolor de origen frecuentemente inflamatorio. Es el dolor como síntoma, es decir, menor de 90 días.
- ✓ Neuroplástico: es el dolor nociceptivo que se ha cronificado, es decir, como enfermedad, de más de 90 días.
- ✓ Neuropático: por definición es un dolor crónico que se origina a partir de una lesión o alteración del sistema somato – sensorial, es decir, por daño o enfermedad del sistema nervioso central o periférico que compromete las vías del dolor.
- ✓ Idiopático: es un dolor crónico del cual se desconoce su origen, también llamado dolor funcional ya que todos los estudios por definición desde el punto de vista paraclínico (imágenes y laboratorio) son normales.
- ✓ Mixto: es aquel dolor que presenta características de nociceptivo y neuropático.
- ✓ Irruptivo: también conocido como dolor incidental, que no es más que la presencia de picos de dolor ocasionales en pacientes con dolor ya controlado.

Existen muchas circunstancias alrededor de un paciente con dolor crónico que hacen necesario tener en cuenta otros parámetros de respuesta frente al dolor como son edad, enfermedades concomitantes, sexualidad, etnia, aspectos sociales, familiares y culturales.

La sensación de dolor está asociada con la activación de los receptores en las fibras aferentes primarias, que incluye la fibra C amielínica y la fibra A $\alpha$  mielinizada. Ambos nociceptores permanecen silenciosos durante la homeostasis en ausencia de dolor y se activan cuando se da un potencial de estímulo nocivo. La percepción de una serie de eventos sensoriales es necesario al cerebro para detectar el dolor y producir una respuesta ante la amenaza.

Generalmente hay tres etapas en la percepción del dolor: la primera es la sensibilidad al dolor; en la segunda, las señales se transmiten desde la periferia, a través del sistema nervioso periférico hasta el asta dorsal (DH), que se encuentra en la médula espinal; la tercera etapa consiste en la transmisión de señales al cerebro a través del sistema nervioso central (9).

El mecanismo básico del dolor tiene tres eventos: transducción, transmisión y modulación cuando hay presencia de estímulos nocivos. Por ejemplo, la transducción ocurre a lo largo de la vía nociceptiva siguiendo este orden: los eventos estimulantes se convierten en eventos químicos, los eventos químicos y de la hendidura sináptica se transforman en eventos eléctricos en las neuronas; finalmente, los eventos eléctricos se transducen como eventos químicos en las sinapsis neuronales (1–3).

Una vez completa la transducción, el siguiente mecanismo es la transmisión, en la cual se trasladan los eventos eléctricos a lo largo de las vías neuronales, mientras que los neurotransmisores transfieren información en la hendidura sináptica desde una terminal post sináptica de una célula a una terminal pre sináptica de otra (9).

Finalmente, la modulación tiene lugar en todos los niveles de vías nociceptivas a través de la neurona aferente primaria, el asta dorsal y el cerebro por regulación ascendente o descendente. Estos eventos conducen a un resultado final, por la vía del dolor, permitiendo sentir la sensación dolorosa provocada por un estímulo.

Existe una hendidura entre las membranas pre sináptica y pos sináptica, donde la sinapsis química ocurre, conocida como hendidura sináptica. La transmisión sináptica de impulsos entre neuronas se produce comienza con la llegada de un potencial de acción en la terminal axonal pre sináptica, el cual genera la despolarización de membrana con una consecuente apertura de canales de sodio

en la terminal. La entrada de sodio genera la activación de los canales de calcio dependientes de voltaje, permitiendo la entrada de calcio en la terminal axonal (9).

Los iones de calcio se unen a los receptores sensores de calcio presentes, que posteriormente interactúan con los receptores de proteínas de fijación soluble del factor sensible a la N-etilmaleimida. El rol primario de estas proteínas es la promoción de la fusión de las vesículas sinápticas, también conocidas como las vesículas de neurotransmisión, a la membrana de la terminal axonal pre sináptica en las neuronas, lo cual genera la liberación inmediata de sus contenidos, como los neurotransmisores y calcio, en la hendidura sináptica por exocitosis (9).

Los neurotransmisores libres difunden a través de la hendidura sináptica y se unen a los canales iónicos dependientes del ligando que se localizan en la membrana adyacente a la neurona pos sináptica, generando un potencial de acción en el axón de la segunda neurona (9).

Con base a este contexto, la transmisión dolorosa depende estrictamente del balance de influencias excitatorias e inhibitorias que actúan en los circuitos neuronales del sistema somato sensorial. Existen varios niveles de involucramiento del sistema nervioso central en la transmisión del dolor, particularmente, a nivel supra espinal, en la médula espinal; a nivel del tronco encefálico, en el mesencéfalo, el bulbo raquídeo y la protuberancia; y a nivel cortical, en la corteza cerebral (9).

El asta dorsal de la médula espinal juega un rol crucial en la integración de las múltiples entradas somato sensoriales hacia la médula, puesto que incluye una red de neuronas aferentes primarias y redes locales interneuronales; también es responsable de las señales descendentes del centro supra espinal.

Dentro del sistema ascendente, los nociceptores aferentes primarios son responsables de transmitir la información nociva recibida por las neuronas de proyección en el asta dorsal de la médula espinal. A continuación, un subconjunto de estas neuronas de proyección, transmite esta información sensorial hasta el tálamo y llega a la corteza somato sensorial a través del tracto espinotalámico, proporcionando así información sobre la intensidad y la ubicación del estímulo nocivo (9).

El tracto espinotalámico se encuentra en la sustancia blanca de la médula espinal y consta de dos partes: espinotalámico lateral y espinotalámico anterior, que tienen diferentes cursos de función. El tracto espinotalámico lateral se enfoca en la transmisión del dolor y la sensación de temperatura, mientras que el tracto espinotalámico anterior transporta información relacionada con el tacto crudo y la sensación de presión firme hacia el tálamo en el cerebro (9).

Otras neuronas de proyección se involucran en las cortezas cingulada e insular a través de las conexiones en el núcleo para braquial y la amígdala, contribuyendo a las experiencias de dolor. Esta información ascendente accede a las neuronas de la sustancia gris periacueductal y la médula ventral rostral que se encuentra en el mesencéfalo para activar los sistemas de retroalimentación descendente, con el fin de regular la salida de la médula espinal (9).

La función central de la sustancia gris periacueductal es integrar la información recibida de los centros superiores del cerebro, incluidos el hipotálamo, la amígdala y el lóbulo frontal y recibir la entrada nociceptiva ascendente del asta dorsal; y la sustancia gris periacueductal también regula el procesamiento de la información nociceptiva en el asta dorsal de la médula espinal a través de las neuronas de proyección a RVM y segmento pontino dorso lateral. Los sistemas opioides y cannabinoides endógenos y otros neurotransmisores, como la 5-hidroxitriptamina

(5-HT) y la noradrenalina (NE), se expresan en gran medida a través de las vías de la médula ventral gris periacueductal / rostral (9).

#### **4.6. NEUROTRANSMISORES INVOLUCRADOS EN LA MEDIACIÓN DEL DOLOR**

Hay una variedad de neurotransmisores involucrados en la sensación de dolor. Todos los tipos principales de neurotransmisores, mediadores inflamatorios: PGE2, PGI2, leucotrieno B4, NGF, protones, bradicinina, adenosín trifosfato, adenosina, SP, NKA, NKB, 5-HT, histamina, glutamato, NE y óxido nítrico; mediadores no inflamatorios: CGRP , GABA, péptidos opioides, glicina y cannabinoides (9).

##### **4.6.1. Taquiquininas**

Es la familia más grande de neuropéptidos. Hay tres miembros de la familia de las taquiquininas involucradas en la inflamación inducida por neurogénicos, que son SP, neuroquinina A (NKA) y neuroquinina B (NKB). Estos neuropéptidos se producen a partir de terminales periféricos de las fibras nerviosas sensoriales, como el músculo y la piel, a través de la escisión proteolítica de su precursor, pre-protachicininas. El SP, NKA y NKB se unen selectivamente a su receptor afín. Para una imagen más clara de los receptores compatibles con los neuropéptidos, SP se une al receptor de neuroquinina tipo 1 (NK1) mientras que NKA se une al receptor de neuroquinina tipo 2 (NK2) y NKB se une a los receptores de neuroquinina tipo 3 (NK3), respectivamente. Todos estos receptores son receptores acoplados a proteína Gq, que median a través de las vías de señalización PLC / IP3 y DAG / PKC tras la activación, lo que da lugar a sus efectos excitadores (9).

El péptido relacionado con el gen de calcitonina se produce ampliamente en los sistemas nerviosos central y periférico; sin embargo, se localiza principalmente en los nervios aferentes primarios. Como derivado directo del DRG, el péptido relacionado con el gen de calcitonina se encuentra en la DH de la médula espinal y se asocia con la conducción de estimulación nociva. El péptido relacionado con el gen de calcitonina está vinculado con los efectos excitadores de SP, lo que resulta en la liberación de  $Ca^{2+}$ . Los receptores del péptido asociados con el gen de calcitonina están acoplados a proteína G, que se conocen como receptor similar al receptor de calcitonina (CALCRL) ubicado en el núcleo accumbens, lo que indica que el SNC controla la transmisión del dolor mediada por el péptido relacionado con el gen de calcitonina (9).

#### 4.6.2. Bradicinina

Es un algógeno bien conocido y actúa como uno de los mediadores inflamatorios que se producen localmente a partir de la degradación de cininógenos de alto peso molecular en el sitio del tejido inflamado. En las fibras nerviosas aferentes nociceptivas, BK se une al receptor de bradicinina tipo B1 (B1) acoplado a proteína Gq o al receptor de bradicinina tipo B2 (B2), lo que lleva a sensibilización. La activación de los receptores B1 o B2 provoca la activación del PLC para descomponer el fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PIP2) en IP3 y DAG y, posteriormente, DAG activa la PKC, lo que lleva a un aumento de la conductancia de  $Ca^{2+}$ . Además, la bradicinina puede actuar de forma sinérgica con otras sustancias alógenas, como PG y NGF, para estimular la producción de citosinas pro inflamatorias. También puede sensibilizar, aún más, a los nociceptores, como la interleucina-2 (IL-2), la 5-HT, la histamina y los prostanoides, al calor (8).

#### 4.6.3. Citocinas

Durante la desgranulación de los mastocitos inducidos por la inflamación, se estimula la liberación del PAF y posteriormente induce la producción de serotonina o 5-HT de las plaquetas circulantes. Es un mediador de indolamina, que causa extravasación de plasma e hiperalgesia en humanos y ratas. Los receptores 5-HT se encuentran en la membrana de las células nerviosas y todos estos receptores son GPCR, excepto el receptor 5-hidroxitriptamina tipo 3 (5-HT3), que es un canal iónico controlado por ligando (9).

Dos tipos principales de receptores 5-HT presentes en la terminal de la neurona sensorial son el receptor 5-hidroxitriptamina tipo 2A (5-HT2A) y el 5-HT3. Los receptores 5-HT2A están acoplados a proteínas Gq, lo que mejora la sensación de dolor a través de las vías PLC / IP3 y DAG / PKC, mientras que la activación de los receptores 5-HT3 induce una corriente de despolarización, lo que provoca que se produzcan efectos excitadores. Además de 5-HT3, la histamina es uno de los productos conocidos de la desgranulación de los mastocitos, que reacciona con su receptor acoplado a proteína Gq (H1) ubicado en la terminal nerviosa aferente, ayudando en el proceso de inflamación (9).

Otras citocinas, como la interleucina 1 $\beta$  y el factor de necrosis tumoral, juegan un papel crucial en ejercer un poderoso efecto pro inflamatorio que causa hiperalgesia, así como en ejercer una interacción sinérgica al contacto con NGF.

#### 4.6.4. Prostaglandinas

Se producen a partir del ácido araquidónico mediante la catálisis de la ciclooxigenasa. Se pueden encontrar en otros tejidos de nuestro cuerpo y se consideran un agente sensibilizante arquetípico que reduce el umbral nociceptivo

y la causa principal del dolor a la palpación. La PGE2 (producida por la ciclooxigenasa-2) y la prostaciclina (PGI2) (producida por la ciclooxigenasa-1) son dos prostaglandinas principales que conducen a una sensibilización aferente directa. El receptor de PGE2 se puede dividir en cuatro tipos principales, como el receptor de prostaglandina E2 tipo 1-4 (EP1-4), mientras que el receptor de PGI2 se denomina receptor de prostaciclina (IP) (9).

EP1 es un receptor acoplado a proteína Gq, que conduce a la vía de señalización PLC / IP3 y DAG / PKC, EP2, 4 e IP son receptores acoplados a proteína Gs, que actúan sobre la promoción de las vías de señalización AC / cAMP / PKA tras la activación, mientras que EP3 es un receptor acoplado a proteína Gi, lo que conduce a efectos inhibidores. Además, PG mejora los efectos de otros mediadores químicos, como 5-HT y BK, y aumenta la liberación de neuropéptidos, como SP y CGRP. En otras palabras, el aumento de bradicinina induce la liberación de prostaglandinas y da como resultado un efecto de "auto-sensibilización".

#### 4.6.5. Leucotrieno B4

Es uno de los mediadores inflamatorios eicosanoides que se producen dentro de los leucocitos. Tras la lesión causada por estímulos mecánicos o térmicos, el AA se descompone en ácido 5-hidroperoxiicosatetraenoico (5-HPETE) por la lipooxigenasa (LOX), y posteriormente se hidroliza en leucotrieno B4 por la leucotrieno A4 (LTA4) hidrolasa. El leucotrieno B4 es principalmente responsable de reclutar neutrófilos hacia el sitio del tejido afectado, al mismo tiempo que promueve la producción de citocinas (9).

En presencia de leucocitos polimorfos nucleares, el leucotrieno B4 puede causar indirectamente hiperalgesia, probablemente a través de la vía terminal aferente.

De igual manera, el leucotrieno B<sub>4</sub> puede causar sensibilización de los nociceptores aumentando las actividades de cAMP/PKA. Algunos estudios en animales han especulado que la acumulación de neutrófilos inducida por inflamación está altamente asociada con el número creciente de leucotrieno B<sub>4</sub>, lo que provoca la estimulación indirecta de la hiperalgesia.

#### 4.6.6. Protones

El sitio de la lesión suele ser más ácido que los regulados por homeostasis, por lo tanto, el contenido local de protones muestra un aumento en número que activa los canales iónicos sensibles al ácido y el VR1 alrededor del lugar de la lesión. Los canales iónicos sensibles al ácido son canales neuronales de Na<sup>+</sup> insensibles al voltaje, que son activados por protones extracelulares.

Por lo general, estos canales responden a un entorno de pH bajo. Algunos estudios sugieren que están involucrados en la modulación de la sensación mecánica de nuestros cuerpos. Otras investigaciones indican que la exposición de las fibras nerviosas aferentes primarias a un pH inferior a 6 puede estimular los ASIC. El receptor VR1 también puede ser activado por estos protones (H<sup>+</sup>, pH <5,5) a través de estímulos de calor o capsaicina (9).

La ubicación de los VR10 (un miembro del grupo TRPV de la familia de canales iónicos potenciales de receptores transitorios) en las raíces dorsales de los nervios aferentes primarios los hace responsables de la detección y regulación de la temperatura corporal, proporcionando así una sensación de ardor cuando es estimulado por el calor. Tras la activación tanto de VR1 como de ASIC, la presencia de bradicinina, PGE<sub>2</sub> e histamina en el sitio de la lesión puede aumentar aún más la entrada de Ca<sup>2+</sup> intracelular, mejorando la expresión de VR1 y los canales de Na<sup>+</sup> específicos de neuronas sensoriales. Posteriormente, el flujo del Na<sup>+</sup> genera un potencial de acción, provocando la sensibilización de

los nervios aferentes. Aunque el aumento del  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular conduce a la liberación de SP y CGRP, puede desensibilizar VR (9).

#### 4.6.7. Adenosín trifosfato

Es un mensajero intracelular importante que es liberado localmente por tejidos dañados y estimula directamente sus receptores. Esto ocurre cuando el adenosín trifosfato es metabolizado en adenosina por las ectonucleotidasas y se une a su receptor; los receptores inotrópicos purino (P2X) que se encuentran en el sitio periférico de las neuronas sensoriales y en el centro de las neuronas de segundo orden en el asta dorsal. En general, hay seis tipos de receptores P2X, incluido el P2X1-6 expresado en las neuronas sensoriales.

Entre estos seis tipos, el receptor purino tipo 3 (P2X3) es uno de los expresados en forma más selectiva en el pequeño nociceptor con fibra C. Una vez que el adenosín trifosfato se une a los receptores P2X3, el  $\text{Na}^{+}$  puede cruzar estos canales e inducir la despolarización de la membrana, activando varios procesos intracelulares sensibles al  $\text{Ca}^{2+}$  y provocando tanto dolor como hiperalgesia. El adenosín trifosfato puede actuar pre sinápticamente sobre los nociceptores para aumentar la liberación de glutamato.

De otra parte, el adenosín trifosfato produce un subproducto de su metabolismo, la adenosina, que se une al receptor de adenosina tipo 1 (A1)  $\text{G}_i$ -PCR para una acción inhibitoria del receptor de adenosina tipo 2 (A2)  $\text{G}_s$ -PCR, ubicado periférica y centralmente para sensibilizar a los nociceptores a través de las vías de señalización cAMP/PKA (9).

#### 4.6.8. Factor de crecimiento nervioso

Es un factor neurotrófico del neuropéptido, un mediador conocido del dolor persistente, que los fibroblastos liberan localmente en el sitio de la lesión. Una vez que se forman las lesiones inflamatorias, el factor de crecimiento nervioso se expresa rápidamente y puede inducir un inicio rápido de hiperalgesia mecánica y térmica. Las fibras nerviosas dependientes del factor de crecimiento nervioso, conocidas como receptor quinasa A de tropomiosina (TrkA), también son receptores del factor de crecimiento nervioso de alta afinidad. Este receptor se expresa ampliamente en las neuronas aferentes primarias con una cobertura de hasta el 50%. lo que sugiere su papel directo en la activación de la sensibilización periférica. Además, hay algunas células no neuronales que incluyen queratinocitos, mastocitos y eosinófilos circulantes capaces de expresar receptores TrkA y responder al factor de crecimiento nervioso inducido por lesiones. Por ejemplo, el factor de crecimiento nervioso puede provocar la desgranulación de los mastocitos y la liberación de 5-HT e histamina, así como estimular positivamente la liberación de más factor de crecimiento nervioso para mejorar las señales inflamatorias (9).

#### 4.6.9. Glutamato

Es el neurotransmisor excitador más abundante en el sistema nervioso de los vertebrados que se presenta en los sitios de inflamación de la periferia, además de contribuir a más del 50% de las sinapsis cerebrales. Desempeña un papel crucial en la modulación de la nocicepción y el neurotransmisor liberado de las aferencias terminales.

En teoría, las neuronas sensoriales expresan un complemento completo de los receptores de glutamato, incluidos los receptores del ácido alfa amino-3-hidroxi-5-

metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA-R) y los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA-R). Si bien puede ser liberado por las fibras aferentes sensoriales de umbral bajo y alto para activar las fibras C, estas acciones resaltan el mecanismo de retroalimentación, donde la excitabilidad del nociceptor aumenta por su propia actividad y probablemente causa una autorregulación.

El receptor de glutamato es NMDA-R, un canal iónico que requiere una combinación específica de eventos para activarse, y da como resultado el aumento del  $Ca^{2+}$  intracelular, provocando una sensibilización central. Al ser estimulado, el glutamato es liberado por las fibras sensoriales aferentes y actúa a través del AMPA-R, generando una EPSP rápida. El AMPA-R es un canal iónico selectivo de sodio y su activación por el glutamato o ácido amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA) puede generar posteriormente una despolarización pos sináptica de corta duración (9).

Después de la estimulación repetida, otros neuropéptidos de taquiquininas, como SP, NKA y NKB, se liberan conjuntamente con glutamato y reaccionan con sus receptores, como NK1, NK2 y NK3, respectivamente, en los que la EPSP se prolonga. SP, NKA y NKB se agrupan como péptidos de taquiquinina con CGRP, predominando en el DH como transmisores de péptidos excitadores. Este EPSP produce una despolarización sostenida de la membrana, lo que hace que se elimine el  $Mg^{2+}$  que ha bloqueado el poro del canal NMDA-R. De hecho, el NMDA-R es bloqueado por  $Mg^{2+}$  a un potencial de membrana fisiológico normal. En esta etapa, el glutamato y la glicina se unen para activar el NMDA-R, lo que provoca la entrada de iones de calcio y produciendo hiperexcitabilidad en las neuronas pos sinápticas.

Además, existen varios efectores que pueden potenciar indirectamente la activación de NMDA-R. Por ejemplo, la entrada de  $Ca^{2+}$  intracelular a través del

NMDA-R ocasiona una retroalimentación de este receptor para aumentar el número de canales que están abiertos. La creciente actividad de las rutas de cAMP / PKA a través de la producción de PGE2 mejorara, aún, la función de NMDA-R. El óxido nitroso puede ser producido por la óxido nitroso sintasa neuronal a partir de la L-arginina en las neuronas de la médula espinal en el sistema nervioso central. A diferencia de otros neurotransmisores, el óxido nitroso es móvil, libre para difundirse desde las neuronas y entrar en otras neuronas para producir su segundo mensajero a través de una reacción enzimática. El óxido nitroso juega un papel crucial en la transmisión de información nociceptiva después de una reacción inflamatoria, mientras que estimula la activación de NMDA-R. En resumen, los segundos mensajeros clave mediados a través de la activación de los receptores NMDA incluyen cAMP, PKA, Ca<sup>2+</sup> + y PKC que inducen el aumento de la excitabilidad de las neuronas del asta dorsal para responder a entradas nociceptivas aferentes más débiles (9).

#### **4.7. DOLOR POSTOPERATORIO**

El dolor agudo es casi omnipresente después de la cirugía. Por fortuna, se puede controlar y resolver en la primera semana. Sin embargo, para algunos pacientes, el dolor postoperatorio agudo persiste más allá del tiempo habitual de curación del tejido y pasa a un estado de dolor crónico. La prevalencia del dolor postquirúrgico crónico, que es lo suficientemente grave como para causar un deterioro funcional sustancial, es aproximadamente del 10%. A nivel mundial, más de 320 millones de personas se someten a cirugía cada año, lo que representa un gran potencial para el CPSP. Como resultado, el dolor postquirúrgico crónico se reconoce, cada vez, como un problema de salud pública, no solo por el malestar, la angustia y la discapacidad que causa, sino también porque los enfoques antiguos para manejarlo han contribuido sustancialmente a la actual crisis de opioides (10).

El uso de opioides para pacientes que se someten a cirugía presenta un problema particularmente desafiante que requiere que los médicos equilibren dos intereses en competencia: controlar el dolor agudo en el período postoperatorio inmediato y minimizar los riesgos del uso persistente de opioides después de la cirugía. Encontrar formas de minimizar este riesgo es particularmente importante a la luz de la creciente literatura que sugiere que los pacientes que se han sometido a cirugía tienen un mayor riesgo de uso crónico de opioides(10) .

El dolor postquirúrgico crónico ocurre en el sitio de la incisión o áreas relacionadas de la cirugía y persiste un mes más de lo que tarda la mayoría de los tejidos lesionados en sanar por completo. En consecuencia, el tiempo de aparición se ha establecido entre 3 y 6 meses. Las definiciones del dolor postquirúrgico crónico también varían en cuanto a otras causas de dolor, como la recurrencia de la enfermedad después de la cirugía o la presencia de un síndrome de dolor preexistente (10). Por ejemplo, el dolor crónico después de una cirugía de columna lumbar, también conocido como síndrome de cirugía fallida de espalda, se refiere al dolor crónico de espalda o pierna que continúa o se repite y afecta a más del 20% de los pacientes. La undécima revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades define el dolor postquirúrgico crónico como el dolor que se desarrolla o aumenta en intensidad después de un procedimiento quirúrgico, en el área de la cirugía, que persiste más allá del proceso de curación (es decir, al menos 3 meses) y no se explica mejor por otra causa como infección, neoplasia maligna o condición de dolor preexistente (10).

La naturaleza del dolor postquirúrgico crónico a menudo se caracteriza deficientemente en los estudios clínicos, pero es el descriptor sensorial más elegido del dolor persistente después de una variedad de procedimientos quirúrgicos. Con frecuencia se utilizan descriptores neuropáticos como hiperalgesia (mayor sensibilidad a los estímulos dolorosos), disestesia (sentido del

tacto anormal y desagradable) y alodinia (sensibilidad a la estimulación normalmente no dolorosa y a menudo repetitiva). Estos descriptores sugieran que la causa es el daño nervioso durante la cirugía, con el desarrollo de un sistema nervioso central sensibilizado debido al tráfico aferente prolongado, por ejemplo, como resultado de una inflamación en curso que surge de un implante o debido a una infección de la herida (9).

La sensibilización tanto periférica como central ocurre después de una incisión, tanto en la médula espinal como en el cerebro. Están involucrados mecanismos únicos que podrían producir nuevas dianas farmacológicas. En una encuesta de 3 a 4 años después de la cirugía, los descriptores neuropáticos se usaron con menos frecuencia después de la cirugía de reemplazo de cadera (1%) y de rodilla (6%), lo que sugiere que están involucrados otros mecanismos que generan dolor (10).

Una característica común del dolor postquirúrgico crónico son las sensaciones dolorosas que pasan del dolor agudo postoperatorio relacionado con la lesión y enfocado en la herida, a un síndrome de dolor complejo y multifacético que puede aumentar en intensidad en días, semanas y meses posteriores al procedimiento quirúrgico. Debido a que el dolor postquirúrgico crónico también ocurre comúnmente después de cirugías por cáncer, se debe tener en cuenta la posibilidad de una recurrencia local.

Al igual que otros dolores crónicos, el dolor postquirúrgico crónico rara vez se presenta de forma aislada, se agrupa con otros síntomas, incluido el estado de ánimo (28%), el sueño (30%) y el disfrute de la vida (30%). Los factores psicológicos también se asocian constantemente con dolor postquirúrgico crónico, como ansiedad, depresión, catastrófico y angustia psicológica general (10).

En modelos animales sobre dolor crónico se han identificado algunos mecanismos moleculares responsables de la transición del dolor agudo al crónico y sus correlatos neurobiológicos. Los aspectos sensoriales del dolor son transportados por una red bidireccional de neuronas que transmite una variedad de señales nocivas desde las fibras periféricas A $\delta$  y las fibras C nociceptivas hasta el asta dorsal de la médula espinal. Aquí, las señales nocivas se transmiten a las neuronas de proyección ascendente que las transportan a la corteza a través del tálamo(9) .

El daño tisular durante la cirugía juega un papel definitivo en el desarrollo de CPSP y desencadena cambios profundos en los circuitos somato sensoriales periféricos y centrales. Las entradas nociceptivas en el asta dorsal de la médula espinal liberan el neurotransmisor glutamato, que actúa en receptores específicos, incluidos los de ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiónico y los de N-metil-D-aspartato, frecuentemente implicados. Después de una lesión nerviosa, las neuronas nociceptivas se activan rápidamente y provocan cambios en la composición y activación de N-metil-D-aspartato (9,10).

Los receptores de N-metil-D-aspartato son muy permeables al calcio, cuyo influjo desencadena cascadas neuroespecíficas que subyacen a la plasticidad sináptica y, en casos extremos, provocan excitotoxicidad y muerte neuronal. En un modelo de dolor neuropático, la supresión condicional del N-metil-D-aspartato espinal previene la muerte neuronal dependiente del calcio y la transición de conductas similares al dolor agudo a persistente. Esto muestra que el glutamato, el N-metil-D-aspartato y la entrada de calcio juegan un papel esencial en el desarrollo del dolor crónico. Múltiples estudios han tenido éxito mixto al prevenir el dolor postquirúrgico y evitar el uso de opiáceos después de una cirugía, al inhibir el N-metil-D-aspartato o los canales de calcio dependientes de voltaje, como los gabapentinoides (9,10).

Con respecto a la modulación descendente del dolor, la vía más estudiada se proyecta desde la sustancia gris periacueductal hasta la médula ventromedial rostral, que envía entradas directamente a las neuronas nociceptivas en el asta dorsal de la médula espinal. Esta vía tiene la capacidad de influir fuertemente en la experiencia del dolor; Por ejemplo, la estimulación eléctrica de la sustancia gris periacueductal bloquea las respuestas espinales a los estímulos nocivos y la simulación de la médula ventromedial rostral puede inhibir y facilitar las señales de dolor (9).

La vía descendente desempeña un papel esencial en el desarrollo del dolor crónico después de una lesión nerviosa, porque las lesiones en el sitio donde las fibras de dolor descendentes ingresan a la médula espinal pueden prevenir el desarrollo de dolor neuropático en modelos animales, lo que sugiere que evitar la afectación de la sustancia gris periacueductal/médula ventromedial rostral durante algún período después de la cirugía podría reducir la incidencia de dolor postquirúrgico crónico (9,10).

Un estudio en animales que utilizó tecnologías genéticas encontró que la activación selectiva de un subconjunto de neuronas de la médula ventromedial rostral que liberan ácido  $\gamma$ -aminobutírico aumenta las respuestas a la estimulación mecánica (hiperalgesia) sin cambiar las respuestas a los estímulos térmicos. Por el contrario, apagar estas mismas neuronas redujo las respuestas mecánicas (hipoalgesia). Cuando los animales fueron sometidos a largos períodos de estrés, estas neuronas se activaron y se incrementó la hipersensibilidad mecánica (9).

En conclusión, el estudio muestra que solo un pequeño circuito descendente puede establecer umbrales de dolor e inhibir y facilitar las respuestas a estímulos mecánicos nocivos. Además, este circuito responde de manera diferente a períodos de estrés largos y cortos y podría ser parte de un mecanismo que

explique por qué los pacientes con estrés preexistente tienen un mayor riesgo de desarrollar dolor postquirúrgico crónico (10).

La capacidad de predecir quién está en riesgo de desarrollar dolor postquirúrgico crónico es importante, especialmente si los factores de riesgo son modificables. A pesar del progreso en la comprensión de la transición del dolor agudo al crónico, la investigación hasta la fecha identifica, básicamente factores de riesgo clínicos (ver tabla 1).

Tabla 1. Factores de riesgo relacionados con el dolor postquirúrgico crónico.

---

Demografía y estilo de vida
Edad
Género
Estado civil
Nivel de Educación
Estado de Empleo
Estado de compensación
Obesidad
Fumar
Genéticos
Mutaciones de genes candidatos asociadas con un aumento del dolor (por ejemplo, COMT, OPRM1 y GCH1).
Clínicos
Factores quirúrgicos, incluida la técnica quirúrgica (abierta vs. laparoscópico), duración de la cirugía, tipo de anestesia (general vs regional) y perioperatorio.

Régimen analgésico (sistémico vs espinal y preventivo); complicaciones quirúrgicas y reoperación.

Comorbilidades médicas

Discapacidad previa o interferencia del dolor

Dolor preoperatorio (área de operación o en otro lugar)

Dolor postoperatorio (intensidad y duración)

Psicológicos

Miedo o ansiedad

Depresión

Dolor catastrófico

Otros problemas psicológicos (por ejemplo, factores de vulnerabilidad)

---

Se identificaron cinco dominios de factores de riesgo básicos: demográfico, genético, clínico, relacionado con la cirugía y psicológico. Y cuatro dominios de resultado, con herramientas estandarizadas validadas para medirlos: dolor, funcionamiento físico, funcionamiento psicológico y calificación global del resultado. La estandarización de la definición de dolor postquirúrgico crónico y la uniformidad en el momento del seguimiento para evaluar la transición del dolor agudo al crónico en múltiples momentos, son otras cuestiones metodológicas se han enfatizado en esta serie (10).

Los factores de riesgo de dolor postquirúrgico crónico no son independientes, por el contrario, están interrelacionados. Por ejemplo, el dolor crónico preoperatorio es más común en las mujeres y la sensibilidad a los estímulos de dolor experimentales suele ir acompañada de trastornos del estado de ánimo como la

depresión y la ansiedad. Por tanto, no es sorprendente que los pacientes con dolor crónico establecido y conductas relacionadas con el dolor tengan más probabilidades de informar un aumento del dolor postoperatorio agudo que a menudo es difícil de tratar debido a tolerancia e hiperalgesia inducida por tratamiento previo del dolor crónico con dosis altas de opioides (10).

Debido a que existen múltiples factores de riesgo que interactúan para desarrollar dolor postquirúrgico crónico, se han hecho intentos para desarrollar herramientas predictivas que cuantifiquen el nivel de riesgo. La mayoría han sido operaciones específicas, pero una herramienta genérica evaluó el efecto de 14 elementos biomédicos y psicosociales que se derivaron de una revisión sistemática de la literatura sobre factores de riesgo del dolor postquirúrgico crónico.

De un conjunto de entrenamiento de 150 pacientes, casi la mitad desarrolló dolor postquirúrgico crónico, 5 de los 14 ítems fueron predictivos, de forma independiente, de desarrollar dolor postquirúrgico crónico, de estos cuatro son evaluables preoperatoriamente: dolor en el campo quirúrgico, dolor crónico comórbido en otros sitios, sobrecarga de capacidad, y estrés comórbido; y uno postoperatorio, dolor postoperatorio moderado a severo que persiste el día 5 (10).

Debido a que los cinco factores de riesgo tenían una importancia similar (todos con odds ratios de aproximadamente 2 a 3), se les dio a cada uno la misma calificación para facilitar la puntuación en el uso clínico de rutina. Los pacientes con tres a cinco factores de riesgo positivos tenían más probabilidades de desarrollar dolor postquirúrgico crónico que aquellos con cero o dos factores (sensibilidad 74%, especificidad 65%). Sin embargo, hasta el momento no se han publicado estudios de validación de los autores u otros informes sobre el uso clínico de la herramienta(10).

En el caso de cirugías específicas, se han desarrollado herramientas para predecir el dolor: posterior a la herniorrafia y el dolor persistente después de la cirugía de cáncer de mama; la herramienta de cirugía de hernia utiliza solo dos factores preoperatorios: puntuación de deterioro relacionado con el dolor y puntuación de intensidad del dolor en respuesta a un estímulo tónico de calor de 47°C.

Los autores sugirieron utilizar este enfoque para dirigir a los pacientes con alto riesgo (deterioro preoperatorio severo y alta sensibilidad al dolor preoperatorio) de dolor postquirúrgico crónico lejos de la cirugía abierta (70% de riesgo) a la reparación laparoscópica de la hernia (30% de riesgo). Sin embargo, esta herramienta no ha sido ampliamente utilizada ni validada (10).

Una herramienta para predecir el dolor persistente después de la cirugía de cáncer de mama se desarrolló en un conjunto de entrenamiento de 860 pacientes en Finlandia y consta de cinco factores: índice de masa corporal alto, dolor preoperatorio en el área, disección de los ganglios linfáticos axilares, intensidad máxima del dolor en el primer día y máxima intensidad de dolor el séptimo día.

La herramienta fue validada en dos conjuntos de pruebas independientes de Dinamarca y Escocia donde 13,5% de los participantes tenían dolor persistente moderado a severo en el primer estudio, 13,9% en el segundo y 20,3% en el. El modelo funcionó adecuadamente en la predicción del dolor persistente con un 74% de precisión en los dos conjuntos de pruebas. Con un nivel de riesgo del 20%, el modelo tuvo un 33% de sensibilidad y un 94% de especificidad en la cohorte danesa y un 47% de sensibilidad y 82% en la cohorte escocesa (10).

#### **4.8. TERAPIA NEURAL**

La anestesia local terapéutica o el bloqueo neural terapéutico son nombres comunes para el uso terapéutico de los anestésicos locales. En contraste con el uso bien definido y de corta duración de la analgesia en cirugía, el enfoque de la terapia neural tiene como objetivo el alivio a largo plazo del dolor y los trastornos funcionales (11,12).

La terapia neural toma sus bases teóricas de la fisiología rusa de mediados del siglo XIX; específicamente de los conceptos fisiológicos del nervismo, desarrollados por las investigaciones científicas de Pavlov, Speransky y Sechenov, entre otros, quienes tenían la idea de la unidad del organismo y de la unificación de todos los procesos que en él se suceden, bajo la acción orientadora única del sistema nervioso. Ellos planteaban la teoría de que el trofismo o metabolismo de los tejidos se regula por la suma de todos los aparatos de inervación con los cuales el tejido está vinculado (12).

En el laboratorio de Speransky demostraron que todo traumatismo en el sistema nervioso deja una huella que al repetirse se produce, indefectiblemente, agudizaciones del proceso patológico de los tejidos en el sector afectado al comienzo y después fuera de sus límites. Estos investigadores hablaban del efecto equilibrante de la novocaína al 0,250% en el sistema neurovegetativo: sedaba los espasmos o producía un efecto motor en la parálisis. Explicaban los efectos del anestésico por irritación leve o intensa sobre el sistema neurovegetativo según el estado previo del terreno (7,12) .

Otras de las concepciones innovadoras que se fundamentan en los experimentos realizados por Speransky y colaboradores es aquella que reivindica la unidad del sistema nervioso, recordando que sus divisiones entre periférico, central y

autónomo no son más que divisiones académicas, pero no reales ni operativas. Así mismo, el aspecto funcional que la biomedicina adjudicó al sistema nervioso autónomo desde esta nueva perspectiva es una función ubicua en todo el sistema, llamada función trófica, que apoya una vez más la tendencia anti-localizacionista de su trabajo de investigación (12). En conclusión, estos experimentos llevaron a la comprensión que más allá de la importancia del microorganismo, el factor determinante para el desarrollo de la enfermedad es el estado previo del organismo, es decir el terreno (11).

Speransky describió cómo un agente irritante que impacta el sistema nervioso (de tipo químico, mecánico, infeccioso, odontológico, etc.), dependiendo del tono previo de este sistema (terreno), podría generar un proceso de irritación que luego se denominaría una neurodistrofia. En esta condición, si el estado de irritación continúa o si se suman nuevas irritaciones (segundo golpe), la neurodistrofia que inicialmente comenzó local, puede extenderse al segmento y luego más allá de dicho segmento hasta alcanzar un grado de generalización. Cuando la excitación está ampliamente diseminada, la aplicación del anestésico local disminuye la sensibilización o facilitación, pero en caso de que el área esté en estado parabiótico (12).

Hacia la primera mitad del siglo XX, se desarrolló la técnica y la práctica de la terapia neural, gracias a las investigaciones realizadas en Alemania por Huneke, quien describe con claridad efectos inmediatos a distancia con la infiltración de pequeñas dosis de anestésicos locales en cicatrices o en puntos del organismo que habían sufrido alguna sobrecarga patológica (12)

La terapia neural considera todo proceso patológico como una distrofia, no corresponde a cualquier utilización de procaína o anestésico local con fines diagnósticos o terapéuticos, prescindiendo de las bases conceptuales del

nervismo ruso, de la escuela alemana de los Huneke, o los conceptos éticos y filosóficos del enfoque Sistémico complejo. En relación con la acupuntura, comparten múltiples características, son mínimamente invasivos, tienen conocimiento de fenómenos distantes y pocos efectos secundarios. Ambas son formas de terapia reguladora y tienen como objetivo influir en todo el organismo siguiendo un enfoque holístico (12).

No obstante, la acupuntura aplica los conocimientos antiguos de la medicina tradicional china, los cuales privilegian lo que se percibe por todos los sentidos, con énfasis en el balance del yin y del yang, logrado por medio de ubicar como se modifican con el frío y el calor, en la noche y en el día, con el reposo y el movimiento, entre otras características que intervienen en el proceso de enfermedad y cura, en comparación con la terapia neural que relaciona neuroanatómicamente la enfermedad y sus síntomas con los troncos nerviosos, los dermatomas y los ganglios (12–14).

Los sistemas médicos complejos parten de una racionalidad y un modelo, cuya teoría se fundamenta en 5 pilares básicos: morfología, relacionada con la anatomía humana; dinámica vital, constituida principalmente por la fisiología; el corpus doctrinario que expone el concepto específico de salud y enfermedad; diagnóstico, que determina la existencia o no de un proceso patológico y causas y tratamiento que consiste en la intervención terapéutica según el diagnóstico realizado (12,15,16).

La terapia neural es una técnica relativamente reciente la cual continua en proceso de consolidación como sistema médico complejo e intenta manejar al enfermo como un todo, entendiendo que las interacciones entre mente, cuerpo y emociones, como las interacciones con el medio que lo rodea, intervienen activamente y tienen repercusión en la aparición, curso y evolución de procesos

fisiológicos y mórbidos del organismo; procesos mediados por el sistema nervioso, que actúa en red, coordinando e integrando la información del individuo y su respuesta adaptativa (12).

Para la terapia neural es de vital importancia el origen embriológico de las estructuras del organismo y su relación dinámica con el sistema nervioso durante el desarrollo, porque permite explicar la distribución por segmentos metaméricos de las diferentes patologías, además de sustentar la concepción de continuidad funcional entre los dermatomas y los órganos internos, concepto que se toma de la neurofisiología inglesa (12).

El diagnóstico en terapia neural, se realiza buscando la relación entre las manifestaciones del fenómeno mórbido y una lesión inicial, la cual puede encontrarse de forma local, segmental o a distancia del sitio del proceso patológico, también llamado este último, en la historia de la neurofisiología, fenómeno de diasquisis, estas lesiones pueden ser físicas, mentales y/o emocionales (12).

Dentro de los estudios que se han realizado, los anestésicos locales utilizados en terapia neural, se han descrito, desde el descubrimiento de los mismos en 1884 por Sigmund Freud y Carl Koller, sus efectos locales y efectos a largo plazo (12).

El objetivo de Freud al investigar la cocaína era encontrar nuevos tratamientos terapéuticos para sus pacientes con dolor crónico, en particular un hombre con neuralgia grave del trigémino. Sin embargo, el simpático compañero de trabajo de Freud, Koller, reconoció de inmediato el potencial de la cocaína como agente analgésico perioperatorio, y 14 días después de la histórica conferencia de Koller en Heidelberg en 1884, todo el mundo médico conocía este nuevo y fascinante método para una cirugía sin dolor (12) .

La anestesia local para las intervenciones quirúrgicas se incorporó a las rutinas médicas en todo el mundo y su uso terapéutico fue casi olvidado. Hoy en día, la neuralgia del trigémino y formas similares son indicaciones importantes para la aplicación terapéutica de los anestésicos locales, y la idea de Freud está, ahora, cerca de un nuevo renacimiento, considerando que los anestésicos locales tienen multitud de efectos sobre el sistema nervioso (12) .

Además de la conocida acción sobre los canales iónicos de sodio en las células excitables, también parecen proporcionar neuroprotección al sistema nervioso central, proteger contra el brote simpático en el dolor neuropático y reducir la hipertensión intracraneal. Existe alguna evidencia en la ciencia básica que la pleiotropía, es decir, los "efectos alternativos" de LA en células no excitables tiene un efecto más duradero que la vida media farmacológica en el canal de iones de sodio (12).

La inflamación es una reacción orgánica que tiene como objetivo la preservación de la vida a través de los mecanismos de defensa del huésped. Generalmente se inicia a partir de señales exógenas o endógenas de daño tisular. La resolución es una fase esencial del proceso inflamatorio que es necesario para el restablecimiento del medio interior, una vez la señal de daño haya sido eliminada. Se ha evidenciado el papel del sistema nervioso en la inflamación, con experimentos como la estimulación eléctrica del nervio vago, que disminuyó el nivel de TNF previniendo el shock, mejorando así la resolución de la distrofia (11,12).

Borovikova y colaboradores encontraron que el estímulo parasimpático inhibe la activación de macrófagos, mientras que en otras investigaciones se descubrió que la estimulación del receptor de acetilcolina, además del TNF, reducía los niveles de IL-1, IL-7, IL-18 en cultivos de macrófagos humanos (12).

Algunos estudios han revelado mecanismos moleculares adicionales en la terapia neural. Los anestésicos locales inducen mecanismos antiinflamatorios intracelulares mediados por el complejo de proteína Gq, desactivan los granulocitos hiperactivos, inhiben la señalización de los receptores NMDA humanos y afectan la síntesis y liberación de mediadores inflamatorios como eicosanoides, histamina, prostaglandinas y citoquinas. Los anestésicos locales inducen vasodilatación, reducen una permeabilidad capilar aumentada patológicamente en una lesión pulmonar hiperóxica en conejos, tienen propiedades antimicrobianas y exhiben un efecto simpaticolítico (12).

Además, el interesante concepto de inflamación neurogénica abre nuevas perspectivas en la terapia de la inflamación crónica estéril con anestésicos locales, reduciendo la liberación de sustancias pro inflamatorias. Aunque Tracey ya ha sugerido este enfoque, no hay datos disponibles que prueben esta idea (12).

#### 4.8.1. Técnicas de administración

La aplicación de anestésicos locales se puede dividir en cinco métodos de administración. Similar a la acupuntura en el uso diario, estos métodos no se aplican puramente, la mayoría combinan dos o más métodos en su régimen terapéutico (12,13,16).

##### 3.8.1.1. Infiltración local y de puntos gatillo.

Las inyecciones en los puntos gatillo y las áreas sensibles (ligamentos, fascia) fueron descritas por primera vez por los autores de The Trigger Point Manual y se utilizan con frecuencia en la terapia del dolor, por ejemplo, en el dolor pélvico crónico. Este enfoque es similar a la acupuntura de puntos Ashi (12–15).

#### 4.8.1.2. Terapia segmentaria.

Esta forma de terapia neural tiene como objetivo explotar los reflejos segmentarios y los mecanismos de dolor referido. Se parece a la punción del meridiano de la vejiga en la acupuntura. La administración de ruedas en las zonas de la cabeza y las infiltraciones en las articulaciones intervertebrales (facetar) son las principales técnicas en este contexto (7,12).

#### 4.8.1.3. Terapia regional.

La terapia regional compromete todas las inyecciones en o alrededor de los nervios y ganglios. Muchos síndromes de dolor complejos son inducidos o mantenidos por el sobrepeso simpático. La inyección de anestésicos locales en los respectivos ganglios puede reducir un aumento del tono simpático y restablecer el equilibrio autónomo (12).

Se ha demostrado este efecto mediante la mejora de la variabilidad de la frecuencia cardíaca poco después de la terapia neural en comparación con un grupo de espera. Un ejemplo muy conocido de la aplicación clínica de la terapia regional es el tratamiento exitoso del síndrome de dolor regional complejo y dolor pélvico crónico. Otro ejemplo de terapia regional es la realización de inyecciones para uretrales en caso de urgencia motora o sensorial en pacientes femeninas (12).

#### 4.8.1.4. Terapia de infusión sistémica.

Las principales indicaciones de las infusiones de anestesia local son el dolor crónico, el tinnitus, la prevención del íleo postquirúrgico por lidocaína y la pancreatitis aguda por procaína. Las infusiones de anestesia local también

parecen aumentar el umbral de dolor general, que se puede utilizar en el dolor crónico que de otro modo sería intratable (12).

#### 4.8.1.5. Terapia de Stoerfeld.

El concepto más sofisticado pero irritante es la terapia de inyección de Stoerfeld. Un stoerfeld se define como "cualquier estructura alterada del cuerpo que sea asintomática pero que induzca o mantenga otro trastorno por efectos remotos". Ejemplos importantes de stoerfelds son las cicatrices, así como los órganos con inflamación crónica, en particular los dientes, los senos nasales y la faringe (12).

El sistema nervioso autónomo parece jugar un papel importante en la transferencia de información desde el área alterada a la región objetivo de las quejas. Los informes de casos sugieren que los stoerfelds y sus efectos adversos remotos pueden eliminarse temporal o permanentemente mediante inyecciones de anestesia local. Estos autores utilizaron inyecciones de anestesia local en el área de las muelas del juicio como métodos de diagnóstico para probar o excluir efectos remotos (12).

En los casos de repetidas respuestas positivas a esta "prueba de Stoerfeld", se extrajeron las muelas del juicio, con una mejora notable de las quejas clínicas en estos pacientes. En otro enfoque, se mostró que las inyecciones de anestesia local en los senos paranasales y la región orofaríngea redujeron significativamente la sensibilidad en la columna cervical. A este tipo especial de puntos sensibles de la región cervical lo llamamos puntos reflejos del cuello (12).

Existe alguna evidencia de que las alteraciones orofaríngeas pueden ser un sitio preferido para el desarrollo de los stoerfelds y pueden convertirse en una causa

remota importante de enfermedades crónicas, quizás debido a la intensa interrelación entre la región dental y el sistema nervioso autónomo (12).

La terapia neural funciona mejor si se repite varias veces con intervalos crecientes a medida que disminuyen las molestias. Este concepto de “salutogénesis del dolor por festividades” puede reflejar la acción en el sistema nervioso central de los anestésicos locales.

Los efectos de la memoria son mecanismos importantes en el desarrollo de la enfermedad por dolor crónico. Es probable que exista un mecanismo central de acción de los anestésicos locales, la procaína, por ejemplo, muestra una proclividad selectiva a activar las estructuras límbicas sin inducir los efectos adversos de la cocaína. Según la experiencia clínica, han evolucionado al menos cinco grupos de indicaciones y cinco métodos de administración. Las indicaciones para el uso terapéutico de los anestésicos locales se pueden dividir en los siguientes grupos (12):

#### 4.9. Trastornos dolorosos agudos y crónicos

En la literatura, se ha cuestionado si la aplicación de los anestésicos locales podría conducir a una mejora que supere con creces la duración de la acción de los mismos, lo cual permitiría postular que se puede interrumpir el círculo vicioso de dolor en los arcos reflejos (9,17,18).

Bajo esta hipótesis, se desarrolló un estudio que implementa una serie de casos a los cuales aplicó exclusivamente procaína o lidocaína. Los criterios de inclusión de los pacientes fueron dolor severo y duración crónica de más de tres meses, dolor que no responde a las medidas médicas convencionales y remisión por escrito de médicos o doctores en quiropráctica explícitamente a terapia neural (19) .

Se excluyó a pacientes con mejoría del dolor que comenzaron con una terapia adicional durante el período de estudio por motivo diferente al dolor, para evitar un posible sesgo. El éxito del tratamiento se midió después de un año de seguimiento utilizando las medidas de resultado del dolor y la ingesta de analgésicos (19).

En total, se pudieron incluir datos de 280 pacientes con dolor crónico, entre los cuales el motivo más común de consulta fue el dolor de espalda. El número medio de consultas por paciente fue de 9,2 en el primer año. Después de un año, en 60 pacientes el dolor no cambió, 52 pacientes informaron una leve mejoría, 126 mejoraron considerablemente y 41 no sintieron dolor (19).

Al mismo tiempo, el 74,1% de los pacientes que tomaban analgésicos antes de iniciar la terapia neural necesitaron menos o ningún analgésico. No se observaron efectos adversos ni complicaciones (19).

Acorde con la literatura, en 1924 Ricker pudo demostrar en un modelo animal que incluso las lesiones del sistema nervioso simpático o las irritaciones patológicas que ocurrieron hace mucho tiempo pueden ser "almacenadas". Cada nuevo estímulo (fisiológico) de dicho sistema provoca una respuesta patológica (excesiva). De esta manera, parece que el sistema nervioso simpático tiene una especie de "memoria" para los estímulos patológicos. En este sentido, el anestésico local puede interrumpir el creciente círculo vicioso de la actividad nociceptor - excitación simpática - alteración de la circulación - inflamación neurogénica - endurecimiento muscular, etc. en diferentes sitios al mismo tiempo. De esta manera se interrumpen varios arcos reflejos interrelacionados cada vez mayores, a través de bucles de retroalimentación positiva (19).

A partir de esta base neurofisiológica, los autores sugieren que los resultados a largo plazo para la terapia neural son positivos, puesto que las mejorías clínicas

alcanzadas en el grupo más problemático de pacientes con dolor crónico (que no responden a todas las opciones de tratamiento convencionales basadas en la evidencia), indican que se ha roto un círculo vicioso (19).

Sin embargo, no es posible determinar la contribución específica de la intervención de estos resultados. Los bajos costos de los anestésicos locales, el reducido número de consultas necesarias, la reducción de la ingesta de analgésicos y la ausencia de efectos adversos también sugieren la practicidad y la rentabilidad de este tipo de tratamiento. Además, se necesitan ensayos controlados para evaluar el verdadero efecto de la terapia neural (19).

El dolor de cabeza y la migraña pueden tratarse mediante inyecciones en el nervio occipital principal o mediante la aplicación intranasal o intravenosa de lidocaína. La neuralgia del trigémino se ha tratado con éxito con inyecciones de lidocaína al 10% y en puntos gatillo (12).

La neuralgia pos herpética podría tratarse con éxito con inyecciones locales. Los primeros informes fueron confirmados por estudios recientes que utilizan la terapia neural con procaína en un concepto de CAM integrado multifacético. Sin embargo, en los estudios más recientes, la terapia neural solo se usó en combinación con esteroides; por tanto, no se puede sacar una conclusión clara sobre el valor de los anestésicos locales por sí solos. Un enfoque prometedor para la PHN oftálmica es el uso tópico de lidocaína en gotas para los ojos. De manera similar, el uso tópico de la tirita de lidocaína al 5% se ha establecido como una opción de primera línea para el tratamiento de pacientes con neuralgia pos herpética (12).

El dolor miofascial se caracteriza por la aparición frecuente de puntos gatillo musculares; de hecho, el dolor miofascial y los puntos gatillo son casi sinónimos. Una de las varias publicaciones sobre el uso exitoso de los anestésicos locales en

esta enfermedad se realizó en Taiwán, con inyecciones en la articulación facetaria cervical para el dolor de hombro (12).

Dolor visceral: un ejemplo importante de condiciones de dolor abdominal es el dolor pélvico crónico sin origen orgánico. Un grupo francés revisó la literatura y encontró un efecto diagnóstico significativo de los bloqueos nerviosos autónomos (ganglio impar, plexo hipogástrico y bloqueos simpáticos lumbares L2). La investigación adicional puede revelar un efecto terapéutico en intervenciones repetidas (12).

Síndrome de dolor postamputación: existe alguna evidencia de que las inyecciones contralaterales de LA alivian el dolor fantasma en los soldados. Observaciones recientes apoyan la idea de tratar el dolor postamputación con los anestésicos locales (12).

#### 4.9.1. Trastornos funcionales sin hallazgos orgánicos

4.9.1.1. Vulvodinia: se ha evidenciado que las inyecciones de anestésicos locales alrededor del nervio pudendo y el plexo hipogástrico proporcionaron un alivio a largo plazo de esta condición dolorosa.

4.9.1.2. Colitis crónica: se han descrito los resultados de un tratamiento de la mucosa colorrectal con una aplicación tópica de gel de lidocaína al 2%. Los resultados clínicos fueron prometedores y no se observaron efectos secundarios. Según se informa, el tinnitus puede responder bien a la aplicación de anestésicos locales.

4.9.1.3. Desórdenes vegetativos: El “dolor simpático” describe la vasoconstricción, la isquemia, el daño tisular y el dolor crónico inducidos por el sistema nervioso

simpático en un área específica. Ejemplos conocidos son los trastornos reflejos o vaso espásticos, como el fenómeno de Raynaud y la tromboangitis obliterante (enfermedad de Buerger). La simpaticólisis temprana con inyecciones o infusiones de los anestésicos locales en el ganglio o arteria respectivos, es un método propicio para aliviar estas afecciones. También la causalgia y la distrofia refleja (enfermedad de Sudeck) son trastornos vegetativos. La terapia con inyecciones de los anestésicos locales en los ganglios simpáticos es un enfoque prometedor para aliviar estas afecciones graves. Según experiencia clínica, los trastornos vegetativos inespecíficos, como los sofocos menopáusicos, pueden tratarse con inyecciones de anestésicos locales en los ganglios simpáticos (12) .

4.9.1.4. Inflamación crónica: Tras los alentadores resultados sobre los efectos antiinflamatorios de los anestésicos locales en la investigación básica, se han compilado los efectos fisiológicos y clínicos de los anestésicos locales en inflamación en el tratamiento de cistitis intersticial, lesiones por quemaduras graves y en infección recurrente por HSV-1 y HSV-2 (12).

4.9.1.5. Indicaciones misceláneas:

Oncología: se ha utilizado la aplicación sistémica de infusiones de procaína para la prevención secundaria con buenos resultados reforzado por hallazgos *in vitro* que avalan un efecto antitumoral de esta sustancia en diferentes líneas de células tumorales y en células madre mesenquimales. Obviamente, la lidocaína ligada a los anestésicos locales también tiene propiedades desmetilantes del ADN (12).

La enfermedad de Alzheimer: también puede ser una indicación prometedora para la terapia neural, puesto que se ha demostrado *in vitro* que la procaína protege las células de rata contra la neurotoxicidad inducida por el beta-amiloide, lo que sugirió una posible aplicación preventiva de la procaína en la enfermedad de

Alzheimer temprana. Sin embargo, aún no se han publicado ensayos clínicos que confirmen estos hallazgos (12).

Hipercortisolemia y terapia de estrés: en algunas investigaciones se había descrito el aumento de la ACTH-cortisol y prolactina por la procaína, sin embargo, se ha demostrado la inhibición de la formación de esteroides corticales suprarrenales por la procaína aunque es claro que se necesitan más estudios para explicar esta discrepancia (12).

La cicatrización de heridas puede mejorarse con anestésicos locales *in vitro*. Se demostró que la aplicación sistémica de anestésicos locales reduce la duración de las estancias hospitalarias posoperatorias después de la cirugía colorrectal. La mayoría de estos datos solo pueden proporcionar los primeros indicios de una posible eficacia clínica. Serán necesarios ensayos clínicos en muchas subespecialidades para delinear las indicaciones y no indicaciones de la terapia con anestésicos locales. Quizás el amplio espectro de indicaciones esté relacionado con la posibilidad de que los anestésicos locales se puedan administrar de formas diferentes (12).

4.9.1.6. Percepción de la respuesta al tratamiento: Aunque hay algunos indicios sobre el funcionamiento de los efectos de la terapia neural, poco se sabe de los mecanismos subyacentes y los dominios de la respuesta al tratamiento. A partir de lo anterior, se desarrolló un estudio donde se analizaron las experiencias de los pacientes después de las inyecciones de terapia neural con procaína. Con la inyección, los pacientes describieron, primero, los efectos de los anestésicos locales, incluido el bloqueo temporal del dolor y el aumento del calor local. Como segundo evento, los pacientes informaron acerca de reacciones vegetativas que con frecuencia conducen a trastornos dentro del cuerpo, como el agravamiento inicial de los síntomas o la aparición de síntomas nuevos, ocultos o fantasmas, lo

cual requirió la necesidad de descansar a menudo, para lidiar con el estímulo del tratamiento (12).

En el tercer momento, muchos pacientes lograron alivio físico y emocional de síntomas, estado de ánimo y funcionamiento. La liberación emocional a menudo se acompañó de llanto que inicialmente abrumaba a los pacientes afectados con recuerdos disociados. En los casos en que pudieron experimentar esos recuerdos, se logró un cuarto paso de integración que incluyó procesos como la ganancia en la percepción del dolor y la conciencia corporal (12).

Como posible quinto paso, los pacientes experimentaron mejor estado de ánimo, mayor aceptación del dolor y empoderamiento. Los eventos adversos de terapia neural incluyeron dolor por las inyecciones, quejas vegetativas y agitación emocional que duraron minutos u horas, con un máximo de dos días (19).

Consideraciones similares se han descrito en pacientes con síndrome de Raynaud; en estos casos la contracción vasomotora repetida puede provocar una hipoperfusión tisular grave en la zona distal de los vasos de la mano. Esto resulta en dolor isquémico severo, deficiencia funcional, anomalía trófica y deformación de los dedos. Además, el empeoramiento de la enfermedad puede provocar necrosis y daños graves en los tejidos, lo que puede llevar a la pérdida parcial o total de los dedos. Esta patogenia limita la capacidad para trabajar, inhibe la autogestión de los pacientes y reduce significativamente su calidad de vida (19).

Bajo este contexto y conociendo que la terapia neural se ha implementado metodológicamente en países europeos, se realizó una investigación en la cual se evaluaron los efectos del bloqueo del ganglio estrellado con respecto a la circulación arterial de las manos, el dolor isquémico consecutivo, los cambios en

las alteraciones tróficas y la calidad de vida del paciente, utilizando medidas objetivas y subjetivas validadas (12).

Se planteó observar las posibles complicaciones y reacciones adversas provocadas por la eliminación de la inervación simpática en comparación con estudios similares previamente publicados, para concluir sobre la aplicabilidad de este método terapéutico neural en pacientes con síndrome de Raynaud (12).

Se realizaron bloqueos del ganglio estrellado según lo descrito primero por Leriche y La Fontainea con una posterior adaptación de Dosch como una forma especial de terapia neural (según Hunecke) con técnica para traqueal en el lado afectado y se realizó un reporte de una serie de casos, prospectiva no aleatorizada. El período de tratamiento duró tres semanas y la intervención se repitió dos veces por semana. Para evaluar los efectos del bloqueo del ganglio estrellado en la circulación arterial de las manos, tanto el dolor isquémico consecutivo, como los cambios en las alteraciones tróficas y la calidad de vida del paciente, fueron evaluados utilizando medidas objetivas y subjetivas validadas (19).

En total se trataron 12 pacientes cuyo tiempo medio de seguimiento fue de 35 días después del tratamiento. Los cambios agregados en la temperatura de la piel de los dedos mostraron una mejora significativa ( $p = 0,002$ ). De los 3 parámetros de trastorno trófico de los dedos II y III, los cambios agregados mostraron una mejora significativa ( $p < 0,05$ ). En correlación con estos parámetros objetivos, los parámetros subjetivos como los valores de escala visual análoga ( $p = 0,001$ ) y el cambio agregado del cuestionario SF-36 ( $p = 0,005$ ) mostraron una mejora significativa (19).

Con base en las consideraciones anteriores y otras investigaciones previas, los autores concluyen que la intervención del ganglio estrellado es un tratamiento

exitoso, aunque en el contexto específico del síndrome de Raynaud, aun no es posible establecer con certeza la validez de estos hallazgos, ya que los parámetros evaluados en esta investigación que consideran las mediciones combinadas (subjetivas y objetivas) de mejoría no han sido reportadas en otras investigaciones (19).

En el caso del dolor lumbar bajo crónico, si bien hay alternativas fisioterapéuticas para su tratamiento, también se ha considerado el uso de la terapia neural. Para ello, se evaluaron pacientes que ingresaron por consulta externa de fisioterapia y rehabilitación con consulta de lumbalgia de al menos 3 meses de duración; los pacientes fueron divididos en dos grupos, a saber: un grupo con 27 pacientes que recibieron tratamiento fisioterapéutico con ultrasonido, estimulación eléctrica transcutánea por 15 sesiones y otras intervenciones; y un segundo grupo con 33 pacientes quienes recibieron terapia neural (la preparación tenía una mezcla 1:1 de 20 mg/mL de Lidocaína clorhidrato (Jetokain simplex® ) y solución salina durante 5 sesiones (17).

Para evaluar el dolor se implementó la Escala Visual Analógica; para la discapacidad, se empleó el Cuestionario de Discapacidad Roland Morris (RMDQ); para la calidad de vida, se empleó el perfil Nottingham-Health (NHP), mientras que para la depresión y la ansiedad, se utilizó la escala Hospital Anxiety-Depression antes y después del tratamiento (17).

La edad media de los pacientes fue 47,3 años con un tiempo de sintomatología de  $13,78 \pm 11,98$  meses. Se detectaron mejoras significativas según la Escala Visual Analógica, el Cuestionario de Discapacidad Roland Morris, el perfil Nottingham-Health para el dolor y el perfil Nottingham-Health para la actividad física, al igual que en la escala Hospital Anxiety-Depression para ambos grupos después del tratamiento. Además de estos hallazgos, se encontraron mejoras significativas en

el perfil Nottingham-Health de energía para el grupo que recibió terapia neural (17).

Por otro lado, si bien no hubo diferencias de los valores antes y después del tratamiento de los parámetros que fueron evaluados para cada grupo con respecto a la Escala Visual Analógica, el perfil Nottingham-Health para el sueño y la reacción emocional, la escala Hospital Anxiety-Depression entre grupos, el Cuestionario de Discapacidad Roland Morris, el perfil Nottingham-Health para el dolor, la actividad física y aislamiento social fueron mayores en el grupo que recibió terapia neural con respecto al grupo que recibió terapia física (17).

Con base en lo anterior, esta investigación sugiere que tanto las intervenciones relacionadas con la terapia física como la terapia neural son eficaces para tratar dolor, funcionalidad, calidad de vida, ansiedad y depresión en pacientes con lumbalgia crónica (17).

En otra investigación se buscó determinar la efectividad de la terapia neural en pacientes con dolor lumbar bajo y resistencia a las terapias médicas y físicas. Se presupuestó que los pacientes con dolor lumbar generalmente responden bien al tratamiento, pero en algunos casos atípicos no se presenta mejoría con las terapias médicas y físicas. Uno de los tratamientos propuestos para esta clase de dolor fue inyecciones de puntos gatillo, que han mostrado ser un tratamiento eficaz a corto plazo; sin embargo, esta intervención no se recomienda en pacientes con dolor lumbar crónico debido a que no se ha demostrado un beneficio duradero (20).

Considerando lo anterior, se tomaron cincuenta pacientes con dolor lumbar crónico quienes habían reportado recuperación funcional y alivio del dolor inadecuados. Los pacientes fueron divididos aleatoriamente en dos grupos:

Grupo 1: pacientes que recibieron una inyección en puntos gatillo.

Grupo 2: pacientes que recibieron terapia neural.

A los pacientes que recibieron terapia neural se les incluyó tratamiento local-segmentario con inyecciones intradérmicas en la región lumbosacra en la proyección de los órganos pélvicos en la región supra púbica consistentes en inyecciones de 5 mol/L e inyecciones del plexo pélvico (2 ml) durante cinco sesiones por semana. Los pacientes del grupo 2 recibieron el mismo tipo de intervención en cada sesión, pero en la primera sesión también se aplicaron inyecciones de campo de interferencia (en ombligo, cicatrices resultantes de la vacunación y operaciones quirúrgicas como la cesárea, si las hubiera).

Por último, se obtuvieron registros de las puntuaciones de la escala analógica visual para el dolor, durante las actividades actuales y las puntuaciones del cuestionario de discapacidad de Roland Morris para la discapacidad, al inicio de la investigación, al primer mes y a los meses 3 y 6 después de aplicar la inyección (20).

Los resultados de la investigación arrojaron puntuaciones en escala analógica visual y el cuestionario de discapacidad de Roland Morris a los 3 y 6 meses, cuyos valores fueron significativamente más bajos en el Grupo 2 frente al Grupo 1 ( $P < 0,05$ ). En este sentido, la terapia neural puede ser una opción de tratamiento alternativa en pacientes con dolor lumbar crónico para el alivio del dolor y la recuperación funcional a largo plazo (20).

En el contexto de pacientes con enfermedad arterial de los miembros inferiores inoperable, se realizó una investigación en la cual se evaluaron los efectos de la neurólisis percutánea de los ganglios simpáticos lumbares sobre el dolor y los

cambios resultantes en la calidad de vida, con métodos objetivos y subjetivos validados y vigilando efectos adversos y complicaciones del procedimiento (21).

Para lo anterior, se realizó un estudio de cohorte clínico prospectivo, no aleatorizado, intervencionista. El tiempo de observación fue de 6 meses. Se realizó terapia neural paliativa para reducir el dolor isquémico de la pierna afectada de los pacientes involucrados en el estudio. Antes del tratamiento y después de 35 días, se utilizó la Escala Visual Analógica para medir la intensidad del dolor en las extremidades inferiores (21).

Los cambios relacionados en la calidad de vida fueron seguidos en un cuestionario general de 36 ítems de la Encuesta de Salud de formato corto (SF-36). De manera similar, se midieron los cambios en la temperatura de la piel de los pacientes y el índice de tobillo/brazo. Los resultados posteriores al tratamiento se compararon con los resultados previos, además, se compararon los resultados de medidas objetivas y subjetivas, siguiendo los efectos secundarios y las complicaciones de la terapia del dolor. Es importante mencionar que cada uno de los sujetos examinados en este estudio tenía enfermedad arterial ocluyente (estadio Fontaine IIb) de las extremidades inferiores, en la que no era factible una intervención de revascularización, asociado a dolor isquémico en la Escala Visual Analógica  $\geq 7$  (21).

Se evaluaron los datos de 124 pacientes (69 hombres, 55 mujeres), entre los cuales se reportó, tras la intervención de neurólisis percutánea de los ganglios simpáticos lumbares, una disminución de la intensidad del dolor en las extremidades, que en el período posterior al tratamiento fue significativa ( $p = 0,001$ ). La calidad de vida indicó una mejora significativa ( $p = 0,004$ ). La temperatura de la piel y el índice tobillo/brazo demostraron una mejora significativa ( $p \leq 0,005$ ): la temperatura de la piel aumentó de  $27,6^{\circ} \text{C}$  a  $31,2^{\circ} \text{C}$  y el índice tobillo/brazo aumentó de 0,67 a 0,83 en promedio. Los cambios en las medidas

objetivas y subjetivas se correlacionaron entre sí. No se observaron síntomas graves, efectos adversos graves o complicaciones (21).

A partir de lo anterior, los autores sugirieron que la denervación química de los ganglios simpáticos lumbares con aplicación percutánea, como intervención mínimamente invasiva, logra ser útil en la atención ambulatoria y que puede ser bien tolerada por los pacientes sin ningún efecto secundario o complicación significativa además de que los efectos hiperémicos asociados a la reducción del dolor de la pierna pueden mejorar la calidad de vida de los pacientes (21).

#### **4.10. APLICACIONES QUIRÚRGICAS**

En el contexto de la mamoplastia de aumento vía axilar, intervención con protocolos estrictos de seguimiento, se ha establecido que es fácil comparar clínicamente la evolución de las pacientes, por lo cual, en una investigación, se estudió cómo se podría modificar la evolución postquirúrgica mediante la introducción de la terapia neural como coadyuvante (22).

Como parte del diseño de la investigación, se desarrolló un estudio no aleatorio de intervención clínica en el cual se evaluó la presencia de dolor y el grado de encapsulamiento periprotésico posterior a la mamoplastia de aumento vía axilar. También se evaluó el uso de sustancias farmacológicas para reducir el dolor considerando si las pacientes fueron intervenidas con terapia neural luego de la intervención quirúrgica (22).

Se hizo una recolección de datos de pacientes con antecedentes de mamoplastia de aumento vía axilar y se discriminó entre ellas las que se habían realizado terapia neural como tratamiento coadyuvante de las que el tratamiento convencional fue la opción (22).

Las pacientes que tuvieron terapia neural, recibieron en la consulta postoperatoria y en las demás, procaína al 0.33%, incluyendo la cicatriz axilar y el trayecto en el que se introdujo la prótesis intermuscular.

En total, se vincularon 178 pacientes, de las cuales 69 recibieron tratamiento con terapia neural como coadyuvante, las restantes tuvieron tratamiento convencional. Se comprobó que las pacientes que recibieron terapia neural tuvieron mejoría significativa durante su recuperación tras la intervención y aquellas que no recibieron el manejo coadyuvante, requirieron mayor medicación (22).

En este contexto, los autores sugieren que a pesar de la limitación de su estudio en términos del diseño no aleatorio, la terapia neural podría ser recomendada como tratamiento coadyuvante en pacientes sometidas a mamoplastia de aumento vía axilar para disminuir los casos en los que se presenta contractura capsular asociada a dolor postquirúrgico (22).

#### **4.11. RIESGOS**

Los riesgos de la terapia neural son los mismos que estarían presentes para cualquier procedimiento que implique el uso de anestésico local, como hemorragias o infección. El peligro de una reacción vasovagal al anestésico es una posibilidad y, dependiendo de la ubicación de la cicatriz, pueden existir otros riesgos, como perforaciones de un implante mamario, neumotórax en el caso de una cicatriz sobre la superficie de la pared torácica, o interferencia del marcapasos en una cicatriz ubicada sobre este. La infiltración cicatricial o segmentaria también puede ser dolorosa, especialmente en áreas activas de interferencia disautonómica (23).

Se debe prestar atención a las alergias, existe cierta preocupación en los pacientes con cáncer activo de que el flujo linfático pueda mejorar como resultado de la terapia neural y, por tanto, podría aumentar el riesgo de metástasis. Se ha considerado que puede haber un aumento en la variabilidad de la glucosa en los diabéticos tratados con terapia neural, al igual que en la tuberculosis activa, las enfermedades psiquiátricas distintas de la depresión y las enfermedades genéticas, considerándose, como contraindicaciones para la terapia neural. Además, la terapia neuronal puede ser ineficaz en pacientes con déficits nutricionales graves y enfermedades en etapa terminal. Poco frecuentes son los informes de reacciones adversas graves con inyecciones en los ganglios profundos, por lo que se recomienda que los médicos se capaciten para aplicar inyecciones profundas en ubicaciones anatómicas de mayor riesgo (23).

#### **4.12. TERAPIA NEURAL EN COLOMBIA**

Desde la perspectiva colombiana, se han descrito dos corrientes. El enfoque tecnicista de origen europeo, que la integra como técnica terapéutica dentro del sistema biomédico convencional, por otro lado, la corriente sistémico compleja desarrollada por el doctor Julio Cesar Payan de la Roche quien desde estas bases fisiológicas y experimentales descritas e integrando otros saberes, elementos de sistemas médicos como la medicina tradicional china, la medicina natural y la homeopatía y saberes derivados de experiencias comunitarias con pueblos originarios del suroccidente colombiano (caracterizados por cosmovisiones y prácticas culturales integradoras del proceso vital).

El Doctor Julio César Payán de la Roche, definió la Terapia Neural como “Un pensamiento y una práctica de tipo médico social sanitario, contestatario y propositivo a la vez, alternativo y holístico en su concepción, no hegemónico, intuitivo y científico, dialéctico, dialógico, revolucionario, humanista, singular e

irrepetible en su práctica, que devuelve al ser humano sus potencialidades y capacidades de auto curación y ordenamiento propio en su todo, y le permite una relación más armónica en su intimidad, con su comunidad social y con el universo”.

Este enfoque integral, alejado del dualismo cartesiano (cuerpo/mente, sujeto/objeto) hace que el conocimiento trascienda e integre aspectos sociales y políticos a la terapia neural, promoviendo la conciencia del sujeto (paciente y médico) como gestor y generador de procesos de salud individual y colectiva de forma activa y participativa.

#### **4.13. DOLOR CRÓNICO POSTOPERATORIO (DCPO) Y ANESTÉSICOS LOCALES**

La injuria quirúrgica que conduce a dolor crónico postoperatorio es bien conocida hoy en día. La incidencia de dolor crónico postoperatorio proviene de diferentes procedimientos quirúrgicos, entre los cuales se consideran: amputación de miembros 60%, toracotomía 50%, cirugía de mama 30%, colecistectomía 10% al 20%, herniorrafia inguinal cerca de 10%. Los siguientes factores son predictivos de riesgo para la generación de dolor crónico postoperatorio: dolor moderado a severo previo a procedimiento quirúrgico, procedimiento repetitivo en la misma área anatómica, vulnerabilidad psicológica, abordaje quirúrgico con riesgo de lesión nerviosa, terapia de radiación, quimioterapia con neurotoxicidad, depresión, neurosis, y ansiedad (18,24–26).

Los problemas médicos postoperatorios tienen un componente complejo en su manejo, es ahí donde la medicina integrativa (acupuntura, terapia neural, entre otras) tiene una opción de manejo con resultados satisfactorios para muchos de los pacientes (13,27).

La mastectomía suele ser una de las causas más frecuentes de dolor crónico postquirúrgico de difícil manejo. En estos casos, la medicina integrativa ha tenido posibilidades de manejo al fallar diferentes tratamientos convencionales. En un estudio realizado en la Escuela de Medicina de la Universidad de Pensilvania, a tres pacientes con múltiples dolores crónicos, se aplicó terapia neural (TN) sobre las cicatrices y puntos gatillo; inyección de procaína con dextrosa (proloterapia) sobre ligamentos laminares, facetarios y trasversos de la columna; aplicando, además, otras terapias como auriculoterapia, acupuntura corporal, acupuntura de Yamamoto, y ozonoterapia sobre las mismas zonas de la proloterapia (27).

Los sujetos del estudio fueron mujeres con dolor crónico de cuello o espalda, posterior a los procesos de mastectomía. La primera paciente fue una mujer de 40 años con antecedente de mamoplastia de aumento, quien presentaba dolor interescapular posterior a procedimiento quirúrgico mamario (EVA 6/10), sin medicación. Después de 11 sesiones, incluida la inyección en la zona de cicatriz con TN, puntos gatillo, auriculoterapia, acupuntura y proloterapia, el dolor tuvo una remisión del 100% manteniéndose así durante 21 meses posterior a la primera visita. La segunda paciente, de 53 años, con antecedente de mamoplastia de aumento, dolor lumbar por síndrome piramidal irradiado a miembro inferior, dolor lumbar asociado y cervical, y antecedente de cirugía de rodilla, medicada con trazodona 50 mg en la noche; su intervención consistió en aplicación de TN sobre las zonas de cicatrices en región de rodilla y mamoplastia, ganglio estrellado, y ozonoterapia y TN en el lugar donde se extrajeron 3 dientes; finalmente, auriculoterapia, proloterapia, y acupuntura de Yamamoto. Después de 7 sesiones de manejo con base en este protocolo, la paciente refiere alivio total de su dolor cervical y mejoría del dolor lumbar. La tercera paciente presentaba dolor crónico severo en región cervical y región lumbar (EVA 8/10), antecedente de mamoplastia de reducción, múltiples cesáreas, cirugía de columna lumbar por discopatía, cicatrices de tonsilotomía y ninguna medicación. A pesar de 18

sesiones de auriculoterapia, TN en zonas de cicatrices y en puntos gatillo, ha requerido, cada mes, sesiones de terapia para disminuir el dolor (27).

Las pacientes sometidas a cirugía de reducción mamaria o de aumento de busto y que presentaron dolor de cuello y espalda, los principales cambios se dieron al momento de iniciar el tratamiento en las cicatrices. No obstante, una de las limitantes del estudio fue el uso de múltiples variables, por tal razón es difícil determinar y conocer con certeza cuál fue el tratamiento usado que generó mejoría en las pacientes, sin embargo, es un hecho que la efectividad evaluada en el estudio es real y es una medida terapéutica importante para evitar efectos adversos de tratamiento de dolor crónico usualmente formulados (narcóticos) (27). Se conoce que la infiltración de otros anestésicos locales en cirugía de mama (mastectomías) como bupivacaína, reduce significativamente el dolor dentro de las 24 horas posteriores, pero no muestra mejoría significativa a largo plazo (28).

En otro caso, el objetivo de los autores fue evaluar el uso de la ropivacaína en dolor a través de un estudio clínico randomizado doble ciego, controlado con placebo, en pacientes con mastectomía por carcinoma de seno. 150 pacientes fueron asignados ropivacaína (grupo A) o solución salina (0,9%) (grupo B) a través de un catéter multilumen ubicado en el sitio de herida quirúrgica (infusión 10 ml /h por 48 horas). En los dos, la herramienta de evaluación fue EVA y se les suministró morfina posoperatoria. Aunque el objetivo inicial del estudio fue evaluar dolor agudo, se les aplicó la escala de Calidad de Vida QLQ C 30 y EVA, 1, 3 y 6 meses después del procedimiento quirúrgico. Al primer día del postoperatorio los pacientes en el grupo de aplicación de ropivacaína requirieron menor consumo de morfina en comparación con el grupo control ( $p=0,0026$ ). En el mismo periodo, EVA alcanzó una significancia importante en las primeras 24 horas postoperatorias en comparación al grupo control ( $p=0,0039$ ). Sin embargo, no hubo diferencia significativa entre los dos grupos a largo plazo, tanto en la

evaluación del score EVA para dolor ( $p = 0,36$ ) y Calidad de Vida QLQ - C30 ( $p=0,09$ ) a 1, 3 y 6 meses (28). Los datos anteriores corresponden con los presentados por Ferreira et al. en un estudio similar, quienes utilizaron levobupicaina o solución salina, evidenciando una mejoría del dolor en las primeras 48 horas postoperatorias y reduciendo el consumo de metimazol, ibuprofeno y opioides en el seguimiento postquirúrgico (29).

Un estudio clínico randomizado (1:1), doble ciego, estudio control con placebo, realizado en Francia (30) en una muestra de 236 pacientes y cuyo objetivo era evaluar el efecto de la infiltración de ropivacaína o solución salina 0,9% en herida posquirúrgica de mama con dolor crónico. Variables como el dolor agudo, consumo de analgésicos, náuseas, vómitos fueron evaluados cada 30 minutos durante 2 horas en el postoperatorio y en la unidad postanestesia cada 6 horas durante dos días. El dolor crónico fue evaluado cada 3, 6 y 12 meses después del procedimiento quirúrgico mediante el Inventario Corto de Dolor BPI, Ansiedad y Depresión Hospitalaria HAD y el Cuestionario de Dolor Neuropático DN4. Los resultados indican que la infiltración de ropivacaína disminuye significativamente el dolor en los primeros 90 minutos en comparación con la solución salina; sin embargo, no lo disminuye a los 3, 6 y 12 meses. Durante el seguimiento con las escalas referidas se evidenció aumento del dolor neuropático y ansiedad en los dos grupos ( $p<0.001$ ), y la depresión permaneció estable. La conclusión del estudio determinó que la infiltración de ropivacaína es mejor para el manejo de dolor que el placebo en las primeras horas postoperatorias; pero este efecto disminuye a través del tiempo.

Se sabe que del 7% al 23% de pacientes experimentan dolor postoperatorio crónico en cirugías de cadera y rodilla (31). En estudios de reemplazo articular, el dolor es mayor (10%-30%). A mayor intensidad del dolor agudo inmediato postquirúrgico, mayor la probabilidad de presentarlo de tipo crónico (32). En un

estudio doble ciego randomizado (1:1), realizado entre noviembre de 2009 y febrero de 2012, 322 pacientes que estaban listos para un reemplazo total de cadera (RTC) y 316 para reemplazo total de rodilla (RTR) recibieron cuidados postoperatorios estándar + uso de infiltración local de anestésico en cicatriz (bupivacaína 0,25%) o cuidados postoperatorios estándar. A los 12 meses posteriores al procedimiento quirúrgico los pacientes fueron evaluados mediante la Escala de Medición del Dolor WOMAC (Escala autoevaluación específica para pacientes con cirugía de cadera o rodilla) donde se evaluaron 24 ítems con tres subescalas: función física, dolor y rigidez. El grupo de RTC con intervención (anestésico + cuidados postoperatorios), presentó menor dolor que el grupo estándar de cuidados postoperatorios (diferencia significancia 4,74; CI 95% p = 0,015). En el grupo de RTC intervenido fue frecuente la ausencia de dolor o presencia de dolor moderado que dolor severo a los 12 meses, en comparación con aquellos que estaban en el grupo control (odds ratio: 10.19; 95% CI: 2.10-49.55; P 5 0.004). En el grupo de RTR, no se encontró una evidencia significativa a los 12 meses del postoperatorio (diferencia significativa: 3,8 CI95% p= 0,107) (31) .

Como conclusión, los autores reconocen que el uso rutinario de infiltraciones con anestésicos locales puede ser beneficioso a largo plazo en pacientes con reemplazo total de cadera (31). Esto se contrapone a resultados de algunos estudios, en los cuales no se ve evidenció a largo plazo beneficio alguno con la utilización de bupivacaína en el manejo del dolor postquirúrgico crónico en otros procedimientos mayores (28).

En cuanto a dolor de origen osteomuscular crónico, posterior a remplazo de rodilla y cadera, a través de un estudio clínico- randomizado, doble ciego, realizado en el Reino Unido, 300 pacientes fueron reclutados para RTC y 300 para RTR, divididos en grupo de intervención y grupo de cuidados estándar postquirúrgicos. La

intervención consistió en infiltrar un anestésico local en la herida quirúrgica (bupivacaína 0,25%). Los participantes fueron evaluados durante 5 días posteriores a la cirugía y 3, 6 y 12 meses. Se usó la escala de Dolor WOMAC. No se publicaron resultados puesto que parte de su objetivo era determinar un protocolo de estudio para este tipo de intervenciones, dejando la puerta abierta al uso, cada vez más frecuente, de anestésicos locales dentro del ámbito postquirúrgico en ortopedia (32).

De otra parte, teniendo en cuenta que el reparo de hernias inguinales quirúrgicas es una de las principales causas de dolor crónico postquirúrgico, se llevó a cabo en Suiza, un estudio que buscaba determinar la efectividad de la infiltración de anestésicos locales intraoperatoria versus placebo. El diseño fue estudio clínico randomizado, controlado, triple ciego, secuencial adaptativo. Al final del procedimiento quirúrgico, el grupo de intervención recibió una infiltración local de bupivacaína al 0,25% y el grupo placebo recibió solución salina al 0,9%. 406 hernias randomizadas en 357 pacientes. A los 3 meses de la cirugía, el 5,8% del grupo de intervención, equivalente a  $n=10/173$  (VAS > 30) y el 2,3% del grupo placebo,  $n=4/174$  ( $p=0.114$ ) experimentó dolor crónico postoperatorio. Los autores concluyeron que no hay evidencia alguna que la infiltración intraoperatoria de anestésicos locales tuviera impacto en el desarrollo de dolor crónico postoperatorio (33).

En el campo de la ginecología, específicamente con el uso de la procaína dentro de la de la terapia neural, en Turquía se llevó a cabo un estudio cuyo objetivo era evaluar el efecto de la TN en la prevención del síndrome post- ligadura tubárica consistente en la combinación de dismenorrea, dispareunia, sangrado menstrual abundante, vaginitis crónica, cistitis, que se presenta posterior a procedimiento de ligadura de trompas en combinación con la técnica de pomeroiy modificada. En este estudio participaron 113 pacientes, divididas en dos grupos, el primero recibió

terapia neural (n=52), el grupo control no la recibió (n=61). Ambos fueron evaluados antes y después de la cirugía buscando síntomas. El primer día postoperatorio el grupo de intervención recibió TN con procaína en dermatomas desde el T10 - S4 intercutáneo, se aplicó TN en las zonas de incisión quirúrgica y TN profunda en el ganglio uterovaginal. Un año después de cirugía, se evaluó el dolor, usando la escala EVA. Exceptuando el sangrado menstrual, no hubo diferencia; el grupo de intervención fue significativamente bajo en relación con los síntomas comparado con el grupo control ( $p < 0.05$ ). En el control postoperatorio, la diferencia entre los dos grupos fue estadísticamente significativa ( $p=0.02$ ) (34).

En otro estudio, se comparó el uso de anestésicos locales en cirugía de anquilosis temporomandibular a través de infiltración de herida quirúrgica con ropivacaína sola o con clonidina o dexametasona como coadyudantes para el manejo de dolor. A pesar que no hubo un grupo control sin el uso de infiltración de herida quirúrgica, se evidencio como resultado del mismo estudio clínico randomizado con tres grupos paralelos que el uso de un anestésico local, sin necesidad de ser combinado con otros, es efectivo en el control del dolor, al menos las primeras 24 horas postoperatorias (35).

Otro estudio en el campo de la urología, buscó determinar la eficacia de combinar dos anestésicos locales (bupivacaína 0,5% y lidocaína 2%) a través de infiltración local, bloqueo intercostal o bloqueo intercostal nervioso y conocer cuál era el más efectivo para manejo de dolor postoperatorio. El seguimiento de estos pacientes fue únicamente a través de tres días postoperatorios. La infiltración de la incisión de flank con anestésicos locales combinados es más efectiva en aliviar el dolor postoperatorio, disminuyendo el consumo de analgésicos durante las primeras 72 horas. A pesar que este no fue un estudio a largo plazo, evidencia la mejoría de dolor, al menos agudo, con la técnica de infiltración local con anestésicos locales (36).

No se cuenta con un número significativo de estudios de investigación aleatorios o randomizados con grupos experimentales y de control que midan el efecto de la terapia neural en el manejo del dolor crónico postquirúrgico.

## **5. MATERIALES Y MÉTODOS**

### **5.1. MATERIALES**

#### **5.1.1. Tipo de estudio**

Revisión Sistemática de Literatura. Cuantitativo -Diseño Analítico-Secundario

#### **5.1.2. Muestra**

Estudios de revisión sistemática de la literatura que cumplan los criterios de inclusión descritos en el presente estudio.

#### **5.1.3. Instrumento de recolección de datos**

Búsqueda manual de artículos en base de datos PUBMED, EBSCO, COCHRANE LIBRARY, MEDLINE, SCIENCE DIRECT, LILACS BIREME, OVID, DIRECTORY FOR OPEN ACCESS JOURNALS, que incluyo la lista de referencias desde el año 2005 hasta el 2021.

## **5.2. METODOLOGÍA**

### **5.2.1. Criterios de elegibilidad de artículos.**

#### 5.2.1. Inclusión

Estudios de ensayos clínicos y meta-análisis que usan terapia neural (anestésicos locales) en el manejo de dolor crónico postoperatorio.

Artículos provenientes de información precisa y basada en evidencia científica.

Estudios en Adultos mayores de edad (18 años).

Información proveniente de Instituto de Terapia Neural Nacional (ACOLTEN) e internación (Huneke), Asociación Internacional de Terapia Neural.

Artículos desde el año 2005 al 2021

#### 5.1.2. Exclusión

Dolor agudo postoperatorio.

Dolor oncológico o por enfermedad de base antes de procedimiento quirúrgico.

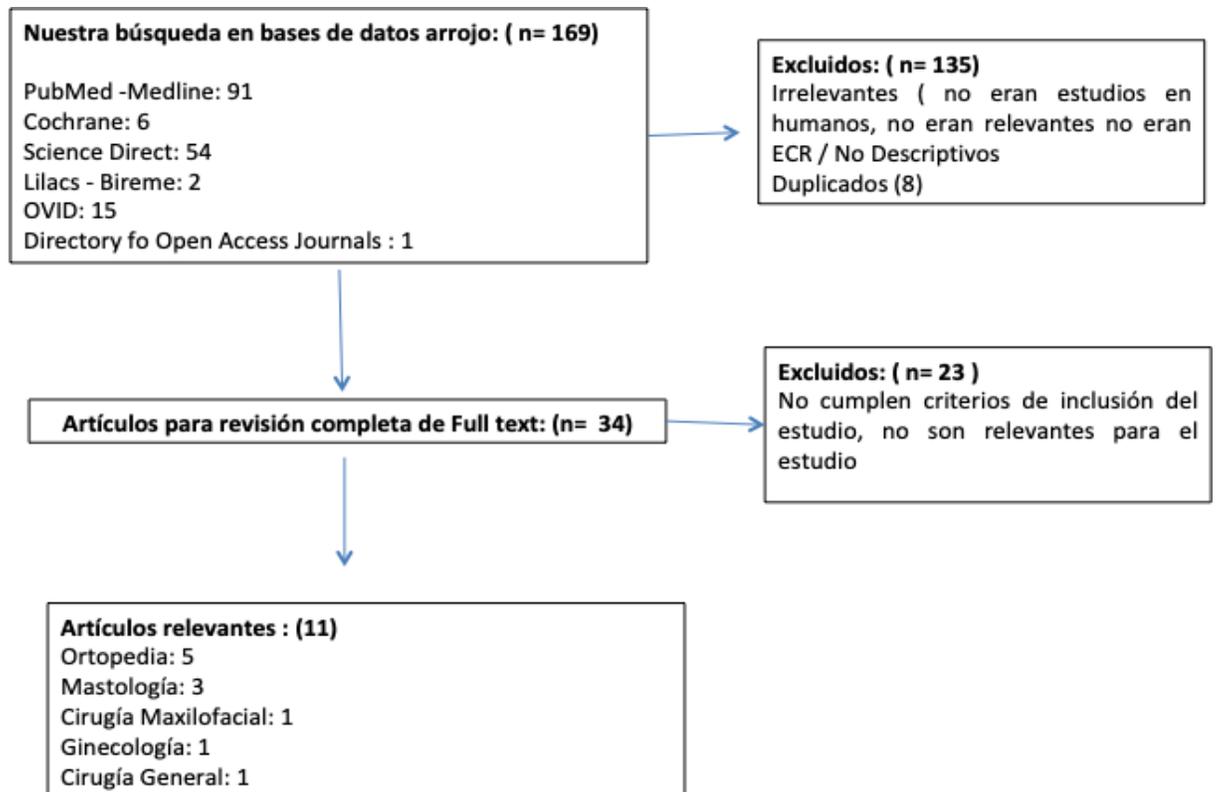
Menores de edad.

Estudios con idiomas diferentes al español, inglés y portugués.

## 6. DESARROLLO DEL PROYECTO

Mediante la revisión sistemática de la literatura, se identificaron 11 artículos pertinentes teniendo en cuenta los criterios de elegibilidad descritos en el presente estudio. Inicialmente la búsqueda arrojó 169 artículos, de los cuales fueron descartados inicialmente 135, incluyendo 8 artículos duplicados. Se consideró como no relevantes, aquellos artículos que no definen el uso cualitativo de anestésicos locales en el manejo de dolor crónico postoperatorio. A continuación, se describe de manera práctica la metodología llevada a cabo en la búsqueda sistemática de información para la selección de 11 artículos relevantes para el presente estudio.

Figura 1. Metodología para la selección de artículos científicos.



## 6.1. ANÁLISIS DEL DESARROLLO DEL PROYECTO

Tabla 2. Distribución y resumen de estudios seleccionados en relación con dolor crónico postoperatorio y uso de anestésicos locales.

TITULO	DISEÑO DEL ESTUDIO	INTERVECIÓN	RESULTADOS
<u>1. Eficacia de la infiltración local con anestésico en la articulación temporomandibular -cirugía de anquilosis para el control de dolor postoperatorio</u> (35).	Ensayo clínico controlado, doble ciego, randomizado	Se comparó el uso de anestésicos locales en cirugía de anquilosis temporomandibular a través de infiltración de herida quirúrgica con ropivacaína sola o con clonidina o dexametasona como coadyuvantes para el manejo de dolor.	Como resultado del estudio clínico con tres grupos paralelos, se evidenció el uso de un anestésico local, sin necesidad de ser combinado con otros; es efectivo en el control del dolor, al menos, las primeras 24 horas postoperatorias.
<u>2. Evaluación exitosa de la medicina integrativa y tratamiento del dolor crónico asociado con cirugía de mama</u> (27).	Reporte de casos.	En tres pacientes con múltiples dolores crónicos se aplicó TN sobre las cicatrices y puntos gatillo. Y la inyección de procaína con dextrosa (proloterapia) sobre ligamentos laminares, facetarios y trasversos de la columna.	La efectividad evaluada en el estudio es real y es una medida terapéutica importante para evitar efectos adversos de tratamiento de dolor crónico usualmente formulados como los narcóticos.

		Considerando otras terapias (auriculoterapia, acupuntura corporal, acupuntura de Yamamoto, ozonoterapia, sobre las mismas zonas de la proloterapia).	
<u>3. Efecto de la infiltración de heridas con anestésicos locales, sobre el dolor crónico después del reemplazo de una articulación de extremidad inferior (32).</u>	Ensayo clínico controlado, doble ciego, randomizado.	Pacientes que estaban listos para un reemplazo total de cadera (RTC) y reemplazo total de rodilla (RTR). La intervención consistió en una infiltración intraoperatoria de la herida con anestésico local, que consta de 60ml de bupivacaína al 0,25% con 1 de cada 200.000 adrenalina. Los participantes fueron evaluados en los primeros 5 días postoperatorios y luego a los 3, 6 y 12 meses. El resultado principal es la escala de dolor WOMAC, una medida validada de dolor articular a los	En el grupo de RTC con intervención (anestésico + cuidados postoperatorios) presento menor dolor que el grupo estándar de cuidados postoperatorios (diferencia significancia 4,74; CI 95% p = 0,015). En el grupo de RTR, no se encontró una evidencia lo suficientemente fuerte al evaluarlos a los 12 meses postoperatorios (diferencia significativa: 3,8 CI95% p= 0,107)

		12 meses.	
<u>4. Infiltración del espacio intercostal con ropivacaína durante cirugía de cáncer de mama, efectos sobre el dolor postoperatorio crónico (30).</u>	Ensayo clínico controlado, doble ciego, randomizado.	236 pacientes programados para cirugía por cáncer de mama fueron asignados al azar, recibieron infiltración de ropivacaína en la herida, además en el 2 y 3 espacios intercostales y en la inserción del pectoral mayor. El dolor crónico se evaluó a los 3, 6 y 12 meses después de la cirugía, según el breve inventario de dolor.	Con la infiltración de heridas con ropivacaína disminuyo significativamente el dolor postoperatorio inmediato durante los primeros 90 minutos, pero no disminuyó el dolor crónico a los 3 meses ni a los 6 y 12 meses del postoperatorio.
<u>5. El efecto de la terapia neural en molestias postoperatorias a largo plazo después de la ligadura de trompas bilateral (34) .</u>	Ensayo clínico controlado randomizado.	113 pacientes que después de la operación, se dividieron en dos grupos. Un grupo recibió terapia neural (n = 52) y el otro grupo no la recibió (grupo de control, n = 61). Ambos fueron evaluados en términos de preoperatorio y postoperatorio. Un año después de la cirugía, los niveles de dolor de los	Ambos grupos se compararon en términos de síntomas: dismenorrea, dispareunia, hinchazón, frecuencia de vaginitis y cistitis por año y percepción del dolor mediante EVA, los síntomas fueron significativamente menores en el grupo de terapia neural. Sin embargo, no hubo diferencia

		pacientes fueron evaluados mediante escala analógica visual (EVA).	entre los grupos en términos de la cantidad de sangrado menstrual. (+).
<u>6. Efecto de la infiltración de anestésico local sobre cirugía de remplazo total de cadera y rodilla, cursando con dolor crónico postoperatorio. Ensayo controlado y randomizado APEX (31).</u>	Ensayo clínico controlado, doble ciego, randomizado.	322 pacientes para THR (cadera) y 316 para TKR (rodilla). Los participantes fueron asignados al azar (1:1) para recibir infiltración de anestésico local o atención estándar sola. 12 meses después de sus procedimientos quirúrgicos, los pacientes fueron evaluados con escala para medición del dolor (WOMAC).	En los grupos de intervención por RTC fue frecuente no encontrar dolor o hallar dolor moderado, no severo a los 12 meses, en comparación con aquellos que estaban en el grupo control (odds ratio: 10.19; 95% CI: 2.10-49.55; P 5 0.004). En el grupo de RTR, no se encontró evidencia lo suficientemente fuerte al evaluarlos a los 12 meses postoperatorios (diferencia significativa: 3,8 CI95% p= 0,107). El uso rutinario de la infiltración podría ser beneficioso para mejorar el alivio del dolor a largo plazo en algunos pacientes después de la RTC.

<p><u>7. Efectos de la infiltración intraoperatoria con anestésicos locales en el desarrollo del dolor crónico después del reparo de hernia inguinal: Un estudio randomizado, triple ciego y controlado con placebo (33).</u></p>	<p>Ensayo clínico controlado, triple ciego, randomizado.</p>	<p>406 hernias randomizadas (357 pacientes). El grupo de intervención recibió infiltración local de bupivacaína al 0,25%; el grupo placebo recibió solución salina al 0,9%, todos al final del procedimiento quirúrgico. El primer resultado del estudio fue definir el dolor crónico postoperatorio a través de la EVA 3 meses posterior al procedimiento quirúrgico.</p>	<p>Un total de 5,8% (10/173) experimento VAS &gt; 30 (dolor crónico postoperatorio) en el grupo de intervención y 2,3% (4/174) en el grupo de placebo (p=0.114) a los 3 meses postoperatorio. Los autores no encontraron evidencia que la infiltración intraoperatoria de anestésicos locales tuviera impacto en el desarrollo de dolor crónico postoperatorio.</p>
<p><u>8. Estancia hospitalaria reducida, consumo de morfina, e intensidad de dolor con analgesia local mediante infiltración en artroplastia unicompartmental de rodilla (37).</u></p>	<p>Ensayo clínico controlado, doble ciego, randomizado.</p>	<p>40 pacientes participaron en el estudio, todos indicados para el procedimiento de artroplastia unicompartmental. Fueron randomizados en 2 grupos. El grupo de intervención recibió 200 mg ropivacaína, 30 mg ketorolac, y 0.5 mg epinefrina (volumen total 106</p>	<p>El promedio de estancia hospitalaria fue menor en el grupo de intervención: 1 (1-6) días y 3 (1-6) días (p&lt; 0.001). El dolor postoperatorio fue menor en el grupo de intervención, de igual manera el consumo de morfina requerida en las primeras 48 horas. En los dos grupos</p>

		<p>mL) fueron infiltrados intraoperatoriamente en tejidos blandos. En el grupo placebo, no fueron administradas inyecciones. 21 horas postoperatorias se administró al grupo de intervención: 150 mg de ropivacaína, 30 mg ketorolac y 0,1 mg de epinefrina intraarticular vía catéter. Al grupo control se le administró solución salina en el mismo volumen.</p>	<p>se vio una mejoría funcional en scores (Oxford knee score y EQ-5D) en correspondencia con sus valores preoperatorios. El Oxford Knee Score se llevó a cabo preoperatoriamente, a las 2 semanas, 3 y 6 meses. El EuroCol (EQ-5D) se aplicó preoperatorio y a los 6 meses después del procedimiento.</p>
<p><u>9. Consumo reducido de morfina e intensidad de dolor con infiltración de anestésicos después de artroplastia de rodilla (38).</u></p>	<p>Ensayo clínico controlado, doble ciego, randomizado.</p>	<p>48 pacientes se sometieron a remplazo de rodilla, estos fueron randomizados en 2 grupos. En el grupo de intervención se les administro 400 mg de ropivacaína, 30 mg de ketorolac y 0,5 mg de epinefrina, intraarticular e intraoperatoria. En el grupo de control no se administró</p>	<p>Durante las primeras 48 horas el consumo de morfina disminuyo considerablemente en el grupo de intervención. Tanto el dolor como los rangos de movilidad fueron mayores en el grupo de intervención que en el grupo de control, en las primeras horas postoperatorias.</p>

		ninguna inyección. A las 21 horas postoperatorias se administró la misma dosis al grupo de intervención y solución salina en mismo volumen al grupo control. Todos los pacientes tuvieron un seguimiento durante 3 meses (primeras horas postoperatorias, días 3, 7, 14 y tercer mes) a través de Escala de Rodilla de Oxford, EuroCol (EQ-5D).	(p=0.002). Hubo satisfacción con respecto a las escalas entre los dos grupos en día 1 (p < 0.001) y día 7 (p = 0.02). Sin embargo los valores en la escala Oxford y la EQ-5D fueron similares postoperatoriamente en los dos grupos tanto para el día 14, como para los 3 meses postoperatorios.
<u>10. Analgesia postoperatoria en remplazo total de rodilla (39).</u>	Ensayo clínico controlado, doble ciego, randomizado.	50 pacientes, dos grupos fueron asignados de manera aleatoria. El grupo de intervención estuvo bajo el esquema de infusión intrarticular con 300 ml de ropivacaína, el grupo control con 300 ml de solución salina. La medición de dolor se realizó en los 3 primeros días postoperatorios y 1 mes después.	Todos los pacientes en el grupo de intervención mostraron mejoría con respecto a EVA y uso de opioides en los primeros 3 días. De igual manera la estancia hospitalaria fue menor en el grupo de intervención (media 5,72 días) comparado con grupo control (7,32 días). Sin embargo, no existió una

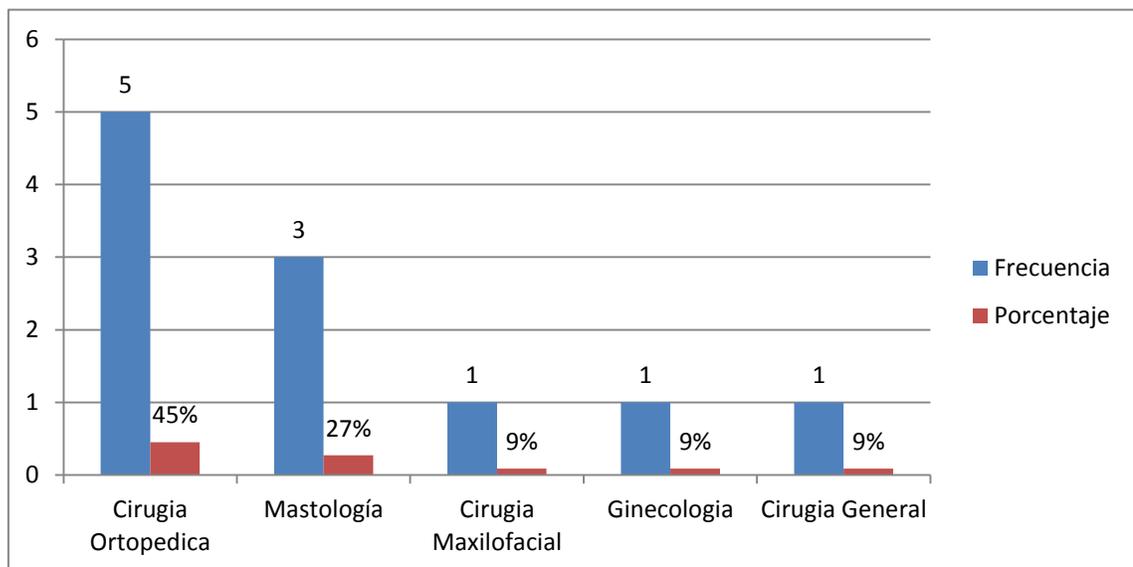
		Los parámetros a evaluar fueron dolor postoperatorio, función articular, uso de opioides y estadía hospitalaria.	diferencia significativa entre los dos grupos al evaluar dolor al mes postoperatorio, tampoco lo hubo con respecto a los grados de movilidad articular.
<u>11. Estudio de intervención no aleatorizado sobre evolución postquirúrgica en pacientes tratadas con terapia neural tras mamoplastia de aumento vía axilar (22).</u>	Estudio de intervención clínico prospectivo no randomizado, no controlado	Se incluyeron 170 pacientes, de las cuales 101 recibieron tratamientos convencionales y 69 de manera coadyuvante terapia neural. Se midió la presencia de dolor y el grado de encapsulamiento peri protésico según clasificación de Baker durante los 12 meses posterior a la intervención quirúrgica. El grupo de intervención recibió terapia neural con procaína al 0,33% en la zona de cicatriz cutánea de abordaje (axilar) y segmental a través del trayecto por el que se introdujo la	Se comprobó una mejoría significativa de la evolución postquirúrgica en las pacientes tratadas con terapia neural, el grupo de tratamiento convencional requirió manejo analgésico adicional. El porcentaje de aparición de dolor postquirúrgico en los pacientes de la intervención con TN (1,4%) fue menor que el grupo de los pacientes que recibieron manejo analgésico convencional (15,84%) ( $p = 0.0021$ ).

		prótesis. Cada paciente del grupo intervenido recibió aproximadamente 4 sesiones de terapia neural, iniciando desde la primera sesión de curación de herida.	
--	--	--	--

Tabla 3. Distribución de frecuencia de estudios por área de conocimiento y uso de anestésicos locales. (n=11)

	Frecuencia	Porcentaje
Cirugía Ortopédica	5	45%
Mastología	3	27%
Cirugía Maxilofacial	1	9%
Ginecología	1	9%
Cirugía General	1	9%
Total	11	100%

Grafica 1. Distribución de frecuencia de estudios por área de conocimiento y uso de anestésicos locales. (n=11)

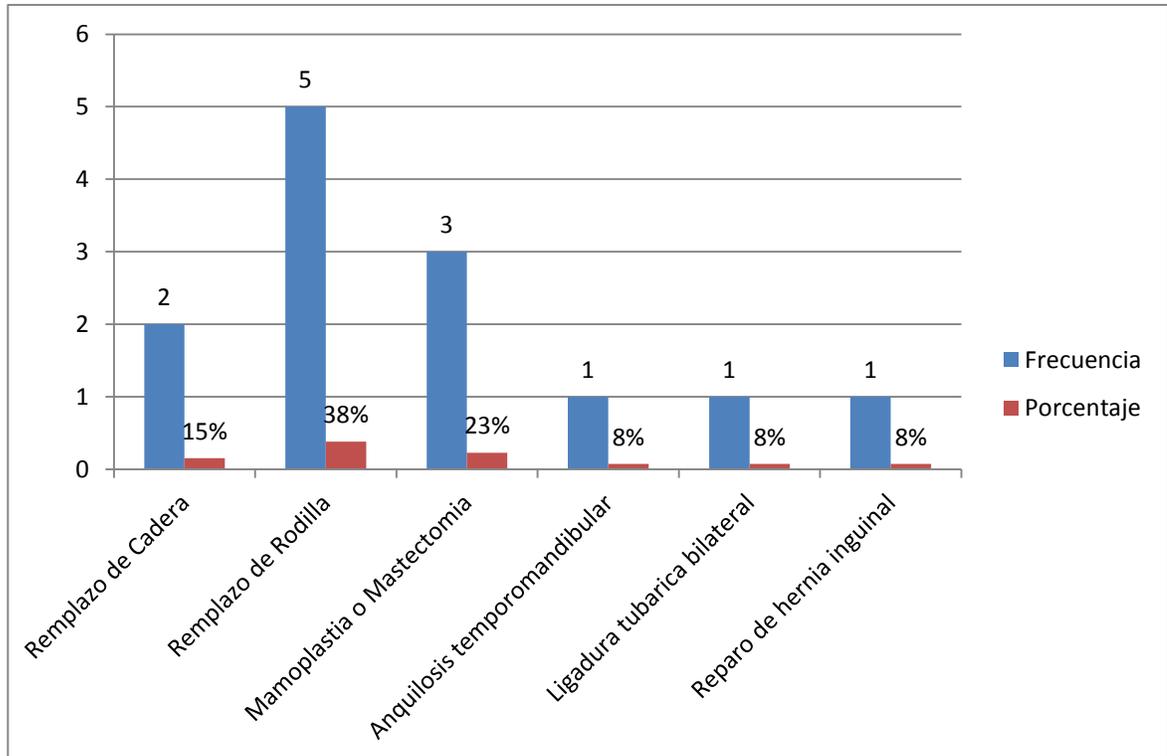


Lo evidenciado en los estudios hallados concuerda con la incidencia de dolor crónico postoperatorio referido en la revisión sistemática de la literatura universal. Las cirugías correspondientes a miembro inferior y mama hacen parte de las principales causas de DCPO (24–26).

Tabla 4. Distribución de frecuencia de procedimiento quirúrgico a evaluar y uso de anestésicos locales (n=13)

	Frecuencia	Porcentaje
Reemplazo de Cadera	2	15%
Reemplazo de Rodilla	5	38%
Mamoplastia o Mastectomía	3	23%
Anquilosis temporomandibular	1	8%
Ligadura tubarica bilateral	1	8%
Reparo de hernia inguinal	1	8%
Total	13	100%

Gráfica 2. Distribución por frecuencia de procedimiento quirúrgico a evaluar y uso de anestésicos locales (n=13)



La prevalencia de estudios correspondientes a cirugías ortopédicas de rodilla y cadera constituyen el mayor porcentaje de estudios hallados. Su importancia radica en lo referenciado en la literatura con respecto a la incidencia de DCPO en este tipo de cirugías, sin lugar a dudas seguido de cirugía de mama, independiente de su causa (estética o enfermedad).

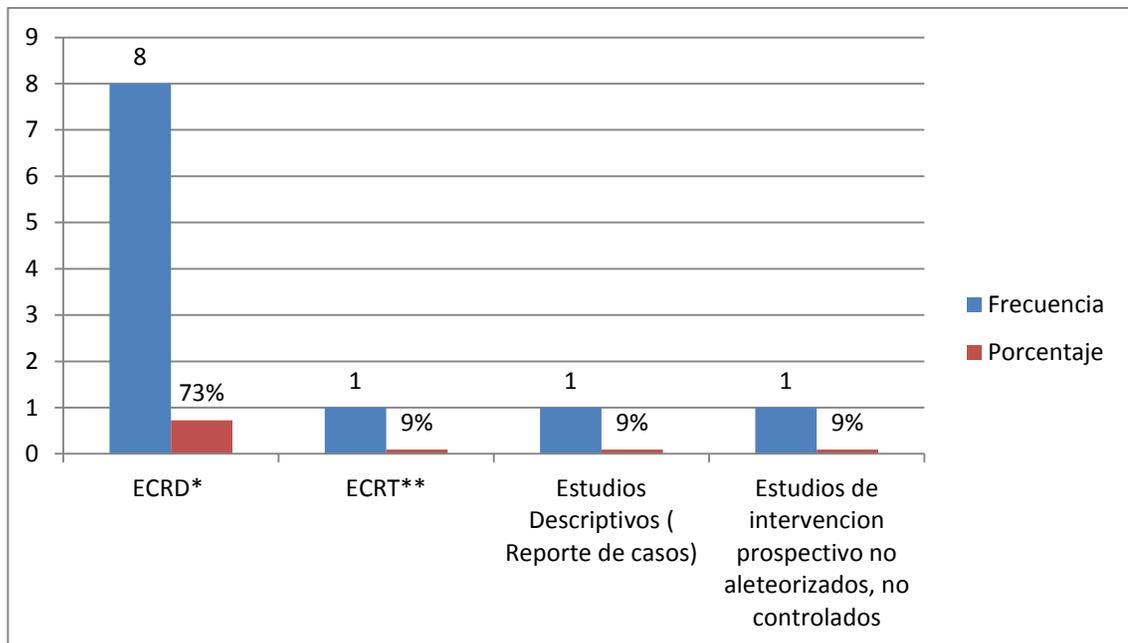
Tabla 5. Distribución de frecuencia según diseño de estudios (n=11)

	Frecuencia	Porcentaje
ECRD*	8	73%
ECRT**	1	9%
Estudios Descriptivos ( Reporte de casos)	1	9%
Estudios de intervención prospectivo no aleatorizados, no controlados	1	9%
Total	11	100%

ECR\* (Estudios clínico randomizados, controlados, doble ciego)

ECRT\*\* (Estudios clínico randomizados, controlados, triple ciego)

Gráfica 3. Distribución de frecuencia según diseño de estudios (n=11)



ECR\* (Estudios clínico randomizados, controlados, doble ciego)

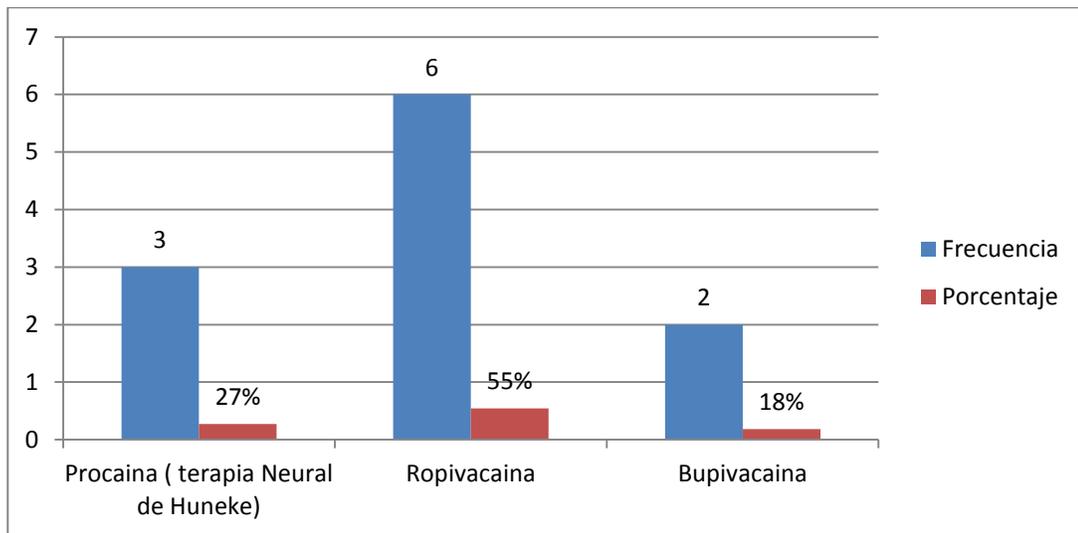
ECRT\*\* (Estudios clínico randomizados, controlados, triple ciego)

La mayor evidencia corresponde a estudios clínicos randomizados, controlados, doble o triple ciego, que corresponden al más alto porcentaje de los hallados (73%). La mayoría no está dentro de un programa de intervención propuesto desde la terapia neural, pero si dentro del uso de anestésicos locales para el manejo de dolor crónico postoperatorio. Sin embargo, se consideraron estudios prospectivos de intervención sin aleatorización, no controlado y otro estudio descriptivo, que reportan el uso de procaína dentro del paradigma de terapia neural en el manejo de dolor crónico postoperatorio.

Tabla 6. Distribución de estudios según tipo de anestésico local usado (n=11)

	Frecuencia	Porcentaje
Procaína ( Terapia Neural de Huneke)	3	27%
Ropivacaína	6	55%
Bupivacaína	2	18%
Total	11	100%

Gráfica 4. Distribución de estudios según tipo de anestésico local usado (n=11)



La mayoría de estudios usan otros anestésicos locales diferentes a la procaína, lo cual evidencia falta de estudios clínicos dentro del campo de la terapia neural para determinar, con mayor claridad, la efectividad de esta. La ropivacaína o bupivacaína es la más utilizada dentro del campo propio de cada rama médica.

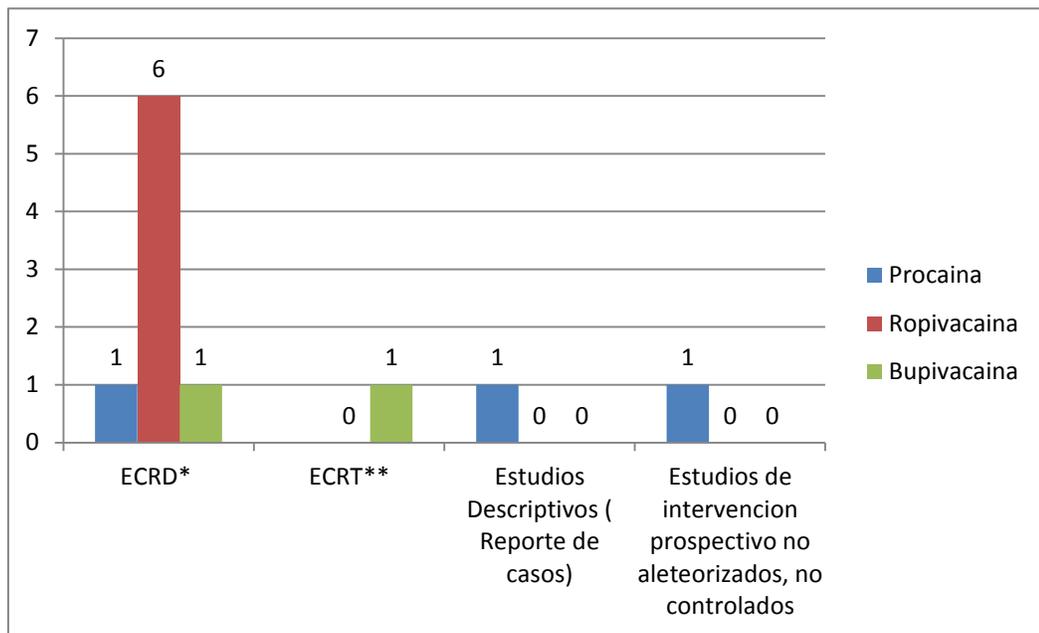
Tabla 7. Distribución de estudios según diseño y tipo de anestésico local usado  
(n=11)

	Procaína	Ropivacaína	Bupivacaína
ECRD*	1	6	1
ECRT**	-	-	1
Estudios Descriptivos ( Reporte de casos)	1	-	-
Estudios de intervención prospectivo no aleatorizados, no controlados	1	-	-
Total	3	6	2

ECR\* (Estudios clínico randomizados, controlados, doble ciego)

ECRT\*\* (Estudios clínico randomizados, controlados, triple ciego)

Grafica 5. Distribución de estudios según diseño y tipo de anestésico local usado  
(n=11)

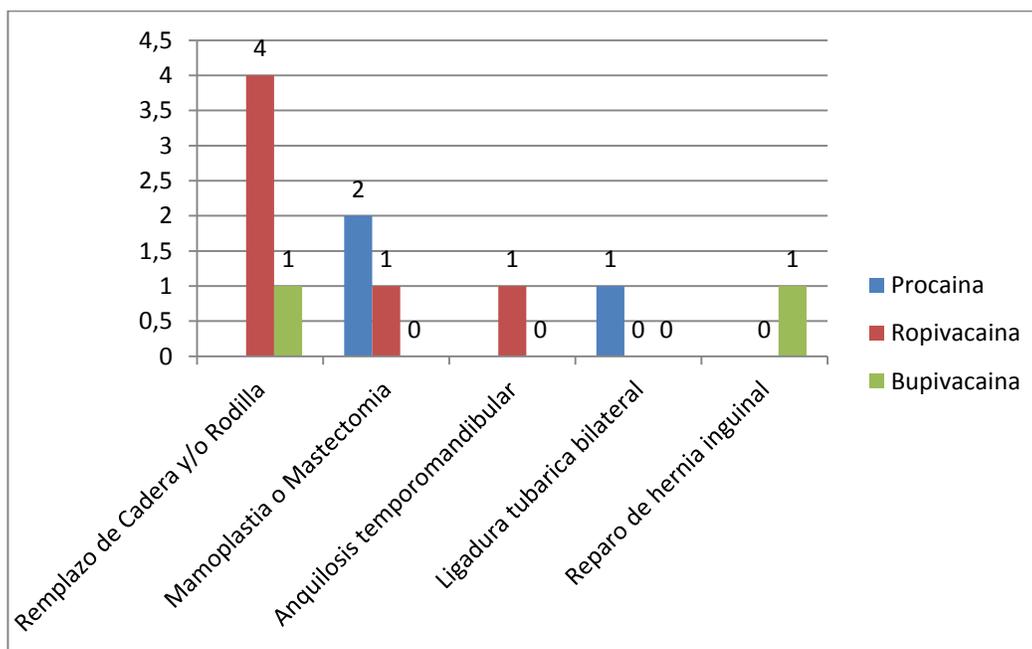


La evidencia clínica, teniendo en cuenta lo comentado previamente con respecto a la calidad de estudios clínicos, se ha realizado con intervención de la ropivacaína en el manejo de dolor crónico postoperatorio. La evidencia clínica con respecto a calidad del uso de la procaína dentro del paradigma de la terapia neural en los pocos estudios hallados (n=3; 27%) es variable. Un estudio tiene fuerte evidencia clínica en el área de ginecología, los otros dos descritos, a pesar de su pobre calidad en diseño metodológico (los dos en área de mastología - descriptivo y clínico de intervención prospectivo no aleatorizado), connotan la importancia y necesidad de generar un conocimiento de calidad en el campo de la terapia neural.

Tabla 8. Distribución de estudios según procedimiento quirúrgico y tipo de anestésico local usado (n=11)

	Procaína	Ropivacaína	Bupivacaína
Reemplazo de Cadera y/o Rodilla	-	4	1
Mamoplastia o Mastectomia	2	1	-
Anquilosis temporomandibular	-	1	-
Ligadura tubarica bilateral	1	-	
Reparo de hernia inguinal	-	-	1
Total	3	6	2

Gráfica 6. Distribución de estudios según procedimiento quirúrgico y tipo de anestésico local usado (n=11)

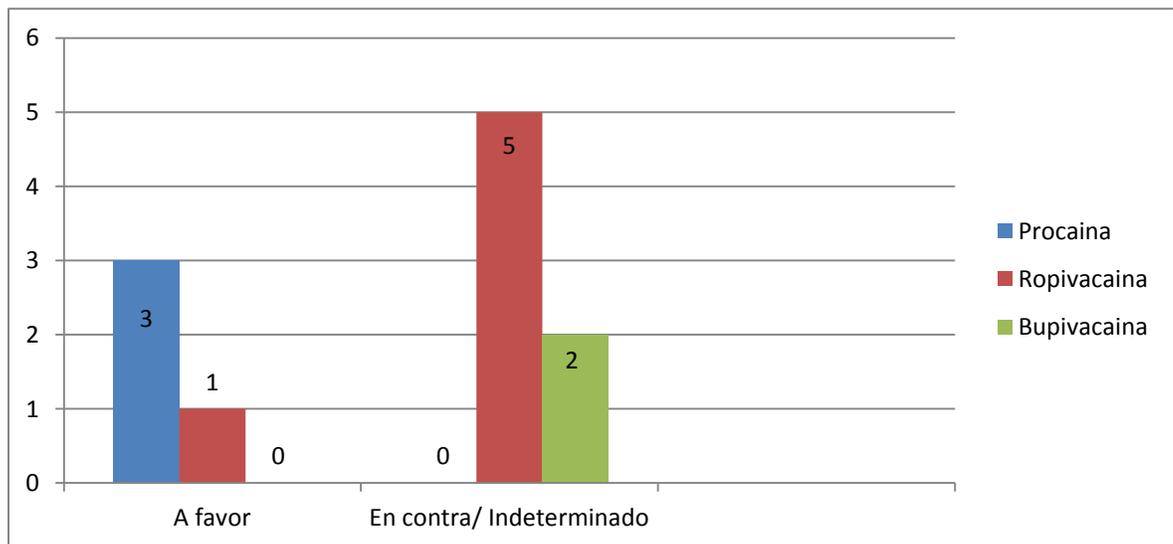


Solo el 27% de los estudios con uso de procaína dentro del paradigma de la terapia neural, se hallaron en campos como la mastología y la ginecología. No hay estudios de uso de procaína en el campo de la ortopedia, campo importante que genera DCPO por el tipo de procedimiento quirúrgico.

Tabla 9. Distribución de estudios según evidencia de efectividad en el uso de anestésicos locales (n=11)

	A favor	En contra/ Indeterminado
Procaína	3	0
Ropivacaína	1	5
Bupivacaína	0	2
Total	4	7

Grafica 7. Distribución de estudios según evidencia de efectividad en el uso de anestésicos locales (n=11)



Cuando se hace una revisión de la efectividad del uso de anestésicos locales, los hallazgos sugieren que a pesar de los diseños metodológicos de la mayoría de estudios, anestésicos locales diferentes a la procaína no tienen un efecto claro a favor, cuando se evalúa el dolor crónico postoperatorio. La mayoría de estos estudios están a favor del control analgésico de manera aguda postoperatoria, más no cuando se evalúan DCPO. Se debe tener en cuenta que en muchos de

estos estudios la intervención se hace con el anestésico local en el momento del procedimiento quirúrgico y algunos unas horas posteriores, mas no en protocolo de intervención durante días o meses posteriormente al mismo, lo que reduce la posibilidad del efecto - dosis y seguimiento del mismo. Los estudios realizados con procaína para el manejo de DCPO son prometedores a pesar de lo descrito con respecto al diseño metodológico. Se debe tener en cuenta que en estos estudios se intervino con terapia neural durante varias sesiones, días, incluso meses, posteriores al procedimiento quirúrgico, lo que favoreció al manejo de dolor crónico postoperatorio a diferencia del resto de estudios con otros anestésicos.

## 7. CRONOGRAMA

<b>PLAN DE MONITOREO Y SEGUIMIENTO</b>												
<b>REVISIÓN DE ARTÍCULOS CIENTÍFICOS LISTA DE REFERENCIAS 2005-2021</b>												
<b>DESCRIPCIÓN</b>			<b>2020</b>					<b>2021</b>				
			JULIO	AGOSTO	SEPTIEN	OCTUBR	NOVIEM	DICIEMB	ENERO	FEBRER	MARZO	ABRIL
1	PROBLEMA	Dolor crónico postoperatorio.										
2	PREGUNTA	¿La terapia neural frente al tratamiento médico convencional en pacientes con dolor crónico postoperatorio influiría positivamente en la percepción del dolor?										
3	ELABORACIÓN DEL PROYECTO		X	X	X	X	X					
4	RECOLECCIÓN DE DATOS							X				
5	ANÁLISIS DE DATOS	Estudio y revisión sistemática de la literatura que cumple criterios de inclusión.							X	X	X	
6	COMUNICACIÓN DE RESULTADOS	Entrega: APIC/Documento N-lcontec- /PPT/IMRD										X
<b>FINANCIACIÓN: PERSONAL</b>												

## 8. CONCLUSIONES

- Es innegable que la evidencia científica encontrada se basa, en gran parte, en el uso de anestésicos locales diferentes a la procaína, como ropivacaína, lo que limita demostrar la eficacia de la procaína dentro de la terapia neural.
- Si bien, muestra efectividad en el manejo de dolor postoperatorio agudo, no lo es tanto cuando se trata de aplicación de anestésicos locales en el manejo de dolor postoperatorio crónico.
- No hay evidencia suficiente que demuestre los beneficios de la terapia neural con procaína como anestésico local en el manejo del dolor crónico postoperatorio.
- En estudios hallados sobre el manejo de la terapia neural en dolor postoperatorio crónico, la evidencia encontrada es mínima, si bien hace falta investigación clínica con estudios de mayor calidad, para abordar combinaciones óptimas de tratamientos y desarrollar un marco científico que personalicen estas combinaciones en pacientes y cirugías determinados.
- La dificultad para el hallazgo de estudios clínicos en el manejo neuralterapéutico del dolor crónico postoperatorio radica, principalmente en que la mayoría fueron estudios clínicos con otros anestésicos locales, dejando de lado el manejo con procaína. Los hallados con el uso de procaína carecen de diseño metodológico que permita establecer la eficacia de la terapia neural en el manejo de dolor crónico postoperatorio.

## 9. RECOMENDACIONES

- Es necesario realizar de estudios clínicos, científicos y experimentales para corroborar el efecto positivo descrito en los existentes y revisados en el presente estudio.
- La realización de estudios clínicos a futuro, permitirá describir con evidencia científica, el efecto prometedor que tiene la terapia neural según la revisión de la literatura universal, descrita en el presente trabajo.
- Recomendamos la realización de estudios clínicos dentro del paradigma de la terapia neural, y no como parte de otras áreas médicas con un protocolo descrito que sea reproducible y evaluable según escalas estandarizadas para evaluación de dolor crónico postoperatorio.
- La evidencia científica a futuro, permitirá enaltecer la terapia neural como técnica de manejo de dolor que pueda ser adoptada por otras ramas del conocimiento dentro de la práctica clínica.
- Esperamos que, en corto plazo, los resultados de la investigación científica sobre terapia neural para tratamiento del dolor crónico faciliten su aplicación en pacientes postquirúrgicos y mostrar a la comunidad científica los beneficios de la terapia neural.

## 10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Coda B, Bonica J. Bonica's Management of Pain. In: Wilkins LW&, editor. General considerations of acute pain. 3rd ed. Philadelphia; 2001. p. 222–40.
2. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R. Survey of chronic pain in Europe : Prevalence , impact on daily life , and treatment. 2006; 10:287–333.
3. Macrae WA. Chronic post-surgical pain : 10 years on. 2008; 101(1):77–86.
4. Kehlet H, Rathmell P. Persistent Postsurgical Pain. *Anesthesiology*. 2010; 112(March):514–5.
5. Akkaya T. Chronic post-surgical pain. *Ocak*. 2009; 21(January):1–9.
6. Brobyn T, Chung M, LaRiccia P. The Extracellular Matrix and Ground Regulation: Basis for a Holistic Biological Medicine. North Atla. Berkeley; 2007. 2007 p.
7. Mermoud J, Fischer L, Staub L, Busato A. BMC Complementary and Patient satisfaction of primary care for musculoskeletal diseases : A comparison between Neural Therapy and conventional medicine. *BCM Complement Altern Med*. 2008;10:1–10.
8. Velasquez J., Martinez M. Dolor neuropático Características clínicas y epidemiológicas. *Medicina UPB*, editor. Vol. 24. Medellin; 2020. 2020 p.
9. Yam MF, Chun Y, Id L, Tan CS. General Pathways of Pain Sensation and the Major Neurotransmitters Involved in Pain Regulation. *Int J Mol Sci*. 2018; 19(2164).
10. Glare P, Aubrey KR, Myles PS. Transition from acute to chronic pain after surgery. *Lancet* [Internet]. 2019;393(10180):1537–46. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30352-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30352-6)
11. Toscano De La Torre F, Pinilla L. Los principios de la terapia neural desde los fundamentos del nervismo hasta la neurociencia actual. *Rev la Univ Ind Santander Salud*. 2012; 44(2):57–65.

12. Weinschenk S. Neural therapy — A review of the therapeutic use of local anesthetics. *Biochem Pharmacol* [Internet]. 2012; 1(1):5–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arthe.2012.12.004>
13. Leung L. Neurophysiological Basis of Acupuncture-induced Analgesia: An Updated Review. *J Acupunct Meridian Stud*. 2012; 5:261–70.
14. Chang S. The meridian system and mechanism of acupuncture: A comparative review. Part 1. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2012; 51:506–14.
15. Hochstrasser RJ, Christian Endler P, Klein SD. Perception of Therapeutic Qi, a Nonmechanical, Nonpsychological Factor in Acupuncture That Originates from the Therapist. *J Acupunct Meridian Stud* [Internet]. 2015 [cited 2016 Apr 16];8:203–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jams.2014.11.009>
16. Eden D. Six pillars of energy medicine: clinical strengths of a complementary paradigm. *Altern Ther*. 2008; 14(1).
17. Atalay N. COMPARISON OF EFFICACY OF NEURAL THERAPY AND PHYSICAL THERAPY IN CHRONIC LOW BACK PAIN. *Afr J Tradit Complement Altern Med*. 2013;10(3):431–5.
18. Lóriz O, Raya A, Pérez D. Atención Primaria Estudio de intervención sobre el dolor subagudo y crónico en atención primaria: una aproximación a la efectividad de la terapia neural. *Atención Primaria*. 2011;43(11):604–10.
19. Egli S, Pfister M, Ludin SM, Puente K, Vega D, Busato A, et al. Long-term results of therapeutic local anesthesia (neural therapy) in 280 referred refractory chronic pain patients. *BMC Complement Altern Med* [Internet]. 2015;15(200). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12906-015-0735-z>
20. Yilmaz E. The Determination of the Efficacy of Neural Therapy in Conservative Treatment - resistant Patients With Chronic Low Back Pain. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2020; Volume Pub: 33394979.
21. István M, Zsolt DB, Gabriella H, Zoltán K, Henrik SZŐKE. Effects of neural therapy on quality of life in patients with inoperable lower extremity artery disease. *Clin Neurosci*. 2018;71.

22. Gonzalez G, Beltran de Heredia I, Obradors C, Loriz O. Estudio de intervención no aleatorizado sobre evolución postquirúrgica en pacientes tratadas con terapia neural tras mamoplastia de aumento vía axilar. *Cirugía Plástica Ibero-Americana*. 2018; 44:443–8.
23. Brobyn T, Chung M, Lariccia P. Journal of Pain & Relief Neural Therapy: An Overlooked Game Changer for Patients Suffering Chronic Pain ? *J Pain Reli*. 2015; 4(3).
24. Aasvang E, Kehlet H. Chronic postoperative pain: the case of inguinal herniorrhaphy. *Br J Anaesth*. 2005; 95(1):69–76.
25. Carroll I, Hah J, Mackey S, Ottestad E, Kong JT, Lahidji S, et al. Perioperative Interventions to Reduce Chronic Postsurgical Pain. *J Reconstr Microsurg*. 2016; 29(4):213–22.
26. Levene JL, Weinstein EJ, Cohen MS, Andrae DA, Chao JY, Johnson M, et al. Local anesthetics and regional anesthesia versus conventional analgesia for preventing persistent postoperative pain in adults and children: A Cochrane systematic review and meta-analysis update ☆. *J Clin Anesth [Internet]*. 2019;55(December 2018):116–27. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2018.12.043>
27. Chung MK, Lariccia PJ. Successful Integrative Medicine Assessment and Treatment of Chronic Pain Associated With Breast Surgery. *Holist Nurs Pr*. 2017;31(1):21–9.
28. Beguinot M, Monrigal E, Kwiatkowski F, Ginzac A, Joly D, Gayraud G, et al. Continuous Wound Infiltration with Ropivacaine After Mastectomy: A Randomized Controlled Trial. *J Surg Res [Internet]*. 2020; 254:318–26. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2020.05.006>
29. Ferreira L, Lopez-picado A, Garcia MC, López CI, Ruilope LP, Hernández FL. Postoperative Analgesia by Infusion of Local Anesthetic into the Surgical

Wound after Modified Radical Mastectomy: A Randomized Clinical Trial. *Plast Reconstr Surg.* 2014; 134:862–70.

30. Albi - Feldzer A, Mouret-Fourme E, Motamed C, Dubois P, Jouanneau L, Christian JM. A Double-blind Randomized Trial of Wound and Intercostal Space Infiltration with Ropivacaine during Breast Cancer Surgery: Effects on Chronic Postoperative Pain. *Anesthesiology.* 2013;118(2):318–26.

31. Wylde V, Lenguerrand E, Gooberman-hill R, Beswick AD, Marques E, Noble S. Effect of local anaesthetic infiltration on chronic postsurgical pain after total hip and knee replacement: the APEX randomised controlled trials. *Pain.* 2015; 156(6):1161–70.

32. Wylde V, Gooberman-hill R, Horwood J, Beswick A, Noble S, Brookes S, et al. Study Protocol: The effect of local anaesthetic wound infiltration on chronic pain after lower limb joint replacement: A protocol for a double-blind randomised controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord [Internet].* 2011; 12(1):53. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2474/12/53>

33. Kurmann A, Fischer H, Dell-Kuster S, Rosenthal R, Audige L. Effect of intraoperative infiltration with local anesthesia on the development of chronic pain after inguinal hernia repair: A randomized, triple-blinded, placebo-controlled trial. *Surgery.* 2014; 157(1):144–54.

34. Yalçın Bahat P, Yüksel Özgör B, Gökçe T, Topbaş Selçuki NF, Hüseyin N. The Effect of Neural Therapy on Long-Term Postoperative Discomforts after Bilateral Tubal Ligation. *Complement Med Res.* 2021; ahead of p: 1–5.

35. Rao TN, Goswami D, Roychoudhury A, Bhutia O, Baidya DK, Trikha A. Efficacy of Local Anesthetic Wound Infiltration in Temporomandibular Joint Ankylosis Surgery for Control of Postoperative Pain: A Prospective, Randomized Controlled, and Double - Blinded Trial. *Anesthesia.* 2021;79(3).

36. Al-kaabneh A, Qamar AA, Al-hammouri F, Al-majali A, Alasmar A, Al-sayedeh N. The effect of anaesthesia on flank incisional pain: infiltration versus intercostal nerve block, a comparative study. *PanAfrican Med J.* 2020;36(356):1–8.

37. Essving P, Axelsson K, Kjellberg J, Gupta A, Lundin A. Reduced hospital stay , morphine consumption , and pain intensity with local infiltration analgesia after unicompartmental knee arthroplasty. A randomized double – blind study of 40 patients. *Acta Orthop.* 2009;80(2):213–9.
38. Essving P, Axelsson K, Kjellberg J, Wallgren Ö, Gupta A, Lundin A. Reduced morphine consumption and pain intensity with local infiltration analgesia (LIA) following total knee arthroplasty. A randomized double-blind study involving 48 patients. *Acta Orthop.* 2010;81(3):354–60.
39. Gomez - Cardero P, Rodriguez -Merchan C. Postoperative Analgesia in TKA. Ropivacaine Continuous Intraarticular Infusion. *Clin Orthop Relat Res.* 2010;468(5):1242–7.
40. Covarrubias Gómez, A. Papel del anestesiólogo en el manejo del dolor crónico. *Revista mexicana de anestesiología.* 2008, 31, supl 1, 235 – 237.
41. Barragán Solís, A. El dolor crónico: una visión antropológica de acuerdo a familiares y paciente. *Archivos en Medicina Familiar.* 2006, 8(2) 109-117
42. Cerdá-Olmedo, G., & De Andrés, J. Dolor Crónico, Guía de Actuación Clínica en AP. <http://www.san.gva.es/documents/246911/251004/guiasap014dolorcronico.pdf>. (último acceso 4 de octubre DEL 2020).
43. DIAZ CABEZAS, Ricardo; MARULANDA MEJIA, Felipe and SAENZ, Ximena. Estudio epidemiológico del dolor crónico en Caldas, Colombia (Estudio Dolca). *Acta Med Colombia*, vol 34(3), 96 – 102.
44. Fernández C. F, La tortura: el dolor como instrumento de dominación política en: *Dolor, ACED*, Bogotá, Armada Digital, 2012. 15 – 19.
45. Gómez López M.P, Owen Omar A. T, Paramo L. C., Historia del dolor y sus tratamientos en: *Dolor Fundamentos Para La Práctica*, Bogotá: Armada digital, 2013. 15 – 32.
46. Hernández Castro J.J. et al, *Medicina del Dolor*. Bogotá, quinto signo vital, en: Universidad del Rosario, 2011, 2da ed, p 19 – 40.

47. Hernández Castro, J. J., Moreno Benavides C., Evaluación médica del paciente con dolor, Medicina del Dolor. Bogotá, Bogotá, Universidad del Rosario, 2011 2da ed, 386.
- IASP, In Memoriam: John J. Bonica, <http://www.iasp-pain.org/AboutIASP/Content.aspx?ItemNumber=1129&navItemNumber=691> (último acceso 4 de octubre DEL 2020).
48. Inoue S, Kobayashi F, Nishihara M, Arai YCP, Ikemoto T, Kawai T, Chronic Pain in the Japanese Community—Prevalence, Characteristics and Impact on Quality of Life, Journal Pone, 2015, 10 (6)
49. Johannes b, Catherine, T. Kim Le, Xiaolei Zhou, Joseph a. Johnston, Robert H. Dworkin. The Prevalence of Chronic Pain in United States Adults: Results of an Internet-Based Survey, The Journal of Pain. Nov. 2010, vol 11, 1230 – 1239.
50. Kushang V. Patel, Jack M Guralnik, Elizabeth J. Dansie, Dennis C Turk, Prevalence and impact of pain among older adults in the United States: Findings from the 2011 National Health and Aging Trends Study, PAIN, 2013 154, 2649 - 2657
51. Luis Fernando Cifuentes, José Julián López, Estudio observacional de tratamiento de dolor neuropático en una cohorte colombiana, Acta Médica Colombiana, 2006; 31(2); 60-65.
52. M. Casals, Samper D. Epidemiología, prevalencia y calidad de vida del dolor crónico no oncológico. Estudio ITACA. Rev.Soc. Esp. Dolor, 2004, 11: 260 -269.
53. O.van Hecke, Ntorrance and B. H. Smith. Chronic pain epidemiology and its clinical relevance. British Journal of Anaesthesia 2013 111 (1): 13–18. Archivos en Medicina Familiar. 2006, 8(2) 109-117
54. P.C. Langley, The prevalence, correlates and treatment of pain in the European Union, Current Medical Research & Opinion, 2011 Vol. 27 (2), 463 - 480
55. Pèrez – Cajaraville J, abejón D, Ortiz JR, Pérez JR, El dolor y su tratamiento a través de la historia, Revista De La Sociedad Española Del Dolor 2005, 12(6): 373 – 384.

56. Rebekah R. Pender, Jane Webber, and J. Barry Mascari, Using Play to Help Children Cope With Chronic Pain: A New Role for Counselors, vistas online ACA, artículo 31.

57. <http://www.counseling.org/docs/default>

source/vistas/article\_315b5c21f16116603abcacff0000bee5e7.pdf?sfvrsn=8 (última visita el 5/10/2020)

58. Tony O'Brien, Harald Breivik The impact of chronic pain—European patients' perspective over 12 months, Scandinavian Journal of Pain, Volume 3, Issue 1, January 2012, Pages 23-29