



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
PROGRAMA DE MAESTRIA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MEDICAS, ODONTOLOGICAS Y DE LA SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACION "LUIS GUILLERMO IBARRA IBARRA"  
CIENCIAS MEDICAS

**Asociación de polimorfismos en los genes TRPV1, DRD2, OPRM1, OPRK1,  
OPRD1, GCH1 y CACNG2 con dolor neuropático en población mexicana**

**TESIS**  
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:  
**DOCTOR EN CIENCIAS MEDICAS**

PRESENTA:  
**Gabriel Enrique Mejía Terrazas**

**Margarita Valdés Flores†**  
INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACION "LUIS GUILLERMO IBARRA IBARRA"

Comité Tutorial  
**Alberto Hidalgo Bravo**  
Instituto Nacional de Rehabilitación "Luis Guillermo Ibarra Ibarra"

**Eunice López Muñoz**  
UMAE Hospital de Ginecoobstetricia No 4 "Luis Castelazo Ayala"

Ciudad Universitaria, CDMX, 2022



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **DEDICATORIAS**

A mis padres Gabriel y Marina por haberme dado las bases para salir adelante en esta vida y por enseñarme con su ejemplo, que todo lo que me proponga es posible de lograr con trabajo y esfuerzo.

A mi esposa Beatriz por el cariño en todos estos años, por el apoyo y comprensión, y por el tiempo robado, lo que me ha permitido seguir en este camino académico y dedicarme a desarrollar lo que me gusta hacer, así como ser el vínculo entre mi mundo y el mundo real.

A mis hijos Natalia y Emiliano por ser el motor para seguir adelante en la vida, y ser una inspiración para continuar superándome, así como enseñarme a ver el mundo desde otra perspectiva.

A mis pacientes de dolor crónico que me han enseñado todo aquello que no se aprende en un aula.

A la memoria de la Dra. Margarita Valdés que no alcanzó a ver la culminación de este proyecto, pero que su legado permanecerá.

A la Dra. Eunice López por su amistad y mentoría para poder terminar este proyecto.

Al Dr. Michell Ruiz por su amistad y por ser un excelente ejemplo a seguir.

## **Lugar de realización del proyecto**

- Departamento de Genética y Medicina Genómica, Instituto Nacional de Rehabilitación “Luis Guillermo Ibarra Ibarra” (INR LGII).
- Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva, Coordinación de Investigación en Salud, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

**El presente trabajo fue apoyado por:**

- El Instituto Nacional de Rehabilitación LGII con número de financiamiento de la Subdirección 15/18/2018.
- Programa de Apoyo a los Estudios de Posgrado (PAEP), de la Universidad Nacional Autónoma de México.
- Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT), por el apoyo académico durante el doctorado mediante una Beca Nacional para Estudios de Posgrado (CVU 519265).

La productividad científica del alumno durante sus estudios de doctorado, incluyendo la publicación de resultados parciales de este proyecto, se enlista a continuación (Ver Anexo 6).

- **Mejía-Terrazas GE**, Ruíz-Suárez M, Vadillo-Ortega F, Franco y Bourland RE, López-Muñoz E. Effect of interscalene nerve block on the inflammatory response in shoulder surgery: a randomized trial. *J Shoulder Elbow Surg* 2019;28:e291-e303.
- López-Muñoz E, Mateos-Sánchez L, **Mejía-Terrazas GE**, Bedwell-Cordero SE. Hypothyroidism and isolated hypothyroxinemia in pregnancy, from physiology to the clinic. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2019;58:757-763.
- Santa-María-Gasca NE, Aguirre-Rodríguez VH, Valdés-Montor JF, **Mejía-Terrazas GE**, Valero-González FS. Concordancia diagnóstica de capsulitis adhesiva por resonancia magnética en centros de imagenología y una clínica de reconstrucción articular con correlación quirúrgica. *Acta Ortop Mex* 2019;33:277-284.
- **Mejía-Terrazas GE**, López-Muñoz E. Implications of COVID-19 (SARS-CoV-2) for the anesthesiological practice. *Medwave* 2020;20:e7950.
- **Mejía-Terrazas GE**, López-Muñoz E. Supplemental oxygen in surgical patients with COVID-19. *J Anesth* 2020;30:1.
- Carrillo-Esper R, **Mejía-Terrazas GE**. Guía de recomendaciones para el manejo perioperatorio de pacientes con infección por SARS-CoV-2 (COVID-19). *Rev Mex Anest* 2020;43:182-213.
- López-Muñoz E, **Mejía-Terrazas GE**. Células tumorales circulantes en cáncer de mama. *Rev Med IMSS* 2020;58(Supl 1).
- **Mejía-Terrazas GE**, López-Muñoz E. Dolor crónico y cáncer de mama. *Rev Med IMSS* 2020;58(Supl 1).
- Salinas-Vela LE, Aguirre-Rodríguez VH, Palmieri-Bouchan RB, Encalada-Díaz MI, **Mejía-Terrazas GE**, Valero-González FS. Rupturas del tendón del supraespinoso: correlación entre RMN y hallazgos quirúrgicos. *Acta Ortop Mex* 20220;34:399-402.

- López-Muñoz E, **Mejía-Terrazas GE**. Epigenetics and postsurgical pain: A scoping review. *Pain Med* 2021;Jul 27: pnab234.
- **Mejía-Terrazas GE**, López-Muñoz E, Vilchis-Rentería JS, Muñoz-García AJ, Alcántara-Muñoz MDRA. COVID-19: Regional Anesthesia, Benefits, and Practical Recommendations. *Asian J Anesthesiol* 2021;Sep1:1-3.
- **Mejía-Terrazas GE**, López-Muñoz E, Hidalgo-Bravo A, Santamaria Olmedo MG, Valdés-Flores M. Association between CACNG2 polymorphism (rs4820242, rs2284015 and rs2284017) and chronic peripheral neuropathic pain risk in a Mexican population. *Eur Rev Med Pharm Sci* 2022;26:4354-4366.

## ÍNDICE GENERAL

	<b>Página</b>
<b>Introducción</b>	12
Sistema opioide	23
Sistema dopaminérgico	25
Funcionalidad de nociceptores	26
Susceptibilidad a desarrollar dolor neuropático	28
<b>Objetivo</b>	32
<b>Material y métodos</b>	32
Diseño del estudio	32
Reclutamiento y población de estudio	32
Dolor neuropático crónico periférico	33
Frecuencias alélicas y genotípicas previamente reportadas	36
Genotipificación de los polimorfismos de <i>CACNG2</i> y <i>TRPV1</i> por reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (qPCR)	37
Análisis estadístico	38
<b>Resultados</b>	38
<i>CACNG2</i>	41
<i>TRPV1</i>	47
<b>Discusión</b>	48
<b>Conclusión</b>	53
<b>Bibliografía</b>	54
<b>Anexos</b>	61



## ÍNDICE DE FIGURAS

	<b>Página</b>
Figura 1. Algoritmo diagnóstico del dolor neuropático	16
Figura 2. Escalera analgésica de la Organización Mundial de la Salud	18
Figura 3. Distribución de genotipos de <i>CACNG2</i> rs4820242, rs2284015 y rs2284017 clasificados por características clínicas de Dolor Neuropático Crónico Periférico	46

## ÍNDICE DE TABLAS

	<b>Página</b>
Tabla I. Grados de evidencia de las pruebas de dolor neuropático	17
Tabla II. Características reportadas de los polimorfismos de nucleótido sencillo en los genes seleccionados para el estudio	35
Tabla III. Características demográficas y clínicas de los casos y controles	39
Tabla IV. Características clínicas de los casos con dolor neuropático crónico periférico (DNCP)	40
Tabla V. Frecuencias alélicas y equilibrio de Hardy-Weinberg de <i>CACNG2</i> rs4820242, rs2284015 y rs2284017	41
Tabla VI. Frecuencias genotípicas y modelos de herencia de <i>CACNG2</i> rs4820242, rs2284015 y rs2264017 asociados con DNCP	42
Tabla VII. Frecuencias alélicas y equilibrio de Hardy-Weinberg de <i>CACNG2</i> rs4820242, rs2284015 estratificados por las características clínicas de DNCP	43
Tabla VIII. Frecuencias genotípicas de <i>CACNG2</i> rs4820242, rs2284015 y rs2264017 y los modelos de herencia asociados con las características clínicas de DNCP	44
TABLA IX. Frecuencias alélicas y equilibrio de Hardy-Weinberg de <i>TRPV1</i> rs8065080 y rs222742	47
Tabla X. Frecuencias genotípicas y modelos de herencia de <i>TRPV1</i> rs8065080 y rs222742 asociados con DNCP	48

## RESUMEN

**Antecedentes:** Existe una sólida asociación entre las variantes genéticas de los pacientes con dolor neuropático y sus niveles de intensidad y sensibilidad al dolor, así como, con la respuesta a los analgésicos, por lo que su estudio podría facilitar el diagnóstico de diferentes cuadros de dolor neuropático, tener aplicación clínica al otorgar una terapéutica analgésica más individualizada y como una herramienta para la prevención de cuadros de dolor neuropático crónico.

**Objetivo:** Evaluar la asociación de polimorfismos de los genes *TRPV1* (rs8065080, rs222747), *DRD2* (rs6277), *OPRM1* (rs1799971), *OPRK1* (rs702764, rs1051660), *OPRD1* (rs2234918, rs678849), *GCH1* (rs8007267, rs3783641, rs10483639) y *CACNG2* (rs4820242, rs2284015, rs2284017) con la presencia de dolor neuropático crónico periférico (DNCP) en población mexicana.

**Material y métodos:** Estudio observacional, analítico de casos y controles en el que, hasta el momento se realizó la genotipificación en sangre periférica de los polimorfismos de nucleótido simple (SNP) de los genes *CACNG2* y *TRPV1* mediante PCR en tiempo real en 75 individuos mexicanos sanos y 75 pacientes con dolor neuropático crónico periférico (DNCP). Se determinaron las frecuencias alélicas y genotípicas, y se evaluó el riesgo de asociación de los SNPs con la presencia de dolor neuropático crónico periférico y sus características clínicas.

**Resultados:** El alelo G (OR 2.08,  $p = 0.01$ ) de rs2284015 se observó como factor de riesgo para desarrollar DNCP. El alelo A de rs4820442 mostró riesgo de asociación con antecedente de cirugía (OR 3.92,  $p = 0.04$ ), radiculopatía (OR 4.29,  $p = 0.0001$ ), presentación bilateral de dolor (OR 3.15,  $p = 0.003$ ) y neuropraxia (OR 0.36,  $p = 0.01$ ). El alelo C de rs2284015 se asoció con mayor riesgo de ardor y alodinia. En el análisis de la asociación de frecuencias genotípicas y patrones de herencia, así como en el análisis de interacción con el sexo, se observó una modificación del riesgo. Ninguno de los 2 SNPs analizados de *TRPV1* mostró diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con DNCP y el grupo control

**Conclusiones:** Los rs222747 y rs8065080 de *TRPV1* no parecen contribuir al riesgo de desarrollar DNCP. Los SNPs analizados de *CACNG2*, muestran que el alelo G del rs2284015 y el haplotipo AGC de los rs4820242, rs2284015 y rs2284017 de *CACNG2*, podrían contribuir al riesgo de desarrollar DNCP. Sin embargo, es necesario incrementar el tamaño de muestra y evaluar el resto de SNPs propuestos en el objetivo.

## ABSTRACT

**Background:** There is a solid association between the genetic variants of patients with neuropathic pain and their levels of intensity and sensitivity to pain, as well as with the response to analgesics, so their study could facilitate the diagnosis of different neuropathic pain conditions, have clinical application by granting a more individualized analgesic therapy and as a tool for the prevention of chronic neuropathic pain.

**Objective:** To evaluate the association of polymorphisms of the *TRPV1* (rs8065080, rs222747), *DRD2* (rs6277), *OPRM1* (rs1799971), *OPRK1* (rs702764, rs1051660), *OPRD1* (rs2234918, rs678849), *GCH1* (rs8007267, rs3783641, rs10483639) and *CACNG2* (rs4820242, rs2284015, rs2284017) genes, with the presence of chronic peripheral neuropathic pain (CPNP) in a Mexican population.

**Material and methods:** Observational, analytic case-control study in which, to date, genotyping in peripheral blood of the single nucleotide polymorphisms (SNPs) of the *CACNG2* and *TRPV1* genes was performed by real-time PCR in 75 healthy Mexican individuals and 75 chronic peripheral neuropathic pain (CPNP) patients. Allelic and genotypic frequencies were determined, and the risk of association of SNPs with the presence of CPNP and its clinical characteristics was evaluated.

**Results:** The G allele (OR 2.08,  $p = 0.01$ ) of rs2284015 was observed as a risk factor for developing CPNP. The A allele of rs4820442 showed a risk association with a history of surgery (OR 3.92,  $p = 0.04$ ), radiculopathy (OR 4.29,  $p = 0.0001$ ), bilateral presentation of pain (OR 3.15,  $p = 0.003$ ) and neuropraxia (OR 0.36,  $p = 0.01$ ). The C allele of rs2284015 was associated with increased risk of burn and allodynia. In the analysis of the association of genotypic frequencies and inheritance patterns, as well as in the analysis of interaction with sex, a modification of the risk was observed. None of the 2 SNPs analyzed from *TRPV1* showed statistically significant differences between patients with CPNP and the control group.

**Conclusion:** *TRPV1* rs222747 and rs8065080 do not seem to contribute to the risk of developing CPNP. The *CACNG2* SNPs analyzed show that the G allele of rs2284015 and the AGC haplotype of *CACNG2* rs4820242, rs2284015 and rs2284017 could contribute to the risk of developing CPNP. However, it is necessary to increase the sample size and evaluate the rest of the SNPs proposed in the objective.

## INTRODUCCIÓN

El dolor es considerado un sistema de defensa que ayuda a identificar la presencia de una zona lesionada en el cuerpo. Es una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con un daño tisular real o potencial, que usualmente desaparece cuando la lesión es reparada. Sin embargo, en algunas ocasiones esto no sucede y a pesar de la curación, el dolor no desaparece. En ese momento el dolor se vuelve una enfermedad, y como tal, debe diagnosticarse y tratarse para evitar sufrimiento innecesario a quien lo padece. En dicha situación radica la importancia del dolor crónico.

El dolor crónico es definido como el dolor que persiste o reaparece durante más de tres meses. Dicho dolor con frecuencia se convierte en el problema clínico único o predominante en algunos pacientes. Como tal, puede requerir una evaluación clínica diagnóstica, una terapia y rehabilitación<sup>1</sup>.

Ahora bien, el dolor neuropático crónico, es un tipo de dolor crónico causado por una lesión o enfermedad del sistema nervioso somatosensorial, con una persistencia o recurrencia mayor a 3 meses, con respuesta aumentada a estímulos tanto dolorosos como no dolorosos, espontáneo o evocado y con historia de lesión del sistema nervioso. Además presenta una distribución neuroanatómica plausible con signos y síntomas positivos y negativos compatibles con la inervación de la estructura nerviosa afectada. Por último, requiere la demostración de una lesión o enfermedad que afecte al sistema nervioso<sup>2</sup>.

La prevalencia exacta del dolor neuropático no está bien definida. Sin embargo, en la población general un gran número de pacientes con lesiones o enfermedades heterogéneas del sistema nervioso experimentan dolor neuropático con un impacto negativo y serias repercusiones en su funcionalidad y calidad de vida, lo que lo convierte en un problema de salud pública. Dependiendo de la población estudiada y de la definición utilizada, se estima que la prevalencia de dolor neuropático oscila entre el 0.9% a 17.9%<sup>3</sup>. Aunque otras estimaciones más conservadoras van del 6.9 y el 10% de la población mundial<sup>4</sup>.

El dolor neuropático se origina por lesiones producidas durante la cirugía, trauma, enfermedades degenerativas, enfermedades metabólicas, o bien por la exposición a

factores tóxicos, infecciosos, compresivos, isquémicos, paraneoplásicos o neoplásicos que pueden involucrar o no el corte de tejidos y nervios. Dichas lesiones inducen una respuesta inflamatoria localizada y un fenómeno denominado hiperalgesia primaria. Cuando el estímulo nocivo continúa, ocurren transformaciones neuroplásticas de las neuronas encargadas de transmitir los estímulos tanto táctiles como dolorosos, esto cambia la forma en que están constituidas estas neuronas así como sus conexiones, con el tiempo, este cambio de la estructura genera un cambio en la función y en el perfil bioquímico principalmente de las neuronas medulares. Estos cambios en la funcionalidad neuronal generan que se produzcan impulsos eléctricos en sitios donde normalmente no deberían ocurrir, los cuales se denominan impulsos ectópicos. Se modifica la interacción entre los axones nerviosos, la cual debe ser a través de la sinapsis y se activan los receptores silentes que como su nombre lo indica normalmente no están funcionales. Todo lo anterior, en conjunto conduce a modificaciones neuroquímicas en el entorno de las membranas de los axones, ocasionando que se reduzcan los umbrales en la producción de los estímulos. La curva de estimulación se mueve a la izquierda donde en un tiempo cero ( $T_0$ ) se presenta un estímulo que tiene que ser de una intensidad determinada para activar la sensación dolorosa, pero a partir de la lesión se modifica el umbral para desencadenar una respuesta a los estímulos, y por consiguiente dolor. En un tiempo 1 ( $T_1$ ) se tiene un umbral más bajo debido a los cambios bioquímicos mencionados, por lo que se desencadena alodinia y la percepción del dolor se acompaña de estímulos que anteriormente no eran dolorosos, como el tacto o la temperatura. La causa principal de los síntomas sensoriales es la generación ectópica de impulsos nerviosos. Como existe una especificidad nerviosa en las fibras periféricas, cuando un potencial de acción ectópico es generado en una fibra nerviosa, la cualidad de la sensación experimentada será de tipo táctil, pero existirá la sensación de un toque o una presión cutánea sin que haya existido un estímulo real en la piel, a modo de alucinación táctil. Pero si esta generación ocurre en una fibra nerviosa nociceptora, la experiencia consciente será de dolor. La activación de fibras nociceptoras de tipo C provoca la sensación de dolor quemante, mientras que la de fibras nociceptoras A delta provoca sensación de dolor punzante. El dolor no es un fenómeno pasivo, es un proceso activo

susceptible de cambios en relación a múltiples estímulos, esto induce cambios en el procesamiento del estímulo doloroso lo que desencadena una reducción en el umbral al dolor, una respuesta exagerada al estímulo nocivo, un aumento de la duración de la respuesta frente a una estimulación, una extensión del dolor y la hiperalgesia a tejidos no lesionados. Todo lo anterior produce que el dolor se cronifique o mejor dicho que el dolor pase a ser una enfermedad<sup>5</sup>.

Así, el dolor neuropático crónico se genera por lesiones producidas directamente en el sistema nervioso central o periférico, dividiéndolo en dolor neuropático central o periférico, respectivamente, es decir, aparece como consecuencia de lesiones del propio sistema de percepción, conducción y análisis de los estímulos nociceptivos, y no por la captación de estímulos originados fuera del sistema nervioso. Esta importante peculiaridad lo hace diferente de otros tipos de dolor crónico, como una sensación originada por estímulos externos al sistema nervioso, conducida y analizada por un sistema nervioso indemne. El dolor neuropático suele contener ciertas características independientemente de su etiología. Los síntomas y signos de dolor neuropático pueden ser descritos como negativos o positivos y son el resultado del daño nervioso. Entre los síntomas positivos que más se encuentran en este tipo de pacientes tenemos la disestesia, que es una sensación quemante o eléctrica. La hiperestesia que se presenta de dos formas; la primera corresponde a la alodinia que se describe como la sensación de dolor a estímulos inocuos, que además puede ser térmica, estática o dinámica, y la segunda corresponde a la hiperalgesia que se describe como la sensación aumentada de dolor frente a un estímulo doloroso, la parestesia que es una sensación de adormecimiento pero no es dolorosa, la hiperpatia que es la percepción de que un estímulo es más intenso de lo que en realidad es, la sumación que es el continuar percibiendo un estímulo cuando éste ya ha cesado y por último, los paroxismos que son ráfagas de dolor espontáneo sin estimulación que los genere. Entre los síntomas negativos se encuentran la hipoestesia, anestesia e hipoalgesia, todos relacionados con una ausencia o disminución de la sensibilidad en el área afectada y pueden acompañarse de afectación motora en diferentes grados. Estos síntomas positivos y negativos deben ser compatibles con la inervación de la estructura nerviosa afectada por el dolor<sup>6</sup>.

La historia clínica y en especial la historia clínica algológica (anamnesis) con una exploración física dirigida son la parte más importante de la valoración del paciente con dolor neuropático (recomendación con grado de evidencia D). Como todo dolor, es siempre subjetivo, pero además, el dolor neuropático es muy difícil de describir por parte de quien lo experimenta, puesto que se aleja de las experiencias dolorosas normalmente sentidas a lo largo de la vida, de ahí la falta de descriptores verbales y la necesidad del uso de analogías<sup>7</sup>.

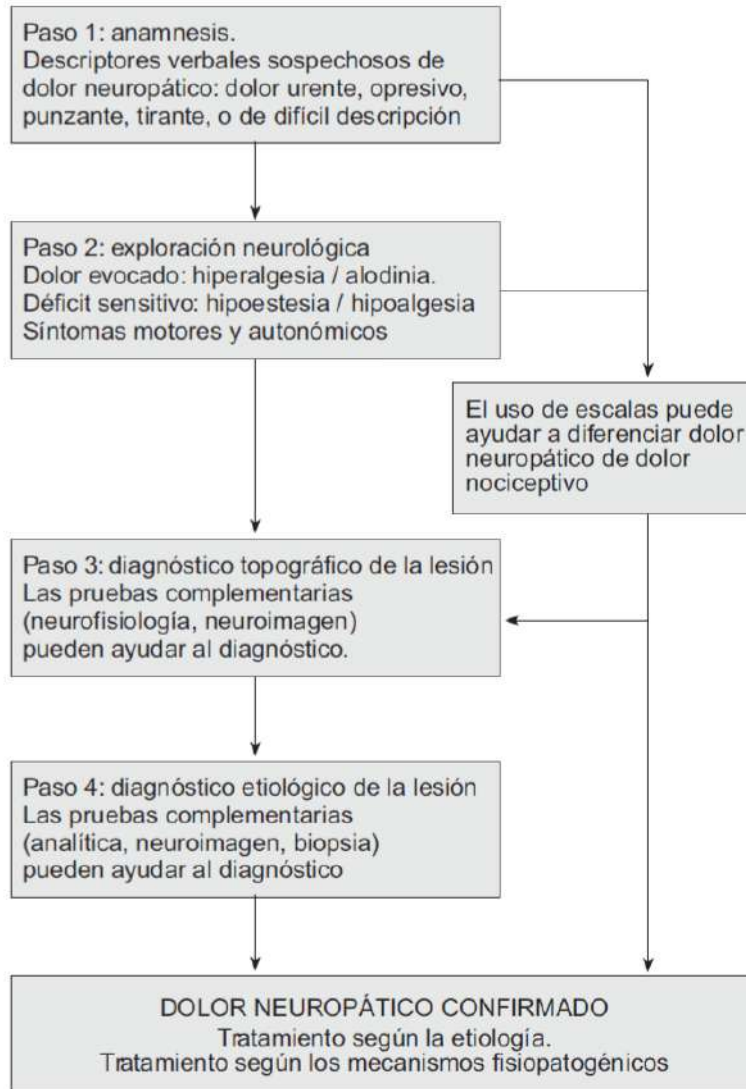
La anamnesis, para la que se necesita tiempo, permite obtener un diagnóstico preciso de la etiología del dolor, establecer una correcta relación médico-paciente, explorar los factores psicológicos y ambientales que pueden contribuir al dolor y, junto a la exploración, permite adjudicar el dolor a mecanismos fisiopatológicos concretos, el primer paso necesario para planificar el tratamiento (Figura 1)<sup>8, 9</sup>.

La exploración física general y la exploración neurológica completa son imprescindibles para evaluar y definir el dolor neuropático. De éstas, la más importante es la exploración del sistema somatosensorial, que debe realizarse en todos los casos (recomendación con grado de evidencia D). Esta exploración puede realizarse con un instrumental sencillo como algodón, clip, tubos de vidrio o rodetes metálicos, diapasón, compás de Weber, estesiómetro de aguja y filamentos de Von Frey<sup>10</sup>.

Posteriormente se debe corroborar el carácter neuropático del dolor utilizando escalas basadas en descriptores clínicos y exámenes simples. Se trata de un método orientativo para el diagnóstico de dolor neuropático y tiene como primer objetivo y de un modo sencillo, discernir entre dolor neuropático y dolor nociceptivo, y con carácter secundario, medir la intensidad y la respuesta al tratamiento. Las escalas utilizadas en los pacientes con dolor neuropático se pueden dividir en 2 tipos: escalas de uso general y escalas discriminativas de dolor neuropático. Las escalas de uso general son simples, fiables y válidas, siendo la escala visual análoga (EVA) la más recomendable para medir la intensidad del dolor, aunque hay que aplicarla a cada uno de los descriptores clínicos del dolor neuropático, y tiene como inconveniente que no ayuda a discriminar el tipo de dolor que presenta el paciente (recomendación con grado de pruebas D)<sup>11</sup>.



Ante una sospecha de dolor neuropático:



**Figura 1. Algoritmo diagnóstico del dolor neuropático.**

*Tomado de Martínez-Salio A, et al.<sup>9</sup>*

Se han reportado numerosas escalas para discriminar entre dolor neuropático y nociceptivo, sin embargo, las más recomendables son la escala de evaluación de síntomas neuropáticos de Leeds (LANS)<sup>12</sup>, la escala DN4<sup>13</sup> y la escala ID-Pain<sup>4</sup>. Estas 3 escalas están validadas en idioma español<sup>14, 15</sup> y son de fácil manejo (recomendación con grado de evidencia D). Además, se recomienda realizar pruebas complementarias

(neurofisiológicas, neuroimagen, biopsia) que son útiles para establecer el diagnóstico etiológico, ayudan a esclarecer los mecanismos fisiopatológicos que originan los síntomas y signos, y por último, pueden medir la eficacia del tratamiento. Su grado de evidencia de recomendación es variable (Tabla I)<sup>9</sup>. Cabe mencionar que la anamnesis y la exploración neurológica deben ser previas a la realización de cualquier prueba complementaria (recomendación con grado de evidencia D)<sup>9</sup>.

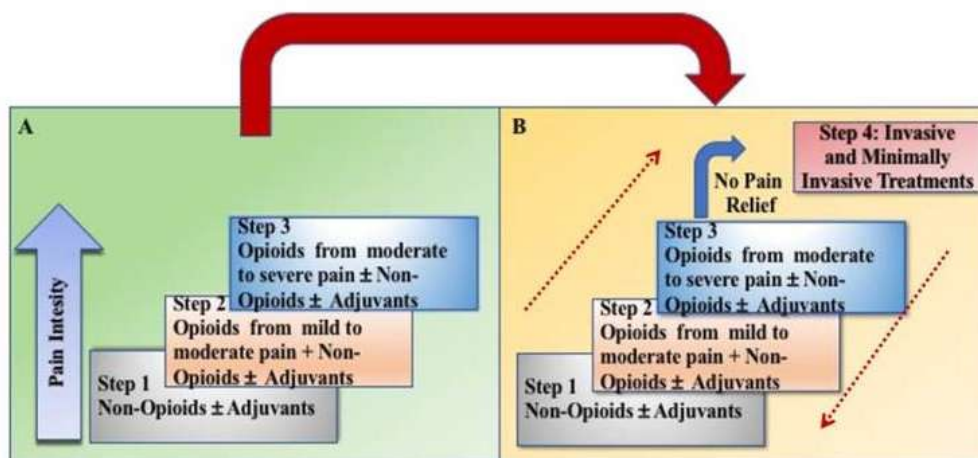
**Tabla I. Grados de evidencia de las pruebas de dolor neuropático.**  
Tomado de Martínez-Salio A, et al.<sup>9</sup>

<b>Niveles de calidad de la evidencia</b>	
1++	Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo
1+	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgos
1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgos
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos
4	Opinión de expertos
<b>Fuerza o Grado de la recomendación</b>	
A	Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía, o un volumen de pruebas científicas compuesto por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre éstos.
B	Un volumen de pruebas científicas compuesto por estudios clasificados como 2++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre éstos, o pruebas científicas extrapoladas desde estudios clasificados como 1++ o 1+.
C	Un volumen de pruebas científicas compuesto por estudios clasificados como 2+ directamente aplicables a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre éstos, o pruebas científicas extrapoladas desde estudios clasificados como 2++.
D	Pruebas científicas de grado 3 o 4, o pruebas científicas extrapoladas desde estudios clasificados como 2+
√	Práctica recomendada, basada en la experiencia clínica y el consenso del equipo redactor.

El dolor crónico neuropático es probablemente el tipo de dolor más complejo de tratar, en primer lugar porque los antiinflamatorios no esteroideos no son efectivos y en segundo lugar porque los opioides tienen una efectividad reducida, lo cual limita su utilización. Usualmente se requiere de diferentes fármacos combinados, ya que la monoterapia tampoco resulta efectiva. Además, deben tenerse consideraciones especiales sobre los efectos adversos, ya que se requiere tratamiento a largo plazo. El abordaje terapéutico está basado en la utilización de fármacos que reduzcan la actividad neuronal, por lo que los lineamientos actuales hacen énfasis en un abordaje basado en líneas de tratamiento por lo que en la primera línea se ubican los antidepresivos tricíclicos tipo amitriptilina<sup>16</sup>. En esta línea también se encuentran los

antiepilépticos como los gabapentinoides. Su uso se sustenta en la creciente evidencia de tener cierta eficacia en el manejo del dolor neuropático<sup>17</sup>.

En la segunda línea se encuentran los opioides que son utilizados en aproximadamente 12%, de las cuales 5% reciben opioides potentes<sup>18</sup>. En la tercera línea de manejo se encuentran otros antidepresivos y otros anticonvulsivos que presentan menor eficacia. Otros fármacos tópicos con la capsaicina en crema, tiene un efecto adecuado sobre el control del dolor neuropático, con una reducción en la intensidad del dolor (principalmente de tipo punzante) y un menor requerimiento de analgésicos<sup>16</sup>. Los parches de lidocaína también pueden ser efectivos, sobre todo para el dolor neuropático localizado. Se debe escoger el fármaco con mayor efectividad de cada clase farmacológica (1ra. línea) e iniciarlo en las dosis más bajas posibles para ir escalándolos paulatinamente, hasta agregar un 3er. fármaco, si esto no es efectivo se cambian los fármacos a los de 2da. y 3ra. línea. Un abordaje muy similar está basado en la escalera analgésica original de 3 escalones de la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>19</sup>, teniendo en un primer escalón a los fármacos de la 1era. línea de tratamiento y en el 2do. escalón los fármacos de la 2da. línea y por último en el 3er. escalón a los fármacos de la 3era. línea, o bien la escalera analgésica bidireccional de 4 escalones recientemente revisada (Figura 2)<sup>19</sup>. Este abordaje no se encuentra validado pero es de uso común en la clínica.



**Figura 2. Escalera analgésica de la OMS.**

Tomado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554435/><sup>19</sup>.

Los procedimientos intervencionistas pueden llegar a ser una opción, aunque no hay suficiente evidencia o es contradictoria. La más recomendada es la utilización de radiofrecuencia pulsada para generar una analgesia más duradera, o bien, la estimulación de cordones posteriores<sup>20</sup>.

Por la complejidad que presentan estos pacientes, es conveniente agregar un manejo no farmacológico, el cual es adyuvante y tiene la finalidad de mejorar la analgesia al reducir las dosis de fármacos y por consiguiente los efectos adversos. Entre las más recomendadas están la terapia física, estimulación eléctrica transcutánea, acupuntura, terapia cognitivo-conductual, relajación muscular progresiva, hipnosis, distracción, técnicas de relajación, yoga y musicoterapia<sup>21</sup>.

El pronóstico del dolor neuropático crónico depende del mecanismo productor, pero en términos generales no es un pronóstico favorable, ya que la lesión nerviosa que le da origen en la gran mayoría de los casos no va a curar. Dado que puede empeorar, el tratamiento debe estar enfocado en el control de la intensidad del dolor, la reducción de los síntomas positivos, mejorar la calidad de sueño y mejorar la calidad de vida del paciente que lo sufre.

Un punto importante en el tratamiento del dolor neuropático está enfocado hacia la prevención e identificación de factores de riesgo. Por ejemplo, en el dolor postquirúrgico se puede utilizar anestesia regional, misma que reduce el proceso inflamatorio<sup>22</sup>. En el caso de resecciones tumorales el enfoque debe dirigirse a la reducción de la cantidad de células tumorales circulantes con diferentes estrategias perioperatorias que permitan prevenir la diseminación tumoral y controlar el proceso inflamatorio<sup>23</sup>.

Respecto a los factores de riesgo para el desarrollo de dolor neuropático crónico, se han descrito múltiples factores, entre los que se encuentran factores no genéticos, genéticos y epigenéticos.

La edad es considerada un factor de riesgo importante, ya que se ha observado que las mujeres menores de 40 años tienen mayor riesgo al compararlas con mujeres de más de 60 años de edad con un riesgo relativo (RR) de 1.67 [intervalo de confianza al 95% (IC 95%) 1.27-2.21,  $p=0.02$ ]<sup>24</sup> e incluso un *odds ratio* (OR) de 3.52 (IC 95% 2.25-5.82,  $p<0.001$ )<sup>24, 25</sup>.

También son considerados factores de riesgo el *status* psicosocial (menor nivel educativo)<sup>24</sup>, la orientación negativa exagerada (evitación y catastrofización), ansiedad, depresión, somatización, trastornos del sueño, disfunción cognitiva, autoimagen distorsionada, disfunción familiar (pérdida de la pareja o apoyo familiar) y disfunción social (pérdida laboral)<sup>21</sup>.

No existe un consenso sobre el riesgo que implica la obesidad para la presencia de dolor crónico neuropático. Sin embargo, algunos estudios han mostrado asociación entre el índice de masa corporal (IMC) alto y dolor persistente después del tratamiento quirúrgico de cáncer de mama (OR 2.13, IC 95% 1.06-4.27,  $p = 0.034$ )<sup>26</sup>, aunque el incremento de riesgo observado en otros estudios<sup>27</sup> es moderado, de aproximadamente 4% por 1 Kg/m<sup>2</sup>. Además, los pacientes con IMC alto tienen mayor riesgo de infección, inflamación y sensibilización al dolor por la liberación de sustancias proinflamatorias e inductoras de resistencia a la insulina del tejido adiposo visceral después de la cirugía<sup>27</sup>.

La presencia de dolor preoperatorio en la zona quirúrgica (OR 1.29, IC 95% 1.01-1.64)<sup>28</sup> y el tipo de cirugía realizada también han sido considerados como factores de riesgo para dolor crónico. Una cirugía radical o muy cruenta implica mayor traumatismo y por lo tanto mayor riesgo de dolor crónico en comparación con una cirugía conservadora<sup>29</sup>. Otros factores de riesgo incluyen la intensidad del dolor agudo postoperatorio (OR de 1.16, IC 95% 1.03-1.30, con incremento en el riesgo absoluto de 3% IC 95% 1-6%) y la presencia de signos y síntomas de dolor neuropático a la semana siguiente de la cirugía (OR 2.1,  $p=0.01$ )<sup>30</sup>. Incluso, se ha observado que el manejo agresivo del dolor durante el postoperatorio previene el desarrollo de dolor persistente<sup>29</sup>. Sin embargo, el tipo de analgesia utilizada en el postoperatorio para el control del dolor agudo también puede constituir un factor de riesgo, ya que el uso de opioides potentes en el área de recuperación aumenta la probabilidad de dolor crónico<sup>31, 32</sup>.

La presencia de entidades dolorosas como el dolor lumbar, artritis, artrosis, fibromialgia, alteraciones sensoriales y alteraciones emocionales también se asocian a incremento del riesgo de dolor crónico<sup>21, 32</sup>.

La etnicidad y el grupo poblacional también pueden ser considerados como factores de riesgo, ya que se ha sugerido que las mujeres caucásicas presentan menor riesgo de presentar dolor crónico en comparación con otras etnias<sup>21</sup>, situación que puede estar relacionada con factores genéticos y epigenéticos.

Los factores de riesgo epigenéticos son modificaciones por las cuales el ambiente altera la estabilidad y la expresión de los genes. En el caso del dolor crónico neuropático, estas modificaciones pueden ocurrir durante y después del daño al tejido y a los nervios. Dichos cambios pueden relacionarse con la respuesta inmunológica, expresión de citocinas, expresión génica de proteínas involucradas en la vía del dolor en interneuronas y células gliales de la médula espinal y cerebro (incluyendo neuroplasticidad, aprendizaje y memoria), así como con la regulación y función de los receptores de opioides<sup>33</sup>. Se sabe que algunos factores de transcripción como NF-κB, c-Jun, c-Fos y receptores activados por hormonas, funcionan como conductores de la respuesta epigenética al estrés, al modificar y remodelar la cromatina ante los rápidos cambios ambientales y químicos generados por el daño tisular inicial<sup>34</sup>. Además, se ha sugerido que múltiples genes localizados en las astas dorsales de la médula espinal son regulados epigenéticamente desde minutos hasta horas después del daño nervioso periférico, y que las modificaciones epigenéticas pueden alterar la sensibilidad al dolor y participar en la transición de dolor agudo a crónico<sup>34-36</sup>. Dado que los cambios epigenéticos son influidos por múltiples factores potencialmente modificables como tóxicos ambientales, la dieta, ejercicio, fármacos y estresores psicológicos, su estudio puede aportar información útil para el manejo preventivo y terapéutico del dolor<sup>37-39</sup>.

Por otro lado, existen grandes diferencias individuales en la sensibilidad y tolerancia a la sensación dolorosa en pacientes con cuadros aparentemente similares, así como una marcada diferencia en la respuesta, tolerancia y efectos secundarios de los fármacos analgésicos<sup>40, 41</sup>. Hoy sabemos que estas variaciones fenotípicas están en parte relacionadas con variaciones a nivel genético, que no solo tienen que ver con la sensibilidad al dolor, sino también con la farmacocinética y farmacodinamia de los fármacos utilizados para su tratamiento. Se ha reportado heredabilidad de las variantes fenotípicas asociadas al dolor del 16 hasta el 50%, con un potencial de riesgo

substantial para desarrollarlo en aquellos pacientes que tienen antecedentes familiares<sup>42</sup>. Existe una sólida asociación entre las variantes genéticas de los pacientes que padecen dolor neuropático, con sus niveles de intensidad y sensibilidad al dolor, así como con los requerimientos de dosificación de fármacos analgésicos<sup>43-45</sup>, por lo que el estudio de estas variantes genéticas podría suponer el punto de partida, no solo para facilitar el diagnóstico de diferentes cuadros de dolor neuropático, sino también para aplicarlo en la clínica al otorgar una terapéutica analgésica más individualizada y por último como una herramienta para la prevención de cuadros de dolor neuropático crónico. Desde el punto de vista genético, el abordaje actual incluye la identificación de variantes que pudieran constituir factores de riesgo, no solo en cuanto a la sensibilidad dolorosa sino también en la respuesta farmacológica. Entre estas variantes genéticas se incluye a los polimorfismos de nucleótido único o sencillo (SNPs). Se han identificado alrededor de 150 genes que codifican proteínas implicadas en mecanismos relacionados con dolor<sup>46</sup>. En esta lista se incluyen genes de diversos sistemas como el catecolaminérgico, serotoninérgico, estrogénico, glutaminérgico, GABAérgico, purinérgico, vías orexigénicas, además de citocinas, factores de crecimiento y proteinasas. Esta gran lista de genes relacionados con dolor crónico es una muestra de la gran complejidad que existe en la red de interacciones moleculares implicadas en dolor crónico. Con pocas excepciones, el dolor crónico no sigue el modelo de transmisión mendeliana, es típicamente un agregado de endofenotipos, cada uno de los cuales puede ser gobernado por la ley mendeliana<sup>46</sup>.

Específicamente en dolor neuropático, algunos de los genes que recientemente se ha considerado claves en su fisiopatología son: *ACAN*, *DRD2*, *GCH1*, *KCNS1*, *OPRM1*, *SCN9A*, *SCN10A*, *SCN11A*, *SLCGA4*, *TRPA1*, *TRPV1*, entre otros<sup>47</sup>.

La importancia de estos genes radica en la participación directa o indirecta que tienen: 1) en la regulación de los mecanismos por los cuales se lleva a cabo la percepción y sensibilidad al dolor, 2) en el metabolismo de fármacos dirigidos al tratamiento del dolor (principalmente opioides), que por sus características farmacológicas, al estar alterado su mecanismo, pueden presentar efectos adversos graves, o bien no ser efectivos en el manejo del dolor y 3) en la susceptibilidad a desarrollar cuadros de dolor neuropático que se presentan después de algún tipo de lesión en un nervio periférico o raíz

nerviosa; por lo que identificar a los pacientes que pueden ser susceptibles de desarrollar dolor neuropático después de algún traumatismo (incluso banal o de baja intensidad), los hace valiosos para el diagnóstico oportuno.

Por las razones antes expuestas, se han realizado algunos estudios de SNPs en genes asociados a dolor neuropático, principalmente en población española y Europea en donde se ha demostrado asociación significativa entre la presencia del polimorfismo y el dolor neuropático<sup>48-50</sup>, siendo *TRPV1*, *DRD2*, *OPRM1*, *OPRK1*, *OPRD1*, *GCH1* y *CACNG2* algunos de los genes estudiados.

Estos genes están relacionados con el sistema opioide (específicamente con sus receptores), el sistema dopaminérgico (que está relacionado con la percepción al dolor), la funcionalidad de nociceptores y la susceptibilidad a desarrollar dolor neuropático después de una lesión.

### **Sistema opioide**

El sistema opioide está constituido por tres tipos de receptores opioides  $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$ , mismos que recientemente han sido denominados MOR, KOR Y DOR, aunque existe una tercera nomenclatura OP1 ( $\delta$ ), OP2 ( $\kappa$ ), OP3 ( $\mu$ ). La unión del opioide al receptor provoca mediante la acción de la subunidad alfa de la proteína G, la inhibición de la adenilato ciclasa, mientras que la subunidad  $\beta$  y la subunidad  $\gamma$  de la proteína modulan los canales de potasio y calcio. La activación de los receptores  $\mu$  y  $\delta$  provocan apertura de canales de potasio y los  $\kappa$  provocan el cierre de canales de calcio. Están localizados presinápticamente y al abrirse los canales de potasio se produce una hiperpolarización de membrana, que provoca una reducción de la descarga de potenciales de acción y de su duración, lo que causa una disminución de la capacidad de liberación de neurotransmisores<sup>51</sup>.

El gen *OPRM1* se localiza en el cromosoma 6q25.2, está formado por 17 exones y se han descrito 23 variantes de splicing. Codifica para el receptor opioide  $\mu$ , el principal blanco de acción de los péptidos opioides endógenos y agentes opioides analgésicos tales como beta-endorfinas y encefalinas. El receptor  $\mu$  también juega un papel importante en la dependencia a drogas tales como nicotina, cocaína y alcohol, vía modulación del sistema de dopamina. En el gen *OPRM1* se han reportado diversos



SNPs, siendo la mayoría de ellos descritos en la región codificante y en la región promotora<sup>52</sup>. El polimorfismo c.A118G (rs1799971) genera un cambio en el codón 40 de un residuo asparagina a aspartato (p.Asn40Asp). El aminoácido 40, codifica un aminoácido del primer dominio transmembranal y, por tanto, se encuentra en la cara extracelular de la molécula receptora<sup>53</sup>. A pesar de que no existen datos que permitan confirmar una modificación del patrón de glicosilación en la variante de Asp40, se ha observado que el alelo Asp40 muestra una mayor afinidad por  $\beta$ -endorfina en comparación con la variante Asn40<sup>54, 55</sup>. Por otra parte, se ha comprobado que la afinidad de los ligandos a este receptor no se altera en la variante Asp40. La presencia de polimorfismos en *OPRM1* puede modificar la eficacia clínica de los analgésicos opioides en dolor asociado a cáncer, por ejemplo, los pacientes homocigotos del alelo G en el SNP rs1799971 localizado en el exón 1, requieren mayores dosis de morfina y un tratamiento más prolongado, mientras que el SNP rs563649 localizado en el sitio de entrada interno estructuralmente conservado del ribosoma en la región no traducida del exón 13, se ha asociado con variaciones en la percepción del dolor y diferencias en la respuesta morfina<sup>56</sup>.

El gen *OPRD1* se localiza en el cromosoma 1p35.3, está formado por tres exones y se han descrito 2 variantes de splicing<sup>57</sup>. Codifica para el receptor opioide  $\delta$ , un receptor acoplado a proteínas G que funciona como receptor de encefalinas endógenas y un subgrupo de opioides. La unión del ligando produce un cambio conformacional que activa la vía de señalización de proteínas de unión al nucleótido guanina y modula la actividad de efectores descendentes, tales como la adenilatociclasa. La señalización conduce a la inhibición de la adenilatociclasa, inhibiendo la liberación de neurotransmisores al reducir las corrientes de calcio e incrementando la conductancia del ión potasio. Juega un papel en la percepción del dolor y media la analgesia opiácea, así como el desarrollo de tolerancia analgésica a la morfina. Uno de los polimorfismos más estudiados en este gen corresponde a un cambio en el nucleótido 80, localizado en el primer exón, en la segunda base del codón 27<sup>53, 58</sup>. El SNP c.T80G (rs2234918) produce un cambio en la secuencia de aminoácidos, cambiando el residuo fenilalanina en el aminoácido 27 por una cisteína (p.Phe27Cys). Este codón está localizado en la secuencia amino-terminal, antes del primer dominio transmembranal y, por tanto, se

localiza en la cara extracelular del receptor, lo que plantea la posibilidad de que este cambio de aminoácidos pueda afectar la unión del ligando, aunque no hay datos definitivos hasta el momento. Existe otro SNP relevante en el codón 307 localizado en el tercer exón<sup>59</sup>, en el que se produce un cambio de T por C en la posición 921 (c.T921G) (rs678849). El cambio constituye un polimorfismo silencioso que no afecta la secuencia de aminoácidos (p.Gly307Gly).

El gen *OPRK1* se localiza en el cromosoma 8q11.23, contiene 5 exones y se han descrito 6 variantes de splicing. Codifica para el receptor opioide  $\kappa$ , el cual es miembro de una familia de receptores acoplados a proteínas G. Funciona como receptor para ligandos endógenos y para diversos opioides sintéticos. La unión al ligando resulta en la inhibición de la actividad de la adenilatociclasa y liberación de transmisores. Este receptor de opioides juega un papel en la percepción del dolor y regula las reacciones hipolocomotoras, analgésicas y aversivas de los opioides sintéticos. Variaciones en este gen han sido asociadas con dependencia a alcohol y adicción a opiáceos. La búsqueda de variantes alélicas del receptor  $\kappa$  fue iniciada por Höllt<sup>60</sup>, quien descubrió cuatro sitios polimórficos dentro de la región codificante. Entre ellos cabe destacar, por su frecuencia en la población, al SNP c.G36T (rs1051660) que se encuentra en el exón 1 y no supone cambios en la proteína (p.Pro12Pro). El polimorfismo c.T843C (rs702764) se localiza en el exón 3 y tampoco modifica la proteína (p.Ala281Ala). Algunos autores han encontrado una asociación entre el SNP c.G36T y la adicción a opiáceos<sup>61</sup>. Además, algunos autores han estudiado la posible influencia de este SNP sobre la sensibilidad al dolor en mujeres, aunque hasta el momento no se ha encontrado ningún tipo de asociación<sup>62</sup>. El polimorfismo c.T843C, se ha asociado con diferencias en los niveles de dolor, aunque no existen datos concluyentes<sup>63, 64</sup>.

### ***Sistema dopaminérgico***

El sistema dopaminérgico, está constituido por una serie de estructuras que están relacionadas con la integración y modulación del dolor, las cuales se ubican en la denominada matriz del dolor<sup>65</sup>. Esta matriz está formada por los receptores periféricos ubicados en la médula espinal, el tálamo, la amígdala, el área tegmental ventral (ATV), la sustancia gris periacueductal, los ganglios basales y las cortezas cerebelar, insular,

parietal posterior, prefrontal, del cíngulo anterior, motor suplementaria y, somatosensorial primaria y secundaria<sup>66</sup>. Dicha integración y modulación son diferenciales de acuerdo no sólo al sistema de neurotransmisión sino también a la vía y locus en el cual esté ejerciendo su función. El sistema dopaminérgico modula la entrada nociceptiva, siendo el ATV el núcleo dopaminérgico que proyecta de manera importante a varios núcleos de la matriz del dolor (área A10 dopaminérgica). Este núcleo proyecta de manera monosináptica al tálamo anterior y medial, al hipocampo, amígdala, núcleo *accumbens* y a las cortezas del cíngulo anterior e insular<sup>67</sup>. Existen 5 subtipos de receptores de dopamina, presentan 7 dominios transmembranales y están acoplados a proteínas G. De acuerdo a los sistemas de transducción pueden considerarse 2 subgrupos los D1 y D2, que aumentan la actividad neuronal considerados excitadores y los D3, D4, D5 considerados inhibitorios. El gen *DRD2* se localiza en el cromosoma 11q23.2, contiene 9 exones y se han descrito 10 variantes de splicing. Este gen codifica para el subtipo D2 del receptor de dopamina. El receptor acoplado a proteínas G inhibe la actividad adenilatociclasa. Una mutación en este gen causa distonía mioclónica, mientras que otras mutaciones se han asociado a esquizofrenia. Hasta el momento, se han estudiado SNPs que pudieran influir en la expresión de este receptor por una alteración en la transcripción<sup>68, 69</sup>. Entre ellos se encuentra un SNP en la posición 957 (c.957T) (rs6277), localizada en el exón 7, que si bien es silenciosa (p.Pro319Pro) y no altera la proteína, se ha observado recientemente que disminuye la estabilidad del mRNA y la síntesis proteica dando como resultado una disminución de la expresión del receptor de dopamina D2 en los individuos que presentan el alelo 957T en comparación con los individuos que presentan el alelo 957C<sup>70-72</sup>.

### ***Funcionalidad de nociceptores***

El gen *TRPV1* se localiza en el cromosoma 17p13.2, está constituido por 19 exones y se han descrito 9 variantes de splicing. Codifica para el receptor de potencial transitorio del canal de cationes vaniloide 1 (TRPV1), el cual es un miembro de la familia de canales catiónicos TRP (receptor de potencial transitorio) que se encuentra en las terminales periféricas de las neuronas nociceptivas que responden a diferentes

estímulos nocivos, incluyendo la capsaicina, el calor y la acidificación extracelular<sup>42, 73-75</sup>. TRPV1 se activa por varias moléculas producidas durante la inflamación, como la bradicinina y el factor de crecimiento nervioso, algunos de los cuales interactúan directamente con el receptor para aumentar los efectos de la capsaicina o estímulos de calor<sup>76-78</sup>. Ejerce un papel fundamental en la transmisión del estímulo doloroso a nivel periférico, pudiendo ser activado no sólo por la interacción con la capsaicina, sino también por otros tipos de estímulos nocivos como el calor o la acidosis<sup>79</sup>. Se ha encontrado que varios de estos canales desempeñan un papel importante en la fisiología sensorial de los organismos, detectando estímulos mecánicos, térmicos, químicos, cambios en el gradiente osmótico, etc<sup>80, 81</sup>. Se ha descrito que la delección del gen *trpv1* en ratones modifica la estimulación que produce la acidosis en las neuronas ganglionares.

En cuanto al estudio de polimorfismos en el gen *TRPV1*, son dos los más frecuentemente estudiados, el c.C945G (rs222747) que genera un cambio en el codón 315 de un residuo de metionina a isoleucina (p.Met315Ile) y el c.C1753G (rs8065080) que genera un cambio en el codón 585 de un residuo de isoleucina a valina (p.Ile585Val). En ambos casos se produce un cambio en la secuencia de aminoácidos de la proteína, si bien estos cambios no parecen alterar la estructura ni la actividad *in vitro* del receptor<sup>82, 83</sup>. Estudios preliminares indican que la sustitución en estos codones aparentemente no modifica ni la estructura ni la función del receptor<sup>84-87</sup>. Se ha descrito la asociación del SNP c.A1911G (rs8065080) en la isoforma 2 de *TRPV1* con el umbral de dolor térmico al frío. A primera vista la asociación de variantes de *TRPV1* con estos umbrales puede sonar paradójico, ya que *TRPV1* se conoce como un sensor de calor<sup>88</sup>, sin embargo, un estudio en voluntarios sanos homocigotos portadores de la variante *TRPV1* c. A1911G, exhibieron un mayor tiempo de inmersión en agua helada, es decir, una mayor tolerancia al dolor frío. En este estudio, la puntuación Z del umbral de dolor frío en los portadores de 1911GG fue menor que en los portadores AG y AA indicando hipoalgesia fría. *TRPV1* c. A1911G causa un intercambio de aminoácidos hidrófobos isoleucina-valina<sup>89</sup>. Aunque la variante *TRPV1* c. A1911G se asoció con niveles elevados de proteínas en un sistema de expresión de células de riñón humano<sup>87</sup>, la investigación de las respuestas funcionales a la

capsaicina, pH y temperatura en células y en canales de calcio sugiere una alteración no crítica de la estructura del receptor y función con respecto a esta variante del receptor<sup>86</sup>. Otra explicación para el efecto de *TRPV1* en el umbral de dolor frío puede ser una posible interacción de *TRPV1* y el sensor de frío *TRPA1*, ya que ambos están expresados en las neuronas sensoriales<sup>90, 91</sup>, sin embargo, no existen estudios funcionales y de vinculación. La susceptibilidad a padecer dolor neuropático por este polimorfismo se ha estudiado en pacientes españoles sin resultados concluyentes<sup>92</sup>, pero otros resultados demuestran la necesidad de más investigación sobre la funcionalidad de las variantes genéticas de *TRP* sobre la función sensorial y la nocicepción. Actualmente los primeros antagonistas específicos para *TRPV1*, *TRPM8* y *TRPA1* están bajo investigación como nuevas opciones terapéuticas<sup>93, 94</sup>. Hay que aclarar hasta qué punto las variantes genéticas de los canales de *TRP* pueden explicar la respuesta, la no respuesta o la eficacia específica en el control de los síntomas. Esto sugeriría que el subgrupo de pacientes con marcadores clínicamente relevantes puede entrar en ensayos clínicos y seguimiento de ensayos<sup>95</sup>. Además, estas variantes identificadas pueden servir como factores de riesgo detectables para el curso de la enfermedad y las pruebas génicas sobre SNPs específicos podrían servir como predictores de las cualidades del dolor.

### ***Susceptibilidad a desarrollar dolor neuropático***

El gen *COMT* se localiza en el cromosoma 22q11.21, está conformado por 6 exones y codifica para la proteína catecol-o metil transferasa, la cual metaboliza a las catecolaminas en diferentes tejidos. Se ha observado que la presencia de polimorfismos en el gen atenúa su actividad, incrementando la intensidad de la sensibilidad al frío y el calor, dos componentes del dolor neuropático. Un estudio realizado en Finlandia, en el que se incluyeron 1000 mujeres con cirugía mamaria oncológica reportó que los SNPs rs887200 y rs165774 localizados en las regiones no traducidas del gen tuvieron efectos importantes sobre la sensibilidad al dolor<sup>96</sup>.

El gen *GCH1* se localiza en el cromosoma 14q22.2, está formado por 9 exones y se han descrito 7 variantes de splicing. Codifica para un miembro de la familia de enzimas GTP ciclohidasas, cuya actividad regula de forma limitante la producción de BH4

(catalizando la conversión de GTP en 7,8 trifosfato dihidroneopterina), un modulador del dolor inflamatorio y neuropático, cuya expresión se eleva tras la inflamación de los nervios periféricos. También se ha demostrado que es un regulador en la biosíntesis de dopamina, serotonina y óxido nítrico.

Se ha descrito que las variantes genéticas en *GCH1* disminuyen la sensibilidad al dolor a través de la inhibición de la producción de BH4. Sin embargo, los mecanismos de funcionamiento de dichas variantes o el papel de BH4 en el proceso no han sido caracterizados con profundidad. Un estudio reportó que, al utilizar un modelo murino, tras producirse un daño nervioso, *gch1* se expresaba en las células cercanas a la región dañada. En dicho modelo, el aumento de la expresión tanto de *gch1* como de *bh4*, aumentaba la sensibilidad al dolor, confirmando la relación de ambos componentes. También se reportó que las células responsables de aumentar la sensibilidad al dolor neuropático e inflamatorio eran las células sensoriales y que el bloqueo de *bh4* en estas células podría aliviar el dolor<sup>97</sup>. Además, se ha demostrado que la inhibición de la sepiapterina reductasa (*spr*), última enzima de la cascada de producción de *bh4*, reduce la sensibilidad al dolor neuropático<sup>97, 98</sup>.

Por otro lado, se han identificado variantes genéticas en el gen *GCH1* que disminuyen el riesgo a desarrollar dolor crónico en las personas portadoras de las mismas. Se han identificado 38 SNPs para este gen y varían de acuerdo con la población estudiada. Los estudios realizados para evaluar la asociación en las variaciones que presenta este gen y la intensidad del dolor se han realizado en poblaciones no europeas, por ejemplo, no se encontró asociación entre los polimorfismos en *GCH1* y sensibilidad al dolor en población afroamericana, hispana y asiático-americana<sup>99</sup>. Las variaciones del gen *GCH1* se han asociado con reducción del dolor en humanos, por ejemplo un haplotipo de 15 SNPs (protector del dolor) y 5 SNPs individuales dentro del haplotipo se han asociado con reducción en la intensidad de dolor después de disectomía para dolor radicular persistente de espalda baja. El haplotipo "protector del dolor" inicialmente fue identificado en una cohorte europea en donde se asoció con una alteración de la intensidad del dolor y la susceptibilidad a presentar dolor<sup>106,107</sup>. Un estudio posterior mostró que este haplotipo podría estar representado únicamente por 3 SNPs (rs8007267, rs3783641 y rs10483639)<sup>97, 100</sup>. Varios autores sugieren que los

haplotipos son protectores y disminuyen el riesgo de desarrollar síndromes de dolor persistente, lo cual podría constituir una herramienta para la evaluación del riesgo potencial de padecer dolor neuropático<sup>101</sup>.

El gen *CACNG2* se localiza en el cromosoma 22q12.3, está conformado por 5 exones y se han descrito 2 variantes de splicing. Codifica para la proteína gamma-2 regulatoria del receptor transmembranal AMPA tipo I (TARP), conocida como estargazina. TARPs regula tanto el tráfico como la cinética de los receptores AMPA glutaminérgicos y la función de los canales de voltaje de calcio neuronal<sup>102</sup>, aunque esta última función sigue siendo controvertida. *CACNG2* juega un papel en la función cerebelar, en epilepsia y en dolor neuropático crónico<sup>103</sup>. Del mismo modo, los fármacos supresores del dolor neuropático como la gabapentina y pregabalina actúan uniéndose a otra subunidad del canal de Ca<sup>2+</sup>, *CACNA2D* ( $\alpha 2d$ ). Se cree que esta proteína auxiliar, al igual que la estargazina, desempeña un papel en el tráfico de los canales iónicos<sup>104, 105</sup>. También se sabe que es un TARP, que está íntimamente involucrado con el receptor de glutamato tipo AMPA de la membrana celular y en la fosa sináptica<sup>106-108</sup>. La modulación y tráfico de membranas son relevantes para el dolor. La contribución de la entrada de Ca<sup>2+</sup> a la excitabilidad eléctrica en las neuronas aferentes es compleja. Las conductancias de Ca<sup>2+</sup> desempeñan un pequeño papel excitador en la generación de picos en aferentes primarios, pero también contribuyen a la hiperpolarización de la membrana (de ahí la supresión del dolor) mediante la activación de la conductancia de K<sup>+</sup> activada con Ca<sup>2+</sup> (gK<sup>+</sup> Ca<sup>2+</sup>). El equilibrio entre estos dos factores parece favorecer la supresión del dolor, ya que las mutaciones en *CACNG2* y por lo tanto, el agotamiento de la estargazina, mejoran los niveles de descarga aferente espontánea en sus nervios lesionados. Es probable que este aumento de la descarga directamente impulse la sensación de dolor espontáneo y de forma autonómica<sup>109-111</sup>. Por otro lado, los receptores de AMPA en las neuronas postsinápticas de la médula espinal son importantes para la neurotransmisión excitatoria. Su activación por administración intratecal de fármacos provoca dolor, y su bloqueo es analgésico<sup>112</sup>. Por lo tanto, se esperaría que la reducción de la estargazina suprimiera el dolor al reducir el tráfico de receptores AMPA a los terminales presinápticos de aferentes primarios y al disminuir la inhibición presináptica inducida por glutamato y aumentar el

potencial a través de la membrana terminal, aumentando así la liberación de neurotransmisores inducida por picos. Aún se requieren investigaciones adicionales para definir el comportamiento específico de *CACNG2* en el dolor neuropático, ya que tanto el aumento de la descarga ectópica de aferentes debido a la alteración de la excitabilidad de la membrana como la función sináptica alterada en sus terminaciones desempeñan papeles iguales en la promoción del dolor. También es importante determinar por qué las modificaciones de diferentes subunidades  $Ca^{2+}$  parecen asociarse con diferentes síndromes de dolor crónico.

En cuanto a la asociación de variantes polimórficas en *CACNG2* y la susceptibilidad incrementada a dolor, se han realizado algunos reportes, por ejemplo, un estudio realizado en 549 mujeres con tratamiento quirúrgico para cáncer de mama identificó asociación del haplotipo homocigoto ACC de 3 SNPs (rs4820242, rs2284015 y rs2284017) con la tendencia de desarrollar dolor neuropático después de la cirugía. La presencia de las bases ACC en el haplotipo proporcionó un poder predictivo de dolor crónico con un OR de 1.7<sup>103</sup>. Habib et al.<sup>113</sup> recientemente reportaron un estudio observacional prospectivo para evaluar factores de riesgo para dolor severo agudo y dolor persistente en mujeres sometidas a cirugía oncológica mamaria en donde el SNP rs2284017 en *CACNG2* mostro asociación con dolor persistente aunque no alcanzo significancia estadística (OR de 1.61, IC 95% 0.96 a 2.78,  $p = 0.08$ ).

Así, la identificación de genes de susceptibilidad al dolor es significativa por varias razones; en primer lugar, proporciona apoyo adicional a la noción de que la susceptibilidad al dolor crónico después de la lesión nerviosa, incluidos los diagnósticos que presentan dolor espontáneo como la anestesia dolorosa y el dolor fantasma, está sujeta al control genético. Esto puede implicar un beneficio social inmediato, ya que los pacientes que reportan más dolor de lo que esperado dada la magnitud de sus lesiones, son frecuentemente estigmatizados, con la sospecha de que están exagerando sus síntomas con la esperanza de obtener ganancias secundarias, y en segundo lugar, puede permitir el desarrollo de agentes terapéuticos específicos para este tipo de condiciones<sup>95, 114</sup>.

La identificación de variantes genéticas en una población específica, que puedan tener efecto sobre el riesgo de desarrollar enfermedades complejas o multifactoriales, es



una valiosa herramienta para el conocimiento de vías que son determinantes en la patogénesis de la enfermedad, además de proveer información para la identificación de potenciales blancos terapéuticos.

En este sentido, dado que el dolor neuropático es un problema de salud pública, es prioritaria la identificación de potenciales factores de riesgo genéticos (SNPs) en población mexicana.

El confirmar la asociación de alguno de los polimorfismos antes mencionado con el dolor neuropático en población mexicana, pudiera tener implicaciones futuras predictivas (riesgo aumentado de presentar dolor neuropático), de tamizaje (mejorar la eficiencia de los programas de tamizaje mediante la selección de subgrupos de individuos con riesgo elevado de desarrollarlo), preventivas y terapéuticas (identificación de potenciales blancos terapéuticos). El objetivo del presente estudio fue evaluar la asociación de polimorfismos *TRPV1* (rs8065080, rs222747), *DRD2* (rs6277), *OPRM1* (rs1799971), *OPRK1* (rs702764, rs1051660), *OPRD1* (rs2234918, rs678849), *GCH1* (rs8007267, rs3783641, rs10483639) y *CACNG2* (rs4820242, rs2284015, rs2284017) con la presencia de dolor neuropático crónico periférico (DNCP) en población mexicana.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### ***Diseño del estudio***

Se realizó un estudio de casos y controles previa aprobación por el Comité de Ética e Investigación Local (número de registro 15/18) en el Instituto Nacional de Rehabilitación “Luis Guillermo Ibarra Ibarra” (INR LGII), Ciudad de México, México (Anexo 1). Todos los procedimientos se realizaron de acuerdo con la Declaración de Helsinki de 1964 y sus enmiendas posteriores. Los participantes proporcionaron un consentimiento informado por escrito.

### ***Población de estudio y reclutamiento***

Todos los casos y controles se reclutaron desde marzo de 2019 hasta agosto de 2020. Se obtuvieron muestras de 5 ml de sangre después de proporcionar el consentimiento

informado por escrito. Todos los participantes fueron entrevistados para obtener datos clínicos y demográficos.

Solo se incluyeron individuos de origen mexicano entre 18 y 75 años de edad. El origen mexicano se definió como: individuos que se reportaron a sí mismos y a sus antepasados durante al menos 3 generaciones como nacidos en México. No se incluyeron muestras de familiares de ninguno de los participantes.

Los casos incluyeron 75 pacientes mexicanos con diagnóstico de DNCP según la clasificación de dolor crónico de la *International Association for the Study of Pain* (IASP) para la 11ª revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE) de la OMS<sup>2</sup>. Estos pacientes fueron referidos desde diferentes hospitales en México a la Clínica del Dolor del INR, y todos completaron las evaluaciones clínicas de dolor.

Se excluyeron los casos con dolor de origen oncológico, antecedente de cirugía reciente ( $\leq 3$  meses) o patología psiquiátrica.

Los controles fueron 75 individuos mexicanos sanos que negaron tener antecedentes personales o familiares de DNCP.

### ***Dolor neuropático crónico periférico***

Cada caso fue evaluado por un especialista experimentado en el manejo del dolor. Se obtuvieron antecedentes relacionados con la presencia de DNCP, diagnóstico sindrómico, localización y tiempo de evolución del dolor. La intensidad del dolor fue medida por la Escala Visual Analógica (EVA)<sup>115</sup>, usando una línea horizontal de 10 cm aclada a dos descriptores verbales en cada extremo, donde 0 indica “sin dolor” y 10 indica “el peor dolor imaginable”. Se realizaron exámenes neurológicos enfocados en el dolor sensitivo, motor y simpático.

Se utilizó el cuestionario Douleur Neuropathique 4 (DN4) para discriminar el dolor neuropático de otros estados dolorosos (Anexo 2)<sup>13, 14</sup>. Este cuestionario evalúa 10 ítems agrupados en 4 secciones. Los primeros siete ítems fueron respondidos por los pacientes al momento de la entrevista y están relacionados con las características del dolor (quemazón, frío doloroso, descargas eléctricas) y su asociación con síntomas o sensaciones anormales en la región del dolor (hormigueo, piquetes, entumecimiento,

comezón). Los otros tres ítems requirieron exploración neurológica en la zona dolorosa (hipoestesia táctil, hipoestesia punzante, alodinia táctil). Se otorgó una puntuación de 1 a cada ítem positivo y una puntuación de 0 a cada ítem negativo. La puntuación total se calculó como la suma de los 10 ítems y el valor de corte para el diagnóstico de dolor neuropático fue una puntuación  $\geq 4$ <sup>14</sup>.

La Escala de Dolor de Evaluación de Síntomas y Signos Neuropáticos (LANSS) de Leeds se utilizó para diferenciar a los pacientes con dolor neuropático de aquellos con dolor nociceptivo (Anexo 3)<sup>12</sup>. Esta escala consta de preguntas y descriptores basados en 5 grupos de síntomas (disestesia, síntomas autonómicos, calidad del dolor evocado, calidad paroxística, calidad térmica) combinados con dos ítems de examen sensorial (alodinia, umbral alterado del pinchazo). Estos se clasificaron como respuesta binaria (positiva o negativa). Los valores positivos de la escala fueron 5 puntos para disestesia, disfunción autonómica y alodinia, 3 puntos para dolor evocado y umbral alterado de pinchazo, 2 para dolor paroxístico y 1 para dolor térmico. La puntuación total se calculó como la suma de los exámenes descriptivo y sensorial. La puntuación máxima fue de 24, que constó de 16 puntos para descripción sensorial y ocho puntos para disfunción sensorial. Un valor de corte  $\geq 12$  indicó que posibles mecanismos neuropáticos pueden contribuir al dolor del paciente<sup>12</sup>.

Se utilizó la escala de Daniels y Worthingham (D&W) (Anexo 4) para evaluar la fuerza muscular<sup>16</sup>. Dado que esta prueba consiste en la evaluación de movimientos, el sistema de calificación representa el funcionamiento de todos los músculos involucrados en cada movimiento. Las calificaciones se expresaran como puntajes numéricos que van desde 0, que representa la ausencia de actividad, hasta 5, que representa una respuesta normal, la mejor respuesta posible o el nivel más alto de respuesta que se puede evaluar mediante una prueba muscular manual. Se utilizó un sistema de calificación numérica de 5 a 0, que incluye: 5 - moverse activamente a través del rango pasivo completo con resistencia máxima al final de la resistencia, 4 - moverse activamente a través del rango pasivo completo con algo de resistencia manual al final del rango, 3 - moverse activamente a través del rango pasivo completo contra la gravedad, 2 - moverse activamente a través del rango pasivo completo con

la gravedad eliminada, 1 - percepción de contracción en la palpación o rango parcial con la gravedad eliminada, y 0 - sin contracción<sup>116</sup>.

Los estudios de electrodiagnóstico incluyeron estudios de conducción nerviosa (ECN) y examen con electrodo de aguja o electromiografía (EMG), los cuales fueron realizados para efectuar el diagnóstico sindrómico, así como identificar el sitio y el grado de lesión del nervio periférico utilizando la clasificación de Seddon<sup>117, 118</sup>. La ECN se utilizó para evaluar las neuronas motoras y sensoriales de fibra larga; se observaron y midieron tres características principales: amplitud, latencia distal y velocidad de conducción. La EMG fue esencial para diagnosticar y localizar las radiculopatías en miotomas específicos; se evaluaron las actividades espontáneas y la morfología del potencial de acción de la unidad motora<sup>118</sup>. La clasificación de Seddon incluye tres tipos de lesiones nerviosas: neuropraxia, axonotmesis y neurotmesis. La neuropraxia es el primer grado de lesión nerviosa y se caracteriza por un bloqueo temporal de la conducción con desmielinización en el sitio afectado. Clínicamente existe disfunción sensitiva con ausencia del signo de Tinel y los estudios electrofisiológicos son negativos. La axonotmesis es el segundo grado de lesión nerviosa y se caracteriza por pérdida axonal con conservación de las capas de tejido conectivo. Clínicamente, hay signo de Tinel positivo con disfunción sensorial y motora. Electrofisiológicamente, hay disminución en la velocidad de conducción nerviosa y denervación de los músculos regionales con fibrilaciones. La neurotmesis es la lesión nerviosa de tercer grado y la más grave, donde el nervio se divide físicamente. No se observa conducción nerviosa en la electrofisiología<sup>117, 119</sup>.

Finalmente, se utilizó una escalera analgésica de tres escalones para evaluar el alivio adecuado del dolor. En el primer escalón se colocaron anticonvulsivos, antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina, en el segundo escalón se agregó tramadol y en el tercer escalón se agregaron opioides de mayor potencia<sup>120-122</sup>. Todos estos datos fueron registrados en un formato especialmente diseñado para este fin (Anexo 5).

### **Frecuencias alélicas y genotípicas previamente reportadas**

La descripción de cada SNP incluido en el estudio, así como la frecuencia alélica y genotípica reportada en la población mexicana en el estudio PAGE<sup>123</sup>, y a nivel mundial en el proyecto 1000 Genomas<sup>124</sup>, se muestran en la Tabla II. El estudio PAGE fue diseñado para caracterizar la arquitectura genética de rasgos complejos entre poblaciones minoritarias subrepresentadas a través de investigaciones genéticas y epidemiológicas a gran Escala<sup>123</sup>. El proyecto 1000 Genomas se creó para mostrar un catálogo de la variación genética humana, utilizando muestras donadas voluntariamente de personas en diferentes partes del mundo que se declararon sanas<sup>124</sup>.

**Tabla II. Características reportadas de los SNPs en los genes seleccionados para el estudio.**

<b>SNPs</b>			<b>Frecuencias alélicas y genotípicas en población mexicana (Estudio PAGE)</b>		<b>1000 genomas</b>
<b>CACNG2</b>					
<b>Posición</b>	<b>SNP ID</b>	<b>Consecuencia</b>	<b>AR (F)</b>	<b>AA (F)</b>	<b>AM (F)</b>
chr22:36586628	rs4820242	Variante Intrón	G (0.3034)	A (0.6965)	G (0.3784)
chr22:36700528	rs2284015	Variante Intrón	C (ND)	G (ND)	G (0.2955)
chr22:36700882	rs2284017	Variante Intrón	T (0.5535)	C (0.4464)	C (0.4223)
<b>TRPV1</b>					
chr17:3577153	rs8065080	Variante de sentido equivocado	T (0.67755)	C (0.32245)	C (0.3177)
chr17:3589906	rs222747	Variante de sentido equivocado	C (ND)	G (ND)	C (0.2666)
<b>DRD2</b>					
chr11:113412737	rs6277	Variante sinónima	G (ND)	A (ND)	A (0.2440)
<b>OPRM1</b>					
chr6:154039662	rs1799971	Variante de sentido equivocado	A (0.78827)	G (0.21173)	G (0.2234)
<b>OPRK1</b>					
chr8:53229597	rs702764	Variante sinónima	T (ND)	C (ND)	C (0.2446)
chr8:53251002	rs1051660	Variante sinónima	C (ND)	A (ND)	A (0.1144)
<b>OPRD1</b>					
chr1:28863085	rs2234918	Variante sinónima	C (ND)	T (ND)	C (0.4187)
chr1:28818676	rs678849	Variante Intrón	C (ND)	T (ND)	T (0.4591)
<b>GCH1</b>					
chr14:54912273	rs8007267	Ninguna reportada	C (ND)	T (ND)	T (0.3069)
chr14:54893421	rs3783641	Variante Intrón	T (ND)	A (ND)	A (0.2260)
chr14:54839739	rs10483639	Ninguna reportada	T (ND)	A (ND)	C (0.2728)

Population Architecture using Genomics and Epidemiology; SNP: single nucleotide polymorphism; AR: Alelo de referencia; F: frecuencia;

AA: Alelo alternativo; AM: Alelo menor; G: guanina; A: adenina; C: citosina; ND: No descrito; T: timina

### **Genotipificación de los polimorfismos de CACNG2 y TRPV1**

Hasta el momento se ha realizado la genotipificación de 5 SNPs correspondientes a los genes *CACNG2* y *TRPV1*.

Se extrajo ácido desoxirribonucleico (ADN) genómico a partir de 5 ml de sangre total que contenía EDTA, mediante el método del gradiente de sacarosa<sup>125</sup>. La cantidad y calidad del ADN se analizó con el espectrofotómetro NanoDrop 2000 (Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, MA, EE. UU.) a 260 y 280 nm. Las muestras de ADN se almacenaron a -20 °C hasta su uso. Todo el genotipado se realizó de forma ciega a la información clínica. El genotipado de los diferentes SNPs de *CACNG2* (rs4820242, rs2284015 y rs2284017) y de *TRPV1* (rs222747 y rs8065080), se realizó mediante discriminación alélica. Los SNPs fueron analizados utilizando ensayos de genotipado TaqMan SNP de Applied Biosystems prediseñado (rs4820242, ensayo ID C\_\_2504978\_20:

TAAAAGTGATCTGAGGGCAATGGCA[A/G]TCCTTGTGCTGTTGGGAAGGGGAGG;

rs2284015, ensayo ID C\_\_2462885\_1:

TCCCTCCATCCATCTAACTAAAATC[C/G]AAGGAAAGCAAATTGCCACTATGAT;

rs2284017, ensayo ID C\_\_215960016\_10:

TAGACCATCGCTCAATGAAGTCACT[C/T]AGCTATTCAAACATGTTTCAGCCAT; rs

222747, ensayo ID C\_\_1093688\_20:

GCGTCGGGTGCAGTTTGGCCCCAG[C/G]ATCAGAATCTCATTGTACATGCTCG;

rs8065080, ensayo ID C\_\_11679656\_10:

GTGGAAAACCCGAACAAGAAGACGA[C/T]GTAGACAAACATGAAACGGCACAGG.

Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, MA, EE. UU.). Las amplificaciones de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (qPCR) para cada SNP se realizaron en un total de 5 µL de reactivo que contenían 18 ng de ADN genómico, 2.5 µl de máster mix universal para PCR TaqMan (Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, MA, EE. UU.) y 0.12 µl del ensayo específico 40x TaqMan SNP. La qPCR se realizó en un instrumento de amplificación Step One Plus de acuerdo con las recomendaciones del fabricante. En cada serie se incluyeron controles negativos sin templado. Los genotipos se determinaron usando el programa de Applied Biosystems Step One/Step One Plus v2.3. Las genotipificaciones no concluyentes se repitieron.

### **Análisis estadístico**

Se utilizó el software Select Statistics Services (Exeter, Reino Unido), teniendo en cuenta la frecuencia del alelo menor (MA) reportada en el estudio PAGE, y en el proyecto 1.000 Genomes en poblaciones sanas, para cada polimorfismo estudiado con una precisión relativa de 50%, intervalo de confianza del 95% y OR de 2 y relación 1:1 de casos y controles. Se estimó un tamaño de muestra total de 72 para demostrar significación estadística. Los datos se ingresaron y analizaron utilizando el software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) v.25.0 (IBM, Armonk, Nueva York, EE. UU.). Las diferencias en las variables demográficas entre casos y controles, así como en las variables clínicas de los pacientes con dolor neuropático según la presencia de alelos de referencia o alternativos, se examinaron mediante la prueba U de Mann-Whitney y la prueba Chi-cuadrado de Pearson con corrección de Yates para continuidad (2 colas).

Las frecuencias alélicas se obtuvieron por conteo directo. El equilibrio de Hardy-Weinberg se probó mediante una prueba Chi-cuadrada de bondad de ajuste, comparando las frecuencias del genotipo observadas con las frecuencias esperadas entre los sujetos control. Se calcularon OR e intervalos de confianza (IC) al 95%. El análisis de asociación por OR y el análisis de regresión logística binaria entre los grupos estudiados se realizaron utilizando SNPStats: The web tool for SNP analysis (<https://www.snptest.net/start.htm>) y Vassarstats (<http://vassarstats.net/odds2x2.html>). Una  $p < 0.05$  de dos colas se consideró estadísticamente significativa.

## **RESULTADOS**

### ***CACNG2 y TRPV1***

#### ***Características de los participantes del estudio***

En la Tabla III se muestran los datos demográficos comparativos de los pacientes con DNCP y los controles, mientras que en la Tabla IV se muestran las características clínicas de los pacientes con DNCP.

**Tabla III. Características demográficas y clínicas de los casos y controles.**

Variable	DNCP	Controles	p
<b>Edad (años)</b> <b>Mediana (RI)</b>	51 (19)	31 (9)	<b>0.001</b>
<b>Sexo, n (%)</b> <b>Femenino</b> <b>Masculino</b>	53 (70.7) 22 (29.3)	45 (60.0) 30 (40.0)	0.17
<b>Antecedente de cirugía</b> <b>Si</b> <b>No</b>	13 (17.3) 62 (82.6)	0 (0) 75 (100)	-

DNCP: Dolor neuropático crónico periférico; RI: rango intercuartilico ( $p < 0.05$  en negritas).

Todos los casos presentaron dolor neuropático corroborado con las escalas de LANSS y DN4, así como, algún tipo de lesión nerviosa demostrada por electrodiagnóstico (neuropraxia 61.3%, axonotmesis 29.3% y neurotmesis 9.4%), y en algunos casos alteraciones motoras (Escala de Daniels grado 3 en 6.7% y grado 4 en 14.7%). Trece casos tuvieron antecedente de cirugía de columna, de los cuales el 92.3% presentaron síndrome de cirugía fallida de espalda. Los 62 casos restantes tuvieron antecedente de conducto lumbar estrecho (38.7%), hernia de disco intervertebral (32.3%), síndrome de dolor regional complejo tipo II (11.3%), conducto cervical estrecho (9.7%), neuralgia posherpética (6.5%), y neuropatía psoriásica periférica (1.6%). Las características más frecuentes en pacientes con DCNP fueron radiculopatía (80%), localización lumbar (64%) y patrón unilateral (52%) del dolor. Con frecuencia se presentaron juntos la alodinia y ardor, hipoestesia y parestesia, así como pinchazos y calambres (54.7%, 44% y 48%, respectivamente). El 94.7% de los casos estaban recibiendo analgésicos del primer y segundo escalón de la escalera de la OMS



**Tabla IV. Características clínicas de los casos con DNCP.**

<b>Variable</b>	<b>n (%) / mediana (RI)</b>
Diagnostico sindromático	
Radiculopatía	60 (80.0)
Neuropatía	15 (20.0)
Localización	
Lumbar	48 (64.0)
Cervical	6 (8.0)
Cervical y miembros torácicos	5 (6.7)
Lumbar y miembros pélvicos	16 (21.3)
Lateralidad	
Unilateral	39 (52)
Bilateral	36 (48)
EVA sin tratamiento (puntos)	
Mediana (RI)	7 (3)
EVA con tratamiento (puntos)	
Mediana (RI)	2(2)
Síntomas positivos	
Alodinia	8 (10.7)
Ardor	17 (22.7)
Alodinia y ardor	41 (54.7)
Ninguno	9 (12.0)
Síntomas negativos	
Hipoestesia	19 (25.3)
Parestesia	18 (24.0)
Hipoestesia and parestesia	33 (44)
Ninguno	
Otros Síntomas	
Piquetes	20 (26.7)
Calambres	10 (13.3)
Piquetes and calambres	36 (48.0)
Ninguno	9 (12.0)
DN4 (puntuación)	
Mediana (RI)	9 (2)
LANSS (puntuación)	
Mediana (RI)	24 (5)
Escala de Seddon	
Neuropraxia	46 (61.3)
Axonotmesis	22 (29.3)
Neurotmesis	7 (9.4)
Escala de Daniels (Grados)	
Grado 0	0 (0.0)
Grado 1	0 (0.0)
Grado 2	0 (0.0)
Grado 3	5 (6.7)
Grado 4	11 (14.7)
Grado 5	59 (78.6)
Esquema Analgésico (Escalón)	
Primero	18 (24.0)
Segundo	53 (70.7)
Tercero	4 (5.3)

## CACNG2

### Frecuencias alélicas y genotípicas de casos y controles

Las frecuencias alélicas de CACNG2 rs4820242, rs2284015 y rs2284017 se encontraron en equilibrio de Hardy-Weinberg. Los SNPs rs4820242 y rs2284017 no mostraron diferencias significativas entre los pacientes con DNCP y el grupo control. Sin embargo, rs2284015 fue significativamente diferente entre los casos y controles (Tabla V). El alelo G (OR 2.08, IC 95% 1.21-3.57,  $p = 0.01$ ), así como los genotipos GG (modelo codominante OR 5.56, IC 95% 1.11-27.73,  $p = 0.026$  y modelo recesivo, en el análisis ajustado por edad y sexo OR 13.93, IC 95% 1.68-115.47,  $p = 0.01$ ) y CG/GG (modelo dominante OR 2.17, IC 95% 1.12-4.19,  $p = 0.02$ ) de rs2284015 se observaron como factores de riesgo para desarrollar DNCP (Tabla V y Tabla VI).

Tabla V. Frecuencias alélicas y EHW de CACNG2 rs4820242, rs2284015 y rs2284017.

Alelo	Controles 2n = 150 (%)	DNCP 2n = 150 (%)	OR (95% IC)	$p$	EHW $p$
rs4820242					
A	104 (0.69)	105 (0.7)	1.03 (0.63-1.69)	1.0	1.0
G	46 (0.31)	45 (0.3)	0.97 (0.59-1.59)		
rs2284015					
C	123 (0.82)	103 (0.69)	<b>0.48 (0.28-0.83)</b>	<b>0.01</b>	0.66
G	27 (0.18)	47 (0.31)	<b>2.08 (1.21-3.57)</b>		
rs2284017					
C	91 (0.61)	98 (0.65)	1.22 (0.76-1.95)	0.47	1.0
T	59 (0.39)	52 (0.35)	0.82 (0.51-1.31)		

EHW: Equilibrio de Hardy-Weinberg; DNCP: dolor neuropático crónico periférico; OR: odds ratio; IC: Intervalo de confianza; A: adenina; C: citosina; T: timina; G: guanina ( $p < 0.05$  marcada en negritas).

**Tabla VI. Frecuencias genotípicas y modelos de herencia de CACNG2 rs4820242, rs2284015 y rs2284017 asociados con DNCP.**

Modelo	Genotipo	Controles n = 75 (%)	DNCP n = 75 (%)	Análisis Crudo		Ajustado por edad y sexo	
				OR (95% IC)	p	OR (95% IC)	p
<b>rs4820242</b>							
Codominante	AA	36 (48.0)	37 (49.3)	1.00	0.99	1.00	0.83
	AG	32 (42.7)	31 (41.3)	0.94 (0.48-1.85)		1.18 (0.45-3.09)	
	GG	7 (9.3)	7 (9.3)	0.97 (0.31-3.05)		0.72 (0.14-3.57)	
Dominante	AA	36 (48.0)	37 (49.3)	1.00	0.87	1.00	0.89
	AG/GG	39 (52.0)	38 (50.7)	0.95 (0.50-1.80)		1.07 (0.43-2.65)	
Recesivo	AA/AG	68 (90.7)	68 (90.7)	1.00	NA	1.00	0.61
	GG	7 (9.3)	7 (9.3)	1.00 (0.33-3.00)		0.67 (0.14-3.15)	
Sobredominante	AA/GG	43 (57.3)	44 (58.7)	1.00	0.87	1.00	0.65
	AG	32 (42.7)	31 (41.3)	0.95 (0.49-1.81)		1.24 (0.49-3.15)	
Log-aditivo	-	-	-	0.97 (0.59-1.58)	0.9	0.96 (0.48-1.91)	0.9
<b>rs2284015</b>							
Codominante	CC	50 (66.7)	36 (48.0)	1.00	<b>0.026</b>	1.00	<b>0.013</b>
	CG	23 (30.7)	31 (41.3)	1.87 (0.94-3.73)		2.18 (0.74-6.40)	
	GG	2 (2.7)	8 (10.7)	<b>5.56 (1.11-27.73)</b>		<b>18.71 (2.11-165.79)</b>	
Dominante	CC	50 (66.7)	36 (48.0)	1.00	<b>0.02</b>	1.00	<b>0.03</b>
	CG/GG	25 (33.3)	39 (52.0)	<b>2.17 (1.12-4.19)</b>		<b>2.99 (1.08-8.26)</b>	
Recesivo	CC/CG	73 (97.3)	67 (89.3)	1.00	0.043	1.00	<b>0.01</b>
	GG	2 (2.7)	8 (10.7)	4.36 (0.89-21.26)		<b>13.93 (1.68-115.47)</b>	
Sobredominante	CC/GG	52 (69.2)	44 (58.7)	1.00	0.17	1.00	0.35
	CG	23 (30.7)	31 (41.3)	1.59 (0.81-3.12)		1.61 (0.59-4.44)	
Log-aditivo	-	-	-	<b>2.07 (1-19-3.59)</b>	<b>0.0077</b>	<b>3.09 (1.33-7.16)</b>	<b>0.0058</b>
<b>rs2284017</b>							
Codominante	CC	29 (38.7)	30 (40.0)	1.00	0.33	1.00	0.38
	CT	33 (44.0)	38 (50.7)	1.11 (0.56-2.22)		0.53 (0.19-1.47)	
	TT	13 (17.3)	7 (9.3)	0.52 (0.18-1.49)		0.44 (0.10-2.04)	
Dominante	CC	29 (38.7)	30 (40.0)	1.00	0.87	1.00	0.17
	CT/TT	46 (61.3)	45 (60.0)	0.95 (0.49-1.82)		0.51 (0.19-1.36)	
Recesivo	CC/CT	62 (82.7)	68 (90.7)	1.00	0.15	1.00	0.53
	TT	13 (17.3)	7 (9.3)	0.49 (0.18-1.31)		0.65 (0.16-2.56)	
Sobredominante	CC/TT	42 (56.0)	37 (49.3)	1.00	0.41	1.00	0.37
	CT	33 (44.0)	38 (50.7)	1.31 (0.69-2.49)		0.66 (0.26-1.68)	
Log-aditivo	-	-	-	0.82 (0.51-1.31)	0.4	0.62 (0.30-1.28)	0.19

DNCP: dolor neuropático crónico periférico; OR: Odds ratio; IC: intervalo de confianza; A: adenina; C: citosina; T: timina; G: guanina ( $p < 0.05$  marcado en negritas).

Independientemente del modelo de herencia, el análisis de interacción del sexo con respecto al genotipo de rs2284015 y rs2284017 (crudo y ajustado por edad) para el riesgo de DNCP no mostró significación estadística ( $p > 0.05$ ). El genotipo AA de rs4820242 mostró significación estadística en el análisis de interacción con el sexo para el riesgo de DNCP en el modelo codominante (OR femenino 1.0, OR masculino 0.33, IC del 95 % 0.11-0.94,  $p = 0.043$ ). Sin embargo, al ajustar por edad, no se mantuvo la significación estadística.

En el análisis de haplotipos de rs4820242, rs2284015 y rs2284017, el haplotipo ACC fue el más frecuente (29.38%). Solo el haplotipo AGC (frecuencia del 13.2%) con respecto al haplotipo ACC ajustado por edad y sexo se observó como factor de riesgo

para DNCP (OR 6.63, IC 95% 1.33-33.11,  $p = 0.023$ ). El análisis de interacción del sexo con respecto a los haplotipos para el riesgo de DNCP no mostró significancia estadística.

### **Frecuencias alélicas y genotípicas estratificadas por características de DNCP**

Dadas las diferencias observadas en las frecuencias alélicas y genotípicas antes descritas en los *CACNG2* SNPs entre los casos y controles, se realizó análisis de asociación de frecuencias alélicas estratificado con cada una de las características de DNCP. Se observaron diferencias significativas al comparar las frecuencias alélicas de rs4820242 con antecedente quirúrgico, diagnóstico sindrómico, lateralidad y neuropraxia, y al comparar rs2284015 por síntomas positivos ( $p < 0.05$ ). No se observaron diferencias significativas al comparar las frecuencias alélicas de rs2284017 con características de DCNP (Tabla VII).

**Tabla VII. Frecuencias alélicas y EHW de *CACNG2* rs4820242 y rs2284015 estratificadas por las características clínicas de DNCP.**

<b>rs4820242</b>					
<b>Alelo</b>	<b>No cirugía 2n = 124 (%)</b>	<b>Cirugía 2n = 26 (%)</b>	<b>OR (95% IC)</b>	<b>p</b>	<b>p EHW</b>
A	82 (0.66)	23 (0.88)	<b>3.92 (1.11-13.83)</b>	<b>0.04</b>	1.0
G	42 (0.34)	3 (0.12)	<b>0.25 (0.07-0.89)</b>		
<b>Neuropatía 2n=30 (%)</b>					
<b>Radiculopatía 2n=120 (%)</b>					
A	13 (0.43)	92 (0.77)	<b>4.29 (1.86-9.92)</b>	<b>0.0001</b>	1.0
G	17 (0.57)	28 (0.23)	<b>0.23 (0.10-0.53)</b>		
<b>Unilateral 2n=78 (%)</b>					
<b>Bilateral 2n=72 (%)</b>					
A	46 (0.59)	59 (0.82)	<b>3.15 (1.48-6.69)</b>	<b>0.003</b>	1.0
G	32 (0.41)	13 (0.18)	<b>0.31 (0.14-0.67)</b>		
<b>No neuropraxia 2n=58 (%)</b>					
<b>Neuropraxia 2n=92 (%)</b>					
A	42 (0.72)	63 (0.68)	<b>0.36 (0.17-0.75)</b>	<b>0.01</b>	1.00
G	16 (0.28)	29 (0.32)	<b>2.71 (1.31-5.61)</b>		
<b>rs2284015</b>					
	<b>No síntomas positivos 2n= 68 (%)</b>	<b>Ardor y alodinia 2n=82 (%)</b>	<b>OR (95% IC)</b>	<b>p</b>	<b>p EHW</b>
C	40 (0.59)	63 (0.77)	<b>2.32 (1.09-2.15)</b>	<b>0.02</b>	0.79
G	28 (0.41)	19 (0.23)	<b>0.43 (0.21-0.87)</b>		

EHW: Equilibrio de Hardy-Weinberg; DNCP: dolor neuropático crónico periférico; OR: odds ratio; IC: Intervalo de confianza; A: adenina; C: citosina; T: timina; G: guanina ( $p < 0.05$  marcada en negritas).

La frecuencia de los genotipos AG/GG de rs4820242 en el modelo dominante mostró diferencias significativas al estratificar por antecedente quirúrgico y lateralidad del dolor, así como, menor riesgo de asociación con respecto al genotipo AA. Los genotipos con al menos un alelo G, independientemente del patrón de herencia, se asociaron con menor frecuencia y menor riesgo de asociación con radiculopatía vs neuropatía respecto a los genotipos sin alelo G (Figura 3 y Tabla VIII).

La frecuencia del genotipo GG de rs2284015 en el modelo recesivo mostró diferencias significativas al estratificar por antecedente de cirugía, y mayor riesgo de asociación con respecto a los genotipos CC/CG. El genotipo CG/GG en modelo dominante y CG en modelo sobredominante mostraron diferencias en su frecuencia al estratificar por ardor, así como menor riesgo de asociación con respecto a los genotipos CC o CC/GG, respectivamente. Los genotipos CG/GG en modelo dominante mostraron diferencias en su frecuencia al estratificar por presentación conjunta de ardor y alodinia, así como menor riesgo de asociación con respecto al genotipo CC (Figura 3 y Tabla VIII).

La frecuencia del genotipo CT de rs2284017 en modelos codominante y sobredominante mostró diferencias al estratificar por neuropraxia y calambres, así como menor riesgo de asociación con respecto a los genotipos CC y CC/TT, respectivamente (Figura 3 y Tabla VIII).

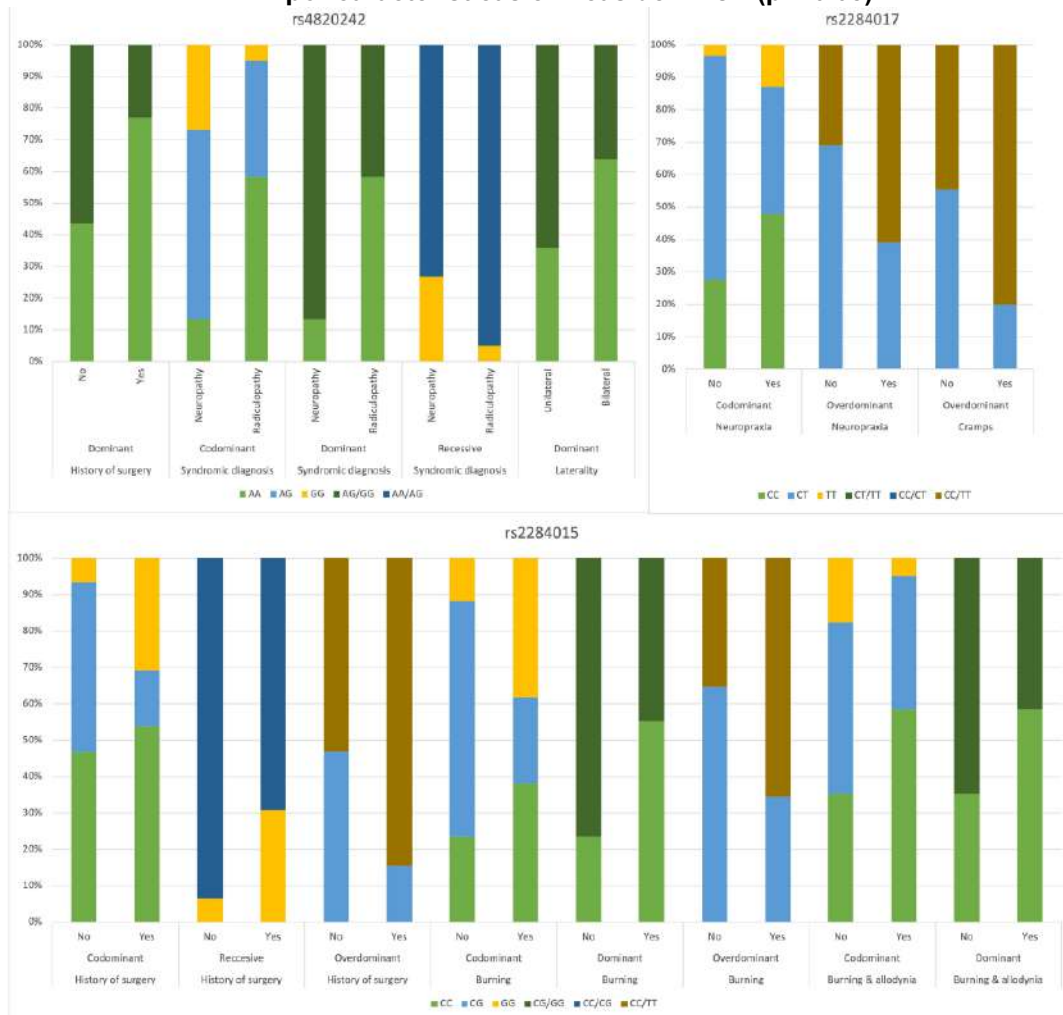
**Tabla VIII. Frecuencias genotípicas de CACNG2 rs4820242, rs2284015, y rs2284017 y los modelos de herencia asociados con las características clínicas de DNCP.**

rs4820242							
Modelo	Genotipo	No-cirugía n = 62(%)	Cirugía n = 13 (%)	Análisis Crudo		Ajustado por edad y sexo	
				OR (95% IC)	p	OR (95% IC)	p
Dominante	AA	27 (43.5)	10 (76.9)	1.00	0.025	1.00	0.018
	AG/GG	35 (56.5)	3 (23.1)	0.23 (0.06-0.92)		0.19 (0.04-0.84)	
Log-aditivo	-	-	-	0.25 (0.07-0.91)	0.015	0.20 (0.05-0.83)	0.009
		<b>Neuropatía n = 15 (%)</b>	<b>Radiculopatía n = 60(%)</b>				
Codominante	AA	2 (13.3)	35 (58.3)	1.00	0.0018	1.00	0.022
	AG	9 (60.0)	22 (36.7)	0.14 (0.03-0.71)		0.13 (0.03-0.71)	
	GG	4 (26.7)	3 (5.0)	0.04 (0.01-0.34)		0.04 (0.00-0.33)	
Dominante	AA	2 (13.3)	35 (58.3)	1.00	0.001	1.00	0.0014
	AG/GG	13 (86.7)	25 (41.7)	0.11 (0.02-0.53)		0.11 (0.02-0.54)	
Recesivo	AA/AG	11 (73.3)	57 (95)	1.00	0.021	1.00	0.024
	GG	4 (26.7)	3 (5)	0.14 (0.03-0.74)		0.15 (0.03-0.77)	
Log-aditivo	-	-	-	0.20 (0.07-0.55)	5 e-04	0.19 (0.07-0.55)	6 e-04
		<b>Unilateral n = 39 (%)</b>	<b>Bilateral n = 36 (%)</b>				
Dominante	AA	14 (35.9)	23 (63.9)	1.00	0.015	1.00	0.025
	AG/GG	25 (64.1)	13 (36.1)	3.16 (1.23-8.12)		3.10 (1.13-8.50)	

Log-aditivo	-	-	-	<b>3.34 (1.48-7.56)</b>	<b>0.017</b>	<b>3.42 (1.42-8.23)</b>	<b>0.003</b>
<b>rs2284015</b>							
<b>Modelo</b>	<b>Genotipo</b>	<b>No cirugía n = 62(%)</b>	<b>Cirugía n = 13 (%)</b>				
Codominante	CC	29 (46.8)	7 (53.9)	1.00	0.02	1.00	<b>0.005</b>
	CG	29 (46.8)	2 (15.4)	0.29 (0.05-1.49)		<b>0.16 (0.003-0.98)</b>	
	GG	4 (6.5)	4 (30.8)	4.14 (0.83-20.79)		4.33 (0.70-26.94)	
Recesivo	CC/CG	58 (93.5)	9 (69.2)	1.00	<b>0.022</b>	1.00	<b>0.017</b>
	GG	4 (6.5)	4 (30.8)	<b>6.44 (1.36-30.47)</b>		<b>7.95 (1.46-43.19)</b>	
Sobredominante	CC/GG	33 (53.2)	11 (84.6)	1.00	0.028	1.00	<b>0.0048</b>
	CG	29 (46.8)	2 (15.4)	0.21 (0.04-1.01)		<b>0.11 (0.02-0.65)</b>	
		<b>No ardor n = 17 (%)</b>	<b>Ardor n = 58 (%)</b>				
Codominante	CC	4 (23.5)	32 (55.2)	1.00	0.054	1.00	<b>0.018</b>
	CG	11 (64.7)	20 (34.5)	0.23 (0.06-0.81)		<b>0.16 (0.04-0.62)</b>	
	GG	2 (11.8)	6 (55.2)	0.38 (0.06-2.53)		0.34 (0.05-2.51)	
Dominante	CC	4 (23.5)	32 (55.2)	1.00	<b>0.019</b>	1.00	<b>0.007</b>
	CG/GG	13 (76.5)	26 (44.8)	<b>0.25 (0.07-0.86)</b>		<b>0.19 (0.05-0.69)</b>	
Sobredominante	CC/GG	6 (35.3)	38 (65.5)	1.00	<b>0.027</b>	1.00	0.0084
	CG	11 (64.7)	20 (34.5)	<b>0.29 (0.09-0.89)</b>		<b>0.20 (0.06-0.70)</b>	
		<b>Sin síntomas positivos n = 34 (%)</b>	<b>Ardor y alodinia n = 41 (%)</b>				
Codominante	CC	12 (35.3)	24 (58.5)	1.00	0.062	1.00	<b>0.054</b>
	CG	16 (47.1)	15 (36.6)	0.47 (0.17-1.26)		0.39 (0.13-1.15)	
	GG	6 (17.6)	2 (4.9)	0.17 (0.03-0.95)		<b>0.16 (0.03-0.97)</b>	
Dominante	CC	12 (35.3)	24 (58.5)	1.00	<b>0.044</b>	1.00	<b>0.029</b>
	CG/GG	22 (64.7)	17 (41.5)	<b>0.39 (0.15-0.99)</b>		<b>0.33 (0.12-0.92)</b>	
Log-aditivo	-	-	-	<b>0.43 (0.21-0.90)</b>	<b>0.019</b>	<b>0.39 (0.18-0.87)</b>	<b>0.016</b>
<b>rs2284017</b>							
<b>Modelo</b>	<b>Genotipo</b>	<b>No neuropraxia n = 29(%)</b>	<b>Neuropraxia n = 46 (%)</b>				
Codominante	CC	8 (27.6)	22 (47.8)	1.00	<b>0.031</b>	1.00	<b>0.039</b>
	CT	20 (69.0)	18 (39.1)	<b>0.33 (0.12-0.92)</b>		<b>0.33 (0.11-0.94)</b>	
	TT	1 (3.5)	6 (13)	2.18 (0.23-21.04)		2.04 (0.21-20.07)	
Sobredominante	CC/TT	9 (31)	28 (60.9)	1.00	<b>0.011</b>	1.00	<b>0.014</b>
	CT	20 (69)	18 (39.1)	<b>0.29 (0.11-0.77)</b>		<b>0.29 (0.11-0.80)</b>	
		<b>No piquetes n = 65(%)</b>	<b>Piquetes n = 10 (%)</b>				
Sobredominante	CC/TT	29 (44.6)	8 (80)	1.00	0.032	1.00	<b>0.023</b>
	CT	36 (55.4)	2 (20)	0.20 (0.04-1.02)		<b>0.18 (0.03-0.94)</b>	

DNCP: dolor neuropático crónico periférico; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; A: adenina; C: citosina; T: timina; G: guanina  
( $p < 0.05$  marcado en negritas).

**Figura 3. Distribución de genotipos de CACNG2 rs4820242, rs2284015 y rs2284017 clasificados por características clínicas de DNCP (p < 0.05).**



En cuanto al análisis de interacción del sexo y las características de DNCP, se observó al genotipo AA de rs4820242 como factor que reduce el riesgo de alodinia en el sexo masculino (OR 0.10, IC 95% 0.02-0.65,  $p = 0.027$ ). Se observó que el genotipo CC de rs2284015 aumenta el riesgo de hipoestesia (OR 31.96, IC 95% 2.92-349.89,  $p = 0.0013$ ) y reduce el riesgo de neuropraxia (OR 0.10, IC 95% 0.01-0.68,  $p = 0.015$ ) en el sexo masculino ajustado por edad. Se observó que el genotipo CT de rs2284017 aumenta el riesgo de alteraciones motoras (OR 12.01, IC 95% 1.32-109.63,  $p = 0.0004$ ) en el sexo femenino ajustado por edad.

En el genotipo CG de rs2284015, la intensidad del dolor en mujeres mostró una media de  $3.11 \pm 0.48$  con una diferencia de 1.17 (IC 95% 0.30-2.04,  $p = 0.0082$ ) con respecto

a la de los hombres. El genotipo GG de rs4820242, la puntuación de la escala DN4 en hombres mostró una media de  $8.33 \pm 0.33$  con una diferencia de  $-1.00$  (IC 95 %  $-2.10$  -  $-0.10$ ,  $p = 0.014$ ) con respecto a la de las mujeres.

## TRPV1

### Frecuencias alélicas y genotípicas de casos y controles

Las frecuencias alélicas de rs8065080 se encontraron en equilibrio de Hardy-Weinberg, no así las frecuencias alélicas de rs222747, específicamente en el grupo de los controles (Tabla IX). Ninguno de los 2 SNPs analizados mostró diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con DNCP y el grupo control. Sin embargo, para el caso del rs222747, el alelo C se observó como un posible factor protector para desarrollar DNCP.

Tabla IX. Frecuencias alélicas y EHW de TRPV1 rs8065080 y rs222747.

Alelo	Controles 2n = 150 (%)	DNCP 2n = 150 (%)	OR (95% IC)	p	EHW p
rs8065080					
T	101 (0.67)	99 (0.66)	0.94 (0.58-1.52)	0.88	0.46
C	49 (0.33)	51 (0.34)	1.06 (0.65-1.71)		
rs222747					
G	102 (0.68)	118 (0.79)	1.73 (1.03-2.91)	0.051	<b>0.0031</b>
C	48 (0.32)	32 (0.21)	<b>0.57 (0.34-0.96)</b>		
Casos					0.3
Controles					<b>0.0069</b>

EHW: Equilibrio de Hardy-Weinberg; DNCP: dolor neuropático crónico periférico; OR: odds ratio; IC: Intervalo de confianza; A: adenina; C: citosina; T: timina; G: guanina ( $p < 0.05$  marcada en negritas).

Independientemente del tipo de herencia, las frecuencias genotípicas de rs8065080 y rs222747 no mostraron diferencias significativas entre los pacientes con DNCP y el grupo control (Tabla X).

Independientemente del modelo de herencia, el análisis de interacción del sexo con respecto al genotipo de rs8065080 y rs222747 (crudo y ajustado por edad y sexo) para el riesgo de DNCP no mostró significación estadística ( $p > 0.05$ ).



**Tabla X. Frecuencias genotípicas y modelos de herencia de TRPV1 rs222747 y rs8065080 asociados con DNCP.**

Modelo	Genotipo	Controles n = 75 (%)	DNCP n = 75 (%)	Análisis Crudo		Ajustado por edad y sexo	
				OR (95% IC)	p	OR (95% IC)	p
<b>rs222747</b>							
Codominante	CC	40 (53.3)	48 (64)	1.00	0.11	1.00	0.16
	CG	22 (29.3)	22 (29.3)	0.83 (0.40-1.72)		0.79 (0.27-2.36)	
	GG	7 (17.3)	7 (6.7)	0.32 (0.11-0.98)		0.23 (0.05-1.11)	
Dominante	CC	40 (53.3)	48 (64)	1.00	0.18	1.00	0.2
	CG/GG	35 (46.7)	27(36)	0.64 (0.33-1.24)		0.54 (0.21-1.40)	
Recesivo	CC/CG	62 (82.7)	70 (93.3)	1.00	0.041	1.00	0.06
	GG	13 (17.3)	5 (6.7)	0.34 (0.11-1.01)		0.25 (0.05-1.15)	
Sobredominante	CC/GG	53 (70.7)	53 (70.7)	1.00	1.0	1.00	0.98
	CG	22 (29.3)	22 (29.3)	1.00 (0.50-2.02)		0.99 (0.34-2.85)	
Log-aditivo	-	-	-	0.64 (0.40-1.03)	0.06	0.56 (0.28-1.09)	0.08
<b>rs8065080</b>							
Codominante	TT	33 (44.0)	36 (48.0)	1.00	0.29	1.00	0.31
	CT	35 (46.7)	27 (36.0)	0.71 (0.35-1.41)		0.78 (0.30-2.08)	
	CC	2 (2.7)	8 (10.7)	1.57 (0.55-4.47)		2.67 (0.56-12.59)	
Dominante	TT	33 (44.0)	36 (48.0)	1.00	0.62	1.00	0.96
	CT/CC	42 (56.0)	39 (52.0)	0.85 (0.45-1.62)		1.03 (0.42-2.53)	
Recesivo	TT/CT	68 (90.7)	63 (84.0)	1.00	0.22	1.00	0.15
	CC	7 (9.3)	12 (16.0)	1.85 (0.69-5.00)		2.97 (0.67-13.24)	
Sobredominante	TT/CC	40 (53.3)	48 (64)	1.00	0.18	1.00	0.38
	CT	35 (46.7)	27 (36.0)	0.64 (0.33-1.24)		0.66 (0.26-1.67)	
Log-aditivo	-	-	-	1.06 (0.66-1.68)	0.81	1.28(0.65-2.50)	0.48

DNCP: dolor neuropático crónico periférico; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; A: adenina; C: citosina; T: timina; G: guanina ( $p < 0.05$  marcado en negritas).

## DISCUSIÓN

El dolor neuropático crónico es causado por una lesión o enfermedad del sistema nervioso somatosensorial, que tiene un gran impacto en la calidad de vida relacionada con la salud, el sueño, el estado de ánimo y la ansiedad<sup>126</sup>. Es una de las principales causas no fatales de búsqueda de atención médica a nivel mundial<sup>127</sup>.

El tiempo mínimo que debe estar presente el dolor para ser considerado crónico es de 3 meses<sup>2</sup>. El dolor puede ser espontáneo o evocado, con una respuesta aumentada a un estímulo doloroso (hiperalgesia) o una respuesta dolorosa a un estímulo normalmente no doloroso (alodinia). El diagnóstico requiere antecedentes de lesión o enfermedad del sistema nervioso y una distribución del dolor neuroanatómicamente lógica o plausible<sup>2</sup>. El dolor puede ser el síntoma más prominente o la única manifestación de enfermedad neurológica. Incluso en pacientes con la misma causa subyacente de dolor neuropático, pueden presentarse diferentes signos y síntomas. Los síntomas negativos indican una reducción de la conducción de impulsos en los

tejidos neurales (hipoestesia o anestesia y debilidad). Los síntomas positivos reflejan un nivel anormal de excitabilidad en el sistema nervioso (dolor, parestesias, disestesias y espasmos)<sup>128</sup>, por lo que algunos o todos ellos deben estar presentes y ser compatibles con la inervación de la estructura nerviosa afectada<sup>2</sup>.

El dolor neuropático crónico puede ser causado por una lesión o enfermedad del sistema nervioso somatosensorial periférico o central. Algunos tipos de dolor neuropático que se incluyen en las lesiones de los nervios periféricos son la neuralgia del trigémino, el dolor secundario a una lesión de los nervios periféricos por trauma o cirugía, la polineuropatía dolorosa (causada por enfermedades metabólicas, autoinmunes, familiares o infecciosas, ambientales, ocupacionales y por fármacos neurotóxicos), neuralgia postherpética, radiculopatía dolorosa y otras causas no especificadas (síndrome del túnel carpiano)<sup>2</sup>.

El dolor neuropático crónico se considera una entidad multifactorial, en la que se ha implicado un desequilibrio entre la señalización somatosensorial excitatoria e inhibitoria, alteraciones de los canales iónicos y la variabilidad en la forma en que se modulan los mensajes de dolor en el sistema nervioso central<sup>129</sup>. Por ello, se encuentran en estudio diversos aspectos moleculares implicados en su fisiopatología. En el futuro, los resultados de estas investigaciones podrían permitir la identificación de biomarcadores predictivos, diagnósticos y pronósticos, así como, el desarrollo de nuevos procedimientos diagnósticos e intervenciones personalizadas.

Hasta la fecha se han identificado diversos factores genéticos y no genéticos implicados en la susceptibilidad a desarrollarlo. En cuanto a los factores genéticos, se han descrito mutaciones en el gen de la subunidad alfa de la proteína del canal de sodio tipo 9 (*SCN9*) como la causa de la sensibilidad congénita al dolor con anhidrosis, eritromelalgia y dolor extremo paroxístico, y enfermedades raras monogénicas asociadas con dolor neuropático crónico<sup>126</sup>. Por lo tanto, se ha propuesto que variantes en genes implicados en la vía del dolor, como *CACNG2*, podrían contribuir a la susceptibilidad a desarrollar dolor neuropático<sup>126</sup>.

El haplotipo ACC homocigoto de los rs4820242, rs2284015 y rs2284017 de *CACNG2* constituye un factor de riesgo de dolor neuropático crónico en mujeres sometidas a mastectomía<sup>102, 103, 130</sup> mientras que el alelo C del rs2284015 es un factor que reduce

el riesgo de dolor neuropático en hombres sometidos a herniotomía<sup>130</sup>. Dado que la estructura genética puede tener variaciones en diferentes poblaciones, describimos las características demográficas y clínicas de un grupo de pacientes mexicanos con DNCP, comparamos las frecuencias alélicas y genotípicas de los rs4820242, rs2284015 y rs2284017 de *CACNG2* entre pacientes con DNCP y controles sanos, y evaluamos el riesgo de asociación de los 3 SNPs con la presencia de DNCP y sus características clínicas.

A diferencia de estudios previamente reportados, nuestro estudio incluyó casos de DNCP de ambos sexos, con antecedentes quirúrgicos y no quirúrgicos asociados a dolor. El DNCP se observó con mayor frecuencia en el sexo femenino, con una edad promedio de 51 años, diagnóstico sindrómico de radiculopatía y con afectación más frecuente de la zona lumbar y extremidades inferiores, al igual que lo reportado previamente en la literatura internacional<sup>129</sup>. Aunque no hubo diferencias en la frecuencia de hombres y mujeres en el grupo de casos y controles, pero sí hubo diferencias con respecto a la edad, todas las pruebas estadísticas se ajustaron por edad y sexo.

En nuestro estudio, ninguna de las mujeres tenía antecedentes de mastectomía y ninguno de los hombres tenía antecedentes de herniotomía; sin embargo, tanto hombres como mujeres tenían DNCP relacionado con diferentes alteraciones degenerativas o bien cirugía de columna.

En cuanto a las frecuencias alélicas de los 3 SNPs de *CACNG2*, se observó que se encontraban en equilibrio de Hardy-Weinberg. En los controles observamos que la frecuencia del alelo menor (AM) en rs4820242 y rs2284017 fue similar a la reportada en población mexicana en el estudio PAGE y en el proyecto internacional 1000 Genomas. Sin embargo, la frecuencia alélica de rs2284015 no había sido reportada específicamente en población mexicana y en nuestro estudio fue considerablemente menor a la reportada en el proyecto 1000 Genomas.

Nuestros resultados muestran que el alelo G de rs2284015, al igual que el reportado por Bortsov et al.<sup>130</sup> (en hombres) y el haplotipo AGC de rs4820242, rs2284015 y rs2284017, aumentan el riesgo de presentar DNCP en ambos sexos. Sin embargo, no encontramos una asociación entre el haplotipo ACC con el riesgo de DNCP, ni se

demostró una interacción con el sexo. Así, las diferencias encontradas con lo informado por Nissenbaum et al.<sup>102, 103</sup> en mujeres podrían estar relacionadas con el dimorfismo sexual<sup>128</sup>. La variabilidad en el dimorfismo sexual es equivalente a la interacción del genotipo por sexo y puede ocurrir si un QTL o un SNP que afectan sólo a un sexo (efecto sexo-específico), afectan a ambos sexos pero en diferente magnitud (efecto sexo-sesgado) o afectan a ambos sexos pero en direcciones opuestas (efecto sexo-antagonista)<sup>131, 132</sup>. En diferentes especies, y en humanos, se han reportado diferencias importantes en la sensibilidad al dolor y a los analgésicos, así como en la susceptibilidad a desarrollar dolor crónico entre machos y hembras<sup>133-135</sup>. Toda esta variabilidad en el dimorfismo sexual puede deberse a la diferente expresión génica como consecuencia de cambios en el entorno celular y hormonal entre los dos sexos<sup>127, 135</sup>. Por lo tanto, es posible que el alelo C de rs2284015 o el haplotipo ACC contribuyan al dolor crónico en mujeres sometidas a mastectomía. Por su parte, el alelo G de rs2284015 o haplotipo AGC, en sentido contrario al reportado en mujeres sometidas a mastectomía, e independiente del sexo y etiología, podría contribuir al riesgo de DNCP. Sin embargo, esta posibilidad debe ser validada en un estudio con un mayor número de pacientes que analice la participación de otros potenciales factores de riesgo genéticos y no genéticos para el DNCP, así como su interacción con el sexo.

Por otro lado, la evaluación integral del dolor y el uso de escalas clínicas con mayor objetividad que el uso de pruebas de tolerancia al frío o al calor, nos permitió analizar la asociación entre la mayoría de las características clínicas de los pacientes con DNCP y los alelos y genotipos de los 3 SNPs de *CACNG2*. Aunque el tamaño de la muestra fue demasiado pequeño para tener resultados definitivos sobre la posible asociación de cada característica clínica del DNCP con cada SNP, o incluso con el haplotipo, se pudieron demostrar diferencias significativas en las frecuencias alélicas y genotípicas de los SNPs en función de ciertos antecedentes o características clínicas.

El alelo A de rs4820442 no aumentó el riesgo de dolor neuropático como se informó en otros estudios<sup>102, 103, 130</sup>. Sin embargo, se observó una asociación de mayor riesgo de este alelo en estado homocigoto con el antecedente de cirugía, radiculopatía y

presentación de dolor bilateral. En cuanto al alelo G de rs2284015, además de aumentar el riesgo de dolor neuropático, en estado homocigoto se asoció con el antecedente de cirugía, e independientemente de su estado (homo o heterocigoto), con menor frecuencia de síntomas positivos de DNCP como ardor o alodinia. El alelo C de rs2284017 tampoco mostró asociación de riesgo con DNCP; sin embargo, cuando se analizó su asociación con las características clínicas, en estado heterocigoto se observó una reducción del riesgo de neuropraxia y calambres. Las asociaciones de riesgo observadas pueden estar relacionadas con la etiología del DNCP, pero también podrían constituir marcadores de gravedad. Finalmente, cuando se realizó el análisis de interacción con el sexo en la asociación de las características del CPNP con los diferentes genotipos de los SNPs, se observó una modificación del riesgo dependiente del sexo, lo que podría sugerir efectos sesgados por el sexo.

En cuanto a los polimorfismos de *TRPV1* tanto rs222747 y rs8065080, en la literatura internacional se han reportado resultados diversos sobre su riesgo de asociación con dolor neuropático crónico<sup>88, 92, 136-138</sup> y con modificaciones en la respuesta a diferentes pruebas de tolerancia al frío, o bien de estimulación con capsaicina<sup>137</sup>. En nuestro estudio, uno de los SNPs analizados no se encontró en equilibrio de Hardy-Weinberg en el grupo de los controles, lo que puede deberse a una muestra no representativa de la población general o errores de genotipificación. Dado que la técnica de análisis utilizada para la genotipificación es altamente sensible, consideramos necesario incrementar el tamaño de muestra, antes de efectuar más análisis estadísticos y a conclusiones definitivas sobre la asociación de los SNPs de *TRPV1* analizados y el riesgo de dolor neuropático. En el análisis exploratorio, no se observaron diferencias significativas en las frecuencias alélicas o genotípicas entre los controles y los pacientes con DNCP, similar a lo reportado en población española<sup>92</sup>. También se ha reportado una posible interacción con el sexo, siendo más frecuente observar el alelo alterno en pacientes del sexo femenino con dolor neuropático<sup>88, 92</sup>, situación que no se observó en nuestro estudio.

En términos generales, hasta el momento, nuestro estudio tiene algunas limitaciones. Por ejemplo, el cálculo del tamaño de la muestra para identificar diferencias en las frecuencias alélicas entre pacientes con DNCP y controles sanos se realizó

considerando las frecuencias alélicas reportadas en otras poblaciones con DNCP y en población mexicana sana. Sin embargo, el tamaño de la muestra debe aumentarse para evaluar la asociación de todas las características clínicas del DNCP con las frecuencias alélicas de los SNPs analizados y los otros SNPs propuestos. Dada la naturaleza multifactorial del DNCP, es importante considerar otros factores de riesgo que se han asociado con su desarrollo. El emparejamiento de casos y controles en función de sus factores de riesgo o el análisis estratificado/multivariado con un tamaño muestral mayor permitiría confirmar la contribución de los SNPs de los genes propuestos al riesgo de desarrollar DNCP.

## **CONCLUSIONES**

Nuestros resultados muestran que los rs222747 y rs8065080 de *TRPV1* no parecen contribuir al riesgo de desarrollar DNCP, aunque debe ser tomado con reserva ya que la muestra de controles analizada no se encuentra en equilibrio de Hardy-Weiberg para el caso de rs222747.

Respecto a los SNPs analizados de *CACNG2*, nuestros resultados muestran que el alelo G del rs2284015 y el haplotipo AGC de los rs4820242, rs2284015 y rs2284017 de *CACNG2*, en sentido contrario a lo reportado en mujeres sometidas a mastectomía, e independiente del sexo y su etiología, podrían contribuir al riesgo de desarrollar DNCP. También observamos diferencias significativas en la frecuencia alélica y genotípica de los tres SNPs en función de determinados antecedentes o características clínicas. Incluso se observó interacción con el sexo en algunas de las asociaciones, por lo que ciertos alelos y genotipos de los SNPs de *CACNG2* analizados, podrían constituir marcadores de severidad en DNCP con efectos sesgados por el sexo; sin embargo, es necesario realizar un estudio con un mayor número de pacientes y controles.

## REFERENCIAS

1. IASP. Definitions of Chronic Pain [Internet]. Accessed in: . <https://www.iasp-pain.org/advocacy/definitions-of-chronic-pain-syndromes/>
2. Scholz J, Finnerup NB, Attal N, Aziz Q, Baron R, Bennett MI, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. *Pain*. 2019;160:53-9.
3. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006;10:287-333.
4. van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. *Pain*. 2014;155:654-62.
5. Yaksh TL, Hua XY, Kalcheva I, Nozaki-Taguchi N, Marsala M. The spinal biology in humans and animals of pain states generated by persistent small afferent input. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96:7680-6.
6. BendañaJE. Dolor neuropático:actualización en definiciones y su tratamiento farmacológico. *Rev Med Hondur*. 2020;88:1.
7. Schott DG. Communicating the experience of pain: the role of analogy. *Pain*. 2004;108:209-12.
8. Baron R. Mechanisms of disease: neuropathic pain--a clinical perspective. *Nat Clin Pract Neurol*. 2006;2:95-106.
9. A MS. Diagnóstico y tratamiento del dolor neuropático. *Med Clin (Barc)*. 2009;133:629-36.
10. Cruccu G, Anand P, Attal N, Garcia-Larrea L, Haanpaa M, Jorum E, et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment. *Eur J Neurol*. 2004;11:153-62.
11. Miller MD, Ferris DG. Measurement of subjective phenomena in primary care research: the Visual Analogue Scale. *Fam Pract Res J*. 1993;13:15-24.
12. Bennett M. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain*. 2001;92:147-57.
13. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. 2005;114:29-36.
14. Perez C, Galvez R, Huelbes S, Insausti J, Bouhassira D, Diaz S, et al. Validity and reliability of the Spanish version of the DN4 (Douleur Neuropathique 4 questions) questionnaire for differential diagnosis of pain syndromes associated to a neuropathic or somatic component. *Health Qual Life Outcomes*. 2007;5:66.
15. Perez C, Galvez R, Insausti J, Bennett M, Ruiz M, Rejas J, et al. [Linguistic adaptation and Spanish validation of the LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs) scale for the diagnosis of neuropathic pain]. *Med Clin (Barc)*. 2006;127:485-91.
16. Larsson IM, Ahm Sorensen J, Bille C. The Post-mastectomy Pain Syndrome-A Systematic Review of the Treatment Modalities. *Breast J*. 2017;23:338-43.
17. Meijuan Y, Zhiyou P, Yuwen T, Ying F, Xinzhong C. A retrospective study of postmastectomy pain syndrome: incidence, characteristics, risk factors, and influence on quality of life. *ScientificWorldJournal*. 2013;2013:159732.
18. Langford DJ, Paul SM, West C, Levine JD, Hamolsky D, Elboim C, et al. Persistent breast pain following breast cancer surgery is associated with persistent sensory changes, pain interference, and functional impairments. *J Pain*. 2014;15:1227-37.
19. WHO. The revised WHO analgesic ladder. Contributed by Marco Cascella, MD [Internet] Accessed in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554435>

20. Brummett CM. Chronic pain following breast surgery. *Tech Reg Anesth Pain Manag.* 2011;15:124-32.
21. Schreiber KL, Kehlet H, Belfer I, Edwards RR. Predicting, preventing and managing persistent pain after breast cancer surgery: the importance of psychosocial factors. *Pain Manag.* 2014;4:445-59.
22. Mejia-Terrazas GE, Ruiz-Suarez M, Vadillo-Ortega F, Franco YBRE, Lopez-Munoz E. Effect of interscalene nerve block on the inflammatory response in shoulder surgery: a randomized trial. *J Shoulder Elbow Surg.* 2019;28:e291-e303.
23. Lopez-Munoz E, Mejia-Terrazas GE. Circulating tumor cells in breast cancer. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2020;58:S51-S61.
24. Alves Nogueira Fabro E, Bergmann A, do Amaral ESB, Padula Ribeiro AC, de Souza Abrahao K, da Costa Leite Ferreira MG, et al. Post-mastectomy pain syndrome: incidence and risks. *Breast.* 2012;21:321-5.
25. Gahm J, Wickman M, Brandberg Y. Bilateral prophylactic mastectomy in women with inherited risk of breast cancer--prevalence of pain and discomfort, impact on sexuality, quality of life and feelings of regret two years after surgery. *Breast.* 2010;19:462-9.
26. Gartner R, Jensen MB, Nielsen J, Ewertz M, Kroman N, Kehlet H. Prevalence of and factors associated with persistent pain following breast cancer surgery. *JAMA.* 2009;302:1985-92.
27. van Helmond N, Timmerman H, van Dasselaar NT, van de Pol CC, Olesen SS, Drewes AM, et al. High Body Mass Index Is a Potential Risk Factor for Persistent Postoperative Pain after Breast Cancer Treatment. *Pain Physician.* 2017;20:E661-E71.
28. Wang L, Guyatt GH, Kennedy SA, Romerosa B, Kwon HY, Kaushal A, et al. Predictors of persistent pain after breast cancer surgery: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *CMAJ.* 2016;188:E352-E61.
29. Schou Bredal I, Smeby NA, Ottesen S, Warncke T, Schlichting E. Chronic pain in breast cancer survivors: comparison of psychosocial, surgical, and medical characteristics between survivors with and without pain. *J Pain Symptom Manage.* 2014;48:852-62.
30. Andersen KG, Durlaud HM, Jensen HE, Kroman N, Kehlet H. Predictive factors for the development of persistent pain after breast cancer surgery. *Pain.* 2015;156:2413-22.
31. VanDenKerkhof EG, Hopman WM, Goldstein DH, Wilson RA, Towheed TE, Lam M, et al. Impact of perioperative pain intensity, pain qualities, and opioid use on chronic pain after surgery: a prospective cohort study. *Reg Anesth Pain Med.* 2012;37:19-27.
32. De Oliveira GS, Jr., Chang R, Khan SA, Hansen NM, Khan JH, McCarthy RJ, et al. Factors associated with the development of chronic pain after surgery for breast cancer: a prospective cohort from a tertiary center in the United States. *Breast J.* 2014;20:9-14.
33. Strydom CM, Patel HH, Roth DM. Epigenetics: The Epicenter for Future Anesthesia Research? *Anesthesiology.* 2015;123:743-4.
34. Ganesan A, Arimondo PB, Rots MG, Jeronimo C, Berdasco M. The timeline of epigenetic drug discovery: from reality to dreams. *Clin Epigenetics.* 2019;11:174.
35. Wang FX, Shen X. Epigenetic control of pain. In: Pandalai SG, ed. *Recent Developments in Pain Research.* Kerala: Transworld Research Network. 2013:1-18.
36. Education SbN. *Cell Differentiation and Tissue.* 2018.
37. Muralidharan A, Smith MT. Pain, analgesia and genetics. *J Pharm Pharmacol.* 2011;63:1387-400.
38. Meerveld BP, Ligon CO, Johnson AC, Moloney RD. Epigenetics of pain management. In: Tollefsbol TO, ed. *Medical Epigenetics.* Netherlands: Elsevier;2016:827-39.
39. Lopez-Munoz E, Mejia-Terrazas GE. Epigenetics and Postsurgical Pain: A Scoping Review. *Pain Med.* 2022;23:246-62.
40. JC A. Guías para el diagnóstico y el manejo del dolor neuropático: consenso de un grupo de expertos latinoamericanos. *Rev Iber Dolor.* 2008;2:15-46.



41. Covarrubias A GU, Gutiérrez C, Betancourt JA, Córdova JA. Epidemiología del dolor crónico en México. *Rev Mex Anest* 2010;33:207-13.
42. Clapham DE, Runnels LW, Strubing C. The TRP ion channel family. *Nat Rev Neurosci*. 2001;2:387-96.
43. Bottini F, Celle ME, Calevo MG, Amato S, Minniti G, Montaldi L, et al. Metabolic and genetic risk factors for migraine in children. *Cephalalgia*. 2006;26:731-7.
44. Han C, Yang Y, de Greef BT, Hoeijmakers JG, Gerrits MM, Verhamme C, et al. The Domain II S4-S5 Linker in Nav1.9: A Missense Mutation Enhances Activation, Impairs Fast Inactivation, and Produces Human Painful Neuropathy. *Neuromolecular Med*. 2015;17:158-69.
45. Hasvik E, Iordanova Schistad E, Grovle L, Julsrud Haugen A, Roe C, Gjerstad J. Subjective health complaints in patients with lumbar radicular pain and disc herniation are associated with a sex - OPRM1 A118G polymorphism interaction: a prospective 1-year observational study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014;15:161.
46. Zorina-Lichtenwalter K, Meloto CB, Houry S, Diatchenko L. Genetic predictors of human chronic pain conditions. *Neuroscience*. 2016;338:36-62.
47. Belfer I, Dai F. Phenotyping and genotyping neuropathic pain. *Curr Pain Headache Rep*. 2010;14:203-12.
48. Armero P MC, Santos J, Sánchez-Montero FJ, Rodríguez RE, González-Sarmiento R. Bases genéticas del dolor. *Rev Soc Esp Dolor* 2004;11.
49. Muriel C. Implicaciones genéticas en el estudio de variantes alélicas relacionadas con el tratamiento del dolor neuropático. *Rev Bol Dolor* 2013;6:62-81.
50. Svetlik S, Hronova K, Bakhouché H, Matouskova O, Slanar O. Pharmacogenetics of chronic pain and its treatment. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:864319.
51. Al-Hasani R, Bruchas MR. Molecular mechanisms of opioid receptor-dependent signaling and behavior. *Anesthesiology*. 2011;115:1363-81.
52. Hoehe MR, Kopke K, Wendel B, Rohde K, Flachmeier C, Kidd KK, et al. Sequence variability and candidate gene analysis in complex disease: association of mu opioid receptor gene variation with substance dependence. *Hum Mol Genet*. 2000;9:2895-908.
53. Mayer P, Hollt V. Allelic and somatic variations in the endogenous opioid system of humans. *Pharmacol Ther*. 2001;91:167-77.
54. Bond C, LaForge KS, Tian M, Melia D, Zhang S, Borg L, et al. Single-nucleotide polymorphism in the human mu opioid receptor gene alters beta-endorphin binding and activity: possible implications for opiate addiction. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95:9608-13.
55. Befort K, Filliol D, Decaillot FM, Gaveriaux-Ruff C, Hoehe MR, Kieffer BL. A single nucleotide polymorphic mutation in the human mu-opioid receptor severely impairs receptor signaling. *J Biol Chem*. 2001;276:3130-7.
56. De Gregori M, Diatchenko L, Belfer I, Allegri M. OPRM1 receptor as new biomarker to help the prediction of post mastectomy pain and recurrence in breast cancer. *Minerva Anesthesiol*. 2015;81:894-900.
57. Simonin F, Befort K, Gaveriaux-Ruff C, Matthes H, Nappey V, Lannes B, et al. The human delta-opioid receptor: genomic organization, cDNA cloning, functional expression, and distribution in human brain. *Mol Pharmacol*. 1994;46:1015-21.
58. Gelernter J, Kranzler HR. Variant detection at the delta opioid receptor (OPRD1) locus and population genetics of a novel variant affecting protein sequence. *Hum Genet*. 2000;107:86-8.
59. Mayer P, Rochlitz H, Rauch E, Rommelspacher H, Hasse HE, Schmidt S, et al. Association between a delta opioid receptor gene polymorphism and heroin dependence in man. *Neuroreport*. 1997;8:2547-50.

60. Höllt V. Allelic variation of delta and kappa opioid receptors and its implication for receptor function. *NIDA Res Monogr* 1999;180:50.
61. Mansour A, Fox CA, Burke S, Akil H, Watson SJ. Immunohistochemical localization of the cloned mu opioid receptor in the rat CNS. *J Chem Neuroanat.* 1995;8:283-305.
62. Yuferov V, Fussell D, LaForge KS, Nielsen DA, Gordon D, Ho A, et al. Redefinition of the human kappa opioid receptor gene (OPRK1) structure and association of haplotypes with opiate addiction. *Pharmacogenetics.* 2004;14:793-804.
63. Huang CJ, Liu HF, Su NY, Hsu YW, Yang CH, Chen CC, et al. Association between human opioid receptor genes polymorphisms and pressure pain sensitivity in females\*. *Anaesthesia.* 2008;63:1288-95.
64. Loh el W, Fann CS, Chang YT, Chang CJ, Cheng AT. Endogenous opioid receptor genes and alcohol dependence among Taiwanese Han. *Alcohol Clin Exp Res.* 2004;28:15-9.
65. Coffeen U SK, Mercado F, Almanza A, Magis L Jaimes O, et al. . Procesamiento central del dolor neuropático una aproximación integrativa. *Salud Mental.* 2012;35:367-74.
66. Pellicer F O-LJ, López-Avila A, Coffeen U, et al. . Dopamine pathways and receptors in nociception and pain *Pharmacology Pain: IASP Press.* 2010.
67. Oades RD, Halliday GM. Ventral tegmental (A10) system: neurobiology. 1. Anatomy and connectivity. *Brain Res.* 1987;434:117-65.
68. Jonsson EG, Nothen MM, Grunhage F, Farde L, Nakashima Y, Propping P, et al. Polymorphisms in the dopamine D2 receptor gene and their relationships to striatal dopamine receptor density of healthy volunteers. *Mol Psychiatry.* 1999;4:290-6.
69. Grandy DK, Marchionni MA, Makam H, Stofko RE, Alfano M, Frothingham L, et al. Cloning of the cDNA and gene for a human D2 dopamine receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1989;86:9762-6.
70. Peroutka SJ, Wilhoit T, Jones K. Clinical susceptibility to migraine with aura is modified by dopamine D2 receptor (DRD2) Ncol alleles. *Neurology.* 1997;49:201-6.
71. Lerman C, Jepson C, Wileyto EP, Epstein LH, Rukstalis M, Patterson F, et al. Role of functional genetic variation in the dopamine D2 receptor (DRD2) in response to bupropion and nicotine replacement therapy for tobacco dependence: results of two randomized clinical trials. *Neuropsychopharmacology.* 2006;31:231-42.
72. Duan J, Wainwright MS, Comerón JM, Saitou N, Sanders AR, Gelernter J, et al. Synonymous mutations in the human dopamine receptor D2 (DRD2) affect mRNA stability and synthesis of the receptor. *Hum Mol Genet.* 2003;12:205-16.
73. Levine JD, Alessandri-Haber N. TRP channels: targets for the relief of pain. *Biochim Biophys Acta.* 2007;1772:989-1003.
74. Conway SJ. TRPping the switch on pain: an introduction to the chemistry and biology of capsaicin and TRPV1. *Chem Soc Rev.* 2008;37:1530-45.
75. Chung MK, Jung SJ, Oh SB. Role of TRP channels in pain sensation. *Adv Exp Med Biol.* 2011;704:615-36.
76. Jordt SE, Tominaga M, Julius D. Acid potentiation of the capsaicin receptor determined by a key extracellular site. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97:8134-9.
77. Sprague J, Harrison C, Rowbotham DJ, Smart D, Lambert DG. Temperature-dependent activation of recombinant rat vanilloid VR1 receptors expressed in HEK293 cells by capsaicin and anandamide. *Eur J Pharmacol.* 2001;423:121-5.
78. Aneiros E, Cao L, Papakosta M, Stevens EB, Phillips S, Grimm C. The biophysical and molecular basis of TRPV1 proton gating. *EMBO J.* 2011;30:994-1002.
79. Caterina MJ, Leffler A, Malmberg AB, Martin WJ, Trafton J, Petersen-Zeit KR, et al. Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. *Science.* 2000;288:306-13.

80. Davis JB, Gray J, Gunthorpe MJ, Hatcher JP, Davey PT, Overend P, et al. Vanilloid receptor-1 is essential for inflammatory thermal hyperalgesia. *Nature*. 2000;405:183-7.
81. Christoph T, Bahrenberg G, De Vry J, Englberger W, Erdmann VA, Frech M, et al. Investigation of TRPV1 loss-of-function phenotypes in transgenic shRNA expressing and knockout mice. *Mol Cell Neurosci*. 2008;37:579-89.
82. Walker KM, Urban L, Medhurst SJ, Patel S, Panesar M, Fox AJ, et al. The VR1 antagonist capsazepine reverses mechanical hyperalgesia in models of inflammatory and neuropathic pain. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003;304:56-62.
83. Jhaveri MD, Elmes SJ, Kendall DA, Chapman V. Inhibition of peripheral vanilloid TRPV1 receptors reduces noxious heat-evoked responses of dorsal horn neurons in naive, carrageenan-inflamed and neuropathic rats. *Eur J Neurosci*. 2005;22:361-70.
84. Touchman JW, Anikster Y, Dietrich NL, Maduro VV, McDowell G, Shotelersuk V, et al. The genomic region encompassing the nephropathic cystinosis gene (CTNS): complete sequencing of a 200-kb segment and discovery of a novel gene within the common cystinosis-causing deletion. *Genome Res*. 2000;10:165-73.
85. Cortright DN, Crandall M, Sanchez JF, Zou T, Krause JE, White G. The tissue distribution and functional characterization of human VR1. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;281:1183-9.
86. Hayes P, Meadows HJ, Gunthorpe MJ, Harries MH, Duckworth MD, Cairns W, et al. Cloning and functional expression of a human orthologue of rat vanilloid receptor-1. *Pain*. 2000;88:205-15.
87. Xu H, Tian W, Fu Y, Oyama TT, Anderson S, Cohen DM. Functional effects of nonsynonymous polymorphisms in the human TRPV1 gene. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007;293:F1865-76.
88. Binder A, May D, Baron R, Maier C, Tolle TR, Treede RD, et al. Transient receptor potential channel polymorphisms are associated with the somatosensory function in neuropathic pain patients. *PLoS One*. 2011;6:e17387.
89. Kim H, Neubert JK, San Miguel A, Xu K, Krishnaraju RK, Iadarola MJ, et al. Genetic influence on variability in human acute experimental pain sensitivity associated with gender, ethnicity and psychological temperament. *Pain*. 2004;109:488-96.
90. Cortright DN, Szallasi A. TRP channels and pain. *Curr Pharm Des*. 2009;15:1736-49.
91. Stucky CL, Dubin AE, Jeske NA, Malin SA, McKemy DD, Story GM. Roles of transient receptor potential channels in pain. *Brain Res Rev*. 2009;60:2-23.
92. Armero P MC, López M, Santos J, González-Sarmiento R. Análisis de polimorfismos del gen TRPV1 en pacientes españoles con dolor neuropático. *Med Clin (Barc)*. 2012;139:1-4.
93. Premkumar LS. Targeting TRPV1 as an alternative approach to narcotic analgesics to treat chronic pain conditions. *AAPS J*. 2010;12:361-70.
94. Backonja M, Wallace MS, Blonsky ER, Cutler BJ, Malan P, Jr., Rauck R, et al. NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind study. *Lancet Neurol*. 2008;7:1106-12.
95. Patapoutian A, Tate S, Woolf CJ. Transient receptor potential channels: targeting pain at the source. *Nat Rev Drug Discov*. 2009;8:55-68.
96. Kambur O, Kaunisto MA, Tikkanen E, Leal SM, Ripatti S, Kalso EA. Effect of catechol-o-methyltransferase-gene (COMT) variants on experimental and acute postoperative pain in 1,000 women undergoing surgery for breast cancer. *Anesthesiology*. 2013;119:1422-33.
97. Tegeder I, Costigan M, Griffin RS, Abele A, Belfer I, Schmidt H, et al. GTP cyclohydrolase and tetrahydrobiopterin regulate pain sensitivity and persistence. *Nat Med*. 2006;12:1269-77.

98. Latremoliere A, Latini A, Andrews N, Cronin SJ, Fujita M, Gorska K, et al. Reduction of Neuropathic and Inflammatory Pain through Inhibition of the Tetrahydrobiopterin Pathway. *Neuron*. 2015;86:1393-406.
99. Kim H, Dionne RA. Lack of influence of GTP cyclohydrolase gene (GCH1) variations on pain sensitivity in humans. *Mol Pain*. 2007;3:6.
100. Lotsch J, Belfer I, Kirchhof A, Mishra BK, Max MB, Doehring A, et al. Reliable screening for a pain-protective haplotype in the GTP cyclohydrolase 1 gene (GCH1) through the use of 3 or fewer single nucleotide polymorphisms. *Clin Chem*. 2007;53:1010-5.
101. Latremoliere A, Costigan M. GCH1, BH4 and pain. *Curr Pharm Biotechnol*. 2011;12:1728-41.
102. Nissenbaum J, Devor M, Seltzer Z, Gebauer M, Michaelis M, Tal M, et al. Susceptibility to chronic pain following nerve injury is genetically affected by CACNG2. *Genome Res*. 2010;20:1180-90.
103. Nissenbaum J. From mouse to humans: discovery of the CACNG2 pain susceptibility gene. *Clin Genet*. 2012;82:311-20.
104. de Vries B, Frants RR, Ferrari MD, van den Maagdenberg AM. Molecular genetics of migraine. *Hum Genet*. 2009;126:115-32.
105. Taylor CP. Mechanisms of analgesia by gabapentin and pregabalin--calcium channel alpha2-delta [Cavalpha2-delta] ligands. *Pain*. 2009;142:13-6.
106. Sandoval A, Andrade A, Beedle AM, Campbell KP, Felix R. Inhibition of recombinant N-type Ca(V) channels by the gamma 2 subunit involves unfolded protein response (UPR)-dependent and UPR-independent mechanisms. *J Neurosci*. 2007;27:3317-27.
107. Bats C, Groc L, Choquet D. The interaction between Stargazin and PSD-95 regulates AMPA receptor surface trafficking. *Neuron*. 2007;53:719-34.
108. Cokic B, Stein V. Stargazin modulates AMPA receptor antagonism. *Neuropharmacology*. 2008;54:1062-70.
109. Milstein AD, Nicoll RA. TARP modulation of synaptic AMPA receptor trafficking and gating depends on multiple intracellular domains. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106:11348-51.
110. Priel A, Kollekter A, Ayalon G, Gillor M, Osten P, Stern-Bach Y. Stargazin reduces desensitization and slows deactivation of the AMPA-type glutamate receptors. *J Neurosci*. 2005;25:2682-6.
111. Devor M. Response of nerves to injury in relation to neuropathic pain. In Wall and Melzack's textbook of pain ed. S McMahon, M Koltsenburg, 2006. Vhurchill Livingstone, London, UK. pp 905-927.
112. Nishiyama T. Interaction among NMDA receptor-, NMDA glycine site- and AMPA receptor antagonists in spinally mediated analgesia. *Can J Anaesth*. 2000;47:693-8.
113. Habib AS, Kertai MD, Cooter M, Greenup RA, Hwang S. Risk factors for severe acute pain and persistent pain after surgery for breast cancer: a prospective observational study. *Reg Anesth Pain Med*. 2019;44:192-9.
114. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008;70:1630-5.
115. Scott J, Huskisson EC. Graphic representation of pain. *Pain*. 1976;2:175-84.
116. Hislop HJ, Avers D, Brown M. [Daniels y Worthingham Muscle Balance Techniques Manual Examination Techniques and Functional Testing]. Elsevier, 2014.
117. Seddon HJ. A Classification of Nerve Injuries. *Br Med J*. 1942;2:237-9.
118. Choi JM, Di Maria G. Electrodiagnostic Testing for Disorders of Peripheral Nerves. *Clin Geriatr Med*. 2021;37:209-21.

119. Chhabra A, Ahlawat S, Belzberg A, Andreseik G. Peripheral nerve injury grading simplified on MR neurography: As referenced to Seddon and Sunderland classifications. *Indian J Radiol Imaging*. 2014;24:217-24.
120. Mu A, Weinberg E, Moulin DE, Clarke H. Pharmacologic management of chronic neuropathic pain: Review of the Canadian Pain Society consensus statement. *Can Fam Physician*. 2017;63:844-52.
121. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain*. 2007;132:237-51.
122. WHO. *Cancer pain relief: with a guide to opioid availability*. 1996.
123. The PAGE Study. The PAGE Study Population Architecture using Genomics and Epidemiology [Internet]. 2020. Accessed in: <https://www.pagestudy.org>
124. IGSR. The International Genome Sample Resource [Internet]. 2021. Accessed in: <https://www.internationalgenome.org/data-portal/sample>
125. Daly AK, Steen VM, Fairbrother KS, Idle JR. CYP2D6 multiallelism. *Methods Enzymol*. 1996;272:199-210.
126. Veluchamy A, Hebert HL, Meng W, Palmer CNA, Smith BH. Systematic review and meta-analysis of genetic risk factors for neuropathic pain. *Pain*. 2018;159:825-48.
127. Zinboonyahoon N, Luansritisakul C, Eiamtanasate S, Duangburong S, Sanansilp V, Korwisi B, et al. Comparing the ICD-11 chronic pain classification with ICD-10: how can the new coding system make chronic pain visible? A study in a tertiary care pain clinic setting. *Pain*. 2021;162:1995-2001.
128. Nee R BD. Management of peripheral neuropathic pain: Integrating neurobiology, neurodynamics, and clinical evidence. *Physical therapy in sport* 2006;7:36-49.
129. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, et al. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17002.
130. Bortsov AV, Devor M, Kaunisto MA, Kalso E, Brufsky A, Kehlet H, et al. CACNG2 polymorphisms associate with chronic pain after mastectomy. *Pain*. 2019;160:561-8.
131. Anholt RR, Mackay TF. Quantitative genetic analyses of complex behaviours in *Drosophila*. *Nat Rev Genet*. 2004;5:838-49.
132. Rice WR. Sexually antagonistic genes: experimental evidence. *Science*. 1992;256:1436-9.
133. Flores CM, Mogil JS. The pharmacogenetics of analgesia: toward a genetically-based approach to pain management. *Pharmacogenomics*. 2001;2:177-94.
134. Fejer R, Hartvigsen J, Kyvik KO. Heritability of neck pain: a population-based study of 33,794 Danish twins. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45:589-94.
135. Wang C, Cheng Y, Liu T, Li Q, Fillingim RB, Wallace MR, et al. A computational model for sex-specific genetic architecture of complex traits in humans: implications for mapping pain sensitivity. *Mol Pain*. 2008;4:13.
136. Aroke EN, Powell-Roach KL, Jaime-Lara RB, Tesfaye M, Roy A, Jackson P, et al. Taste the Pain: The Role of TRP Channels in Pain and Taste Perception. *Int J Mol Sci*. 2020;21.
137. Forstenpointner J, Forster M, May D, Hofschulte F, Cascorbi I, Wasner G, et al. Short Report: TRPV1-polymorphism 1911 A>G alters capsaicin-induced sensory changes in healthy subjects. *PLoS One*. 2017;12:e0183322.
138. Xing X, Bai Y, Sun K, Chen Q, Huang H, Qiu W, et al. Identification of Candidate Genes Associated with Postherpetic Neuralgia Susceptibility. *Pain Physician*. 2020;23:E281-E8.

## Anexo 1. Aprobación por el Comité de Investigación.



Instituto Nacional  
de Rehabilitación  
Luis Guillermo Ibarra Ibarra  
Comité de Investigación

INRLGII/CI/167/18  
Ciudad de México a 27 de abril de 2018

**DRA. MARGARITA VALDÉS FLORES**  
**INVESTIGADORA RESPONSABLE DE PROYECTO**  
**PRESENTE**

En respuesta a la solicitud que usted amablemente envió a este Comité para la revisión del proyecto de investigación titulado: **Asociación de polimorfismos en los genes TRPV1, DRD2, OPRM1, OPRK1, OPRD1, GCH1, CACNG2 con dolor neuropático en población mexicana**, le informo que el Comité de Investigación decidió **aprobarlo**.

**Número de registro definitivo: 15/18**

**Investigador responsable: Margarita Valdés Flores**

**Investigadores asociados:**  
**Alberto Hidalgo Bravo**  
**Eunice López Muñoz**  
**Gabriel Enrique Mejía Terrazas**  
**Andrea Olascoaga Gómez de León**  
**David Unzueta Navarro**  
**Erika Bravo Martínez**  
**Lucero María José Monterde Cruz**

Es requisito informar los avances del protocolo, independientemente de la fecha de aprobación, en los meses junio y diciembre, en el formato **F01-PR-DI-04 Avance de Protocolos de Investigación**, el cual se encuentra disponible en la página electrónica del INR, así como cualquier otro asunto relacionado con el mismo.

En el caso de los protocolos que incluyan pacientes, un requisito adicional es dar cumplimiento a la **Encuesta de Satisfacción de Pacientes en Protocolo**, en el formato F01-PR-DI-08, que se encuentra disponible en la página del INR, en la sección de documentos ISO, en el apartado de Investigación: <http://iso9001.inr.gob.mx/Descargas/iso/Formatos/F01-PR-DI-08.doc>.

1/2



SECRETARÍA DE SALUD  
Comité de Investigación Luis Guillermo Ibarra Ibarra  
Instituto Nacional de Rehabilitación  
Calle de México, No. 27, Colonia Anáhuac, Ciudad de México, México, D.F.  
C.P. 06702. Tel: 56 23 40 00, 56 23 40 01, 56 23 40 02, 56 23 40 03, 56 23 40 04, 56 23 40 05, 56 23 40 06, 56 23 40 07, 56 23 40 08, 56 23 40 09, 56 23 40 10, 56 23 40 11, 56 23 40 12, 56 23 40 13, 56 23 40 14, 56 23 40 15, 56 23 40 16, 56 23 40 17, 56 23 40 18, 56 23 40 19, 56 23 40 20, 56 23 40 21, 56 23 40 22, 56 23 40 23, 56 23 40 24, 56 23 40 25, 56 23 40 26, 56 23 40 27, 56 23 40 28, 56 23 40 29, 56 23 40 30, 56 23 40 31, 56 23 40 32, 56 23 40 33, 56 23 40 34, 56 23 40 35, 56 23 40 36, 56 23 40 37, 56 23 40 38, 56 23 40 39, 56 23 40 40, 56 23 40 41, 56 23 40 42, 56 23 40 43, 56 23 40 44, 56 23 40 45, 56 23 40 46, 56 23 40 47, 56 23 40 48, 56 23 40 49, 56 23 40 50, 56 23 40 51, 56 23 40 52, 56 23 40 53, 56 23 40 54, 56 23 40 55, 56 23 40 56, 56 23 40 57, 56 23 40 58, 56 23 40 59, 56 23 40 60, 56 23 40 61, 56 23 40 62, 56 23 40 63, 56 23 40 64, 56 23 40 65, 56 23 40 66, 56 23 40 67, 56 23 40 68, 56 23 40 69, 56 23 40 70, 56 23 40 71, 56 23 40 72, 56 23 40 73, 56 23 40 74, 56 23 40 75, 56 23 40 76, 56 23 40 77, 56 23 40 78, 56 23 40 79, 56 23 40 80, 56 23 40 81, 56 23 40 82, 56 23 40 83, 56 23 40 84, 56 23 40 85, 56 23 40 86, 56 23 40 87, 56 23 40 88, 56 23 40 89, 56 23 40 90, 56 23 40 91, 56 23 40 92, 56 23 40 93, 56 23 40 94, 56 23 40 95, 56 23 40 96, 56 23 40 97, 56 23 40 98, 56 23 40 99, 56 23 40 00



SECRETARÍA DE SALUD  
Comité de Investigación Luis Guillermo Ibarra Ibarra  
Instituto Nacional de Rehabilitación  
Calle de México, No. 27, Colonia Anáhuac, Ciudad de México, México, D.F.  
C.P. 06702. Tel: 56 23 40 00, 56 23 40 01, 56 23 40 02, 56 23 40 03, 56 23 40 04, 56 23 40 05, 56 23 40 06, 56 23 40 07, 56 23 40 08, 56 23 40 09, 56 23 40 10, 56 23 40 11, 56 23 40 12, 56 23 40 13, 56 23 40 14, 56 23 40 15, 56 23 40 16, 56 23 40 17, 56 23 40 18, 56 23 40 19, 56 23 40 20, 56 23 40 21, 56 23 40 22, 56 23 40 23, 56 23 40 24, 56 23 40 25, 56 23 40 26, 56 23 40 27, 56 23 40 28, 56 23 40 29, 56 23 40 30, 56 23 40 31, 56 23 40 32, 56 23 40 33, 56 23 40 34, 56 23 40 35, 56 23 40 36, 56 23 40 37, 56 23 40 38, 56 23 40 39, 56 23 40 40, 56 23 40 41, 56 23 40 42, 56 23 40 43, 56 23 40 44, 56 23 40 45, 56 23 40 46, 56 23 40 47, 56 23 40 48, 56 23 40 49, 56 23 40 50, 56 23 40 51, 56 23 40 52, 56 23 40 53, 56 23 40 54, 56 23 40 55, 56 23 40 56, 56 23 40 57, 56 23 40 58, 56 23 40 59, 56 23 40 60, 56 23 40 61, 56 23 40 62, 56 23 40 63, 56 23 40 64, 56 23 40 65, 56 23 40 66, 56 23 40 67, 56 23 40 68, 56 23 40 69, 56 23 40 70, 56 23 40 71, 56 23 40 72, 56 23 40 73, 56 23 40 74, 56 23 40 75, 56 23 40 76, 56 23 40 77, 56 23 40 78, 56 23 40 79, 56 23 40 80, 56 23 40 81, 56 23 40 82, 56 23 40 83, 56 23 40 84, 56 23 40 85, 56 23 40 86, 56 23 40 87, 56 23 40 88, 56 23 40 89, 56 23 40 90, 56 23 40 91, 56 23 40 92, 56 23 40 93, 56 23 40 94, 56 23 40 95, 56 23 40 96, 56 23 40 97, 56 23 40 98, 56 23 40 99, 56 23 40 00



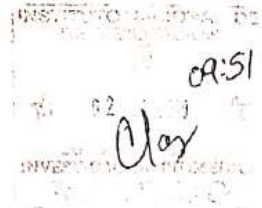
Si se trata de un protocolo con financiamiento de la industria, éste deberá contar con convenio administrativo, el cual debe ser sancionado por el área jurídica de este Instituto.

Agradezco su contribución y tengo la seguridad de que su investigación se reflejará en publicaciones de alto impacto (nivel III como mínimo).

Aprovecho la ocasión para enviarle un cordial saludo.

**ATENTAMENTE**

**DR. JAVIER PÉREZ ORIVE  
PRESIDENTE**



Carta de aprobación del Protocolo:

1918 Asociación de polimorfismos en los genes TRPV1, DRD2, OPRM1, OPRK1, OPRD1, GCH1, CACNG2 con dolor neuropático en población mexicana

2/2



## Anexo 2. Escala Douleur Neuropatique-4 (DN4)<sup>13</sup>.

Folio: \_\_\_\_\_.



### Cuestionario DN4

Favor de completar con un SÍ o un NO cada una de las 4 preguntas siguientes:

#### ENTREVISTA AL PACIENTE

Pregunta 1: ¿El dolor tiene una o más de las siguientes características?

	SÍ	NO
1- Ardor	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2- Frío doloroso	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3- Toque o descarga eléctrica	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Pregunta 2: ¿Está asociado el dolor con uno o más de los siguientes síntomas en la misma área?

	SÍ	NO
4- Hormigueo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5- Alfileres y agujas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6- Adormecimiento	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7- Picazón o comezón	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

#### EXAMEN DEL PACIENTE

Pregunta 3: ¿Al examen físico, en el área del dolor, revela una o más de las siguientes características?

	SÍ	NO
8- Hipoestesia al tacto	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9- Hipoestesia al piquete	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Pregunta 4: ¿En el área del dolor, éste puede ser causado o aumentado por:

	SÍ	NO
10- Cepillado o toque de algodón	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Explicación metodológica del cuestionario DN4 para el médico.

Si su paciente contesta "Sí" a 4 ó más preguntas, puede diagnosticarse Dolor Neuropático.



**Anexo 3. Escala de Dolor de LANSS.  
Evaluación de síntomas neuropáticos de Leeds<sup>12</sup>.**

Folio: \_\_\_\_\_.

Esta escala del dolor puede ayudarnos a saber si los nervios que transmiten sus señales de dolor están funcionando normalmente o no. Es importante saber eso por si se necesitan tratamientos diferentes para controlar el dolor que usted siente.

**A. CUESTIONARIO SOBRE EL DOLOR**

—Piense en cómo ha sido su dolor en la última semana.

—Por favor, indique si algunas de las siguientes descripciones se corresponden exactamente con el dolor que usted siente.

1. ¿Percibe el dolor como sensaciones extrañas y desagradables en su piel? Esas sensaciones podrían describirse con palabras como picazón, hormigueo, pinchazos y agujetas.

a) NO – El dolor que siento no se parece realmente a eso (0)

b) SI – Tengo esas sensaciones con frecuencia (5)

2. ¿Su dolor hace que la piel de la zona dolorida tenga un aspecto diferente al normal? Ese aspecto podría describirse con palabras como moteado o más rojo o rosa de lo normal.

a) NO – El dolor que siento no afecta realmente a mi piel (0)

b) SI – He observado que el dolor hace que mi piel tenga un aspecto diferente al normal (5)

3. ¿Hace su dolor que la piel afectada tenga una sensibilidad anormal al tacto? Esa sensibilidad anormal puede describirse como sensación desagradable ante ligeros toques de la piel, o dolor al usar ropa apretada.

a) NO – El dolor que siento no provoca una sensibilidad anormal de la piel en esa zona (0)

b) SI – Mi piel parece tener una sensibilidad anormal al tacto en esa zona (3)

4. ¿Aparece su dolor repentinamente y a ráfagas, sin razón aparente cuando está usted quieto? Esas sensaciones pueden describirse con palabras como descargas eléctricas, sobresalto y ráfaga.

a) NO – El dolor que siento no es realmente así (0)

b) SI – Tengo esas sensaciones bastante a menudo (2)

5. ¿Su dolor le hace sentir como si la temperatura de la piel en la zona dolorida hubiera cambiado de forma anormal? Esas sensaciones pueden describirse con palabras como calor y ardiente.

a) NO – En realidad no tengo esas sensaciones (0)

b) SI – Tengo esas sensaciones bastante a menudo (1)

## **B. EXPLORACIÓN SENSORIAL**

La sensibilidad de la piel puede examinarse comparando la zona dolorida con una zona contralateral o adyacente no dolorida para determinar la presencia de alodinia y una alteración del umbral de pinchazo (UP).

### **1. ALODINIA**

Se examina la respuesta a ligeros toques con un paño de algodón sobre la zona no dolorida y luego sobre la zona dolorida. En el caso de que se experimenten sensaciones normales en la zona no dolorida, pero sensaciones dolorosas o desagradables (hormigueo, náuseas) en la zona dolorida con los toques, existirá alodinia.

a) NO, sensación normal en las dos zonas (0)

b) SI, alodinia sólo en la zona dolorida (5)

### **2. UMBRAL DE PINCHAZO ALTERADO**

Se determina el umbral de pinchazo comparando la respuesta a una aguja de calibre 23 (azul) acoplada al cilindro de una jeringa de 2 ml y colocada suavemente sobre la piel en una zona no dolorida y luego en una zona dolorida. En el caso de que se sienta un pinchazo agudo en la zona no dolorida, pero una sensación diferente en la zona dolorida; p. ej., nada/sólo romo (UP elevado) o una sensación muy dolorosa (UP bajo),

existirá una alteración del UP. Si no se siente un pinchazo en ninguna de las dos zonas, se aumentará el peso de la jeringa y se repetirá el procedimiento.

a) NO, la misma sensación en las dos zonas (0)

b) SI, un UP alterado en la zona dolorida (3)

#### PUNTUACIÓN:

Se suman los valores entre paréntesis de la descripción sensorial y la exploración sensorial para obtener la puntuación total.

#### PUNTUACIÓN TOTAL (MÁXIMO 24)

Si la puntuación  $< 12$ , es poco probable que mecanismos neuropáticos contribuyan al dolor del paciente. Si la puntuación es  $\geq 12$ , es probable que mecanismos neuropáticos contribuyan al dolor del paciente.

#### **Anexo 4. Escala de Daniels<sup>116</sup>.**

Folio: \_\_\_\_\_.

Se utilizó la prueba de Daniels y Worthingham (D&W) para evaluar la fuerza muscular. Esta escala utiliza una calificación numérica de 5 a 0, donde:

5 = Movimiento activo a través del rango pasivo completo con resistencia máxima al final del rango,

4 = Movimiento activo a través del rango pasivo completo con algo de resistencia manual al final del rango,

3 = Movimiento activo a través del rango pasivo completo contra la gravedad,

2 = Movimiento activo a través del rango pasivo completo con la gravedad eliminada,

1 = Percepción de contracción en la palpación o rango parcial con la gravedad eliminada,

0 = Sin contracción.



## Anexo 5. Hoja de recolección de datos.

### Asociación de polimorfismos en los genes *TRPV1*, *DRD2*, *OPRM1*, *OPRK1*, *OPRD1*, *GCH1* y *CACNG2* con dolor neuropático en población mexicana.

Folio	Masculino ( )	Femenino ( )	Edad:
Lugar de nacimiento:			
Primaria ( )	Secundaria ( )	Preparatoria ( )	Licenciatura ( )
Postgrado ( )	Otro ( )		
<b>Antecedentes</b>			
Diabetes mellitus ( )	Alcoholismo ( ) Social ( ) Ocasional ( ) Embriaguez ( )	Tabaquismo ( ) Índice tabáquico ( ) Paq/año ( )	Adicciones ( ) Marihuana ( ) Cocaína ( ) Opioides ( )
Hipertensión arterial ( )	Medicamentos ( ) Cuáles:	Otros ( )	
Cáncer ( )	Nefropatía ( )	Otros ( )	
Reumatológicos ( )	Hepatopatía ( )	Cuáles:	
Inmunológicos ( )	Cardiopatía ( )		
<b>Dolor actual</b>			
Fecha del diagnóstico			
Edad al diagnóstico			
Tiempo de evolución			
Intensidad del dolor actual 1( ) 2( ) 3( ) 4( ) 5( ) 6( ) 7( ) 8( ) 9( ) 10( )			
Mayor intensidad a la que llega el dolor 1( ) 2( ) 3( ) 4( ) 5( ) 6( ) 7( ) 8( ) 9( ) 10( )			
Qué porcentaje del día presenta dolor ( )			
<b>Historia algológica</b>			
Hace cuanto tiempo inicio el dolor:			
Como ha evolucionado el dolor desde su inicio a la fecha:			
Como es el dolor actual (duración, naturaleza, localización, irradiación)			
Altera el patron de sueño ( )	Ardor ( )	Piquetes ( )	Calambres ( )

Alodinia ( )	Hipoestesia ( )	Parestesia ( )	Pérdida funcional ( )	
Otros:				

## Cuestionario DN4

## Mapa del dolor

**ENTREVISTA AL PACIENTE**

1. ¿Tiene su dolor alguna de estas características?

1. Quemazón  SÍ  NO
2. Sensación de frío doloroso  SÍ  NO
3. Descargas eléctricas  SÍ  NO

2. ¿Tiene en la zona donde le duele alguno de estos síntomas?

4. Hormigueo  SÍ  NO
5. Pinchazos  SÍ  NO
6. Entumecimiento  SÍ  NO
7. Escorzo  SÍ  NO

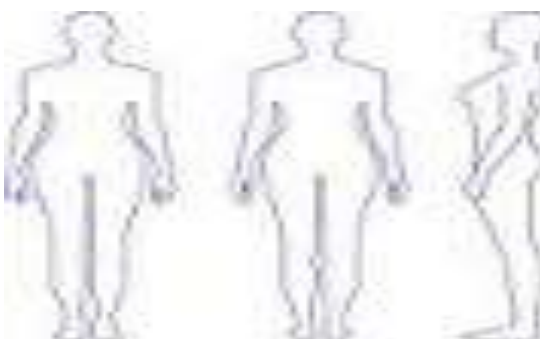
**EXPLORACIÓN DEL PACIENTE**

3. ¿Se evidencia en la exploración alguno de estos signos en la zona dolorida?

8. Hipoestesia al tacto  SÍ  NO
9. Hipoestesia al pinchazo  SÍ  NO

4. ¿El dolor se provoca o intensifica por...?

10. El roce  SÍ  NO



Historia de medicamentos analgésicos			
Nombre comercial y genérico	Dosis	Respuesta	Efectos adversos

Exploración física	
Peso:	Talla:
Notas _____	

Diagnóstico sindromático:		
Diagnóstico etiologico:		
Respuesta a tratamiento farmacológico:		
Respuesta a tratamiento intervencionista:		
Puntaje DN4	Puntaje LANSS	VCN
EMG		
<b>Genotipificación</b>		
<i>TRPV1</i>		
rs8065080		rs222747
TT ( )		GG ( )
CC ( )		CC ( )
TC ( )		GC ( )
<i>CACNG2</i>		
rs4820242	rs2284015	rs2284017
AA ( )	GG ( )	TT ( )
GG ( )	CC ( )	CC ( )
AG ( )	GC ( )	TC ( )
Fecha de elaboración:		
Nombre de quien elaboró:		

### Association between *CACNG2* polymorphisms (rs4820242, rs2284015 and rs2284017) and chronic peripheral neuropathic pain risk in a Mexican population

G.E. MEJÍA-TERRAZAS<sup>1,2</sup>, E. LÓPEZ-MUÑOZ<sup>2</sup>, A. HIDALGO-BRAVO<sup>1</sup>, M.G. SANTAMARIA-OLMEDO<sup>1</sup>, M. VALDÉS-FLORES<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Genetics and Genomic Medicine, Instituto Nacional de Rehabilitación "Luis Guillermo Ibarra Ibarra" (INR LGII), Mexico City, Mexico

<sup>2</sup>Medical Research Unit in Reproductive Medicine, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 Luis Castelazo Ayala, Instituto Mexicano del Seguro Social, Mexico City, Mexico

**Abstract. – OBJECTIVE:** In animal models and humans, mutations in voltage-dependent calcium channel gamma-2 subunit gene (*CACNG2*) have been associated with neuronal hyperexcitability, including neuropathic pain. The objective of this study was to determine the allelic and genotypic frequencies of *CACNG2* polymorphisms (rs4820242, rs2284015 and rs2284017) and their association with the risk of chronic peripheral neuropathic pain (CPNP) in the Mexican population.

**PATIENTS AND METHODS:** Single nucleotide polymorphisms (SNPs) were determined by real-time PCR, and allelic and genotypic frequencies were compared between healthy Mexican subjects and CPNP patients. The risk of association of *CACNG2* SNPs with the presence of CPNP and its characteristics was evaluated.

**RESULTS:** The allele G (OR 2.08,  $p = 0.01$ ) of rs2284015 was observed as a risk factor for developing CPNP. The allele A of rs4820442 showed a risk of association with a history of surgery (OR 3.92,  $p = 0.04$ ), radiculopathy (OR 4.29,  $p = 0.0001$ ), bilateral presentation of pain (OR 3.15,  $p = 0.003$ ), and neuropraxia (OR 0.36,  $p = 0.01$ ). The allele C of rs2284015 was associated with an increased risk of burning and allodynia. In the analysis of the association of genotype frequencies and inheritance patterns, as well as in the analysis of interaction with sex, a modification of risk was observed.

**CONCLUSIONS:** The allele G of rs2284015 and the AGC haplotype of *CACNG2* rs4820242, rs2284015 and rs2284017, regardless of sex and etiology could contribute to the risk of CPNP. Certain alleles and genotypes could constitute severity markers in CPNP with sex-biased effects; however, further studies are required to confirm these observations.

**Key Words:**

Pain, Neuropathic, Chronic pain, *CACNG2*, Nucleotide polymorphism, Single.

#### Introduction

Chronic neuropathic pain is considered a public health problem because of its great impact on the social, economic and healthcare systems. It is estimated that it affects between 6.9% and 10% of the world's population<sup>1,2</sup>.

There are large individual differences in sensitivity and tolerance to pain sensation in patients with apparently similar conditions<sup>3,4</sup>. These differences may be related to genetic factors<sup>4</sup> as more than 150 genes involved in pain mechanisms have been proposed<sup>5</sup>.

Studies in animal models of neuroma have allowed the identification of a quantitative trait locus (QTL) associated with predisposition to pain. This QTL has been mapped in a 25 cM interval on chromosome 15<sup>6,7</sup>. Using recombinant progeny testing and recombinant inbred segregation test, the location of the pain-associated QTL was narrowed to an interval of 4.2 Mb. 155 genes have been cataloged in this region. By bioinformatic analysis, and whole-genome expression analysis for the L5 dorsal root ganglion, voltage-dependent calcium channel gamma-2 subunit (*CACNG2*) was one of the genes proposed as relevant for the study of pain<sup>8</sup>.

*CACNG2* codes for 323 amino acids voltage-dependent calcium channel gamma-2 subunit



or transmembrane  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor (AMPA) regulatory protein gamma-2 (TARP  $\gamma$ -2) and is a subunit of the auxiliary channel that increases neuronal conductance and excitability.

*CACNG2* regulates both the traffic of AMPAR towards the neuronal membrane and the synaptic cleft, as well as the kinetics of the AMPAR<sup>9</sup>. The functional role of the gene in pain processing was evidenced electrophysiologically and behaviorally in a stargazer mouse model, a type of *CACNG2* hypomorphic mutant that is more susceptible to developing neuropathic pain after nerve injury<sup>8</sup>.

In humans, mutations in *CACNG2* are strongly associated with epilepsy. Like neuropathic pain, epilepsy is the result of neuronal hyperexcitability<sup>10</sup>. Nissenbaum et al<sup>11</sup> and Borstov et al<sup>12</sup> identified the association of the homozygous ACC haplotype of *CACNG2* gene single nucleotide polymorphisms (SNPs) rs4820242, rs2284015 and rs2284017 with the tendency to develop neuropathic pain after breast cancer surgery [Odds ratio (OR) 1.65,  $p = 0.001$  and OR 1.40,  $p = 0.033$ , respectively]. Borstov et al<sup>12</sup> did not observe an association of the ACC haplotype with the risk of post-herniotomy chronic pain in male patients (OR 0.97,  $p = 0.90$ ), but they did observe an association in the opposite direction (OR 0.55,  $p = 0.024$ ) of that reported by Nissenbaum et al<sup>8</sup> for rs2284015.

The objective of this study was to determine the allelic and genotypic frequencies of *CACNG2* polymorphisms (rs4820242, rs2284015 and rs2284017) and their association with the risk of chronic peripheral neuropathic pain (CPNP) in the Mexican population.

## Patients and Methods

### Study Design

A case-control study was performed after approval of the local Research and Ethics Committee (registration number 15/18) at the Instituto Nacional de Rehabilitación “Luis Guillermo Ibarra Ibarra” (INR LGII), Mexico City, Mexico. All procedures were in accordance with the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments. Participants provided a written informed consent.

### Enrollment and Study Population

All cases and controls were recruited from March of 2019 to August of 2020. Blood sam-

ples were obtained after written informed consent was provided. All participants were interviewed to obtain clinical and demographic data.

Only Mexican origin individuals between 18 and 75 years of age were included. Mexican origin was defined as individuals who self-reported both themselves, and their ancestors for at least 3 generations, as being born in Mexico. Samples from relatives of any of the participants were not included.

Cases included 75 Mexican patients diagnosed with CPNP according to the International Association for the Study of Pain (IASP) classification of chronic pain for the 11<sup>th</sup> revision of the International Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD) of the World Health Organization (WHO)<sup>13</sup>. These patients were referred from different hospitals in Mexico to the INR Pain Clinic, and all patients completed pain assessments.

Cases with pain of oncological origin, history of recent surgery ( $\leq 3$  months) or psychiatric pathology were excluded.

Controls were 75 healthy Mexican individuals who denied having a personal or family history of CPNP.

### Chronic Peripheral Neuropathic Pain

Each case was assessed by an experienced pain management specialist. History related to the presence of CPNP, syndromic diagnosis, location and time of evolution of pain were obtained. Pain intensity was measured by the Visual Analogue Scale (VAS)<sup>14</sup>. Neurological examinations focused on sensitive, motor, and sympathetic pain were performed.

The Douleur Neuropathique 4 (DN4) questionnaire was used to discriminate neuropathic pain from other painful states<sup>15,16</sup>. This questionnaire evaluates 10 items grouped in 4 sections. A score of 1 is given to each positive item and a score of 0 to each negative item. The total score was calculated as the sum of the 10 items and the cut-off value for the diagnosis of neuropathic pain was a score  $\geq 4$ <sup>16</sup>.

The Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS) Pain Scale was used to differentiate patients with neuropathic pain from those with nociceptive pain<sup>17</sup>. Total score was calculated as the sum of the descriptive and sensory examinations. Maximum score is 24, which consists of 16 points for sensory descrip-

tion and eight points for sensory dysfunction. A cut-off value  $\geq 12$  indicated that possible neuropathic mechanisms may contribute to the patient's pain<sup>17</sup>.

The test of Daniels and Worthingham (D&W) was used to assess muscle strength<sup>18</sup>. The numerical grading system from 5 to 0 was used, including: 5 - actively move through full passive range with maximum resistance at end resistance, 4 - actively move through full passive range with some manual resistance at the end of range, 3 - actively move through full passive range against gravity, 2 - actively move through full passive range with gravity eliminated, 1 - flicker of contraction on palpation or partial range with gravity eliminated, and 0 - no contraction<sup>18</sup>.

Electrodiagnostic studies included nerve conduction studies (NCS) and needle electrode examination (electromyography-EMG) and were performed to determine the syndromic diagnosis, as well as the site and degree of peripheral nerve injury using the Seddon classification<sup>19,20</sup>. Seddon classification includes three types of nerve injury: neuropraxia, axonotmesis and neurotmesis. Neuropraxia is the first degree of nerve injury and is characterized by temporary conduction block with demyelination at the affected site. Axonotmesis is the second degree of nerve injury and is characterized by axonal loss with preservation of the connective tissue layers. Neurotmesis is the third degree and the most serious nerve injury, where the nerve is physically divided<sup>19,21</sup>.

Finally, a three-step analgesic ladder was used to assess adequate pain relief. Anticonvulsants, tricyclic antidepressants, and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors were placed in the first step, tramadol was added in the second step, and higher potency opioids were added in the third step<sup>22-24</sup>.

### **Allelic and Genotypic Frequencies Previously Reported**

The description of each SNP included in the study, the allelic and genotypic frequency reported in the Mexican population in the PAGE study<sup>25</sup>, and worldwide in the 1,000 Genomes project<sup>26</sup>, are shown in Table I.

The PAGE study was designed to characterize the genetic architecture of complex traits among underrepresented minority populations through large scale genetic and epidemiological research<sup>25</sup>. The 1,000 Genomes project was created to show a catalog of human genetic variation, using voluntarily donated samples from people in different parts of the world who self-declared as healthy<sup>26</sup>.

### **Real-Time Polymerase Chain Reaction (qPCR) Genotyping of CACNG2 Polymorphisms**

Genomic DNA was extracted from 5 ml of whole blood containing EDTA by the sucrose gradient method<sup>27</sup>. The quantity and quality of the DNA were analyzed using the NanoDrop 2000 spectrophotometer (Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, MA, USA) at 260 and 280 nm. DNA samples were stored at  $-20^{\circ}\text{C}$  until use. All genotyping was done blindly to clinical information.

Genotyping of three different *CACNG2* (rs4820242, rs2284015 and rs2284017) was performed using the allelic discrimination. SNPs were analyzed using predesigned Applied Biosystems TaqMan SNP Genotyping assays (rs4820242, assay ID C\_\_2504978\_20: TA-AAAGTGATCTGAGGGCAATGGCA[A/G]TCCTTGTGCTGTTGGGAAGGGGAGG; rs2284015, assay ID C\_\_2462885\_1: TCCCTC-CATCCATCTAACTAAAATC[C/G]AAG-GAAAGCAAATTGCCACTATGAT; rs2284017,

**Table I.** Reported characteristics of the selected single nucleotide polymorphisms.

<i>CACNG2</i> gene			Allele and genotype frequency in Mexican (the PAGE study)		1,000 genomes <sup>26</sup>
Position	SNP ID	Consequence	RA (F)	AA (F)	MA (F)
chr22:36586628	rs4820242	Intron variant	G (0.3034)	A (0.6965)	G (0.3784)
chr22:36700528	rs2284015	Intron variant	C (ND)	G (ND)	G (0.2955)
chr22:36700882	rs2284017	Intron variant	T (0.5535)	C (0.4464)	C (0.4223)

*CACNG2*: calcium voltage-gated channel auxiliary subunit gamma 2; PAGE: Population Architecture using Genomics and Epidemiology; SNP: single nucleotide polymorphism; RA: reference allele; F: frequency; AA: alternate allele; MA: minor allele; G: guanine; A: adenine; C: cytosine; ND: not described; T: thymine.

assay ID C\_\_215960016\_10: TAGACCATC-GCTCAATGAAGTCACT[C/T]AGCTAT-TCAAAACATGTTTCAGCCAT; Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, MA, USA).

The qPCR amplifications for each SNP were carried out in a total of 5  $\mu$ L reaction containing 18 ng of genomic DNA, 2.5  $\mu$ L of 2x Applied Biosystems TaqMan Universal PCR Master Mix (Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, MA, USA) and 0.12  $\mu$ L of the specific 40x TaqMan SNP assay. qPCR was performed on an Applied Biosystems Step One Plus instrument (Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, MA, USA) according to the manufacturer's recommendations. Negative non-template-controls were included in every run. Genotypes were determined using the Applied Biosystems Step One/Step One Plus Software v2.3. Inconclusive genotypes were repeated.

### Statistical Analysis

Select Statistics Services software (Exeter, United Kingdom) was used, taking into account the frequency of the minor allele (MA) reported in the PAGE study, and in the 1,000 Genomes project in healthy populations, for each polymorphism studied with a relative precision of 50%, 95% confidence interval, and OR of 2 and 1:1 ratio of cases and controls. A total sample size of 72 is estimated to demonstrate statistical significance.

Data were entered and analyzed using Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) software v.25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). The differences in demographic variables between cases and controls, as well as in clinical variables of patients with CPNP according to the presence of reference or alternative alleles, were examined using the Mann-Whitney U test and Pearson's Chi-square test with Yates's correction for continuity (two-tailed).

Allele frequencies were obtained by direct counting. The Hardy-Weinberg equilibrium was tested by Chi-square goodness of fit test, to compare the observed genotype frequencies to the expected frequencies among control subjects. OR and 95% confidence intervals (CI) were calculated. The association analysis by OR and binary logistic regression analysis between the studied groups were performed using the SNPStats: the web tool for SNP analysis and VassarStats. A two-tailed  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

## Results

### Characteristics of Study Participants

Comparative demographic data of CPNP patients and controls, and clinical characteristics of CPNP patients are shown in Table II. All cases presented neuropathic pain corroborated by scores on the LANSS and DN4 scales, as well as some type of nerve injury demonstrated by electrodiagnosis (neuropraxia 61.3%, axonotmesis 29.3% and neurotmesis 9.4%). In some cases, they presented motor alterations, with D&W test grade 3 in 6.7% and grade 4 in 14.7%. 13 cases had a history of spinal surgery, of which 92.3% had failed back surgery syndrome.

The remaining 62 cases had histories of lumbar spinal stenosis (38.7%), spinal disc herniation (32.3%), complex regional pain syndrome type II (11.3%), cervical spinal stenosis (9.7%), postherpetic neuralgia (6.5%), and peripheral psoriatic neuropathy (1.6%). The most frequent characteristics in patients with CPNP were radiculopathy (80%), lumbar location (64%) and unilateral pattern of pain (52%).

Allodynia and burning, hypoesthesia and paresthesia, as well as pricks and cramps frequently occurred together (54.7%, 44% and 48% respectively). 94.7% of the cases were receiving analgesics from the first and second step.

### Allele and Genotype Frequencies of Case and Control Group

The allelic frequencies of rs4820242, rs2284015, and rs2284017 were found in Hardy-Weinberg equilibrium. The rs4820242 and rs2284017 did not show significant differences between CPNP patients and control group. However, rs2284015 was significantly different between cases and controls (Table III).

Allele G (OR 2.08, 95% CI 1.21-3.57,  $p = 0.01$ ), as well as genotypes GG (codominant model, OR 5.56, 95% CI 1.11-27.73,  $p = 0.026$  and recessive model, in age and sex adjusted analysis OR 13.93, 95% CI 1.68-115.47,  $p = 0.01$ ) and CG/GG (dominant model, OR 2.17, 95% CI 1.12-4.19,  $p = 0.02$ ) of rs2284015 were observed as risk factors for developing CPNP (Table III and Table IV).

The interaction analysis of sex with respect to the genotype of rs2284015 and rs2284017 (crude and adjusted for age) for the risk of CPNP did not show statistical significance ( $p > 0.05$ ), regardless of the inheritance model. The AA genotype of rs4820242 showed statistical significance in the sex interaction analysis for the risk of CPNP

**Table II.** Demographic and clinical characteristics of study participants.

Variable	CPNP	Controls	<i>p</i> -value
Age (years)			<b>0.001</b>
Median (IR)	51 (19)	31 (9)	
Sex, n (%)			0.17
Female	53 (70.7)	45 (60.0)	
Male	22 (29.3)	30 (40.0)	
History of surgery			
Yes	13 (17.3)		
No	62 (82.6)	75 (100)	
Syndromic diagnosis, n (%)			
Radiculopathy	60 (80.0)		
Neuropathy	15 (20.0)		
Location, n (%)			
Lumbar	48 (64.0)		
Cervical	6 (8.0)		
Cervical and thoracic limbs	5 (6.7)		
Lumbar and pelvic limbs	16 (21.3)		
Laterality, n (%)			
Unilateral	39 (52)		
Bilateral	36 (48)		
VAS without treatment (score)			
Median (IR)	7 (3)		
VAS with treatment (score)			
Median (IR)	2 (2)		
Positive symptoms			
Allodynia	8 (10.7)		
Burning	17 (22.7)		
Allodynia and burning	41 (54.7)		
None	9 (12.0)		
Negative symptoms			
Hypoesthesia	19 (25.3)		
Paresthesia	18 (24.0)		
Hypoesthesia and paresthesia	33 (44)		
None			
Other symptoms			
Prick	20 (26.7)		
Cramps	10 (13.3)		
Prick and cramps	36 (48.0)		
None	9 (12.0)		
DN4 (score)			
Median (IR)	9 (2)		
LANSS (score)			
Median (IR)	24 (5)		
Seddon classification, n (%)			
Neuropraxia	46 (61.3)		
Axonotmesis	22 (29.3)		
Neurotmesis	7 (9.4)		
D&W test (Grades), n (%)			
Grade 0	0 (0.0)		
Grade 1	0 (0.0)		
Grade 2	0 (0.0)		
Grade 3	5 (6.7)		
Grade 4	11 (14.7)		
Grade 5	59 (78.6)		
Analgesic ladder (steps)			
First	18 (24.0)		
Second	53 (70.7)		
Third	4 (5.3)		

CPNP: chronic peripheral neuropathic pain; IR: interquartile range; VAS: visual analog scale; DN4: Douleur Neuropathique 4; LANSS: Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs; D&W: Daniels and Worthingham ( $p < 0.05$  marked in bold).

CACNG2 and chronic peripheral neuropathic pain

**Table III.** CACNG2 rs4820242, rs2284015, and rs2284017 allelic frequencies and HWE in study participants.

Allele	Controls 2n = 150 (%)	CPNP 2n = 150 (%)	OR (95% CI)	p-value	p-value HWE
A	104 (0.69)	105 (0.7)	rs4820242 1.03 (0.63-1.69)	1.0	1.0
G	46 (0.31)	45 (0.3)	0.97 (0.59-1.59)		
C	123 (0.82)	103 (0.69)	rs2284015 <b>0.48 (0.28-0.83)</b>	0.01	0.66
G	27 (0.18)	47 (0.31)	<b>2.08 (1.21-3.57)</b>		
C	91 (0.61)	98 (0.65)	rs2284017 1.22 (0.76-1.95)	0.47	1.0
T	59 (0.39)	52 (0.35)	0.82 (0.51-1.31)		

HWE: Hardy-Weinberg equilibrium; CPNP: chronic peripheral neuropathic pain; OR: odds ratio; CI: confidence interval; A: adenine; C: cytosine; T: thymine; G: guanine ( $p < 0.05$  marked in bold).

**Table IV.** CACNG2 rs4820242, rs2284015, and rs2284017 genotypic frequencies and models of inheritance associated with CPNP.

Model	Genotype	Controls n = 75 (%)	CPNP n = 75 (%)	Crude analysis		Adjusted by age + sex	
				OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
Codominant	AA	36 (48.0)	37 (49.3)	1.00	0.99	1.00	0.83
	AG	32 (42.7)	31 (41.3)	0.94 (0.48-1.85)		1.18 (0.45-3.09)	
	GG	7 (9.3)	7 (9.3)	0.97 (0.31-3.05)		0.72 (0.14-3.57)	
Dominant	AA	36 (48.0)	37 (49.3)	1.00	0.87	1.00	0.89
	AG/GG	39 (52.0)	38 (50.7)	0.95 (0.50-1.80)		1.07 (0.43-2.65)	
Recessive	AA/AG	68 (90.7)	68 (90.7)	1.00	NA	1.00	0.61
	GG	7 (9.3)	7 (9.3)	1.00 (0.33-3.00)		0.67 (0.14-3.15)	
Overdominant	AA/GG	43 (57.3)	44 (58.7)	1.00	0.87	1.00	0.65
	AG	32 (42.7)	31 (41.3)	0.95 (0.49-1.81)		1.24 (0.49-3.15)	
Log-additive	-	-	-	0.97 (0.59-1.58)	0.9	0.96 (0.48-1.91)	0.9
<b>rs2284015</b>							
Codominant	CC	50 (66.7)	36 (48.0)	1.00	<b>0.026</b>	1.00	<b>0.013</b>
	CG	23 (30.7)	31 (41.3)	1.87 (0.94-3.73)		2.18 (0.74-6.40)	
	GG	2 (2.7)	8 (10.7)	<b>5.56 (1.11-27.73)</b>		<b>18.71 (2.11-165.79)</b>	
Dominant	CC	50 (66.7)	36 (48.0)	1.00	<b>0.02</b>	1.00	<b>0.03</b>
	CG/GG	25 (33.3)	39 (52.0)	<b>2.17 (1.12-4.19)</b>		<b>2.99 (1.08-8.26)</b>	
Recessive	CC/CG	73 (97.3)	67 (89.3)	1.00	0.043	1.00	<b>0.01</b>
	GG	2 (2.7)	8 (10.7)	4.36 (0.89-21.26)		<b>13.93 (1.68-115.47)</b>	
Overdominant	CC/GG	52 (69.2)	44 (58.7)	1.00	0.17	1.00	0.35
	CG	23 (30.7)	31 (41.3)	1.59 (0.81-3.12)		1.61 (0.59-4.44)	
Log-additive	-	-	-	<b>2.07 (1.19-3.59)</b>	<b>0.0077</b>	<b>3.09 (1.33-7.16)</b>	<b>0.0058</b>
<b>rs2284017</b>							
Codominant	CC	29 (38.7)	30 (40.0)	1.00	0.33	1.00	0.38
	CT	33 (44.0)	38 (50.7)	1.11 (0.56-2.22)		0.53 (0.19-1.47)	
	TT	13 (17.3)	7 (9.3)	0.52 (0.18-1.49)		0.44 (0.10-2.04)	
Dominant	CC	29 (38.7)	30 (40.0)	1.00	0.87	1.00	0.17
	CT/TT	46 (61.3)	45 (60.0)	0.95 (0.49-1.82)		0.51 (0.19-1.36)	
Recessive	CC/CT	62 (82.7)	68 (90.7)	1.00	0.15	1.00	0.53
	TT	13 (17.3)	7 (9.3)	0.49 (0.18-1.31)		0.65 (0.16-2.56)	
Overdominant	CC/TT	42 (56.0)	37 (49.3)	1.00	0.41	1.00	0.37
	CT	33 (44.0)	38 (50.7)	1.31 (0.69-2.49)		0.66 (0.26-1.68)	
Log-additive	-	-	-	0.82 (0.51-1.31)	0.4	0.62 (0.30-1.28)	0.19

CPNP: chronic peripheral neuropathic pain; OR: Odds ratio; CI: confidence interval; A: adenine; C: cytosine; T: thymine; G: guanine. ( $p < 0.05$  marked in bold).



in the codominant model (female OR 1.0, male OR 0.33, 95% CI 0.11-0.94,  $p = 0.043$ ). However, when adjusting for age, it did not retain statistical significance.

In the haplotype analysis of rs4820242, rs2284015 and rs2284017, the ACC haplotype was the most frequent (29.38%). Only the AGC haplotype (frequency of 13.2%), with respect to the ACC haplotype adjusted for age and sex, was observed as a risk factor for CPNP (OR 6.63, CI 95% 1.33-33.11,  $p = 0.023$ ). The interaction analysis of sex with respect to haplotypes for the risk of CPNP did not show statistical significance.

**Allele and Genotype Frequencies Stratified by Characteristics of CPNP**

Significant differences were observed when performing the association analysis of allele frequencies with each of the characteristics of CPNP, comparing rs4820242 stratified by history

of surgery, syndromic diagnosis, laterality and neuropraxia, and comparing rs2284015 stratified by positive symptoms ( $p < 0.05$ ). No significant differences were observed when comparing allele frequencies of rs2284017 stratified by characteristics of CPNP (Table V).

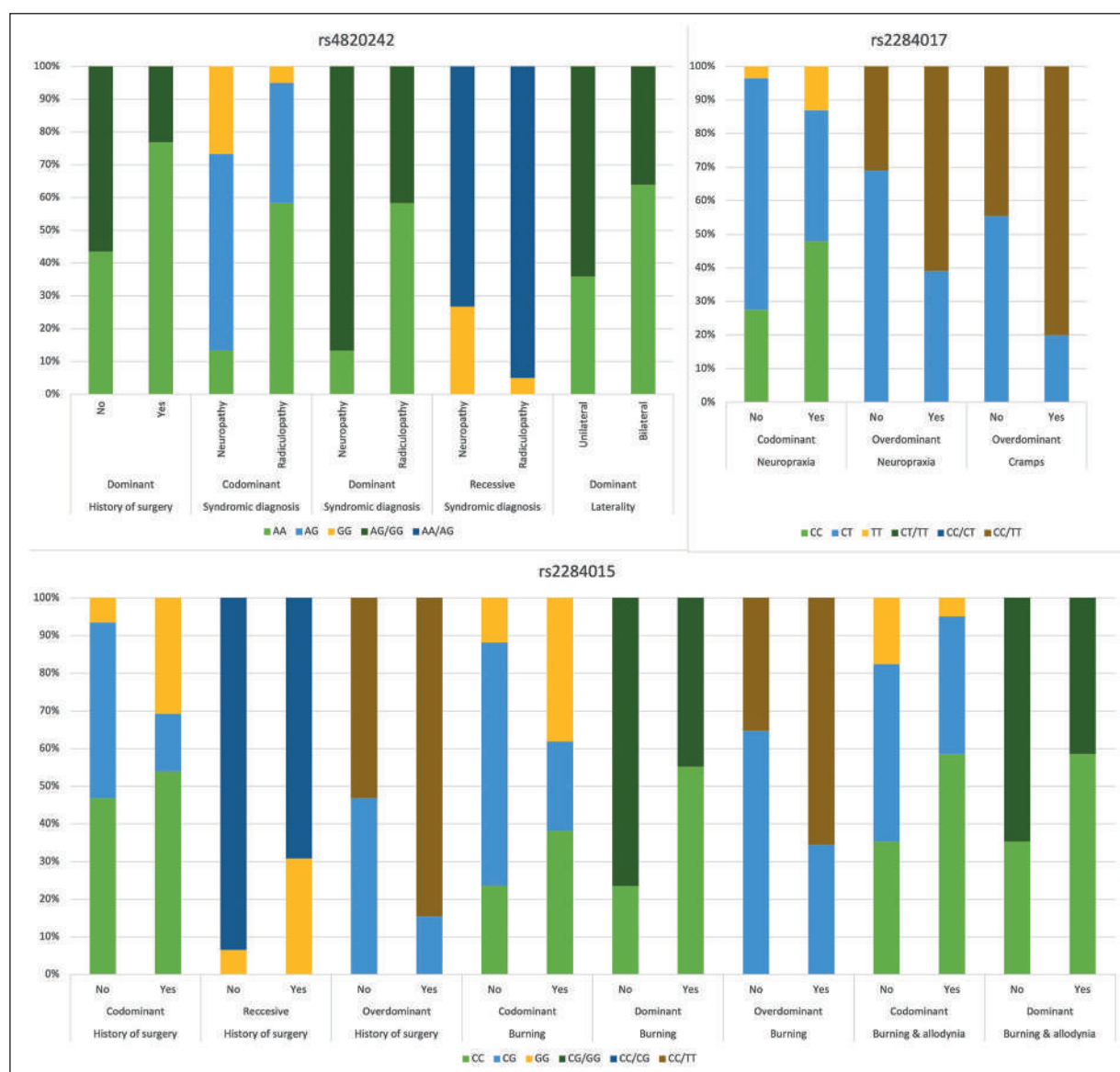
The AG/GG genotypes of rs4820242 in the dominant model showed significant differences in frequency when stratified by history of laterality surgery and pain, as well as lower risk of association with respect to AA genotype. Genotypes with at least one G allele, regardless of the inheritance pattern, were associated with a lower frequency and risk of association of radiculopathy vs. neuropathy with respect to genotypes without G allele (Figure 1 and Table VI).

The GG genotype of rs2284015 in the recessive model showed significant differences in frequency when stratified by history of surgery, and a higher risk of association with respect to CC/CG geno-

**Table V.** CACNG2 rs4820242 and rs2284015 allelic frequencies and HWE in CPNP patients.

rs4820242					
Allele	Non-surgical 2n = 124 (%)	Surgical 2n = 26 (%)	OR (95% CI)	p-value	p-value HWE
A	82 (0.66)	23 (0.88)	<b>3.92 (1.11-13.83)</b>	<b>0.04</b>	1.0
G	42 (0.34)	3 (0.12)	<b>0.25 (0.07-0.89)</b>		
Neuropathy 2n = 30 (%)		Radiculopathy 2n = 120 (%)			
A	13 (0.43)	92 (0.77)	<b>4.29 (1.86-9.92)</b>	<b>0.0001</b>	1.0
G	17 (0.57)	28 (0.23)	<b>0.23 (0.10-0.53)</b>		
Unilateral 2n = 78 (%)		Bilateral 2n = 72 (%)			
A	46 (0.59)	59 (0.82)	<b>3.15 (1.48-6.69)</b>	<b>0.003</b>	1.0
G	32 (0.41)	13 (0.18)	<b>0.31 (0.14-0.67)</b>		
Non-neuropraxia 2n = 58 (%)		Neuropraxia 2n = 92 (%)			
A	42 (0.72)	63 (0.68)	<b>0.36 (0.17-0.75)</b>	<b>0.01</b>	1.00
G	16 (0.28)	29 (0.32)	<b>2.71 (1.31-5.61)</b>		
rs2284015					
	No positive symptoms 2n = 68 (%)	Burning and allodynia 2n = 82 (%)	OR (95% CI)	p-value	p-value HWE
C	40 (0.59)	63 (0.77)	<b>2.32 (1.09-2.15)</b>	<b>0.02</b>	0.79
G	28 (0.41)	19 (0.23)	<b>0.43 (0.21-0.87)</b>		

HWE: Hardy-Weinberg equilibrium; CPNP: chronic peripheral neuropathic pain; OR: odds ratio; CI: confidence interval; A: adenine; C: cytosine; T: thymine; G: guanine ( $p < 0.05$  marked in bold).



**Figure 1.** Genotype distribution of *CACNG2* rs4820242, rs2284015 and rs2284017 classified by clinical characteristics of CPNP ( $p < 0.05$ ).

types. The CG/GG genotype in dominant model and CG in the over-dominant model showed differences in frequency when stratified by burning, as well as lower risk of association with respect to CC or CC/GG genotypes, respectively. The CG/GG genotypes in the dominant model showed differences in frequency when stratifying by joint presentation of burning and allodynia, as well as lower risk of association with respect to CC genotype (Figure 1 and Table VI).

The CT genotype of rs2284017 in codominant and over-dominant models showed differences in frequency when stratifying by neuropraxia and

cramps, as well as a lower risk of association with respect to CC and CC/TT genotypes, respectively (Figure 1 and Table VI).

Regarding the interaction analysis of sex and the characteristics of CPNP, the AA genotype of rs4820242 was observed as a factor that reduces the risk of allodynia in males (OR 0.10, 95% CI 0.02-0.65,  $p = 0.027$ ). The CC genotype of rs2284015 was observed to increase the risk of hypoesthesia (OR 31.96, 95% CI 2.92-349.89,  $p = 0.0013$ ), and reduces the risk of neuropraxia (OR 0.10, 95% CI 0.01-0.68,  $p = 0.015$ ) in age-adjusted males. The CT genotype rs2284017 was

**Table VI.** CACNG2 rs4820242, rs2284015, and rs2284017 genotypic frequencies and models of inheritance associated with the clinical characteristics of CPNP.

rs4820242							
Model	Genotype	Non-surgical n = 62 (%)	Surgical n = 13 (%)	Crude analysis		Adjusted by age + sex	
				OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
Dominant	AA	27 (43.5)	10 (76.9)	1.00	<b>0.025</b>	1.00	<b>0.018</b>
	AG/GG	35 (56.5)	3 (23.1)	<b>0.23 (0.06-0.92)</b>		<b>0.19 (0.04-0.84)</b>	
Log-additive	-	-	-	<b>0.25 (0.07-0.91)</b>	<b>0.015</b>	<b>0.20 (0.05-0.83)</b>	<b>0.009</b>
		<b>Neuropathy n = 15 (%)</b>	<b>Radiculopathy n = 60 (%)</b>				
Codominant	AA	2 (13.3)	35 (58.3)	1.00	<b>0.0018</b>	1.00	<b>0.022</b>
	AG	9 (60.0)	22 (36.7)	<b>0.14 (0.03-0.71)</b>		<b>0.13 (0.03-0.71)</b>	
	GG	4 (26.7)	3 (5.0)	<b>0.04 (0.01-0.34)</b>		<b>0.04 (0.00-0.33)</b>	
Dominant	AA	2 (13.3)	35 (58.3)	1.00	<b>0.001</b>	1.00	<b>0.0014</b>
	AG/GG	13 (86.7)	25 (41.7)	<b>0.11 (0.02-0.53)</b>		<b>0.11 (0.02-0.54)</b>	
Recessive	AA/AG	11 (73.3)	57 (95)	1.00	<b>0.021</b>	1.00	<b>0.024</b>
	GG	4 (26.7)	3 (5)	<b>0.14 (0.03-0.74)</b>		<b>0.15 (0.03-0.77)</b>	
Log-additive	-	-	-	<b>0.20 (0.07-0.55)</b>	<b>5 e-04</b>	<b>0.19 (0.07-0.55)</b>	<b>6 e-04</b>
		<b>Unilateral n = 39 (%)</b>	<b>Bilateral n = 36 (%)</b>				
Dominant	AA	14 (35.9)	23 (63.9)	1.00	<b>0.015</b>	1.00	<b>0.025</b>
	AG/GG	25 (64.1)	13 (36.1)	<b>3.16 (1.23-8.12)</b>		<b>3.10 (1.13-8.50)</b>	
Log-additive	-	-	-	<b>3.34 (1.48-7.56)</b>	<b>0.017</b>	<b>3.42 (1.42-8.23)</b>	<b>0.003</b>
rs2284015							
Model	Genotype	Non-surgical n = 62 (%)	Surgical n = 13 (%)				
Codominant	CC	29 (46.8)	7 (53.9)	1.00	0.02	1.00	<b>0.005</b>
	CG	29 (46.8)	2 (15.4)	0.29 (0.05-1.49)		<b>0.16 (0.003-0.98)</b>	
	GG	4 (6.5)	4 (30.8)	4.14 (0.83-20.79)		4.33 (0.70-26.94)	
Recessive	CC/CG	58 (93.5)	9 (69.2)	1.00	<b>0.022</b>	1.00	<b>0.017</b>
	GG	4 (6.5)	4 (30.8)	<b>6.44 (1.36-30.47)</b>		<b>7.95 (1.46-43.19)</b>	
Overdominant	CC/GG	33 (53.2)	11 (84.6)	1.00	0.028	1.00	<b>0.0048</b>
	CG	29 (46.8)	2 (15.4)	0.21 (0.04-1.01)		<b>0.11 (0.02-0.65)</b>	
		<b>Non-burning n = 17 (%)</b>	<b>Burning n = 58 (%)</b>				
Codominant	CC	4 (23.5)	32 (55.2)	1.00	0.054	1.00	<b>0.018</b>
	CG	11 (64.7)	20 (34.5)	0.23 (0.06-0.81)		<b>0.16 (0.04-0.62)</b>	
	GG	2 (11.8)	6 (55.2)	0.38 (0.06-2.53)		0.34 (0.05-2.51)	
Dominant	CC	4 (23.5)	32 (55.2)	1.00	<b>0.019</b>	1.00	<b>0.007</b>
	CG/GG	13 (76.5)	26 (44.8)	<b>0.25 (0.07-0.86)</b>		<b>0.19 (0.05-0.69)</b>	
Overdominant	CC/GG	6 (35.3)	38 (65.5)	1.00	<b>0.027</b>	1.00	0.0084
	CG	11 (64.7)	20 (34.5)	<b>0.29 (0.09-0.89)</b>		<b>0.20 (0.06-0.70)</b>	
		<b>No positive symptoms n = 34 (%)</b>	<b>Burning and allodynia n = 41 (%)</b>				
Codominant	CC	12 (35.3)	24 (58.5)	1.00	0.062	1.00	<b>0.054</b>
	CG	16 (47.1)	15 (36.6)	0.47 (0.17-1.26)		0.39 (0.13-1.15)	
	GG	6 (17.6)	2 (4.9)	0.17 (0.03-0.95)		<b>0.16 (0.03-0.97)</b>	
Dominant	CC	12 (35.3)	24 (58.5)	1.00	<b>0.044</b>	1.00	<b>0.029</b>
	CG/GG	22 (64.7)	17 (41.5)	<b>0.39 (0.15-0.99)</b>		<b>0.33 (0.12-0.92)</b>	
Log-additive	-	-	-	<b>0.43 (0.21-0.90)</b>	<b>0.019</b>	<b>0.39 (0.18-0.87)</b>	<b>0.016</b>
rs2284017							
Model	Genotype	Non-neuropraxia n = 29 (%)	Neuropraxia n = 46 (%)				
Codominant	CC	8 (27.6)	22 (47.8)	1.00	<b>0.031</b>	1.00	<b>0.039</b>
	CT	20 (69.0)	18 (39.1)	<b>0.33 (0.12-0.92)</b>		<b>0.33 (0.11-0.94)</b>	
	TT	1 (3.5)	6 (13)	2.18 (0.23-21.04)		2.04 (0.21-20.07)	
Overdominant	CC/TT	9 (31)	28 (60.9)	1.00	<b>0.011</b>	1.00	<b>0.014</b>
	CT	20 (69)	18 (39.1)	<b>0.29 (0.11-0.77)</b>		<b>0.29 (0.11-0.80)</b>	
		<b>Non-cramps n = 65 (%)</b>	<b>Cramps n = 10 (%)</b>				
Overdominant	CC/TT	29 (44.6)	8 (80)	1.00	0.032	1.00	<b>0.023</b>
	CT	36 (55.4)	2 (20)	0.20 (0.04-1.02)		<b>0.18 (0.03-0.94)</b>	

CPNP: chronic peripheral neuropathic pain; OR: odds ratio; CI: confidence interval; A: adenine; C: cytosine; T: thymine; G: guanine ( $p < 0.05$  marked in bold).



observed to increase the risk of motor alterations (OR 12.01, 95% CI 1.32-109.63,  $p = 0.0004$ ) in age-adjusted females.

The CG genotype rs2284015 in women showed a mean of  $3.11 \pm 0.48$  with a difference of 1.17 (95% CI 0.30-2.04,  $p = 0.0082$ ) in pain intensity. The GG genotype rs4820242 in men showed a mean of  $8.33 \pm 0.33$  with a difference of -1.00 (95% CI -2.10 - -0.10,  $p = 0.014$ ) for the DN4 scale score.

## Discussion

Chronic neuropathic pain is caused by a lesion or disease of the somatosensory nervous system, which has a great impact on the health-related quality of life, sleep, mood and anxiety<sup>4</sup>, and is one of the main non-fatal causes of seeking medical service worldwide<sup>28</sup>.

The minimum time during which pain must be present to be considered chronic is 3 months<sup>13</sup>. Pain can be spontaneous or evoked, with an increased response to a painful stimulus (hyperalgesia) or a painful response to normally non-painful stimulus (allodynia).

Diagnosis requires a history of nervous system injury or disease, and neuroanatomically logical or plausible pain distribution<sup>13</sup>. Pain may be the most prominent symptom or the only manifestation of neurological disease. Even in patients with the same underlying cause of neuropathic pain, different signs and symptoms may be present. Negative symptoms indicate reduced impulse conduction in neural tissues, such as hypoesthesia or anesthesia and weakness. Positive symptoms reflect an abnormal level of excitability in the nervous system of pain, paresthesia, dysesthesia, and spasms<sup>29</sup>, so some or all of them must be present and compatible with the innervation of the affected nerve structure<sup>13</sup>.

Chronic neuropathic pain can be caused by injury or disease of the peripheral (CPNP) or central (CCNP) somatosensory nervous system. Some types of neuropathic pain that are included in peripheral nerve injuries are trigeminal neuralgia, pain secondary to peripheral nerve injury of trauma or surgery, painful polyneuropathy caused by metabolic, autoimmune, familial, or infectious diseases, environmental, occupational, and neurotoxic drugs, postherpetic neuralgia, painful radiculopathy, and other unspecified causes such as carpal tunnel syndrome<sup>13</sup>.

Chronic neuropathic pain is a multifactorial entity, in which imbalance between excitatory and inhibitory somatosensory signaling, ion channel alterations, and variability in the way pain messages are modulated in the central nervous system are implicated<sup>30</sup>. Therefore, various molecular aspects involved in its pathophysiology are under study. In the future, the results of these investigations could allow the identification of predictive, diagnostic and prognostic biomarkers, as well as the development of new diagnostic procedures and personalized interventions.

To date, various genetic and non-genetic factors involved in the susceptibility to developing CPNP have been identified. Regarding genetic factors, mutations in the sodium channel protein type 9 subunit alpha (*SCN9A*) gene have been described as the cause of congenital sensitivity to pain with anhidrosis, erythromelalgia and paroxysmal extreme pain, and monogenic rare diseases associated with chronic neuropathic pain<sup>4</sup>. Therefore, it has been proposed that variants in genes involved in the pain pathway, such as *CACNG2*, could contribute to the susceptibility of developing neuropathic pain<sup>4</sup>.

The homozygous ACC haplotype of *CACNG2* rs4820242, rs2284015 and rs2284017 constitutes a risk factor for chronic neuropathic pain in women undergoing mastectomy<sup>8,11,12</sup>, while the C allele of rs2284015 is a factor that reduces the risk of neuropathic pain in men undergoing herniotomy<sup>12</sup>. The genetic structure can have variations in different populations. The demographic and clinical characteristics of a group of Mexican patients with CPNP were described. The allele and genotypic frequencies of *CACNG2* rs4820242, rs2284015 and rs2284017 between patients with CPNP and healthy controls were compared, and the risk of association of the 3 SNPs with the presence of CPNP and its different characteristics were evaluated.

Unlike previously reported studies, our study included CPNP cases of both sexes, with surgical and non-surgical histories associated with pain. CPNP was more often observed in females with an average age of 51 years, a syndromic diagnosis or radiculopathy and more frequently affecting lumbar area and extremities, like that previously reported in the international literature<sup>30</sup>. Although there were no differences in the frequency of men and women in the group cases and controls, there were differences in age, thus all statistical tests were adjusted for age and sex.

In this study, none of the women had a history of mastectomy and none of the men had a history

of herniotomy; however, both men and women had CPNP related to different degenerative alterations or spinal surgery.

Regarding the allelic frequencies of the 3 SNPs, it was observed that they were in Hardy-Weinberg equilibrium. In the controls, the frequency of the minor allele (MA) in rs4820242 and rs2284017 was like that reported in the Mexican population in the PAGE study and in the international 1,000 Genomes project. However, the allelic frequency of rs2284015 had not been specifically reported in the Mexican population, and in this study, it was considerably lower than that reported in the 1,000 Genomes project.

Our results show that the allele G of rs2284015, like that reported by Bortsov et al<sup>12</sup> in men, and the AGC haplotype of rs4820242, rs2284015 and rs2284017, increase the risk of presenting CPNP in both sexes.

However, an association between the ACC haplotype with the risk of CPNP was not found, nor was an interaction with sex demonstrated. Thus, the differences in women found with the reports by Nissenbaum<sup>11</sup> et al<sup>8</sup> could be related to sexual dimorphism<sup>31</sup>. Variability in sexual dimorphism is equivalent to the interaction of genotype by sex and can occur if QTL or SNP affects only one sex (sex-specific effects), affects both sexes but to a different magnitude (sex-biased effects) or affects both sexes even if in opposite directions (sex-antagonistic effects)<sup>32,33</sup>. Important differences in different species, and in humans, have been reported<sup>34-36</sup> concerning sensitivity to pain and analgesics, as well as differing susceptibility to developing chronic pain in males and females.

This variability in sexual dimorphism may be due to different gene expressions as a consequence of changes in the cellular and hormonal environment of the two sexes<sup>31,36</sup>. Thus, it is possible that the allele C of rs2284015 or ACC haplotype contribute to chronic pain in women undergoing mastectomy. Meanwhile, the allele G of rs2284015 or AGC haplotype, in the opposite sense to that reported in women undergoing mastectomy, and independent of sex and etiology, could contribute to the risk of CPNP.

However, this possibility must be validated in a study with a larger number of patients that analyzes the participation of other potential genetic and non-genetic risk factors for CPNP, as well as their interaction with sex. The comprehensive assessment of pain and the use of clinical scales with greater objectivity than the use of cold or

heat tolerance tests allowed us to analyze the association between most of the clinical characteristics of pain in patients with CPNP and allelic and genotypic variants of *CACNG2*.

Although the sample size was too small to give definitive results on the possible association of each clinical characteristic of CPNP with each SNP, or even the haplotype, significant differences could be demonstrated in the allelic and genotypic frequency of SNPs according to certain antecedents or clinical features.

The allele A of rs4820442 did not increase the risk of neuropathic pain as reported in other studies<sup>8,11,12</sup>. However, a higher risk association of this allele in a homozygous state with a history of surgery, radiculopathy and bilateral presentation of pain was observed. Regarding the allele G of rs2284015, in addition to increasing the risk of neuropathic pain, in a homozygous state it was associated with a history of surgery and regardless of their status (homo or heterozygous), with less frequency of positive symptoms of CPNP such as burning or allodynia. The C allele of rs2284017 also showed no risk association with CPNP; however, when its association with clinical characteristics was analyzed, in heterozygous state, a risk reduction in neuropraxia and cramps was observed. The observed risk associations may be related to the etiology of de CPNP, but they could also constitute markers of severity.

Finally, when sex interaction analysis was carried out in the association of the characteristics of the CPNP with the different genotypes of the SNPs, a modification of risk dependent on sex was observed, which could suggest sex-biased effects.

Our study has some limitations. For example, the sample size calculation to identify differences in allele frequencies between CPNP and healthy controls was carried out considering the allele frequencies reported in other populations with CPNP and in the healthy Mexican population. However, the sample size must be increased to evaluate the association of all the clinical characteristics of CPNP with the allelic frequencies of the SNP analyzed. In view of the multifactorial nature of CPNP, it is important to consider other risk factors that have been associated with its development. The matching of cases and controls based on their risk factors or the stratified/multivariate analysis with a larger sample size would allow us to confirm the contribution of the *CACNG2* SNPs to the risk of CNPN.

## Conclusions

The results show that the allele G of rs2284015 and the AGC haplotype of *CACNG2* rs4820242, rs2284015 and rs2284017, in the opposite sense of that reported in women undergoing mastectomy, independent of sex and etiology, could contribute to the risk of CPNP. We also observed significant differences in the allelic and genotypic frequency of SNPs according to certain antecedents or clinical characteristics. Interaction with sex was observed in some of the associations, so that certain alleles and genotypes could constitute severity markers in CPNP with sex-biased effects; however, it is necessary to carry out a study with a greater number of controls and patients.

## Conflict of Interest

The Authors declare that they have no conflict of interests.

## Acknowledgements

The authors would like to thank Erika Bravo Martínez, Director of Nursing (Pain Clinic, Instituto Nacional de Rehabilitación “Luis Guillermo Ibarra Ibarra”, Mexico City, Mexico), for facilitating the list of patients with a diagnosis of chronic neuropathic pain; Douglas C. Nance, Associate Researcher Professor-C TC (Universidad de la Sierra Sur, Instituto de Investigación Sobre la Salud Pública, Miahuatlán de Porfirio Díaz, Oaxaca, Mexico) a native speaker of English, for technical English advice; and to the Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas Odontológicas y de la Salud of the Universidad Nacional Autónoma de México and Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología for supporting Gabriel Enrique Mejía-Terrazas (CVU 519265) during his doctoral studies.

## Funding

This work was financed with funds from the INR LGII research subdirectorato number 15/18/2018.

## References

- van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. *Pain* 2014; 155: 654-662.
- Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006; 10: 287-333.
- Momi SK, Fabiane SM, Lachance G, Livshits G, Williams FMK. Neuropathic pain as part of chronic widespread pain: environmental and genetic influences. *Pain* 2015; 156: 2100-2106.
- Veluchamy A, Hebert HL, Meng W, Palmer CNA, Smith BH. Systematic review and meta-analysis of genetic risk factors for neuropathic pain. *Pain* 2018; 159: 825-848.
- Zorina-Lichtenwalter K, Meloto CB, Khoury S, Datchenko L. Genetic predictors of human chronic pain conditions. *Neuroscience* 2016; 338: 36-62.
- Seltzer Z, Wu T, Max MB, Diehl SR. Mapping a gene for neuropathic pain-related behavior following peripheral neurectomy in the mouse. *Pain* 2001; 93: 101-106.
- Devor M, Gilad A, Arbilly M, Yakir B, Raber P, Pisante A, Darvasi A. pain1: a neuropathic pain QTL on mouse chromosome 15 in a C3HxC58 backcross. *Pain* 2005; 116: 289-293.
- Nissenbaum J, Devor M, Seltzer Z, Gebauer M, Michaelis M, Tal M, Dorfman R, Abitbul-Yarkoni M, Lu Y, Elahipanah T, delCanho S, Minert A, Fried K, Persson AK, Shpigler H, Shabo E, Yakir B, Pisante A, Darvasi A. Susceptibility to chronic pain following nerve injury is genetically affected by *CACNG2*. *Genome Res* 2010; 20: 1180-1190.
- Milstein AD, Nicoll RA. TARP modulation of synaptic AMPA receptor trafficking and gating depends on multiple intracellular domains. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 11348-11351.
- Payne HL. The role of transmembrane AMPA receptor regulatory proteins (TARPs) in neurotransmission and receptor trafficking (Review). *Mol Membr Biol* 2008; 25: 353-362.
- Nissenbaum J. From mouse to humans: discovery of the *CACNG2* pain susceptibility gene. *Clin Genet* 2012; 82: 311-320.
- Bortsov AV, Devor M, Kaunisto MA, Kalso E, Brufsky A, Kehlet H, Aasvang E, Bittner R, Datchenko L, Belfer I. *CACNG2* polymorphisms associate with chronic pain after mastectomy. *Pain* 2019; 160: 561-568.
- Scholz J, Finnerup NB, Attal N, Aziz Q, Baron R, Bennett MI, Benoliel R, Cohen M, Cruccu G, Davis KD, Evers S, First M, Giamberardino MA, Hansson P, Kaasa S, Korwisi B, Kosek E, Lavand'homme P, Nicholas M, Nurmikko T, Perrot S, Raja SN, Rice ASC, Rowbotham MC, Schug S, Simpson DM, Smith BH, Svensson P, Vlaeyen JWS, Wang SJ, Barke A, Rief W, Treede RD, Classification Committee of the Neuropathic Pain Special Interest G. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. *Pain* 2019; 160: 53-59.
- Scott J, Huskisson EC. Graphic representation of pain. *Pain* 1976; 2: 175-184.
- Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, Cunin G, Fermanian J, Ginies P, Grun-Overdyking A, Jafari-Schluep H, Lanteri-Minet M, Laurent B, Mick G, Serrie A, Valade D, Vicaut E. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 2005; 114: 29-36.

- 16) Perez C, Galvez R, Huelbes S, Insausti J, Bouhassira D, Diaz S, Rejas J. Validity and reliability of the Spanish version of the DN4 (Douleur Neuropathique 4 questions) questionnaire for differential diagnosis of pain syndromes associated to a neuropathic or somatic component. *Health Qual Life Outcomes* 2007; 5: 66.
- 17) Bennett M. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain* 2001; 92: 147-157.
- 18) Hislop HJ, Avers D, Brown M. [Daniels and Worthingham Muscle balance techniques: Manual Examination Techniques and Functional Testing]. Elsevier, 2014.
- 19) Seddon HJ. A Classification of Nerve Injuries. *Br Med J* 1942; 2: 237-239.
- 20) Choi JM, Di Maria G. Electrodiagnostic Testing for Disorders of Peripheral Nerves. *Clin Geriatr Med* 2021; 37: 209-221.
- 21) Chhabra A, Ahlawat S, Belzberg A, Andreseik G. Peripheral nerve injury grading simplified on MR neurography: As referenced to Seddon and Sunderland classifications. *Indian J Radiol Imaging* 2014; 24: 217-224.
- 22) Mu A, Weinberg E, Moulin DE, Clarke H. Pharmacologic management of chronic neuropathic pain: Review of the Canadian Pain Society consensus statement. *Can Fam Physician* 2017; 63: 844-852.
- 23) Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, Kalso EA, Loeser JD, Miaskowski C, Nurmikko TJ, Portenoy RK, Rice ASC, Stacey BR, Treede RD, Turk DC, Wallace MS. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 2007; 132: 237-251.
- 24) World Health Organization. Cancer pain relief: with a guide to opioid availability. World Health Organization, 1996.
- 25) Study TP. The PAGE Study Population Architecture using Genomics and Epidemiology [Internet]. 2020. Available at: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/gap/cgi-bin/study.cgi?study\\_id=phs000356.v2.p1](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/gap/cgi-bin/study.cgi?study_id=phs000356.v2.p1)
- 26) IGSR. The International Genome Sample Resource [Internet]. 2021. Available at: <https://www.internationalgenome.org/data-portal/sample>
- 27) Daly AK, Steen VM, Fairbrother KS, Idle JR. CYP2D6 multiallelism. *Methods Enzymol* 1996; 272: 199-210.
- 28) Zinboonyahgoon N, Luansritisakul C, Eiamtanasate S, Duangburong S, Sanansilp V, Korwisi B, Barke A, Rief W, Treede RD. Comparing the ICD-11 chronic pain classification with ICD-10: how can the new coding system make chronic pain visible? A study in a tertiary care pain clinic setting. *Pain* 2021; 162: 1995-2001.
- 29) Nee R, Butler D. Management of peripheral neuropathic pain: Integrating neurobiology, neurodynamics, and clinical evidence. *Physical therapy in sport* 2006; 7: 36-49.
- 30) Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, Freeman R, Truini A, Attal N, Finnerup NB, Eccleston C, Kalso E, Bennett DL, Dworkin RH, Raja SN. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 17002.
- 31) Rinn JL, Snyder M. Sexual dimorphism in mammalian gene expression. *Trends Genet* 2005; 21: 298-305.
- 32) Anholt RR, Mackay TF. Quantitative genetic analyses of complex behaviours in *Drosophila*. *Nat Rev Genet* 2004; 5: 838-849.
- 33) Rice WR. Sexually antagonistic genes: experimental evidence. *Science* 1992; 256: 1436-1439.
- 34) Flores CM, Mogil JS. The pharmacogenetics of analgesia: toward a genetically-based approach to pain management. *Pharmacogenomics* 2001; 2: 177-194.
- 35) Fejer R, Hartvigsen J, Kyvik KO. Heritability of neck pain: a population-based study of 33,794 Danish twins. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 589-594.
- 36) Wang C, Cheng Y, Liu T, Li Q, Fillingim RB, Wallace MR, et al. A computational model for sex-specific genetic architecture of complex traits in humans: implications for mapping pain sensitivity. *Mol Pain* 2008; 4: 13.



---

# Epigenetics and Postsurgical Pain: A Scoping Review

Eunice López-Muñoz, PhD,\* and Gabriel Enrique Mejía-Terrazas, MSc\*<sup>†</sup>

\*Medical Research Unit in Reproductive Medicine, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Gineco Obstetricia No. 4, “Luis Castelazo Ayala,” Instituto Mexicano del Seguro Social, Mexico City, Mexico; <sup>†</sup>Anaesthesiology Service and Pain Clinic, Hospital Angeles México, Mexico City, Mexico

*Correspondence to:* Eunice López-Muñoz, PhD, Río Magdalena 289, Level 6, Laboratory K, Tizapan San Angel, Alcaldía Álvaro Obregón, C.P. 01090, Mexico City, Mexico. Tel: +52 (55) 55506422, Ext. 28039 and 28003; Fax: +52 (55) 56162278; E-mail: astridkaryme2001@yahoo.com.mx .

Funding sources: This work was supported by the Fondo de Investigación en Salud, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Mexico (grant number FIS/IMSS/PROT/PRI0/19/105).

Conflicts of interest: The authors have no conflict of interest to declare.

## Abstract

**Objective.** Multiple factors are involved in the physiology and variability of postsurgical pain, a great part of which can be explained by genetic and environmental factors and their interaction. *Epigenetics* refers to the mechanism by which the environment alters the stability and expression of genes. We conducted a scoping review to examine the available evidence in both animal models and clinical studies on epigenetic mechanisms involved in the regulation of postsurgical and chronic postsurgical pain. **Methods.** The Arksey and O’Malley framework and the PRISMA-ScR (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis, scoping reviews extension) guidelines were used. The PubMed, Web of Science, and Google Scholar databases were searched, and the original articles cited in reviews located through the search were also reviewed. English-language articles without time limits were retrieved. Articles were selected if the abstract addressed information on the epigenetic or epigenomic mechanisms, histone, or DNA methylation and microribonucleic acids involved in postsurgical and chronic postsurgical pain in animal models and clinical studies. **Results.** The initial search provided 174 articles, and 95 were used. The available studies to date, mostly in animal models, have shown that epigenetics contributes to the regulation of gene expression in the pathways involved in postsurgical pain and in maintaining long-term pain. **Conclusion.** Research on possible epigenetic mechanisms involved in postsurgical pain and chronic postsurgical pain in humans is scarce. In view of the evidence available in animal models, there is a need to evaluate epigenetic pain mechanisms in the context of human and clinical studies.

**Key words:** Pain; Postsurgical; Chronic Pain; Epigenetics; Epigenomic; MicroRNAs

---

## Introduction

Acute postsurgical pain (PSP) is a highly prevalent consequence of surgery, with an incidence of 5–85%, depending on the type of surgery [1, 2]. Inadequate control of PSP continues to be a significant problem that affects recovery, increases the risk of developing chronic postsurgical pain (CPSP) [3, 4], and produces deterioration in physical, emotional, and social health, impacting quality of life [5]. CPSP has been reported in 5–80% of cases [4, 6, 7], being moderate to severe in 1.5–16% of cases [4, 8, 9]. CPSP is pain that develops or increases in intensity

after a surgical procedure or a tissue injury and persists beyond the healing process, without other attributable causes, for at least 3 months after the initiating event. The pain must be localized in the surgical field, projected to the innervation territory of a nerve situated in that area, referred dermatome, or Head’s zones or Head’s areas, after surgery on deep somatic and visceral tissues [1, 5]. It may be the result of altered somatic or visceral nociception, inflammation, or damage to the peripheral nerves during the surgical procedure [8], with consequent peripheral and central neuronal sensitization leading to

aberrant sustained pain perception even after removal of a noxious insult [3, 10]. CPSP is a powerful trigger of the stress response, activating the central nervous system and producing indirect adverse effects in different organs [8]. Although a variety of analgesic drugs and techniques are available, they may be insufficient to achieve adequate pain control or may have adverse effects. Therefore, novel strategies are necessary for the management of PSP based on individual variability in the face of sensitivity to acute PSP and predisposition to develop CPSP [11].

There is evidence that patient-related factors (genetics, psychology, age, sex, and comorbidity), presurgical factors (pain and use of analgesics), surgical factors (location, duration, and technique, as well as nerve damage and tissue ischemia), anesthetic factors (technique), and PSP (acute pain), as well as the interactions among them, contribute to the development of CPSP [5, 7, 10, 12]. It is very likely that the development of CPSP is multifactorial, with influences from both genetics and the environment [13]. *Epigenetics* refers to the mechanisms by which the environment can alter the stability and expression of genes in a specific tissue form [14, 15], without involving changes in the deoxyribonucleic acid (DNA). Epigenetic modifications can be inherited during cell division [14, 16]. All epigenetic mechanisms are closely related and are regulated by biofeedback (positive and negative), with the phenotype being the result of these interactions [17].

Epigenetic modifications are a cellular mechanism that favors the structural adaptation of the chromosomal regions to register, signal, or perpetuate altered activity states [14, 18, 19]. At the molecular level, epigenetics consists of highly complex and dynamically reversible structural modifications in nucleic acids and histone (H) proteins [19, 20]. The best-known epigenetic mechanisms are DNA methylation (addition of methyl groups to DNA), posttranslational modifications of H (chemical changes that occur in H proteins after their synthesis in the ribosomes), and noncoding small molecules of messenger ribonucleic acid (mRNA) that are not translated into a protein, called microribonucleic acids (miRNAs) (Figure 1).

Epigenetic mechanisms are key factors in several cellular processes [21–23] and are important regulators of gene expression (activation or silencing) [24]. However, these mechanisms can be deregulated and contribute to the origin and progression of disease [19].

Given that their participation in synaptic plasticity, learning, memory [25], and the pain pathway has been shown [26], it is highly probable that epigenetic modifications also contribute to the regulation of gene expression responsible for variability in sensitivity to PSP and in maintaining long-term pain [16, 27, 28].

We conducted this scoping review [29] to examine the evidence available in both animal models and clinical studies on epigenetic mechanisms involved in the regulation of PSP and CPSP.

## Methods

We used Arksey and O'Malley framework [30] and the PRISMA-ScR (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis, scoping reviews extension) guidelines [31] to conduct this scoping review. The protocol was registered in “Open Science Framework” (<https://osf.io/fywc5>).

### Search Strategy

A search of the scientific literature available in the PubMed, Web of Science, and Google Scholar databases was carried out until December 16, 2020. The search strategy combined free terms and Medical Subject Heading (MeSH) terms: “epigenetic” or “epigenomic” or “histone methylation” or “DNA methylation” or “microRNA” and “postsurgical pain” or “postoperative pain” or “persistent postsurgical pain” or “persistent postoperative pain” or “chronic postoperative pain” or “chronic postsurgical pain” or “perioperative pain”. The exact search strategy used for each database and a PRISMA-ScR checklist can be found in the [Supplementary Data](#).

### Eligibility Criteria

Studies were included if the abstract addressed information on the epigenetic or epigenomic mechanisms, H or DNA methylation, and miRNAs involved in PSP and CPSP in animal models or human studies. All studies published in the English language were included. Editorials and conference abstracts were excluded. Studies were excluded if they focused on genetic variants or non-postsurgical pain.

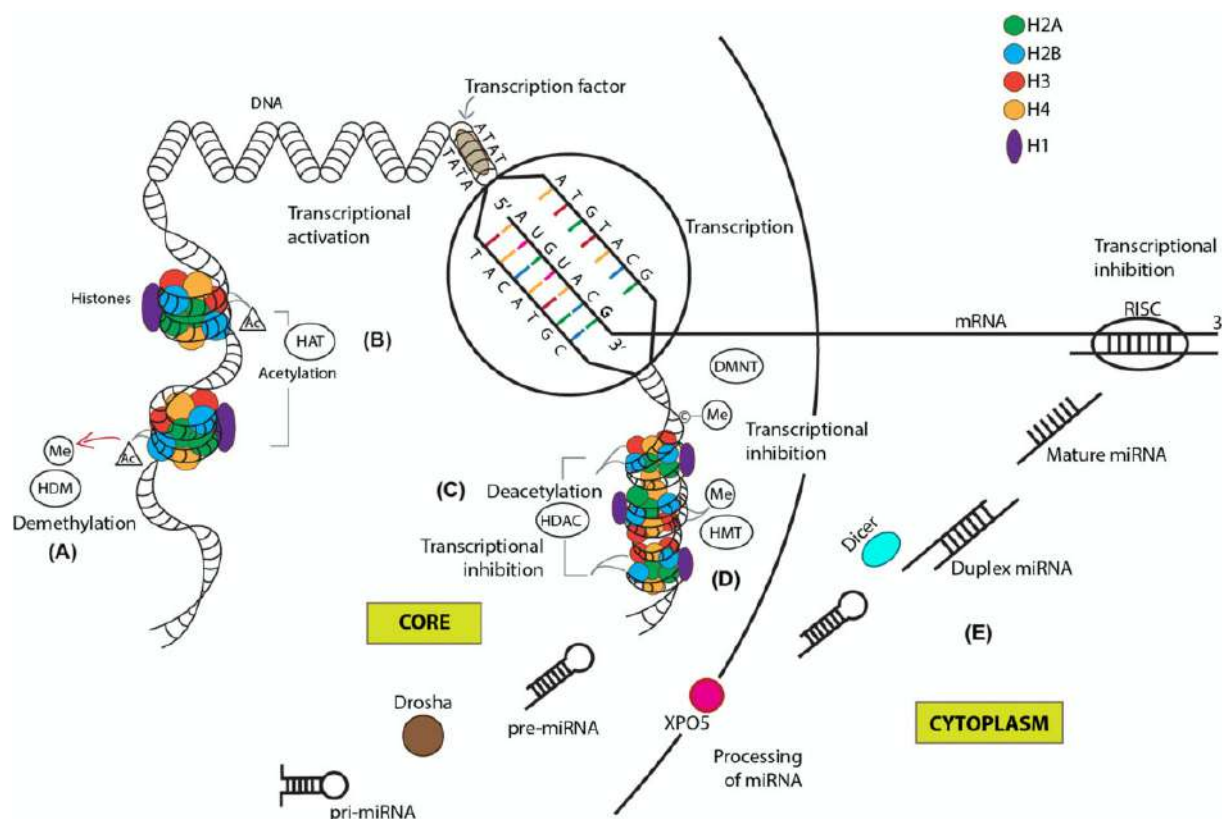
### Study Selection

After removing duplicates, two blinded independent reviewers performed the search selection. They decided whether to include or exclude each article by reading the title and abstract. The full text was obtained and reviewed to determine compliance with the selection criteria to make a final decision (Figure 2). We also included original articles cited in reviews located through the search if they met the eligibility criteria.

## Results

### Search Results

Figure 2 shows a flow chart of the results of the literature search. We obtained 174 search results. After removing 26 duplicates, the two reviewers excluded 88 ineligible articles on the basis of the title and abstract, and they excluded 7 by full-text assessment. The original articles cited in the reviews obtained through the search were also included, and a manual search of articles with conceptual definitions and consensus on the study topic was performed. After hand-screening the articles, we were left with 95 articles for this review.



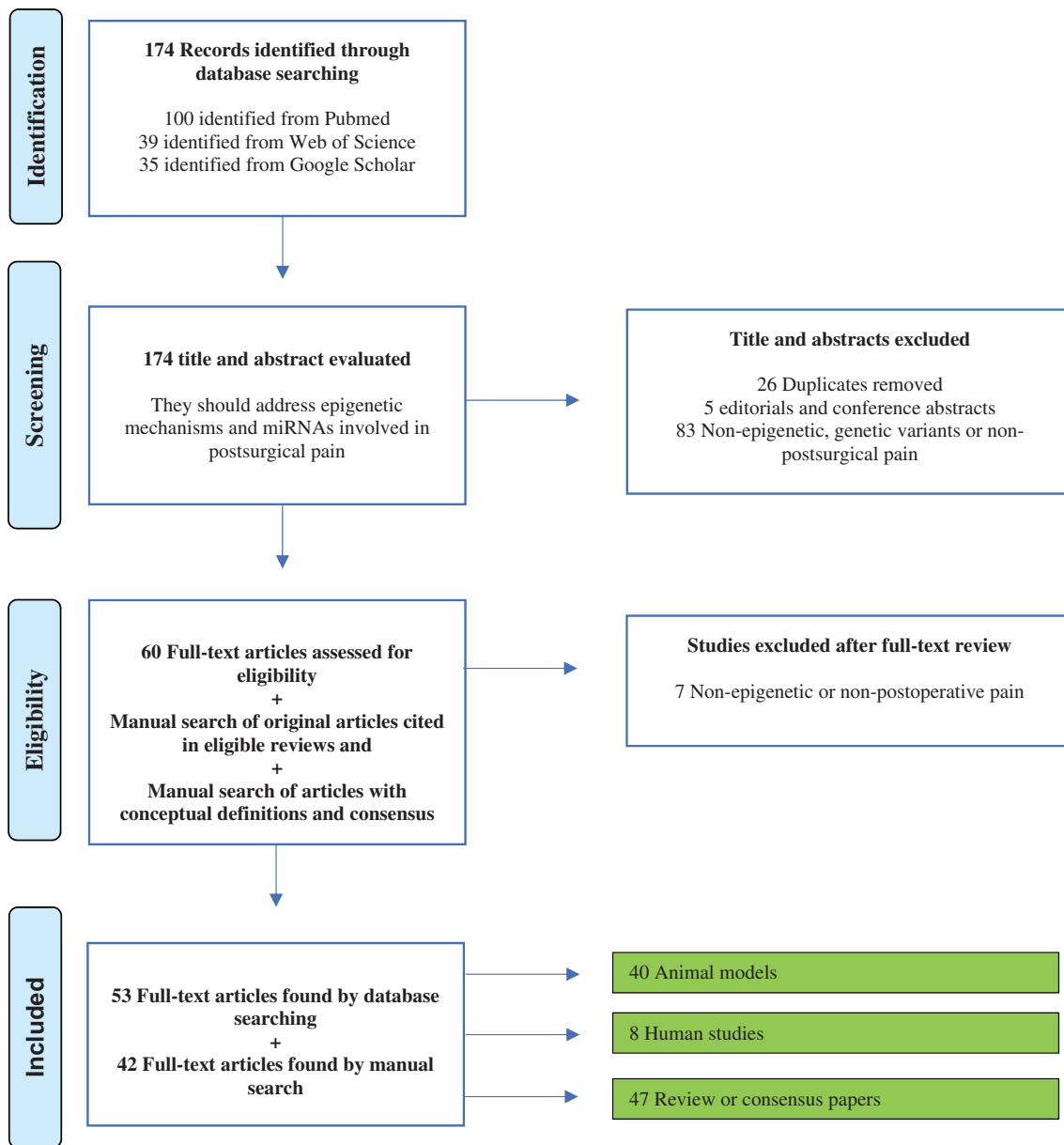
**Figure 1.** Main epigenetic mechanisms: (A) histone demethylation, (B) histone acetylation, (C) histone deacetylation, (D) DNA methylation, and (E) miRNA-mediated regulation. DNA= deoxyribonucleic acid; A= adenine; G= guanine; C= cytosine; U= uracil; 5′= 5 extreme DNA; 3′= 3 extreme DNA; DNMT= DNA methyl transferase; Me= methyl; HDM= histone demethylase; Ac= acetyl; HAT= histone acetyl transferase; HDAC= histone deacetylase; HMT= histone methyltransferase; mRNA= messenger ribonucleic acid; miRNA= micro ribonucleic acid; and RISC= induced silencing complex by miRNA.

### Epigenetic Regulation in Animal Models of PSP and CPSP

Studies in animal models of hind paw incision (HI) have shown epigenetic changes immediately after the surgical incident [32]. In addition, models that do not correspond precisely to PSP, but that include the inflammatory, ischemic, and neuropathic components involved in the transition from acute to chronic pain, have shown that epigenetic modifications are involved in the regulation of peripheral and central neuronal pain sensitization [20, 33, 34]. Sensitization can lead to an increased chronic nociceptive response to a noxious stimulus (hyperalgesia) or nonharmful stimulus (allodynia), situations that without treatment can become chronic [11]. In general, a balance between DNA methylation levels, posttranslational H modifications, and miRNAs is necessary for the proper regulation of gene transcription in the promoter regions of genes involved in the signaling pathways associated with acute and chronic pain [32, 34–53] (Table 1).

DNA methylation, which is catalyzed by the DNA methyltransferase (DNMT) family of enzymes [16], occurs almost exclusively in the 5′-C-phosphate-G-3′(CpG) islands of DNA, regions where there is a high concentration of phosphate-linked cytosine and guanine that are frequently found among the promoter or

regulatory elements of genes. CpG island methylation is associated with the control of gene expression, in general with gene silencing [54,55] (Figure 1). Nerve damage caused by incision or chronic compression increased expression of DNA methyltransferase 3a2 (*Dnmt3a2*) [34] and 3b (*Dnmt3b*) [32], in global DNA [32] and increased methylation of the opioid receptor, mu 1 (*Oprm1*) [37], macrophage migration inhibitory factor (*Mif*), or tyrosine hydroxylase (*Th*) genes in promoter regions [38, 40]. These changes have been associated with modifications in the expression of genes of the pain pathway in the dorsal root ganglion [32, 37], the spinal dorsal horn [32, 34, 37], the ventral tegmental area [38, 40], the lumbar spinal cord [40], or the skin [32], as well as with lower analgesic sensitivity to morphine [37] and greater allodynia and hypersensitivity to thermal and mechanical stimuli [40]. The reduction of global DNA methylation in the prefrontal cortex and amygdala, an important area for modulation of persistent pain [36], and in some cases in the dorsal root ganglion [39], has been associated with sensitivity to cold, signs of motor dysfunction [36], and neuropathic pain [39]. In fact, rehabilitation, exercise [36], and pharmacological inhibition of DNA methylation [32, 37, 40] have achieved a reduction in the intensity of painful symptoms (Table 1).



**Figure 2.** Flow chart with search results and reasons for exclusion.

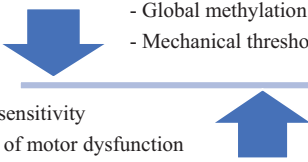
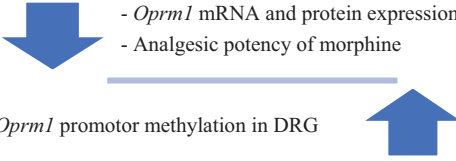
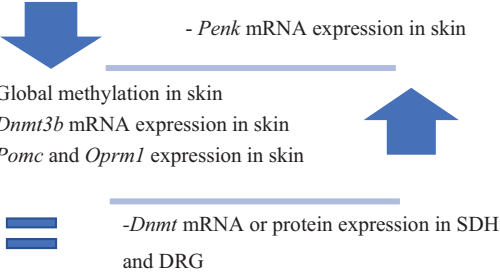
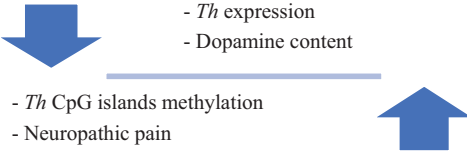
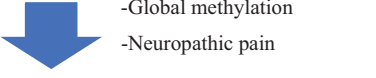
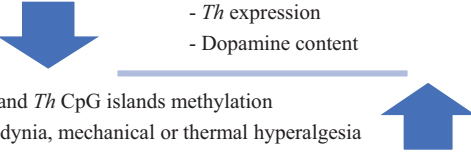
With regard to the H acetylation, it is catalyzed by H acetyltransferases (HAT), whereas the H deacetylation is catalyzed by their antagonists, H deacetylases (HDAC) [16]. The addition of a negatively charged acetyl group destabilizes the interaction between H and DNA, associating with the activation of transcription [56], whereas the absence of an acetyl group stabilizes the positive charge of the lysines, associating with transcriptional repression [13] (Figure 1). Damage to the nerve produces acetylation or deacetylation of H3 and H4 globally [43] or in genes involved in neurotransmission [42, 43] and in signal transduction initiated by inflammatory stimuli [35, 42, 44–49]. Depending on the state of acetylation or deacetylation of the H, these changes have been associated with the inhibition or activation of the expression of pro- or antinociceptive genes and an increase or decrease

in the nociceptive response [42], in mechanical hypersensitivity [45, 47–49], in the pain threshold [35, 46], in central sensitization [42], and in persistent [43] or neuropathic pain [44]. The use of H deacetylase inhibitors reduces the effect [42, 43, 45–47, 49], whereas the use of H acetylase inhibitors enhances the effect [44, 45, 48] on gene expression and on the painful symptoms generated by nerve damage (Table 1).

On the other hand, H methylation is catalyzed by H methyltransferases (HMT), whereas demethylation is carried out by the H demethylases (HDM) [57]. Both processes take place in the lysine and arginine residues without altering the charge of the H. The lysines can be mono-, di-, or trimethylated, which also exerts an influence on the regulation of gene expression. Depending on the position of the methylated lysine residues on H,












**Table 1.** Epigenetic mechanisms associated with PSP in animal models

Animal Model/ Tissue Evaluated	Target Gene or Signaling Pathway	Effect of Nerve Damage on Epigenetic Mechanism, Gene Expression, and Pain	Ref.
DNA methylation SNI model in CD1 mice/PC and A	Genome-wide	 <ul style="list-style-type: none"> <li>- Global methylation</li> <li>- Mechanical thresholds</li> <li>- Cold sensitivity</li> <li>- Signs of motor dysfunction</li> </ul> <p>*Rehabilitation and exercise ↑ global methylation and ↓ hypersensitivity to mechanical and cold stimuli.</p>	[36]
CCI model in male C57BL/6J mice/DRG and SDH	<i>Oprm1</i>	 <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Oprm1</i> mRNA and protein expression in DRG</li> <li>- Analgesic potency of morphine</li> <li>- <i>Oprm1</i> promoter methylation in DRG</li> </ul> <p>*DMNTi 5-AZA-CdR ↓ <i>Oprm1</i> promoter methylation and ↑ its expression in DRG with improvement of morphine analgesia.</p>	[37]
HI model in male C57BL/6J mice/ skin, SDH, and DRG	<i>Dnmt1, Dnmt3a,</i> <i>Dnmt3b, Pomc,</i> <i>Oprm1,</i> and <i>Penk</i>	 <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Penk</i> mRNA expression in skin</li> <li>- Global methylation in skin</li> <li>- <i>Dnmt3b</i> mRNA expression in skin</li> <li>- <i>Pomc</i> and <i>Oprm1</i> expression in skin</li> <li>- <i>Dnmt</i> mRNA or protein expression in SDH and DRG</li> </ul> <p>*DMNTi 5-AZA-CdR ↑ <i>Oprm1</i> mRNA in skin and ↓ incision-induced mechanical allodynia, thermal sensitivity, and hind paw swelling. Naloxone ↑ incision-induced mechanical hypersensitivity.</p>	[32]
SNI model in male C57BL/6J mice/ VTA	<i>Th</i>	 <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Th</i> expression</li> <li>- Dopamine content</li> <li>- <i>Th</i> CpG islands methylation</li> <li>- Neuropathic pain</li> </ul>	[38]
SNL model in male Sprague Dawley rats/ DRG	Genome-wide	 <ul style="list-style-type: none"> <li>- Global methylation</li> <li>- Neuropathic pain</li> </ul> <p>*Intrathecal RG108 causes long-lasting pain hypersensitivity.</p>	[39]
CCI model in male C57BL/6J mice/LSC and VTA	<i>Mif, Dat/Slc6a3</i> and <i>Th</i>	 <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Th</i> expression</li> <li>- Dopamine content</li> <li>- <i>Mif</i> and <i>Th</i> CpG islands methylation</li> <li>- Allodynia, mechanical or thermal hyperalgesia</li> </ul> <p>*<i>Mif</i> inhibitor (ISO-1) ↓ <i>Mif</i> and <i>Th</i> methylation level and ↑ dopamine content with improvement of allodynia.</p>	[40]

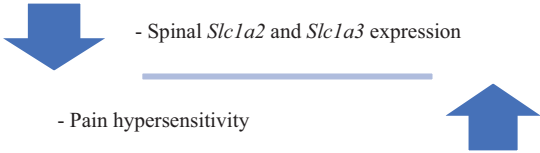


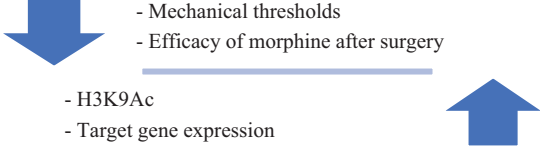


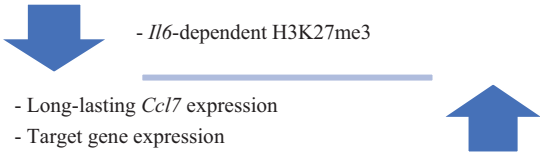
(continued)

Table 1. (continued)

Animal Model/ Tissue Evaluated	Target Gene or Signaling Pathway	Effect of Nerve Damage on Epigenetic Mechanism, Gene Expression, and Pain	Ref.
CFA and PSL model in male <i>Dnmt3a</i> and <i>Dnmt3b</i> condi- tional knockout mice/DRG	<i>Dnmt3a</i> and <i>Dnmt3b</i>	 - <i>Dnmt3a</i> and <i>Dnmt3b</i>	[41]
CFA model in male C57/Bl6N <i>Dnmt3a2</i> knockout mice/ L3-L5 SDH	<i>Dnmt3a2</i> , <i>Ptgs2</i> , <i>cFos</i> , <i>Bdnf</i> , and <i>Arc</i>	 - <i>Dnmt3a2</i> -Target gene expression (initial) - <i>Ptgs2</i> (after 24 and 48 h)  - <i>Dnmt3a</i> *shRNAs directed against <i>Dnmt3a2</i> mRNA ↓ target gene expression.	[34]
<b>H acetylation</b> PIP (formalin— plantar surface) model in male CD1 mice/L4– L5 DRG and SDH	<i>Grm2/mGlu2</i> , <i>Grm3/mGlu3</i> , <i>p65/Rela</i> , and <i>Nfkb</i>	 -Nociceptive response -Central sensitization in SDH *HDACi (MS-275 and SAHA) prolonged administration ↑ acetylation and target genes expression, and ↓ the nociceptive response. <i>Grm2</i> and <i>Grm3</i> receptor antagonist (LY341495) ↓ analgesia.	[42]
SNL and CFA model in male Wistar rats/ NRM	<i>Gad2/Gad65</i>	 - <i>Gad2</i> activities through HDAC - GABA synaptic inhibition  - Global H3 and H4 acetylation - Persistent pain sensitization  *HDACi (TSA and SAHA) ↑ global H acetylation, <i>Gad2</i> activities and GABA synaptic function with pain relief.	[43]
PSL model in male ICR mice/SCN	<i>Ccl2/mcp-1</i> , <i>Ccl3/</i> <i>mip-1α</i> , <i>Ccr1</i> , <i>Ccr-2</i> , and <i>Ccr-5</i>	 -H3K9Ac -Target gene expression within infiltrating macrophages -Neuroinflammation and neuropathic pain *HATi (anacardic acid) ↓ targets gene expression.	[44]
HI model in male C57BL/6J mice/ SDH	<i>Cxcl1</i> , <i>Cxcl2/</i> <i>Mip-2</i> , and <i>Cxcr2</i>	 -H3K9Ac in <i>Cxcl1</i> and <i>Cxcr2</i> -Incision-induced mechanical hypersensitivity *HDACi (SAHA) ↑ H3K9Ac in <i>Cxcl1</i> and <i>Cxcr2</i> . HATi (anacardic acid) ↓ incision-induced mechanical hypersensitivity. Prostaglandin E2 ↑ nociceptive sensitization. Intrathecal SB225002 ↓ incision/SAHA-induced mechanical hypersensitivity.	[45]










(continued)

Table 1. (continued)

Animal Model/ Tissue Evaluated	Target Gene or Signaling Pathway	Effect of Nerve Damage on Epigenetic Mechanism, Gene Expression, and Pain	Ref.
SNL model in male and preg- nant female Sprague Dawley rats/ SDH	<i>Slc1a2/GLT-1</i> and <i>Slc1a3/GLAST</i>	 <p>- Spinal <i>Slc1a2</i> and <i>Slc1a3</i> expression</p> <p>- Pain hypersensitivity</p> <p>*HDACi (Valproate) ↑ spinal <i>Slc1a2</i> and <i>Slc1a3</i>, ↓ hypersensitivity and chronic pain. Intrathecal DHK and siRNA-<i>Slc1a2</i> reverses valproate effects.</p>	[46]
HI model in male C57BL/6J mice with chronic morphine ad- ministration/ skin and SDH	<i>Cxcl1</i> and <i>Cxcr2</i>	 <p>-H3K9Ac in <i>Cxcl1</i> of dermis</p> <p>-Mechanical allodynia</p> <p>*HDACi (SAHA) ↑ <i>Cxcl1</i> expression. Intraplantar SB225002 ↓ incision-induced mechanical hypersensitivity.</p>	[47]
SNL model in male Sprague- Dawley rats/ DRG	<i>Panx1</i>	 <p>-H3K9Ac in <i>Panx1</i></p> <p>-Pain hypersensitivity</p> <p>*Intrathecal <i>Panx1</i> blockers (Panx and CBX) or siRNA-<i>Panx1</i> ↓ pain hypersensitivity.</p>	[35]
HI model in male C57BL/6J mice with chronic morphine ad- ministration/ SDH	<i>Bdnf</i> and <i>Pdyn</i>	 <p>- Mechanical thresholds</p> <p>- Efficacy of morphine after surgery</p> <p>- H3K9Ac</p> <p>- Target gene expression</p> <p>*HATi (anacardic acid) ↓ OIH and hyperalgesia.</p>	[48]
SNL model in male Sprague- Dawley rats/ SDH	<i>Becn1</i> , <i>Map1/ LC3-II</i> , <i>Sqstm1/p62</i> , and p-mTOR	 <p>-PMWT</p> <p>-Mechanical allodynia</p> <p>*HDACi (SAHA) ↑ target gene expression, ↓ <i>p62</i> expression and inhibits the p-mTOR pathway, with ↓ neuroinflammation, mechanical allodynia, and PMWT.</p>	[49]
<b>H methylation</b> PSL model in male ICR mice/SCN	<i>Ccl2/Mcp-1</i> and <i>Ccl3/Mip-1α</i>	 <p>-H3K4me3</p> <p>-Target gene expression within infiltrating macrophages</p> <p>-Neuroinflammation and neuropathic pain</p>	[44]
PSL model in male ICR mice, male <i>Il6</i> knockout mice, male <i>Ccr2</i> knockout, male C57BL/6J,	<i>Ccl7/Mcp3</i> , <i>Gfap</i> , <i>Ccr2</i> , <i>p-Stat3</i> , <i>Spi1/PU.1</i> , <i>Iba- 1</i> , <i>Il6</i> , and <i>Prkcg/Pkc-γ</i>	 <p>- <i>Il6</i>-dependent H3K27me3</p> <p>- Long-lasting <i>Ccl7</i> expression</p> <p>- Target gene expression</p>	[50]

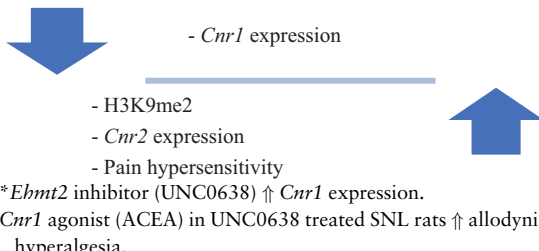
(continued)

Table 1. (continued)

Animal Model/ Tissue Evaluated	Target Gene or Signaling Pathway	Effect of Nerve Damage on Epigenetic Mechanism, Gene Expression, and Pain	Ref.
male <i>Prkcg</i> knockout mice, and male 129sv mice/DRG and SDH		*PSL does not ↑ <i>Ccl7</i> expression in <i>Il6</i> and <i>Prkcg</i> knockout mice, as well as <i>Iba-1</i> expression in <i>Ccr2</i> knockout mice.	
SNL model in male Sprague- Dawley rats/ DRG	<i>Kcna4/K<sub>v</sub>1.4</i> , <i>Kcnd2/K<sub>v</sub>4.2</i> , <i>Kcnq2/K<sub>v</sub>7.2</i> , <i>Kcma1</i> , and <i>Ehmt2/G9a</i>	 <ul style="list-style-type: none"> <li>-<i>Ehmt2</i> expression</li> <li>-Enrichment of H3K9me2 in the promoters of <i>Kcna4</i>, <i>Kcnd2</i> and <i>Kcnq2</i></li> </ul> <p>*<i>Ehmt2</i> inhibition produces ↑ K<sup>+</sup> channel expression and ↓ pain hypersensitivity.</p>	[51]
SNL model in male Sprague- Dawley rats/ DRG	<i>Panx1</i>	 <ul style="list-style-type: none"> <li>- H3K27me3</li> <li>- H3K9me2</li> </ul> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> <li>- H3K4me2</li> <li>- <i>Panx1</i> expression</li> <li>- Pain hypersensitivity</li> </ul>  <p>*Intrathecal <i>Panx1</i> blockers (Panx and CBX) or siRNA-<i>Panx1</i> ↓ pain hypersensitivity.</p>	[35]
SNL model in male Sprague- Dawley rats/ SDH; SNI model in male mice <i>Ehmt2</i> conditional knockout/DRG	<i>Ehmt2/G9a</i> and <i>Oprm1</i>	 <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Oprm1</i> expression</li> </ul> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> <li>- H3K9me2</li> <li>- Pain hypersensitivity</li> </ul>  <p>*<i>Ehmt2</i> inhibition or siRNA-<i>Ehmt2</i> ↑ <i>Oprm1</i> expression and morphine effect.</p>	[52]
SNI model in male C57BL/6J mice/ VTA	<i>Ehmt2/G9a</i> and <i>Th</i>	 <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Th</i> expression</li> <li>- Dopamine content</li> </ul> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Ehmt2</i> expression</li> <li>- Neuropathic pain</li> </ul>  <p>*<i>Ehmt2</i> inhibitor (BIX 01294) ↑ <i>Th</i> expression and dopamine content with control of pain.</p>	[38]
CCI model in male C57BL/6J mice/LSC and VTA	<i>Mif</i> , <i>Dat/Slc6a3</i> , <i>Th</i> , <i>Ehmt2/</i> <i>G9a</i> , and <i>Suv39h1</i>	 <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Th</i> expression</li> <li>- Dopamine content</li> </ul> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Mif</i> expression</li> <li>- <i>Ehmt2</i> and <i>Suv39h1</i> recruitment</li> <li>- H3K9me2 and H3K9me3 in <i>Th</i> promotor</li> <li>- Allodynia, mechanical and thermal hyperalgesia</li> </ul>  <p>*<i>Mif</i> inhibitor (ISO-1) ↓ <i>Mif</i> and <i>Th</i> methylation level and ↑ dopamine content with improvement of allodynia.</p>	[40]

(continued)

Table 1. (continued)

Animal Model/ Tissue Evaluated	Target Gene or Signaling Pathway	Effect of Nerve Damage on Epigenetic Mechanism, Gene Expression, and Pain	Ref.
SNL model in male Sprague- Dawley rats/ DRG; SNI model in male mice <i>Ehmt2</i> conditional knockout/SCN and DRG	<i>Cnr1/CB<sub>1</sub>Rs</i> , <i>Cnr2/CB<sub>2</sub>Rs</i> , and <i>Ehmt2/ G9a</i>	 <p>- <i>Cnr1</i> expression</p> <p>- H3K9me2</p> <p>- <i>Cnr2</i> expression</p> <p>- Pain hypersensitivity</p> <p>*<i>Ehmt2</i> inhibitor (UNC0638) ↑ <i>Cnr1</i> expression.</p> <p><i>Cnr1</i> agonist (ACEA) in UNC0638 treated SNL rats ↑ allodynia and hyperalgesia.</p>	[53]

The blue arrows and the = sign indicate the changes (increase, decrease, or no change) in epigenetic mechanisms, gene expression, or pain after nerve damage in each of the referred animal models.

\*Indicates interventions that modify the epigenetic effect, gene expression, or phenotype of pain caused by nerve damage. Small arrows indicate the changes induced by the intervention.







DNA= deoxyribonucleic acid; SNI= spared nerve injury (sciatic); PC= prefrontal cortex; A= amygdala; CCI= chronic constriction injury; DRG= dorsal root ganglion; SDH= spinal dorsal horn; *Oprm1*= opioid receptor, mu 1; DNMTi= DNA methyltransferase inhibitor; 5-AZA-CdR= 5-aza-2'-deoxycytidine; HI= hind paw incision; *Dnmt1*= DNA methyltransferase 1; *Dnmt3a*= DNA methyltransferase 3a; *Dnmt3b*= DNA methyltransferase 3b; *Pomc*= pro-opiomelanocortin; *Penk*= proenkephalin; VTA= ventral tegmental area; *Th*= tyrosine hydroxylase; SNL= spinal nerve ligation; RG108= DNA methyltransferase inhibitor; LSC = lumbar spinal cord; *Mif* = macrophage migration inhibitory factor; *Dat/Slc6a3* = solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter, dopamine), member 3; ISO-1 = (S, R)-3-(4-hydroxyphenyl)-4,5-dihydro-5-isoxazole acetic acid; CFA = complete Freund's adjuvant; PSL = partial sciatic nerve ligation; *Dnmt3a2* = DNA methyltransferase 3a2; *Ptgs2* = prostaglandin-endoperoxide synthase 2; *cFos* = FBJ osteosarcoma oncogene; *Bdnf* = brain-derived neurotrophic factor; *Arc* = activity-regulated cytoskeletal-associated protein; shRNAs = short hairpin RNAs; PIP = persistent inflammatory pain; L = lumbar; *Grm2/mGlu2* = glutamate receptor, metabotropic 2; *Grm3/mGlu3* = glutamate receptor, metabotropic 3; *p65/Rela* = v-rel reticuloendotheliosis viral oncogene homolog A; *Nfkb* = nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B cells; HDACi = histone deacetylase inhibitor; MS-275 = N-(2-aminophenyl)-4-[N-(pyridine-3-ylmethoxy-carbonyl)amino-methyl]benzamide; SAHA = suberoylanilide hydroxamic acid; LY341495 = ( $\alpha$ S)-  $\alpha$ -amino- $\alpha$ -[(1S, 2S)-2-carboxycyclopropyl]-9H-xantine-9-propanoic acid; NRM = nucleus raphe magnus; *Gad2/Gad65* = glutamic acid decarboxylase 2; HDAC = histone deacetylase; GABA = gamma-aminobutyric acid; H = histone; TSA = trichostatin A; ICR = Institute Cancer Research; SCN = injured sciatic nerve; *Ccl2/mcp-1* = chemokine (C-C motif) ligand 2; *Ccl3/mip-1 $\alpha$*  = chemokine (C-C motif) ligand 3; *Ccr2* = chemokine (C-C motif) receptor 2; *Ccr-1* = chemokine (C-C motif) receptor for *Ccl3*, 1; *Ccr-5* = chemokine (C-C motif) receptor for *Ccl3*, 5; H3K9Ac = H3 lysine 9-acetylated; HATi = histone acetyltransferase inhibitor; *Cxcl1* = chemokine (C-X-C motif) ligand 1; *Cxcl2/Mip-2* = chemokine (C-X-C motif) ligand 2; *Cxcr2* = chemokine (C-X-C motif) receptor 2; SB225002 = antagonist of *Cxcr2*; *Slc1a2/GLT-1* = solute carrier family 1 (glial high affinity glutamate transporter) member 2; *Slc1a3/GLAST* = solute carrier family 1 (glial high affinity glutamate transporter), member 3; DHK = dihydrokainic acid, elective *Slc1a2* blocker; siRNA-*Slc1a2* = small interfering RNA *Slc1a2* selective; *Panx1* = pannexin 1; CBX = carbenoxolone; siRNA-*Panx1* = small interfering RNA *Panx1* selective; *Pdyn* = prodynorphin; OIH = opioid-induced hyperalgesia; *Becn1* = beclin-1, autophagy related; *Map1/LC3-II* = microtubule-associated protein 1 light chain 3 lipidated form; *Sqstm1/p62* = sequestosome 1; p-mTOR = phosphorylated-mammalian target of rapamycin; PMWT = paw mechanical withdrawal thresholds; H3K4me3 = H3 lysine 4-trimethylated; *Il6* = interleukin 6; *Prkcg/Pkc- $\gamma$*  = protein kinase C, gamma; *Ccl7/Mcp3* = chemokine (C-C motif) ligand 7; *Gfap* = glial fibrillary acidic protein; *p-Stat3* = phospho-signal transducer and activator of transcription 3; Spi1/PU.1 = spleen focus forming virus proviral integration oncogene; *Iba-1* = induction of brown adipocytes 1; H3K27me3 = H3 lysine 27-trimethylated; *Kcna4/Kv1.4* = potassium voltage-gated channel, shaker-related subfamily, member 4; *Kcnd2/Kv4.2* = potassium voltage-gated channel, shal-related family, member 2; *Kcng2/Kv7.2* = potassium voltage-gated channel, subfamily K, member 2; *Kcma1* = potassium large conductance calcium-activated channel, subfamily M, alpha member; *Ehmt2/G9a* = euchromatic histone lysine N-methyltransferase 2; H3K9me2 = H3 lysine 9-dimethylated; H3K4me2 = H3 lysine 4-dimethylated; *Ehmt2/G9a* = euchromatic histone lysine N-methyltransferase 2; siRNA-*Ehmt2* = small interfering RNA *Ehmt2* selective; BIX 01294 = 2-(Hexahydro-4-methyl-1H-1,4-diazepin-1-yl)-6,7-dimethoxy-N-[1(phenylmethyl)-4-piperidinyl]-4-quinazolinamine; *Swi39b1* = suppressor of variegation 3-9 1; *Cnr1/CB<sub>1</sub>Rs* = cannabinoid receptor 1; *Cnr2/CB<sub>2</sub>Rs* = cannabinoid receptor 2; UNC0638 = *Ehmt2* inhibitor; ACEA = arachidonyl-2'-chloroethylamide.

methylation has been associated with the activation (H3 lysine 4-trimethylated [H3K4me3] and H3 lysine 4-dimethylated [H3K4me2]) or repression of gene transcription (H3 lysine 9-dimethylated [H3K9me2], H3 lysine 9-trimethylated [H3K9me3], and H3 lysine 27-trimethylated [H3K27me3]) [16] (Figure 1). Nerve damage has been shown to induce euchromatic H lysine N-methyltransferase 2 (*Ehmt2/G9a*) [38, 40, 51], H3K4me3, and H3K4me2 with activation of expression [35, 44], as well as H3K9me3, H3K9me2 [35, 40, 51–53], and H3K27me3 with repression of expression [35, 50], of some genes that participate in the inflammatory response [35, 44, 50], allodynia, hypersensitivity to thermal and mechanical stimuli [40], pain threshold [35, 52, 53], and neuropathic pain [38, 44]. Therefore, it has been shown that the inhibition of macrophage migration inhibitory factor

(*Mif*) [40], pannexin (*Panx1*) [35], and *Ehmt2/G9a* [38, 51, 52] reverses hypersensitivity to pain [35, 38, 40] and modulates the expression of *Oprm1* [52], Cannabinoid receptor 2 (*Cnr1*) [53], and K<sup>+</sup> channels [51]—the latter being involved in the pathophysiology of chronic pain (Table 1).







Lastly, miRNAs are 18- to 24-nucleotide noncoding double-stranded ribonucleic acid (RNA) molecules that are generated by endonucleases (ribonuclease 3 or Drosha and Dicer). The mature miRNA leader strand is found within an miRNA-induced silencing complex (miRISC), which controls the binding of miRNA to specific mRNA (target mRNA) by base complementarity. The perfect binding of the miRNA to the sequencing of its target mRNA produces degradation, and incomplete binding produces inhibition of processing and therefore

**Table 2.** miRNAs associated with PSP in animal models

Animal Model/Tissue Evaluated	miRNA	Target Gene or Signaling Pathway	Effect of Nerve Damage on Epigenetic Mechanism, Gene Expression, and Pain	Ref.
SNL modified (only L5) model in male Sprague Dawley rats/DRG	miR-96, miR-182, and miR-183	<i>Tia-1</i>	 <p>-miR-96, miR-182 and miR-183 expression</p> <p>miRNAs and <i>Tia-1</i> show an intracellular redistribution concentrated in the cell periphery with mechanical hypersensitivity.</p>	[58]
CFA, PSL, Axotomy and SIC in Balb/c mice/L4-L5 DRG and SDH	miR-1, miR-16, and miR-206	<i>Bdnf</i> , <i>Mapk3</i> , <i>Calm2</i> , <i>Ngfr</i> , <i>Pla2g4a</i> , <i>Igf1</i> , <i>Trpc3</i> , and <i>Oprd1</i>	 <p>- miR-1 and miR-16 in DRG (initial in CFA model)</p> <p>- miR-1 and miR-206 in DRG (after 3 day in PSL model)</p> <p>- miR-1 in SDH (after 24 h in axotomy model)</p> <p>- miR-206 in SDH (higher SIC dose)</p> <p>- miR-1, miR-16 and miR-206 in SDH (after 24 h in CFA model)</p> <p>- miR-1, miR-16 and miR-206 in DRG (after 24 h in axotomy model)</p> <p>- miR-1 and miR-16 in DRG (regardless of SIC dose)</p> <p>Differential expression in diverse tissues of the nociceptive system and at different moments dependent on the stimulus type (inflammatory pain, neuropathic pain, or acute noxious stimulus).</p> 	[59]
HI in C57BL/6J mice; pre-pro-tachykinin 1 knock-out mice/HP skin	miR-203	<i>Plaa</i> , <i>Pla2g2a/sPla2</i> , and <i>Tac1/SP</i>	 <p>- miR-203 expression</p> <p>- <i>Plaa</i> and <i>Pla2g2a</i> expression</p> <p>- Mechanical nociceptive sensitization and spontaneous nociception</p> <p><i>Tac1</i> signaling is involved in both miR-203 and <i>Plaa</i> regulation after incision.</p> 	[60]
CCI model in male Wistar rats/SDH	miR-96, miR-182, and miR-183	Not specified	 <p>- miR-96, miR-182 and miR-183 expression</p> <p>- Neuropathic pain</p> 	[61]
Sural-SNI and Tibial-SNI models in male Sprague-Dawley rats/DRG	miR-133b-3p, miR-145, miR-143, miR-1, miR-193b-3p, and miR-191-5p	<i>Scn9a</i> , <i>Scn2b</i> , <i>Cacna1b</i> , <i>Cacna1b</i> , <i>Cacna1a</i> , <i>Hcn1</i> , <i>Hcn2</i> , <i>Trpv1</i> , and <i>Trpm8</i>	 <p>- miR-145 expression (both models of pain)</p> <p>- miR-133b-3p, miR-145, miR-143 and miR-1 (Sural-SNI model)</p> <p>- miR-193b-3p and miR-191-5p (Tibial-SNI model)</p> <p>*Tibial-SNI recovers of mechanical allodynia and functional disruption and Sural-SNI develops chronic mechanical and cold hypersensitivities.</p> 	[62]

(continued)

Table 2. (continued)

Animal Model/Tissue Evaluated	miRNA	Target Gene or Signaling Pathway	Effect of Nerve Damage on Epigenetic Mechanism, Gene Expression, and Pain	Ref.
SNL model in male Sprague-Dawley rats/L5 DRG	miR-183	<i>Scn3a/Nav1.3</i> and <i>Bdnf</i>	 <ul style="list-style-type: none"> <li>- miR-183 expression</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mechanical allodynia</li> <li>- Neuropathic pain</li> </ul> <p>*Intrathecal miR-183 attenuates mechanical allodynia.</p> 	[63]
SNL, DRT and VRT models in male Sprague-Dawley rats/L5 DRG	miR-21 miR-31 miR-668 miR-672	<i>Tgf-β, Tcr, Fgf, Ntf, Ntrk/Trk</i> , and <i>Mapks</i> <i>Prks/Pkc, Netn</i> , and <i>Tcr</i> <i>Prkac/Pka, Mapks</i> , and ion channels Hippo signaling pathway	 <ul style="list-style-type: none"> <li>- miR-668 and miR-672 expression (three models)</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>- miR-21 and miR-31 expression (three models)</li> <li>- miR-21 expression (SNL model)</li> <li>- Chronic pain</li> </ul> 	[64]
Sural-SNI and Tibial-SNI models in male Sprague-Dawley rats/DRG	miR-133b-3p, miR-143-3p, and miR-1a-3p	<i>Scn2b, Trp</i> , and <i>Piezo2</i>	 <ul style="list-style-type: none"> <li>-miR-133b-3p, miR-143-3p and miR-1a-3p expression</li> </ul> <p>*Intrathecal miR-133b-3p and miR-143-3p prevents chronic pain.</p>	[65]
SNL model in male Sprague-Dawley rats/SDH	ciRS-7	miR-135a-5P, which in turn increases autophagy and inflammation through <i>Becl1, Map1/LC3-I, Map1/LC3-II, Sqstm1/p62, Il6, Il-12, Iba1</i> , and <i>Tnf/Tnf-α</i>	 <ul style="list-style-type: none"> <li>- ciRS-7 expression</li> <li>- Neuropathic pain.</li> </ul> <p>*Inhibiting of miR-135a-5p ↓ autophagy and inflammation and alleviates neuropathic pain.</p>	[66]

The blue arrows indicate the changes (increase or decrease) in epigenetic mechanisms, gene expression, or pain after nerve damage in each of the referred animal models.

\*Indicates interventions that modify the epigenetic effect, gene expression, or phenotype of pain caused by nerve damage. Small arrows indicate the changes induced by the intervention.

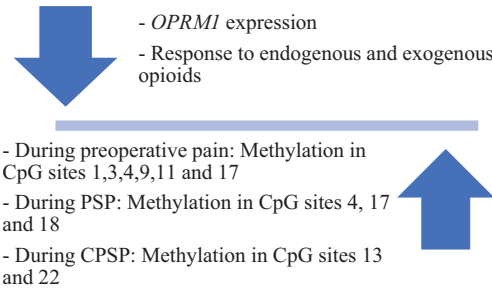
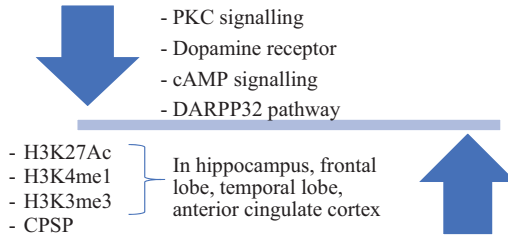
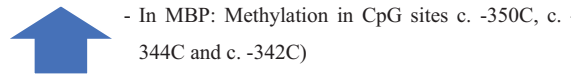
SNL = spinal nerve ligation; L = lumbar; DRG = dorsal root ganglion; RNA = ribonucleic acid; *Tia-1* = cytotoxic granule-associated RNA binding protein 1; CFA = complete Freund's adjuvant; PSL = partial sciatic nerve ligation; SIC = subcutaneous injection of capsaicin; SDH = spinal dorsal horn; *Bdnf* = brain-derived neurotrophic factor; *Mapk3* = mitogen-activated protein kinase 3; *Calml2* = calmodulin 2; *Ngfr* = nerve growth factor receptor; *Pla2g4a* = phospholipase A2, group IVA (cytosolic, calcium-dependent); *Igf1* = insulin-like growth factor 1; *Trpc3* = transient receptor potential cation channel, subfamily C, member 3; *Oprd1* = opioid receptor, delta 1; HI = hind paw incision; HP = hind paw; *Plaa* = phospholipase A2, activating protein; *Pla2g2a/sPla2* = phospholipase A2, group IIA; *Tac1/SP* = tachykinin 1; CCI = chronic constriction injury; SNI = spared nerve injury (sciatic); *Scn9a* = sodium channel voltage-gated; *Scn2b* = sodium channel voltage-gated beta 2 subunit; *Cacna1b* = calcium channel, voltage-dependent T-type; *Cacna1a* = calcium channel, voltage-dependent P/Q-type; *Hcn1* = hyperpolarization activated cyclic nucleotide gated potassium channel 1; *Hcn2* = hyperpolarization activated cyclic nucleotide gated potassium channel 2; *Trpv1* = transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 1; *Trpm8* = transient receptor potential cation channel, subfamily M, member 8; *Scn3a/Nav1.3* = sodium channel, voltage-gated, type III, alpha; DRT = dorsal root transection; VRT = ventral root transection; *Tgf-β* = transforming growth factor, beta 1; *Tcr* = T cell receptors; *Fgf* = fibroblast growth factor; *Ntf* = neurotrophins; *Ntrk/Trk* = neurotrophic tyrosine kinases, receptor type tyrosine kinase; *Mapks* = mitogen-activated protein kinases; *Prks/Pkc* = protein kinases C; *Netn* = netrins; *Prkac/Pka* = protein kinases, cAMP dependent, catalytic, alpha; *Trp* = transient receptors potential cation channels; *Piezo2* = Piezo-type mechanosensitive ion channel component 2; *Becl1* = Beclin-1, autophagy related; *Map1/LC3-I* = microtubule-associated protein 1 light chain 3 non-lipidated form; *Map1/LC3-II* = microtubule-associated protein 1 light chain 3 lipidated form; *Sqstm1/p62* = sequestosome 1; *Il6* = interleukin 6; *Il-12* = interleukin 12; *Iba1* = induction of brown adipocytes; *Tnf/Tnf-α* = tumor necrosis factor.

inhibition of the expression of the target gene [8] (Figure 1). One miRNA can target hundreds of mRNAs, and each mRNA can be regulated by more than one miRNA, creating a complex regulatory network of gene

expression [18]. Table 2 [58–66] shows some miRNAs that have been characterized in animal models of pain and that have shown changes in their expression in the skin, nerve injury, the dorsal root ganglion, and the spinal



**Table 3.** Epigenetics mechanisms associated with PSP in clinical studies

N/Surgery/Tissue Evaluated	Target Gene or Signaling Pathway	Effect of Nerve Damage on Epigenetic Mechanism, Gene Expression, and Pain	Ref.
DNA methylation 133/Elective spinal fusion/Blood	<i>OPRM1</i> (251 bp region, including 22 CpG sites reaching position -93 to position +159)	 <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>OPRM1</i> expression</li> <li>- Response to endogenous and exogenous opioids</li> <li>- During preoperative pain: Methylation in CpG sites 1,3,4,9,11 and 17</li> <li>- During PSP: Methylation in CpG sites 4, 17 and 18</li> <li>- During CPSP: Methylation in CpG sites 13 and 22</li> </ul>	[67]
73/Elective spinal fusion/Blood	Genome-wide: 637 DMPs associated with CPSP 310 genes associated with DMPs	<p>The bioinformatic analysis showed:</p>  <ul style="list-style-type: none"> <li>- GABA receptor signaling</li> <li>- PKC signalling</li> <li>- Dopamine receptor</li> <li>- cAMP signalling</li> <li>- DARPP32 pathway</li> <li>- H3K27Ac</li> <li>- H3K4me1</li> <li>- H3K3me3</li> <li>- CPSP</li> </ul> <p>In hippocampus, frontal lobe, temporal lobe, anterior cingulate cortex</p>	[68]
410/Breast cancer surgery/Blood	<i>IL6</i> (11 CpG sites in the promoter), <i>CXCL8</i> (6 CpG sites in the promoter), and <i>TNF</i> (11 CpG sites in the promoter)	 <ul style="list-style-type: none"> <li>- In MBP: Methylation in CpG sites c. -350C, c. -344C and c. -342C</li> </ul>	[69]

The blue arrows indicate the changes (increase or decrease) in epigenetic mechanisms, gene expression, or pain after nerve damage in clinical studies.

DNA = deoxyribonucleic acid; bp = base pair; CpG = 5'-C-phosphate-G-3'; *OPRM1* = opioid receptor, mu 1; DMPs = DNA methylated positions; GABA = gamma-aminobutyric acid; PKC = protein kinase C; cAMP = cyclic adenosine monophosphate; DARPP32 = dopamine- and cAMP-regulated phosphoprotein, Mr 32 kDa; H = histone; H3K27Ac = H3 lysine 27-acetylated; H3K4me1 = H3 lysine 4-methylated; H3K3me3 = H3 lysine 3-trimethylated; *IL6* = interleukin 6; *CXCL8* = chemokine (C-X-C motif) ligand 8; TNF = tumor necrosis factor; MBP = mild breast pain.

dorsal horn. The expression of miRNAs is markedly modified by the different components of pain (inflammatory, neuropathic, or acute noxious stimulus), with a high degree of spatial, temporal, and stimulus-dependent specificity [59].

### Possible Epigenetic Regulation of PSP and CPSP in Clinical Studies

Currently, there are few clinical epigenetic studies in postsurgical patients (Table 3). Chidambaran et al. [67] conducted two prospective observational cohort studies in adolescents with idiopathic scoliosis undergoing spinal fusion to evaluate the percentage of DNA methylation of 22 CpG sites in the *OPRM1* promoter in blood as a predictor of preoperative pain (numerical rating scale 0–10), acute PSP (area under the

curve for pain scores over time on postoperative days 1 and 2), and CPSP (numerical rating scale >3/10 at 2–3 months after surgery). *OPRM1* hypermethylation status was associated with increased PSP and CPSP and limited efficacy of opioids in adolescents undergoing surgery. Ingenuity pathway analysis of genes with DNA methylated positions for CPSP revealed gamma-aminobutyric acid (GABA) receptor enrichment and dopamine feedback in cyclic adenosine monophosphate (cAMP) signaling [68].

A study carried out in 410 patients undergoing breast cancer surgery showed an association of high levels of methylation of peripheral blood mononuclear cells in the tumor necrosis factor (*TNF*) promoter with higher prevalence of CPSP, thus indicating a potential risk factor for development of CPSP [69].



## Discussion

Studies available to date, mostly in animal models, have shown that epigenetic modifications can occur during and after tissue and nerve damage during surgery. Increased expression of DNMTs and global DNA methylation in the skin have been observed in animal models after surgical incision [32], while after persistent nerve damage, reduction has been observed in global methylation of the prefrontal cortex and amygdala, reinforcing the theory that postsurgical nerve damage can induce changes in DNA methylation that, if inhibited, can prevent the development and progression to CPSP [13, 27, 36]. It has been demonstrated that inhibition of DNA methylation attenuates the development of thermal hyperalgesia and mechanical allodynia [13, 32], and administration of demethylation agents for reverting the hypermethylation state of *Oprm1* improves the analgesic effect of morphine [37].

Epigenetic modifications, such as the acetylation, deacetylation, or methylation of H, have also been related to the immune response and expression of cytokines [27, 45], with the regulation of the glucocorticoid receptor function and the gene expression of proteins involved in the pain pathway in interneurons and glial cells in the spinal dorsal horn and the brain [43], as well as the regulation and function of the opioid receptors [24]. Even some transcription factors and hormone-activated receptors function as drivers of the epigenetic response to stress, modifying and remodeling chromatin in the face of rapid environmental and chemical changes generated by the initial tissue damage [13, 42, 70, 71]. In addition, it has been suggested that multiple genes localized in the spinal dorsal horn are epigenetically regulated within minutes to hours after peripheral nerve damage and that epigenetic modifications can alter sensitivity to pain and may participate in the transition from acute to chronic pain [70, 72, 73]. Given the local and systemic inflammation that arises after surgery, it is possible that the postoperative inflammatory environment also contributes to the generation of pain in the long term.

Some HDAC inhibitors (HDACi), such as trichostatin A (TSA) and suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA), have been associated with analgesic effects and diminution in the expression of transient receptor potential type-1 cation channel (*Trpv1*) and protein kinase C (*Pkc*) on the use of TSA, and with reduction of the nociceptive response and an increase of the transcription of *Oprm1* on the use of SAHA [55]. It has also been demonstrated that the inhibition of *Ehmt2* reverses hypersensitivity to pain and modulates the expression of K<sup>+</sup> channels in rats that have undergone damage to the dorsal root ganglion, suggesting the participation of *Ehmt2* in the transition from acute to chronic pain [51], and *Ehmt2* inhibitors have even been proposed as promoters of analgesic effects for the treatment of chronic neuropathic pain [52].

On the other hand, the dysregulation of miRNAs has also been associated with initiation and progression of different types of pain [58, 59, 62]. Currently, the role played by miRNAs in pain modulation is an active research question. However, several changes in miRNA expression after injury have been linked to inflammation, PSP, and CPSP [11, 60]. Furthermore, miRNA inhibitors have been developed with the purpose of suppressing or blocking the effects of miRNAs and contributing to functional recovery [74].

As epigenetic changes are influenced by multiple potentially modifiable factors, such as environmental toxins, diet, exercise, drugs, and psychological stressors, their study as risk factors can provide useful information for the preventive and therapeutic management of PSP and CPSP [24, 55, 67]. Cohort studies are necessary to assess several risk factors that have been associated with the transition from acute PSP to CPSP, including epigenetic mechanisms. Early identification of patients at risk will help to establish strategies to modify risk factors and reduce the percentage of patients who go on to develop CPSP.

In studies by Chidambaran et al. [67] in adolescents with idiopathic scoliosis and Stephens et al. [69] in patients undergoing breast cancer surgery, both studies corresponded to a single-arm design. In these studies, the DNA methylation status was evaluated, and all patients were treated in the same way, to later compare the outcome of the DNA methylation-positive subgroup with the outcome of DNA methylation-negative subgroup. These designs are useful for the initial identification of the association of a mechanism or factor that could be predictive in the clinical context; however, their purpose is not to estimate the definitive effect of the treatment, but rather to identify whether the mechanism or factor is promising enough to proceed to a factor-guided randomized controlled trial [75].

Even when an epigenetic mechanism has been identified and validated in the context of PSP or CPSP in humans, a long research process is required so that it can be used as a therapeutic target and specific epigenetic modulator drugs can be developed. Some drugs that target epigenetic enzymes, as well as analogs of epigenetic modifications, have been introduced into clinical use, and a wide range of epigenetically based drugs are being evaluated in clinical trials.

Some examples of epigenetic drugs with successful clinical use for the treatment of some neoplasms are DNMT inhibitors (5-azacytidine and decitabine for the treatment of myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic and acute myeloid leukemia) [11, 19] and HDACi (vorinostat, SAHA, and romidepsin for the treatment of the cutaneous T-cell lymphomas; belinostat, panobinostat, and chidamide for the treatment of peripheral T-cell lymphomas; and panobinostat for the combined treatment of multiple myeloma) [11, 19, 76]. These drugs inhibit epigenetic mechanisms in general, so they can

interfere with the activation of genes involved in other pathological entities, such as pain, inflammatory disorders, and neurodegenerative processes [11]. In the case of PSP, because methylation, acetylation, or deacetylation can inhibit or activate the expression of pro- or anti-nociceptive genes [77, 78], inhibitors of DNMT, HTA, and HDAC can be considered promising molecules for the prevention and treatment of PSP and CPSP [27, 57].

miRNA dysregulation has been commonly observed in various pathological processes, such as cancer, cardiovascular diseases, and viral infections, and in the initiation and progression of different types of pain [11]. Synthetic miRNAs are under development that can mimic natural miRNAs and replace or compensate of downregulated or underexpressed miRNAs. Anti-miRNAs or miRNA sponges, which are molecules that can block and silence upregulated or overexpressed natural miRNAs, are also in development [76].

In general, it should be noted that discovery of epigenetic drugs was initially based on the demonstration of efficacy rather than on the precise knowledge of epigenetics as a molecular target [19], so it is also important to evaluate the impact that different analgesics for clinical use have on epigenetic mechanisms.

It is likely that the mechanisms of action of the analgesic drugs currently used for the management of PSP and CPSP also include the activation or inhibition of epigenetic mechanisms, which can modify their efficacy and the possibility of adverse reactions. To date, studies in the field of oncology have reported epigenetic changes with the use of cyclooxygenase inhibitors, opioids, and other analgesics (drugs that are also used for the control of PSP and CPSP) [11, 74, 79].

In the case of cyclooxygenase inhibitors, there is evidence that aspirin, celecoxib, and sulindac can exert their therapeutic effects by epigenetic modulation, as they have been associated with the regulation of miRNA expression and suppression of DNA methylation in diverse growth factors in human gastric mucosa, rat colon, and cultured human colon carcinoma cells [11, 79]. Two studies conducted in humans to evaluate the epigenetic modifications induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) showed different results. One of them, carried out in women with regular use of NSAIDs, did not show significant changes in the levels of global methylation of CpG islands in the blood [80]. A study in coronary endothelial cells showed that aspirin inhibits DNA methylation in the growth factor promoter FGF2 [81]. It has also been shown in animal models and in patients that celecoxib reduces hypermethylation and the expression of estrogen receptor 1 (*ESR1*) in colon cancer [82, 83], increases the acetylation of H3 and H4 in liver cancer [84], and alters the expression of different miRNAs in colorectal or breast cancer [85–87]—in all cases with inhibition of tumor growth [11].

Furthermore, opioids are associated with multiple effects on global and specific methylation of H in genes

involved in pain and changes in miRNA expression in culture cells, animal models, and human studies. Morphine reduces the expression of *Ehmt2*, with a decrease in histone methylation in the *nucleus accumbens* of the mice, with its possible participation in the addiction mechanism [88]. In humans with opioid addiction, an increase in global DNA methylation and in *OPRM1* was demonstrated in leukocytes after they received methadone. Furthermore, increased overall DNA methylation may be the mechanism that triggers opioid-induced hyperalgesia [89]. Opioids have also been reported to induce either a decrease or an increase in the expression of some miRNAs, which may contribute to opioid-induced tolerance or hyperalgesia [11, 74, 90, 91].

Finally, other drugs commonly used to control persistent pain, such as antidepressants (fluoxetine and amitriptyline) and antiepileptics, have been associated with changes in H acetylation and DNA methylation in animal and cell models unrelated to pain [11]. Fluoxetine increases H3 acetylation and induces transcription factors involved in DNA methylation, enhancing neuroplasticity in the hippocampus after traumatic brain injury in mice [92]. It has also been shown that some of its therapeutic actions in a mouse model of posttraumatic stress are related to changes in the expression of miRNAs [93]. With regard to valproic acid, its participation in histone hyperacetylation, histone hypomethylation, and global DNA demethylation has been reported, with an increase in the transcription of the specific gene of rat astrocytes [94]. Lastly, the use of amitriptyline has been associated with inhibition of cyclin D2 transactivation and potential anti-myeloma activity through the inhibition of histone deacetylases [95].

Therefore, in the case of the study of the epigenetic mechanisms induced by NSAIDs, opioids, and other drugs commonly used to control persistent pain, it is necessary to evaluate their epigenetic effect, not only on a global level on DNA, but also on specific genes involved in pain pathways and in its transition to CPSP.

## Limitations

There are two key limitations to this review. First, only English-language articles were considered for inclusion in the study. Second, as reviewers limited their searches to published research articles, the scoping review cannot address the clinical studies on epigenetic mechanisms and miRNAs in PSP and CPSP that are currently being conducted.

## Conclusion

To date, there have been some review studies on the role of epigenetics in pain. This scoping review summarizes the information available on the participation of the epigenetic mechanisms specifically involved in PSP or in its transition to CPSP. Epigenetic modifications, despite

being long-term adaptations, can be reversed through exposure or avoidance of exposure of an organism to certain environmental factors. However, for the time being, research on possible epigenetic mechanisms involved in PSP and CPSP in humans is scarce. In view of the evidence available in animal models and the importance of improving the management of PSP and preventing the development of CPSP, there is a need to develop translational tools, including the identification and validation of epigenetic pain mechanisms in the context of human and clinical studies.

## Acknowledgments

The authors thank Douglas C. Nance, Associate Research Professor-C TC (Universidad de la Sierra Sur, Instituto de Investigación Sobre la Salud Pública, Miahuatlán de Porfirio Díaz, Oaxaca, México), a native speaker of English, for technical English advice, and the Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas Odontológicas y de la Salud, Universidad Nacional Autónoma de México, for academic support to Gabriel Enrique Mejía-Terrazas during his doctoral studies.

## Supplementary Data

[Supplementary Data](http://pain-medicine.oxfordjournals.org) may be found online at <http://pain-medicine.oxfordjournals.org>.

## References

- Schug SA, Lavand'homme P, Barke A, et al.; International Association for the Study of Pain Taskforce for the Classification of Chronic Pain. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: Chronic postsurgical or posttraumatic pain. *Pain* 2019;160(1):45–52.
- Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: Risk factors and prevention. *Lancet* 2006;367(9522):1618–25.
- Gilron I, Vandekerckhof E, Katz J, Kehlet H, Carley M. Evaluating the association between acute and chronic pain after surgery: Impact of pain measurement methods. *Clin J Pain* 2017;33(7):588–94.
- Smith CR, Baharloo R, Nickerson P, Wallace M, et al. Predicting long-term postsurgical pain by examining the evolution of acute pain. *Eur J Pain* 2021;25(3):624–36.
- Rabbitts JA, Palermo TM, Lang EA. A conceptual model of biopsychosocial mechanisms of transition from acute to chronic postsurgical pain in children and adolescents. *J Pain Res* 2020;13:3071–80.
- Gan TJ, Habib AS, Miller TE, White W, Apfelbaum JL. Incidence, patient satisfaction, and perceptions of post-surgical pain: Results from a US national survey. *Curr Med Res Opin* 2014;30(1):149–60.
- Correll D. Chronic postoperative pain: Recent findings in understanding and management. *F1000Res* 2017;6:1054.
- Shipton EA. The transition from acute to chronic post surgical pain. *Anaesth Intensive Care* 2011;39(5):824–36.
- Hoofwijk DM, Fiddlers AA, Peters ML, et al. Prevalence and predictive factors of chronic postsurgical pain and poor global recovery 1 year after outpatient surgery. *Clin J Pain* 2015;31(12):1017–25.
- Fregoso G, Wang A, Tseng K, Wang J. Transition from acute to chronic pain: Evaluating risk for chronic postsurgical pain. *Pain Physician* 2019;22(5):479–88.
- Niederberger E, Resch E, Parnham MJ, Geisslinger G. Drugging the pain epigenome. *Nat Rev Neurol* 2017;13(7):434–47.
- Muralidharan A, Smith MT. Pain, analgesia and genetics. *J Pharm Pharmacol* 2011;63(11):1387–400.
- Mauck M, Van de Ven T, Shaw AD. Epigenetics of chronic pain after thoracic surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 2014;27(1):1–5.
- Naguib M, Bie B, Ting AH. Fundamental concepts of epigenetics for consideration in anesthesiology. *Curr Opin Anaesthesiol* 2012;25(4):434–43.
- Waddington CH. The epigenotype. 1942. *Int J Epidemiol* 2012;41(1):10–3.
- Magklara AL. Epigenetics of human disease. In: Ahituv N, ed. *Gene Regulatory Sequences and Human Disease*. New York: Springer Science LLC; 2012:253–79.
- Bain CR, Shaw AD. Genetics and epigenetics in perioperative medicine. *Curr Opin Crit Care* 2012;18(5):548–54.
- Stary CM, Patel HH, Roth DM. Epigenetics: The epicenter for future anesthesia research? *Anesthesiology* 2015;123(4):743–4.
- Ganesan A, Arimondo PB, Rots MG, Jeronimo C, Berdasco M. The timeline of epigenetic drug discovery: From reality to dreams. *Clin Epigenetics* 2019;11(1):174.
- Wang FX, Shen X. Epigenetic control of pain. In: Pandalai SG, ed. *Recent Developments in Pain Research*. Kerala: Transworld Research Network; 2013: 1–18.
- Scitable by Nature Education. *Cell Differentiation and Tissue*. New York, NY: Nature Education; 2018.
- Scitable by Nature Education. *Replication*. New York, NY: Nature Education; 2018.
- Vázquez. Reparación del ADN: Un asunto de vida... y de premios Nobel. *Educ Química* 2016;27(2):93–6.
- James SK. Chronic postsurgical pain: Is there a possible genetic link? *Br J Pain* 2017;11(4):178–85.
- Meerveld BP, Ligon CO, Johnson AC, Moloney RD. Epigenetics of pain management. In: Tollefsbol TO, ed. *Medical Epigenetics*. Netherlands: Elsevier; 2016:827–39.
- Denk F, McMahon SB. Neurobiological basis for pain vulnerability: Why me? *Pain* 2017;158(suppl 1):S108–S14.
- Lirk P, Fiegl H, Weber NC, Hollmann MW. Epigenetics in the perioperative period. *Br J Pharmacol* 2015;172(11):2748–55.
- Polli A, Godderis L, Ghosh M, Ickmans K, Nijs J. Epigenetic and miRNA expression changes in people with pain: A systematic review. *J Pain* 2020;21(7–8):763–80.
- Peters MDJ, Godfrey C, McInerney P, et al. Chapter 11: Scoping reviews. In: Aromataris E, Munn Z, eds. *JBIM Manual for Evidence Synthesis*. Netherlands: Elsevier; 2020.
- Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: Towards a methodological framework. *Int J Soc Res Methodol* 2005;8(1):19–32.
- Tricco AC, Lillie E, Zarin W, et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): Checklist and explanation. *Ann Intern Med* 2018;169(7):467–73.
- Sun Y, Sahbaie P, Liang D, et al. DNA methylation modulates nociceptive sensitization after incision. *PLoS One* 2015;10(11):e0142046.
- Kynast KL, Russe OQ, Geisslinger G, Niederberger E. Novel findings in pain processing pathways: Implications for miRNAs as future therapeutic targets. *Expert Rev Neurother* 2013;13(5):515–25.
- Oliveira AM, Litke C, Paldy E, et al. Epigenetic control of hypersensitivity in chronic inflammatory pain by the de novo DNA methyltransferase Dnmt3a2. *Mol Pain* 2019;15:1744806919827469.

35. Zhang Y, Laumet G, Chen SR, Hittelman WN, Pan HL. Pannexin-1 up-regulation in the dorsal root ganglion contributes to neuropathic pain development. *J Biol Chem* 2015;290(23):14647–55.
36. Tajerian M, Alvarado S, Millicamps M, et al. Peripheral nerve injury is associated with chronic, reversible changes in global DNA methylation in the mouse prefrontal cortex. *PLoS One* 2013;8(1):e55259.
37. Zhou XL, Yu LN, Wang Y, et al. Increased methylation of the MOR gene proximal promoter in primary sensory neurons plays a crucial role in the decreased analgesic effect of opioids in neuropathic pain. *Mol Pain* 2014;10:51.
38. Wang N, Shen X, Bao S, et al. Dopaminergic inhibition by G9a/Glp complex on tyrosine hydroxylase in nerve injury-induced hypersensitivity. *Mol Pain* 2016;12:174480691666373.
39. Garriga J, Laumet G, Chen SR, et al. Nerve injury-induced chronic pain is associated with persistent DNA methylation reprogramming in dorsal root ganglion. *J Neurosci* 2018;38(27):6090–101.
40. Wang X, Ma S, Wu H, et al. Macrophage migration inhibitory factor mediates peripheral nerve injury-induced hypersensitivity by curbing dopaminergic descending inhibition. *Exp Mol Med* 2018;50(2):e445.
41. Saunders J, Hore Z, Gentry C, McMahon S, Denk F. Negative evidence for a functional role of neuronal DNMT3a in persistent pain. *Front Mol Neurosci* 2018;11:332.
42. Chiechio S, Zammataro M, Morales ME, et al. Epigenetic modulation of mGlu2 receptors by histone deacetylase inhibitors in the treatment of inflammatory pain. *Mol Pharmacol* 2009;75(5):1014–20.
43. Zhang Z, Cai YQ, Zou F, Bie B, Pan ZZ. Epigenetic suppression of GAD65 expression mediates persistent pain. *Nat Med* 2011;17(11):1448–55.
44. Kiguchi N, Kobayashi Y, Saika F, Kishioka S. Epigenetic upregulation of CCL2 and CCL3 via histone modifications in infiltrating macrophages after peripheral nerve injury. *Cytokine* 2013;64(3):666–72.
45. Sun Y, Sahbaie P, Liang DY, et al. Epigenetic regulation of spinal CXCR2 signaling in incisional hypersensitivity in mice. *Anesthesiology* 2013;119(5):1198–208.
46. Yoshizumi M, Eisenach JC, Hayashida K. Valproate prevents dysregulation of spinal glutamate and reduces the development of hypersensitivity in rats after peripheral nerve injury. *J Pain* 2013;14(11):1485–91.
47. Sun Y, Sahbaie P, Liang D, Li W, Clark JD. Opioids enhance CXCL1 expression and function after incision in mice. *J Pain* 2014;15(8):856–66.
48. Sahbaie P, Liang DY, Shi XY, Sun Y, Clark JD. Epigenetic regulation of spinal cord gene expression contributes to enhanced postoperative pain and analgesic tolerance subsequent to continuous opioid exposure. *Mol Pain* 2016;12:174480691664195.
49. Feng XL, Deng HB, Wang ZG, et al. Suberoylanilide hydroxamic acid triggers autophagy by influencing the mTOR pathway in the spinal dorsal horn in a rat neuropathic pain model. *Neurochem Res* 2019;44(2):450–64.
50. Imai S, Ikegami D, Yamashita A, et al. Epigenetic transcriptional activation of monocyte chemoattractant protein 3 contributes to long-lasting neuropathic pain. *Brain* 2013;136(Pt 3):828–43.
51. Laumet G, Garriga J, Chen SR, et al. G9a is essential for epigenetic silencing of K(+) channel genes in acute-to-chronic pain transition. *Nat Neurosci* 2015;18(12):1746–55.
52. Zhang Y, Chen SR, Laumet G, Chen H, Pan HL. Nerve injury diminishes opioid analgesia through lysine methyltransferase-mediated transcriptional repression of mu-opioid receptors in primary sensory neurons. *J Biol Chem* 2016;291(16):8475–85.
53. Luo Y, Zhang J, Chen L, et al. Histone methyltransferase G9a diminishes expression of cannabinoid CB1 receptors in primary sensory neurons in neuropathic pain. *J Biol Chem* 2020;295(11):3553–62.
54. Kleivi K. Advances in the genetics and epigenetics of gene regulation and human disease. *Genome Biol* 2006;7(8):325.
55. Buchheit T, Van de Ven T, Shaw A. Epigenetics and the transition from acute to chronic pain. *Pain Med* 2012;13(11):1474–90.
56. Verdone L, Caserta M, Di Mauro E. Role of histone acetylation in the control of gene expression. *Biochem Cell Biol* 2005;83(3):344–53.
57. Pedersen MT, Helin K. Histone demethylases in development and disease. *Trends Cell Biol* 2010;20(11):662–71.
58. Aldrich BT, Frakes EP, Kasuya J, Hammond DL, Kitamoto T. Changes in expression of sensory organ-specific microRNAs in rat dorsal root ganglia in association with mechanical hypersensitivity induced by spinal nerve ligation. *Neuroscience* 2009;164(2):711–23.
59. Kusuda R, Cadetti F, Ravanelli MI, et al. Differential expression of microRNAs in mouse pain models. *Mol Pain* 2011;7:17.
60. Sun Y, Li XQ, Sahbaie P, et al. miR-203 regulates nociceptive sensitization after incision by controlling phospholipase A2 activating protein expression. *Anesthesiology* 2012;117(3):626–38.
61. Brandenburger T, Castoldi M, Brendel M, et al. Expression of spinal cord microRNAs in a rat model of chronic neuropathic pain. *Neurosci Lett* 2012;506(2):281–6.
62. Norcini M, Sideris A, Hernandez M, et al. An approach to identify microRNAs involved in neuropathic pain following a peripheral nerve injury. *Front Neurosci* 2014;8(266):1–14.
63. Lin CR, Chen KH, Yang CH, Huang HW, Sheen-Chen SM. Intrathecal miR-183 delivery suppresses mechanical allodynia in mononeuropathic rats. *Eur J Neurosci* 2014;39(10):1682–9.
64. Chang HL, Wang HC, Chunag YT, et al. miRNA expression change in dorsal root ganglia after peripheral nerve injury. *J Mol Neurosci* 2017;61(2):169–77.
65. Norcini M, Choi D, Lu H, et al. Intrathecal injection of miR-133b-3p or miR-143-3p prevents the development of persistent cold and mechanical allodynia following a peripheral nerve injury in rats. *Neuroscience* 2018;386:223–39.
66. Cai W, Zhang Y, Su Z. ciRS-7 targeting miR-135a-5p promotes neuropathic pain in CCI rats via inflammation and autophagy. *Gene* 2020;736:144386.
67. Chidambaran V, Zhang X, Martin LJ, et al. DNA methylation at the mu-1 opioid receptor gene (OPRM1) promoter predicts preoperative, acute, and chronic postsurgical pain after spine fusion. *Pharmacogenomics Pers Med* 2017;10:157–68.
68. Chidambaran V, Zhang X, Geisler K, et al. Enrichment of genomic pathways based on differential DNA methylation associated with chronic postsurgical pain and anxiety in children: A prospective, pilot study. *J Pain* 2019;20(7):771–85.
69. Stephens KE, Levine JD, Aouizerat BE, et al. Associations between genetic and epigenetic variations in cytokine genes and mild persistent breast pain in women following breast cancer surgery. *Cytokine* 2017;99:203–13.
70. Lessans S, Dorsey SG. The role for epigenetic modifications in pain and analgesia response. *Nurs Res Pract* 2013;2013:961493.
71. Doehring A, Geisslinger G, Lotsch J. Epigenetics in pain and analgesia: An imminent research field. *Eur J Pain* 2011;15(1):11–6.
72. Mogil JS. Pain genetics: Past, present and future. *Trends Genet* 2012;28(6):258–66.
73. Manworren RC, Ruano G, Young E, St Marie B, McGrath JM. Translating the human genome to manage pediatric postoperative pain. *J Pediatr Surg Nurs* 2015;4(1):28–39.

74. Dai Z, Chu H, Ma J, et al. The regulatory mechanisms and therapeutic potential of microRNAs: From chronic pain to morphine tolerance. *Front Mol Neurosci* 2018;11:80.
75. Antoniou M, Kolamunnage-Dona R, Jorgensen AL. Biomarker-guided non-adaptive trial designs in phase II and phase III: A methodological review. *J Pers Med* 2017;7(1):1.
76. Odell DW. Epigenetics of pain mediators. *Curr Opin Anaesthesiol* 2018;31(4):402–6.
77. Starkweather AR, Pair VE. Decoding the role of epigenetics and genomics in pain management. *Pain Manag Nurs* 2013;14(4):358–67.
78. James S. Human pain and genetics: Some basics. *Br J Pain* 2013;7(4):171–8.
79. Yiannakopoulou E. Targeting epigenetic mechanisms and microRNAs by aspirin and other non steroidal anti-inflammatory agents—implications for cancer treatment and chemoprevention. *Cell Oncol (Dordr)* 2014;37(3):167–78.
80. Wilson LE, Kim S, Xu Z, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and genomic DNA methylation in blood. *PLoS One* 2015;10(9):e0138920.
81. Chang PY, Chen YJ, Chang FH, et al. Aspirin protects human coronary artery endothelial cells against atherogenic electronegative LDL via an epigenetic mechanism: A novel cytoprotective role of aspirin in acute myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 2013;99(1):137–45.
82. Shen R, Tao L, Xu Y, et al. Reversibility of aberrant global DNA and estrogen receptor-alpha gene methylation distinguishes colorectal precancer from cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2009;2(1):21–33.
83. Pereira MA, Tao L, Wang W, et al. Modulation by celecoxib and difluoromethylornithine of the methylation of DNA and the estrogen receptor-alpha gene in rat colon tumors. *Carcinogenesis* 2004;25(10):1917–23.
84. Cui W, Hu SX, Tang ZY, Hu KQ. In-vivo effects and mechanisms of celecoxib-reduced growth of cyclooxygenase-2 (COX-2)-expressing versus COX-2-deleted human HCC xenografts in nude mice. *Anticancer Drugs* 2008;19(9):891–7.
85. Chen WC, Lin MS, Ye YL, et al. microRNA expression pattern and its alteration following celecoxib intervention in human colorectal cancer. *Exp Ther Med* 2012;3(6):1039–48.
86. Saito Y, Suzuki H, Imaeda H, et al. The tumor suppressor microRNA-29c is downregulated and restored by celecoxib in human gastric cancer cells. *Int J Cancer* 2013;132(8):1751–60.
87. Wong TY, Li F, Lin SM, et al. Celecoxib increases miR-222 while deterring aromatase-expressing breast tumor growth in mice. *BMC Cancer* 2014;14:426.
88. Sun H, Maze I, Dietz DM, et al. Morphine epigenomically regulates behavior through alterations in histone H3 lysine 9 dimethylation in the nucleus accumbens. *J Neurosci* 2012;32(48):17454–64.
89. Doehring A, Oertel BG, Sittel R, Lotsch J. Chronic opioid use is associated with increased DNA methylation correlating with increased clinical pain. *Pain* 2013;154(1):15–23.
90. Hwang CK, Wagley Y, Law PY, Wei LN, Loh HH. MicroRNAs in opioid pharmacology. *J Neuroimmune Pharmacol* 2012;7(4):808–19.
91. He Y, Yang C, Kirkmire CM, Wang ZJ. Regulation of opioid tolerance by let-7 family microRNA targeting the mu opioid receptor. *J Neurosci* 2010;30(30):10251–8.
92. Wang Y, Neumann M, Hansen K, et al. Fluoxetine increases hippocampal neurogenesis and induces epigenetic factors but does not improve functional recovery after traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2011;28(2):259–68.
93. Schmidt U, Herrmann L, Hagl K, et al. Therapeutic action of fluoxetine is associated with a reduction in prefrontal cortical miR-1971 expression levels in a mouse model of posttraumatic stress disorder. *Front Psychiatry* 2013;4(66):1–14.
94. Perisic T, Zimmermann N, Kirmeier T, et al. Valproate and amitriptyline exert common and divergent influences on global and gene promoter-specific chromatin modifications in rat primary astrocytes. *Neuropsychopharmacology* 2010;35(3):792–805.
95. Mao X, Hou T, Cao B, et al. The tricyclic antidepressant amitriptyline inhibits D-cyclin transactivation and induces myeloma cell apoptosis by inhibiting histone deacetylases: In vitro and in silico evidence. *Mol Pharmacol* 2011;79(4):672–80.



# Dolor crónico en pacientes con cáncer de mama

## Chronic pain in patients with breast cancer

Gabriel Enrique Mejía-Terrazas<sup>1\*</sup> y Eunice López-Muñoz<sup>2</sup>

### Resumen

El cáncer de mama es el cáncer más frecuente en la mujer. Aun cuando la mayoría de las mujeres diagnosticadas con cáncer de mama sobreviven, muchas de ellas experimentan dolor como parte del proceso de enfermedad o como un efecto colateral de los procedimientos diagnósticos o terapéuticos. Dado que el dolor crónico en las pacientes con cáncer de mama es una experiencia compleja, el objetivo de este artículo fue realizar una revisión narrativa de la literatura científica disponible en la base de datos PubMed en idioma inglés entre enero de 2000 y septiembre de 2019 sobre la epidemiología, factores de riesgo, características clínicas, estrategias preventivas y tratamiento del dolor crónico en pacientes con cáncer de mama, ya que el conocimiento de estos aspectos es trascendental para identificar, tratar y vigilar a las pacientes a largo plazo, a fin de evitar una mayor afectación en su calidad de vida, ya de por sí alterada.

**Palabras clave:** Neoplasias de la Mama; Dolor Crónico; Neuralgia; Dolor Postoperatorio

El cáncer de mama es el cáncer más frecuente en la mujer. Se calcula que cada año se diagnostican un millón de nuevos casos y se espera que este número aumente en los próximos años.<sup>1</sup> La mayoría de las mujeres diagnosticadas con cáncer de mama sobreviven,<sup>2</sup> pero muchas de ellas experimentan dolor, ya que es uno de los efectos adversos más frecuentes que ocurren como parte del proceso de la enfermedad o

### Abstract

Breast cancer is the most frequent cancer in women. Even though most women diagnosed with breast cancer survive, many of them experience pain as part of the disease process or as a side effect of diagnostic or therapeutic procedures. Given that chronic pain in patients with breast cancer is a complex experience, the objective of this article was to conduct a systematic review of the scientific literature available in the PubMed database in English language between January 2000 and September 2019 on the epidemiology, risk factors, clinical characteristics, preventive strategies and treatment of chronic pain in patients with breast cancer, since the knowledge of these aspects is transcendental to identify, treat and monitor patients in the long term, in order to avoid further impact on their quality of life, already altered.

**Keywords:** Breast Neoplasms; Chronic Pain; Neuralgia; Pain, Postoperative

bien como un efecto colateral de los procedimientos diagnósticos o terapéuticos (cirugía, quimioterapia, radioterapia y terapia hormonal). La prevalencia de dolor es de 39.3% después del tratamiento curativo, 55% durante el tratamiento y 66.4% en estadios avanzados o terminales de la enfermedad.<sup>3</sup> El dolor postquirúrgico crónico se ha reportado en 25-60% de las supervivientes de cáncer y se ha correlacionado con

<sup>1</sup>Hospital Ángeles México, Servicio de Anestesiología y de Clínica del Dolor. Ciudad de México; <sup>2</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de Gineco Obstetricia No. 4, "Luis Castelazo Ayala", Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva. Ciudad de México, México

### Correspondencia:

\*Gabriel Enrique Mejía Terrazas  
E-mail: gsisbyg@yahoo.com.mx

2448-5667 / © 2020 Instituto Mexicano del Seguro Social. Publicado por Permayer. Éste es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Fecha de recepción:** 14/05/2019

**Fecha de aceptación:** 14/04/2020

**DOI:** 10.24875/RMIMSS.M20000114

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;Supl 1:S41-50

<http://revistamedica.imss.gob.mx/>

una edad menor y con la realización de disección ganglionar axilar. El 58% de las pacientes supervivientes de cáncer ha reportado neuropatía periférica asociada a quimioterapia de largo plazo. El uso de tratamiento hormonal, incluidos inhibidores de aromatasa, se ha asociado con dolor musculoesquelético persistente en aproximadamente 47% de los casos. También se ha reportado artralgia posterior a quimioterapia y síndrome del manguito rotador.<sup>4</sup> La frecuencia e intensidad del dolor se incrementan conforme progresa la enfermedad, lo cual reduce la calidad de vida de las pacientes al causarles malestar físico y emocional.<sup>5,6</sup> El objetivo de este artículo es revisar los principales aspectos epidemiológicos, los factores de riesgo, las características clínicas, las estrategias preventivas y el tratamiento, con la finalidad de establecer un manejo multidisciplinario.

## Material y métodos

Se realizó una revisión narrativa de la literatura científica disponible sobre aspectos clínicos del dolor crónico en pacientes con cáncer de mama. Se diseñó una estrategia de búsqueda bibliográfica en la base de datos PubMed y se establecieron los límites temporales entre enero de 2000 y septiembre de 2019. Se utilizaron las palabras clave *chronic pain and neoplasms or cancer and breast, breast cancer and chronic pain, breast cancer and neuropathic chronic pain, postmastectomy pain, postmastectomy pain syndrome, persistent pain and breast cancer, breast cancer survivors and chronic pain and chronic postoperative pain*.

Los criterios de inclusión fueron: revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados y estudios comparativos en idioma inglés, en los que se abordara por lo menos uno de los cinco tópicos de estudio de esta revisión: clasificación, prevalencia, factores de riesgo, características del dolor, prevención y tratamiento del dolor crónico en pacientes con cáncer de mama. Se excluyeron los estudios en modelos animales, reportes de casos únicos, cartas al editor, estudios de pacientes paliativos y con recurrencia de la enfermedad, los reportes en los que el dolor no fue el objetivo primario de estudio, los reportes de técnicas de tratamiento del dolor y los reportes del uso de fármacos para el manejo del dolor sin grupo control. Los estudios seleccionados fueron evaluados por dos investigadores independientes y las discrepancias entre los investigadores se resolvieron por consenso.

## Resultados

### Resultados de la búsqueda bibliográfica

Se localizaron 632 referencias o resúmenes y los duplicados fueron eliminados. De estos, se seleccionaron 74 susceptibles de ser incluidos y se evaluó el texto completo, de los cuales finalmente se incluyeron 36 artículos para esta revisión. Las causas de exclusión se muestran en la figura 1.

### Definición

Este síndrome se define como dolor continuo por más de tres meses desde la cirugía de mama, que está típicamente localizado en la axila, parte media del brazo o en la pared anterior del tórax del lado afectado, y que no es causado por un proceso infeccioso.<sup>7</sup> Es una complicación significativa del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama e incluso de la mastectomía profiláctica.<sup>8</sup> Su etiología es compleja y poco entendida; sin embargo, puede ser considerada como multifactorial, con una mayor contribución de la lesión de los nervios de la axila o tórax durante la mastectomía y disección ganglionar axilar. Los nervios comúnmente involucrados son el toracodorsal, pectoral medial y lateral, torácico largo e intercostobraquial, y es la lesión de este último la más frecuente, razón por la que se ha sugerido el término de *neuralgia intercostobraquial* como más apropiado para este tipo de dolor neuropático.<sup>9</sup>

### Clasificación del dolor

El dolor neuropático es el tipo más prevalente después de la cirugía de mama;<sup>5</sup> sin embargo, hay otros síndromes de dolor neuropático que ocurren después de la cirugía y que son consecuencia del cáncer y no del tratamiento quirúrgico. Estos incluyen dolor neuropático causado por recurrencia tumoral y procesos paraneoplásicos, neuropatía asociada a quimioterapia, plexitis por radiación y plexopatía.

El dolor crónico secundario a la cirugía puede ser nociceptivo o neuropático. El dolor nociceptivo usualmente se resuelve cuando el tejido dañado se recupera, mientras que el dolor neuropático puede persistir indefinidamente.

Jung *et al.*<sup>6</sup> propusieron una clasificación basada en la epidemiología, los mecanismos y el tratamiento, con la finalidad de estandarizar tanto su diagnóstico como su manejo (Cuadro I).

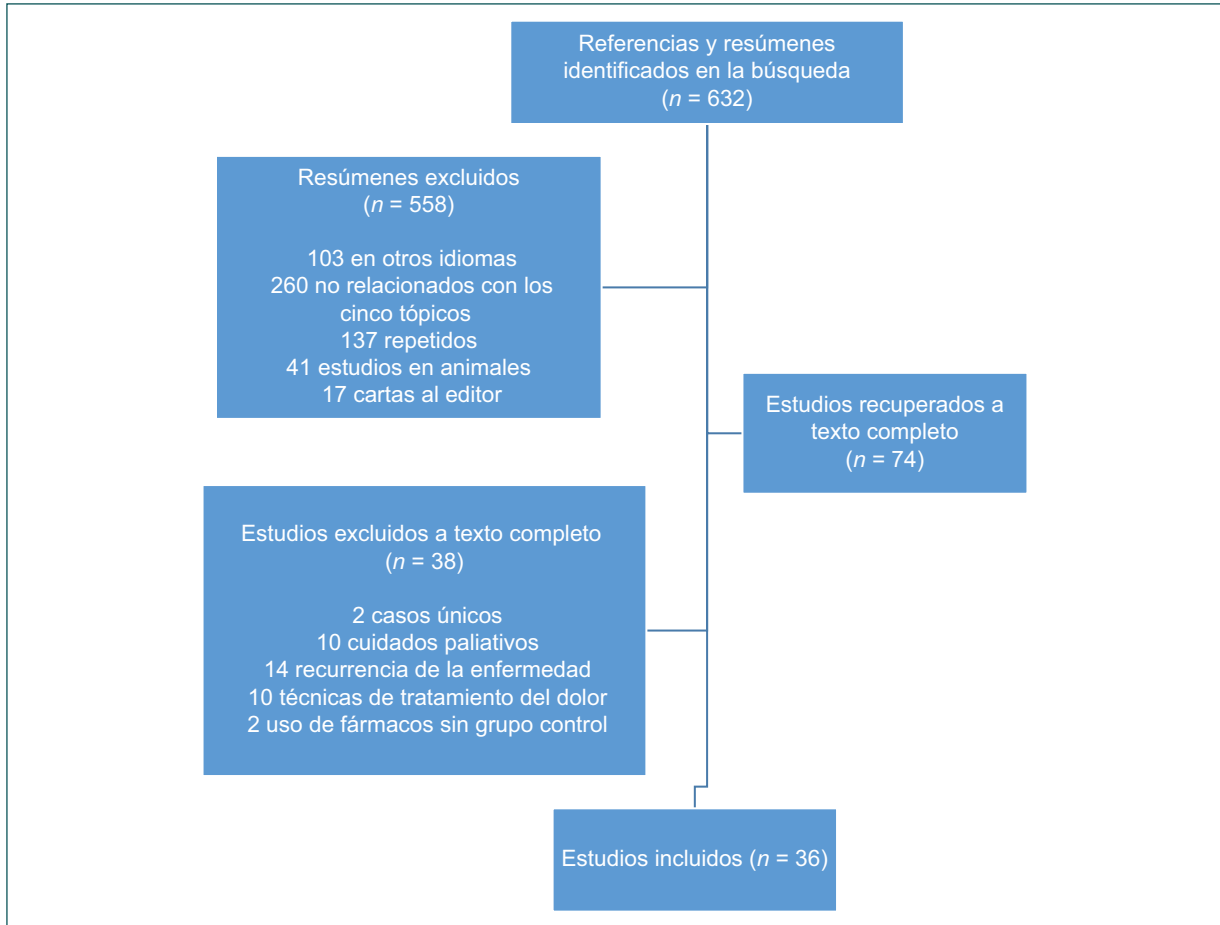


Figura 1. Flujograma de la búsqueda bibliográfica.

Cuadro I. Clasificación de los síndromes de dolor neuropático crónico después de la cirugía oncológica mamaria<sup>6</sup>

Síndrome	Descripción
Neuralgia intercostobraquial (incluye SDPM)	Dolor localizado en la axila, porción media del brazo o pared anterior del tórax del lado afectado. La causa más común es el daño del nervio intercostobraquial después de la cirugía oncológica mamaria con o sin disección axilar
Dolor de la mama fantasma (diferente de sensación de la mama fantasma)	Experiencia sensorial dolorosa de una mama que ha sido removida. Se desconoce la causa
Neuroma (en tejido cicatrizal)	Dolor en la región de una cicatriz sobre la mama, tórax o brazo, que es provocado o exacerbado por la percusión. Los neuromas pueden formarse cuando se dañan los nervios periféricos
Otras lesiones nerviosas dolorosas	Dolor fuera de la zona de inervación del nervio intercostobraquial que es causado por daño a otros nervios (nervio pectoral lateral o medial, torácico largo, toracodorsal y otros nervios intercostales) durante la cirugía mamaria oncológica

SDPM: síndrome de dolor postmastectomía.

### Incidencia y prevalencia

El síndrome de dolor neuropático más frecuente es el dolor postmastectomía (SDPM), que tiene una prevalencia del 20 al 68%.<sup>6</sup>

La prevalencia de SDPM en diversas poblaciones es variable. En España es 11.3% (intervalo de confianza al 95% [IC 95%] 9.4-13.2).<sup>10</sup> En Turquía se reportó con escala de dolor neuropático DN-4 con puntaje  $\geq 4$  en el 64.1% de los casos. De acuerdo con la escala



análoga visual (EVA) se observó una intensidad leve (EVA 0-3) en el 78.6%, moderada (EVA 4-7) en el 21.4% y no se presentó ningún caso con intensidad severa (EVA > 7). La localización del dolor fue reportada en brazo, axila, cicatriz quirúrgica, tórax, hombro y mama fantasma (sensación de que la mama está aún presente después de la mastectomía o de la mastectomía radical modificada), con una duración máxima de 77 meses y un promedio de  $6.1 \pm 8.5$  meses después de la cirugía.<sup>11</sup>

En China se ha reportado en el 27.6% de los casos y es leve en el 80.6%, moderado en el 16.1% y severo en el 3.2%. Se localizó en el área mamaria o en la cicatriz. Se presentó pocos días después en el 35.5%, unas semanas después en el 25.8% y algunos meses después del tratamiento quirúrgico en el 38.7%. El dolor fue continuo en el 11.3%, intermitente en el 66.1% y transitorio en el 22.6%.<sup>12</sup>

En Canadá se reportó en el 24%, con una duración máxima de 72 días y una media de 49.75 días después de la cirugía.<sup>13</sup> En Dinamarca se reportó la presencia de dolor hasta 5.8 años después del tratamiento quirúrgico (media de seguimiento de 3 años), con una prevalencia de 38.3%. El dolor se presentó en al menos una de las cinco áreas evaluadas: axila (24.5%), área de mastectomía (20.3%), área media del brazo (18.8%), tórax ipsilateral (16.9%) y cicatriz quirúrgica (16.9%). De acuerdo con la EVA se observó una intensidad leve en el 34%, moderada en 50% y severa en 16% de los casos.<sup>14</sup>

En pacientes supervivientes está presente después de cinco a 10 años de tratamiento quirúrgico. En Dinamarca, Noruega y Australia reportan una prevalencia del 41-80% y es en el 30-41% de los casos de intensidad moderada.<sup>15,16,17</sup> Forsythe *et al.*<sup>18</sup> evaluaron el patrón longitudinal de dolor crónico (a los 6, 30 y 40 meses, así como a los 5 y 10 años) en supervivientes de cáncer de mama y reportaron una mayor frecuencia a los 10 años que a los 40 meses de seguimiento (32.3 frente a 27.8%,  $p < 0.05$ ). Aproximadamente 25% de los pacientes reportó mejoría, 9% mantuvo la misma intensidad y 33.1% incremento del dolor.<sup>18</sup>

Johannsen *et al.*<sup>19</sup> reportaron una frecuencia de 72.7% (al menos una vez al mes) a los 15 meses y de 57.7% (en el último mes) a los 7-9 años después del tratamiento quirúrgico. La frecuencia de dolor que se presentaba casi todos los días o continuamente disminuyó de 32.7% a los 15 meses a 20.4% a los 7-9 años después de la cirugía, aunque en el 10.3% de los casos se observó un incremento en la frecuencia del dolor a

los 15 meses frente a los 7-9 años, mismo que llegó a interferir con la calidad de vida de las pacientes.<sup>19</sup>

La prevalencia en pacientes sometidas a mastectomía profiláctica se ha reportado de hasta el 69% (Cuadro II).<sup>8</sup>

## Factores de riesgo

La edad es considerada un factor de riesgo importante, ya que se ha observado que las mujeres menores de 40 años tienen mayor riesgo al comparlas con mujeres de 60-69 años de edad con un riesgo relativo (RR) de 1.67 (IC 95%, 1.27-2.21,  $p = 0.02$ )<sup>20</sup> e incluso una razón de momios (RM) de 3.52 (IC 95%, 2.25-5.82,  $p < 0.001$ ).<sup>17,20</sup> Se considera que por cada 10 años que disminuye la edad a partir de los 70 años, la RM aumenta 1.36 (IC 95%, 1.24-1.48), con un incremento en el riesgo absoluto de 7% (IC 95%, 5-9%).<sup>21</sup>

El estatus psicosocial es un factor de riesgo, ya que las mujeres con menor nivel educativo,<sup>20</sup> con orientación negativa exagerada (evitación y catastrofización), ansiedad, depresión, somatización, trastornos del sueño, disfunción cognitiva, autoimagen distorsionada, disfunción familiar (pérdida de la pareja o apoyo familiar) y disfunción social (pérdida laboral) tienen mayor riesgo de desarrollar dolor crónico posterior al tratamiento quirúrgico de cáncer de mama.<sup>22</sup>

No existe un consenso sobre el riesgo que implica la obesidad para la presencia de dolor crónico. Algunos estudios han mostrado asociación de un índice de masa corporal (IMC) alto y dolor persistente después del tratamiento quirúrgico de cáncer de mama (RM: 2.13, IC 95%, 1.06-4.27,  $p = 0.034$ ),<sup>14</sup> aunque el incremento de riesgo observado en otros estudios es modesto (aproximadamente 4% por 1 kg/m<sup>2</sup>).<sup>23</sup> Independientemente del riesgo reportado, queda claro que la obesidad se asocia con un drenaje axilar irregular por la gran cantidad de tejido adiposo que requiere de un manejo distinto del nervio intercostobraquial, lo que probablemente incrementa el potencial de dolor neuropático. Además, las pacientes con un IMC alto tienen un mayor riesgo de infección, inflamación y sensibilización al dolor por la liberación de sustancias proinflamatorias e inductoras de resistencia a la insulina del tejido adiposo visceral después de la cirugía.<sup>23</sup>

La presencia de dolor preoperatorio en la zona quirúrgica (RM: 1.29, IC 95%, 1.01-1.64)<sup>21</sup> y el tipo de cirugía realizada también han sido considerados como factores de riesgo para dolor crónico. Aun cuando una mastectomía radical implica un mayor traumatismo y,

**Cuadro II.** Prevalencia del síndrome de dolor postmastectomía

Referencia	Fuente	Periodo	Diseño	Prevalencia
Mejdahl <i>et al.</i> <sup>5</sup>	Base de datos del <i>Danish Breast Cancer Cooperative Group</i> , Dinamarca	2005-2012	Cuestionario Cohorte de 2720 pacientes	22 a 58%
Gahm <i>et al.</i> <sup>8</sup>	Registro de <i>Section of Reconstructive Plastic Surgery, Karolinska University Hospital</i> , Suecia	2004-2006	Cuestionario Estudio transversal de 59 pacientes con mastectomía profiláctica dos años antes	69%
Romero <i>et al.</i> <sup>10</sup>	Registro de <i>CAMISS Cohort</i> , España	2000-2013	Descriptivo Cohorte de 1045 pacientes	11.3%
Beyaz <i>et al.</i> <sup>11</sup>	Registro del <i>Sakarya University Hospital</i> , Turquía	2012-2014	Cuestionario SFMPQ, SF36 y DN4 Transversal comparativo (con y sin SDPM) de 131 pacientes	64.1%
Meijuan <i>et al.</i> <sup>12</sup>	Registro del <i>Women's Hospital, School of Medicine, Zhejiang University</i> , China	2010-2013	Cuestionario SFMPQ y SF36 Transversal de 225 pacientes	27.6%
Bokhari <i>et al.</i> <sup>13</sup>	Registro de <i>Breast health Clinic</i> , Canadá	2012	Cuestionario BPI Estudio longitudinal de 17 pacientes	24%
Juhl <i>et al.</i> <sup>14</sup>	Registro de <i>Aarhus University Hospital</i> y base de datos del <i>Danish Breast Cancer Cooperative Group</i> , Dinamarca	2009-2013	Cuestionario y PDQ Estudio longitudinal de 261 pacientes	38.3%
Schou Bredal <i>et al.</i> <sup>16</sup>	Base de datos del <i>Cancer Registry of Norway</i> , Noruega	2009-2010	Cuestionario, BPI, SLANSS y HADES Estudio transversal de 832 mujeres con cirugía 26 años antes	48%
Gärtner <i>et al.</i> <sup>17</sup>	Base de datos del <i>Danish Breast Cancer Cooperative Group</i> , Dinamarca	2008	Cuestionario Estudio transversal de 3253 pacientes con cirugía 1640 meses antes	47%
Johannsen <i>et al.</i> <sup>19</sup>	Base de datos del <i>Danish Breast Cancer Cooperative Group, Danish Cancer Registry</i> y <i>Psychosocial Factors and Breast Cancer Cohort</i> , Dinamarca	2011	Cuestionario y SF-36PF Estudio transversal de 1905 pacientes con cirugía 79 años antes	32.7% a los 15 meses 20.4% a los 7-9 años

SF-MPQ: McGill Pain Questionnaire; SF-36: Short Form-36 health survey; DN-4: Douleur Neuropathique-4; BPI: Brief Pain Inventory; PDQ: painDETECT questionnaire; SLANSS: Self-Administered Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs; HADES: Hospital Anxiety and Depression Scale; SF3-6: Short Form-36 Health Survey Physical Function.

por lo tanto, un mayor riesgo de dolor crónico en comparación con una cirugía conservadora,<sup>13</sup> esta última usualmente se acompaña de quimioterapia<sup>10</sup> o radioterapia a nivel periclavicular y axilar, lo que incrementa el riesgo de dolor persistente (RM: 1.35, IC 95% 1.04-1.76 a RM 1.69, IC 95% 1.47-1.94).<sup>20,24</sup> La disección de ganglios linfáticos axilares se ha asociado con incremento del riesgo de dolor (RM: 1.77, IC 95%, 1.43-2.19,  $p < 0.001$ ) al compararla con la disección de ganglio centinela.<sup>17</sup>

Otros factores de riesgo son la intensidad del dolor agudo postoperatorio (RM: 1.16, IC 95%, 1.03-1.30, con incremento en el riesgo absoluto de 3%, IC 95%, 1-6%)<sup>25</sup> y la presencia de signos y síntomas de dolor neuropático a la semana siguiente de la cirugía (RM: 2.1,  $p = 0.01$ ),<sup>25</sup> por lo que se ha observado que el manejo agresivo del dolor durante el postoperatorio previene el desarrollo de dolor persistente.<sup>13</sup> Sin embargo, el tipo de analgesia utilizada en el postoperatorio para el control del dolor agudo también puede

constituir un factor de riesgo, ya que el uso de opioides potentes en el área de recuperación aumenta la probabilidad de dolor crónico.<sup>26,27</sup>

La comorbilidad, principalmente de entidades dolorosas como el dolor lumbar, artritis, artrosis, fibromialgia, alteraciones sensoriales y alteraciones emocionales también se asocia a incremento del riesgo de dolor crónico.<sup>22,27</sup>

La etnicidad y el grupo poblacional pueden también ser considerados como factores de riesgo, ya que se ha sugerido que las mujeres caucásicas presentan menor riesgo de presentar dolor crónico en comparación con otras etnias,<sup>22</sup> situación que puede estar relacionada con aspectos genéticos. En los últimos años se ha iniciado el estudio de variantes genéticas y su asociación con dolor neuropático crónico, lo cual ha permitido la identificación de polimorfismos en los genes que codifican para la catecol-o-metiltransferasa (COMT),<sup>28</sup> el receptor opioide Mu 1 (OPRM1)<sup>29</sup> y la subunidad gama del canal de calcio dependiente de voltaje (CACNG2).<sup>30</sup>

La COMT metaboliza las catecolaminas en diferentes tejidos y se ha observado que la presencia de polimorfismos en el gen que codifica para esta proteína atenúa su actividad, lo cual incrementa la intensidad de la sensibilidad al frío y el calor, dos componentes del dolor neuropático. Un estudio realizado en Finlandia, en el que se incluyeron 1000 mujeres con cirugía mamaria oncológica reportó que los SNPs rs887200 y rs165774 localizados en las regiones no traducidas del gen tuvieron efectos importantes en la sensibilidad al dolor.<sup>28</sup>

El OPRM1 es el sitio de acción de la analgesia opioide. La presencia de polimorfismos en *OPRM1* puede modificar la eficacia clínica de los analgésicos opioides en dolor asociado a cáncer; por ejemplo, los pacientes homocigotos del alelo G en el SNP rs1799971 localizado en el exón 1 requieren mayores dosis de morfina y un tratamiento más prolongado, mientras que el SNP rs563649, localizado en el sitio de entrada interno, estructuralmente conservado del ribosoma en la región no traducida del exón 13, se ha asociado con variaciones en la percepción del dolor y diferencias en la respuesta a la morfina.<sup>29</sup>

La CACNG2 está involucrada en la transmisión glutaminérgica y se relaciona con la susceptibilidad de desarrollar dolor neuropático después de una lesión nerviosa. Un estudio realizado en 549 mujeres con tratamiento quirúrgico para cáncer de mama identificó asociación de un haplotipo de tres SNP con la tendencia de desarrollar dolor neuropático después de la

cirugía. La presencia de las bases A-C-C en el haplotipo proporcionó un poder predictivo de dolor crónico con una RM de 1.7.<sup>30</sup> Habib *et al.*<sup>31</sup> recientemente reportaron un estudio observacional prospectivo para evaluar factores de riesgo para dolor severo agudo y dolor persistente en mujeres sometidas a cirugía oncológica mamaria; en dicho estudio, el SNP rs2284017 en *CACNG2* mostró asociación con dolor persistente, aunque no alcanzó significación estadística (RM: 1.61, IC 95%, 0.96-2.78,  $p = 0.08$ ) (Cuadro III).

## Características del dolor

Las características del dolor son principalmente de tipo neuropático e incluyen síntomas positivos y negativos. Los más comunes son la alodinia, las parestesias y la sensación de pesantez. Aproximadamente 6-26% de los casos presenta sensación de mama fantasma.<sup>6,12</sup>

El dolor se presenta típicamente de forma continua con sensaciones anormales en la zona de inervación del nervio intercostobraquial, con distribución en la región superior y lateral del tórax, axila y la parte posterior y medial del brazo, así como el hombro. Los síntomas generalmente son los siguientes: sensación de choque eléctrico o de quemadura, disestesia, parestesia, sensación de presión, piquetes y calambres. El dolor llega a interferir con las actividades de la vida diaria y con el sueño, y es más complejo cuando se asocia con linfedema e inmovilización, ya que condiciona síndrome de hombro congelado.<sup>33</sup>

Las características descriptivas que se reportaron con mayor frecuencia en un estudio realizado en Turquía de acuerdo con la versión corta del cuestionario de dolor McGill (SF-MPQ) fueron: quemazón, molestia, dolorimiento, sensación punzante, de disparo, mordedura y puñalada; mientras que las características según la escala DN-4 fueron: hormigueo, sensación de quemadura y entumecimiento.<sup>11</sup>

En un estudio realizado en población China los términos descriptivos de la escala sensorial del SF-MPQ reportados con más frecuencia fueron: dolorimiento 62.9%, dolor sordo 48.4%, tirantez 27.4%, sensación de mordedura 25.8%, quemadura 17.1%, penetrante 12.9%, puñalada 11.3%, dolor insoportable 8.1%, disparo 8.1% y punzante 4.8%. Los términos descriptivos en la escala afectiva reportados con más frecuencia fueron: exhausto 43.5%, temeroso 33.9%, agotado 11.3% y nauseoso 6.5%. Las alteraciones sensoriales o incomodidad se reportaron en la zona axilar (52.5%), brazo (34.3%), área mamaria (24.8%) y cicatriz (2.9%),

**Cuadro III.** Factores de riesgo para síndrome de dolor postmastectomía

Factor de riesgo	RM
Obesidad	2.13 <sup>14</sup>
Edad 18-39 años frente a $\geq$ 40 años Menores de 40 años frente a $\geq$ 40 años	3.62 <sup>17</sup> 1.67 (RR) <sup>20</sup>
Dissección axilar frente a dissección de ganglio centinela	1.77 <sup>17</sup>
Quimioterapia y radioterapia después de la cirugía	1.35 <sup>20</sup> -1.69 <sup>24</sup>
Dolor preoperatorio en la zona mamaria	1.29 <sup>21</sup>
Depresión	2.07 <sup>22</sup>
Ansiedad	1.83 <sup>22</sup>
Dolor postoperatorio intenso	1.16 <sup>25</sup>
Síntomas de dolor neuropático en la zona mamaria a la semana de la cirugía	2.10 <sup>25</sup>
Uso de opioides potentes en el postoperatorio	1.30 <sup>26,27</sup>
Polimorfismos en el gen <i>CACNG2</i>	1.70 <sup>30</sup>
Uso de sevoflurano durante la cirugía	1.51 (RR) <sup>32</sup>
Menor nivel educativo <sup>20</sup>	NR
Pérdida de la pareja <sup>22</sup>	NR
Padecer dolor crónico en otra localización <sup>22,27</sup>	NR
Mujeres caucásicas <sup>22</sup>	NR
Polimorfismos en los genes <i>COMT</i> <sup>28</sup> u <i>OPRM1</i> <sup>29</sup>	NR

RM: razón de momios; RR: riesgo relativo; NR: no reportado.

y fueron descritas como entumecimiento (71.55%), piquetes de aguja (17.55) e hipoestesia (12.4%).<sup>12</sup>

## Prevención

Cho *et al.*<sup>32</sup> evaluaron la probabilidad de desarrollar dolor crónico al utilizar anestesia general con sevoflurano frente a anestesia total intravenosa con propofol. Se observó mayor riesgo de dolor crónico con el uso de anestesia general con sevoflurano (RR: 1.51, IC 95%, 1.14-1.80); sin embargo, entre los pacientes con dolor crónico no se reportaron diferencias en la severidad o duración del dolor al recibir sevoflurano

o propofol. También se reportó mayor probabilidad de consumo de morfina en las primeras 24 horas después de la cirugía en los pacientes que recibieron sevoflurano (RM: 1.05, IC 95%, 1.00-1.11).

En otro estudio no se reportaron diferencias significativas con el uso de sufentanil, ketamina, clonidina, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o sulfato de magnesio.<sup>34</sup>

En cuanto a las técnicas analgésicas invasivas, la cantidad y calidad de los datos disponibles hasta el momento no permite establecer conclusiones sobre la eficacia analgésica de la infiltración directa con anestésico local liposomal o no liposomal o bien la infusión del anestésico local, y su asociación con el riesgo de desarrollar SDPM. Sin embargo, existe evidencia de la analgesia potente, el efecto ahorrador de opioides, la baja frecuencia de efectos adversos y reducción de la persistencia del dolor entre 2.5 y 12 meses después de la cirugía mamaria oncológica con el uso de infusión epidural continua torácica y bloqueo paravertebral (dosis única o infusión continua).<sup>35</sup>

Se han reportado los beneficios analgésicos de la pregabalina y gabapentina después de la cirugía mamaria, así como datos prometedores sobre la reducción del dolor crónico con el uso de bloqueos del plexo braquial, infusión epidural cervical, bloqueo interpleural y bloqueo del plano interfascial; sin embargo, se requiere mayor investigación al respecto.<sup>35</sup>

## Tratamiento

El dolor crónico postquirúrgico en cáncer de mama es de difícil control por su carácter neuropático, por lo que requiere la utilización de diferentes fármacos en combinación. En general se usan los mismos fármacos que se indican para el tratamiento del dolor neuropático no oncológico, aunque deben tenerse consideraciones especiales sobre los efectos adversos y la actividad tumoral en las pacientes supervivientes, ya que se requiere tratamiento a largo plazo y esto limita la utilización de fármacos opioides. La primera línea de tratamiento son los antidepresivos y la amitriptilina es uno de los más utilizados. Se ha reportado una reducción del dolor en la cicatriz y en el brazo, así como una mayor participación en las actividades de la vida diaria al alcanzar una dosis de 50 mg/día.<sup>36</sup>

Los antiepilépticos, como los gabapentinoides, también son utilizados con frecuencia. Su uso se sustenta en la creciente evidencia de su eficacia en el manejo del dolor neuropático no maligno; sin embargo, no hay

suficiente información sobre el control del dolor neuropático en pacientes con cáncer.<sup>15</sup>

La capsaicina en parches tiene un efecto adecuado sobre el control del dolor neuropático, con una reducción en la intensidad del dolor (principalmente de tipo punzante) y un menor requerimiento de analgésicos.<sup>17</sup>

El uso de AINE se reserva para el control del dolor de intensidad leve a moderada, particularmente si el dolor tiene un componente inflamatorio, aunque se recomiendan por periodos cortos y siempre acompañados por protectores gástricos. Los más utilizados son el paracetamol, el ibuprofeno y el ácido acetilsalicílico.<sup>17</sup>

Los opioides son utilizados en aproximadamente 12% de las supervivientes de cáncer de mama, de las cuales 5% reciben opioides potentes. No deben ser considerados la primera línea de manejo en el dolor neuropático no maligno y mucho menos en el de origen maligno, ya que no hay datos suficientes sobre su uso crónico en pacientes supervivientes de cáncer.<sup>32</sup>

En cuanto a los procedimientos intervencionistas, no hay suficiente evidencia de estas estrategias para el manejo del SDPM, aunque se han utilizado los bloques ecoguiados de las ramas anteriores y laterales de los nervios intercostales, del plexo braquial, estelar, paravertebral, del plano de los serratos, de los nervios pectorales I y II. Cuando estas técnicas funcionan, se recomienda la utilización de radiofrecuencia pulsada para generar una analgesia más duradera, o bien la estimulación de cordones posteriores.<sup>12</sup>

Por último, el manejo no farmacológico es adyuvante con la finalidad de mejorar la analgesia, reducir las dosis de fármacos y por consiguiente los efectos adversos. Incluye la terapia física, la estimulación eléctrica transcutánea, acupuntura, terapia cognitivo-conductual, relajación muscular progresiva, hipnosis, distracción, técnicas de relajación, yoga y musicoterapia.<sup>22</sup>

## Conclusión

Existe suficiente evidencia de que el dolor crónico después de una cirugía oncológica mamaria es una complicación con alta prevalencia, misma que se incrementará dada la mayor incidencia de cáncer de mama y la mayor supervivencia que se ha logrado en estas pacientes.

El conocimiento de factores de riesgo involucrados es transcendental para modificar dichos factores y diseñar intervenciones preventivas y terapéuticas.

La presentación del dolor crónico en una gran proporción de pacientes es de alta intensidad con un carácter neuropático, lo cual de primera instancia lo hace de difícil

manejo, por lo que la estrategia más prometedora es la prevención con medidas que están al alcance de todos los centros hospitalarios que atienden este tipo de pacientes, ya que este sigue presente años después de efectuado el tratamiento quirúrgico, por lo que resalta la importancia de identificar, tratar y vigilar a largo plazo a las pacientes, tratando de evitar una mayor afectación en su calidad de vida, ya de por sí alterada.

## Agradecimientos

Los autores agradecen el apoyo otorgado por el FIS con número FIS/IMSS/PRI0/19/105 y al PMDCMOS UNAM para el alumno de doctorado GEMT.

## Conflicto de intereses

Los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Referencias

1. Cronin-Fenton DP, Norgaard M, Jacobsen J, Garne JP, Ewertz M, Lash TL, et al. Comorbidity and survival of Danish breast cancer patients from 1995 to 2005. *Br J Cancer*. 2007;96(9):1462-8. doi: 10.1038/sj.bjc.6603717
2. Mouridsen HT, Bjerre KD, Christiansen P, Jensen MB, Moller S. Improvement of prognosis in breast cancer in Denmark 1977-2006, based on the nationwide reporting to the DBCG Registry. *Acta Oncol*. 2008;47(4):525-36. doi: 10.1080/02841860802027009
3. Costa WA, Monteiro MN, Queiroz JF, Goncalves AK. Pain and quality of life in breast cancer. *Clinics (Sao Paulo)*. 2017;72(12):758-63. doi: 10.6061/clinics/2017(12)07
4. Bao T, Seidman A, Li Q, Seluzicki C, Blinder V, Meghani SH, et al. Living with chronic pain: perceptions of breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;169(1):133-40. doi: 10.1007/s10549-018-4670-9



5. Mejdahl MK, Andersen KG, Gärtner R, Kroman N, Kehlet H. Persistent pain and sensory disturbances after treatment for breast cancer: six year nationwide follow-up study. *BMJ*. 2013;346:f1865. doi: 10.1136/bmj.f1865
6. Jung BF, Ahrendt GM, Oaklander AL, Dworkin RH. Neuropathic pain following breast cancer surgery: proposed classification and research update. *Pain*. 2003;104(1-2):1-13.
7. Couceiro TC, Menezes TC, Valenca MM. Post-mastectomy pain syndrome: the magnitude of the problem. *Rev Bras Anesthesiol*. 2009;59(3):358-65.
8. Gahm J, Wickman M, Brandberg Y. Bilateral prophylactic mastectomy in women with inherited risk of breast cancer--prevalence of pain and discomfort, impact on sexuality, quality of life and feelings of regret two years after surgery. *Breast*. 2010;19(6):462-9. doi: 10.1016/j.breast.2010.05.003
9. Brummett CM. Chronic pain following breast surgery. *Tech Reg Anesth Pain Manag*. 2011;15:124-32. doi:10.1053/j.trap.2011.07.001
10. Romero A, Torà-Rocamora I, Baré M, Barata T, Domingo L, Ferrer J, et al. Prevalence of persistent pain after breast cancer treatment by detection mode among participants in population-based screening programs. *BMC Cancer*. 2016;16(1):735-84. doi 10.1186/s12885-016-2768-1
11. Beyaz SG, Ergönenc JS, Ergönenc T, Sönmez ÖU, Erkorkmaz Ü, Altıntoprak F. Postmastectomy pain: A cross-sectional study of prevalence, pain characteristics, and effects on quality of life. *Chin Med J (Engl)*. 2016;129(1):66-71. doi: 10.4103/0366-6999.172589
12. Meijuan Y, Zhiyou P, Yuwen T, Ying F, Xinzhong C. A retrospective study of postmastectomy pain syndrome: incidence, characteristics, risk factors, and influence on quality of life. *ScientificWorldJournal*. 2013;2013:159732. doi: 10.1155/2013/159732
13. Bokhari FN, McMillan DE, McClement S, Daeninck PJ. Pilot study of a survey to identify the prevalence of and risk factors for chronic neuropathic pain following breast cancer surgery. *Oncol Nurs Forum*. 2012;39(2):E141-9. doi: 10.1188/12.ONF.E141-E149
14. Juhl AA, Christiansen P, Damsgaard TE. Persistent pain after breast cancer treatment: a questionnaire-based study on the prevalence, associated treatment variables, and pain type. *J Breast Cancer*. 2016;19(4):447-54. doi: 10.4048/jbc.2016.19.4.447
15. Kurita GP, Sjogren P. Pain management in cancer survivorship. *Acta Oncol*. 2015;54(5):629-34. doi: 10.3109/0284X.2014.996662
16. Schou Bredal I, Smeby NA, Ottesen S, Warncke T, Schlichting E. Chronic pain in breast cancer survivors: comparison of psychosocial, surgical, and medical characteristics between survivors with and without pain. *J Pain Symp Manag*. 2014;48(5):852-62. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2013.12.239
17. Gärtner R, Jensen MB, Nielsen J, Ewertz M, Kroman N, Kehlet H. Prevalence of and factors associated with persistent pain following breast cancer surgery. *JAMA*. 2009;302(18):1985-92. doi: 10.1001/jama.2009.1568
18. Forsythe LP, Alfano CM, George SM, McTieman A, Baumgartner KB, Bernstein L, et al. Pain in long-term breast cancer survivors: the role of body mass index, physical activity, and sedentary behavior. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;137(2):617-30. doi: 10.1007/s10549-012-2335-7
19. Johannsen M, Christensen S, Zachariae R, Jensen AB. Socio-demographic, treatment-related, and health behavioral predictors of persistent pain 15 months and 7-9 years after surgery: a nationwide prospective study of women treated for primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;152(3):645-58. doi: 10.1007/s10549-015-3497-x
20. Alves Nogueira E, Bergmann A, do Amaral E Silva B, Padula Ribeiro AC, de Souza Abrahão K, da Costa Leite Ferreira MG, et al. Post-mastectomy pain syndrome: incidence and risks. *Breast*. 2012;21(3):321-5. doi: 10.1016/j.breast.2012.01.019
21. Wang L, Guyatt GH, Kennedy SA, Romerosa B, Kwon HY, Kaushal A, et al. Predictors of persistent pain after breast cancer surgery: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *CMAJ*. 2016;188(14):E352-61. doi: 10.1503/cmaj.151276
22. Schreiber KL, Kehlet H, Belfer I, Edwards RR. Predicting, preventing and managing persistent pain after breast cancer surgery: the importance of psychosocial factors. *Pain Manag*. 2014;4(6):445-59. doi: 10.2217/pmt.14.33
23. van Helmond N, Timmerman H, van Dasselaaar NT, van de Pol CC, Olesen SS, Drewes AM, et al. High body mass index is a potential risk factor for persistent postoperative pain after breast cancer treatment. *Pain Physician*. 2017;20(5):E661-71.
24. Fakhari S, Atashkhoei S, Pourfathi H, Farzin H, Bilehjani E. Postmastectomy pain syndrome. *IJWHR*. 2017;5(1):18-23. doi 10.15296/ijwhr.2017.04
25. Andersen KG, Durlaud HM, Jensen, HE, Kroman N, Kehlet H. Predictive factors for the development of persistent pain after breast cancer surgery. *Pain*. 2015;156(12):2413-22. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000298
26. VanDenKerkhof EG, Hopman WM, Goldstein DH, Wilson RA, Towheed TE, Lam M, et al. Impact of perioperative pain intensity, pain qualities, and opioid use on chronic pain after surgery: a prospective cohort study. *Reg Anesth Pain Med* 2012;37(1):19-27. doi: 10.1097/AAP.0b013e318237516e
27. De Oliveira GS Jr, Chang R, Khan SA, Hansen NM, Khan JH, McCarthy RJ, et al. Factors associated with the development of chronic pain after surgery for breast cancer: a prospective cohort from a tertiary center in the United States. *Breast J*. 2014;20(1):9-14. doi: 10.1111/tbj.12207
28. Kambur O, Kaunisto MA, Tikkanen E, Leal SM, Rippatti S, Kelso EA. Effect of catechol-o-methyltransferase-gene (COMT) variants on experimental and acute postoperative pain in 1000 women undergoing surgery for breast cancer. *Anesthesiology*. 2013;119(6):1422-33. doi: 10.1097/ALN.0000000000000013
29. De Gregori M, Diatchenko L, Belfer I, Allegri M. OPRM1 receptor as new biomarker to help the prediction of post mastectomy pain and recurrence in breast cancer. *Minerva Anesthesiol*. 2015;81(8):894-900.

30. Nissenbaum J. From mouse to humans: discovery of the CACNG2 pain susceptibility gene. *Clin Genet.* 2012;82(4):311-20. doi: 10.1111/j.1399-0004.2012.01924.x
31. Habib AS, Kertai MD, Cooter M, Greenup RA, Hwang S. Risk factors for severe acute pain and persistent pain after surgery for breast cancer: a prospective observational study. *Reg Anesth Pain Med.* 2019;44(2):192-9. doi:10.1136/rapm-2018-000040
32. Cho AR, Kwon JY, Kim KH, Lee HJ, Kim HK, Kim ES, et al. The effects of anesthetics on chronic pain after breast cancer surgery. *Anesth Analg.* 2013;116(3):685-93. doi: 10.1213/ANE.0b013e31827ee372
33. Langford DJ, Paul SM, West C, Levine JD, Hamolsky D, Elboim C, et al. Persistent breast pain following breast cancer surgery is associated with persistent sensory changes, pain interference, and functional impairments. *J Pain.* 2014;15(12):1227-37. doi: 10.1016/j.jpain.2014.08.014
34. Steyaert A, Forgot P, Dubois V, Lavand`homme P, De Kock M. Does the perioperative analgesic/anesthetic regimen influence the prevalence of chronic pain after mastectomy. *J Clin Anesth.* 2016;33:20-5. doi: 10.1016/j.jclinane.2015.07.010
35. Cheng GS, Ilfeld BM. An evidence-based review of the efficacy of perioperative analgesic techniques for breast cancer-related surgery. *Pain Med.* 2017;18(7):1344-56. doi: 10.1093/pm/pnw172
36. Larsson IM, Sorensen JA, Bille C. The post-mastectomy pain syndrome- A systematic review of the treatment modalities. *Breast J.* 2017;23(3):338-43. doi: 10.1111/tbj.12739

---

**Cómo citar este artículo:**

Mejía-Terrazas GE, López-Muñoz E. Dolor crónico en pacientes con cáncer de mama. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2020;58 Supl 1: S41-50.

# Células tumorales circulantes en cáncer de mama

## Circulating tumor cells in breast cancer

Eunice López-Muñoz<sup>1</sup> y Gabriel Enrique Mejía-Terrazas<sup>2</sup>

### Resumen

El cáncer de mama es el cáncer más recurrente en la población femenina, su mortalidad se relaciona con la presencia de metástasis a distancia. La metástasis a distancia inicia como un pequeño grupo de células que se diseminan a nivel regional y a distancia del sitio de origen primario. Las células tumorales circulantes (CTC) están presentes en la sangre de las pacientes con cáncer, por lo que se consideran marcadores de enfermedad y precursoras de metástasis. Es transcendental la revisión de los aspectos moleculares del proceso metastásico, las técnicas disponibles para el enriquecimiento, identificación y caracterización molecular de CTC, así como algunos ejemplos de su utilidad y aplicación clínica en pacientes con cáncer de mama, incluyendo aspectos relacionados con el manejo perioperatorio durante la cirugía oncológica mamaria.

**Palabras clave:** Neoplasias de la Mama; Células Neoplásicas Circulantes; Metástasis de la Neoplasia; Biomarcadores

### Introducción

El panorama del cáncer de mama se puede plantear a partir de tres hechos: es la primera causa de muerte por neoplasias en la mujer, la cirugía es el tratamiento que se aplica con mayor frecuencia y la recurrencia por metástasis continúa siendo causa de muerte.<sup>1</sup> La metástasis inicia a partir de un grupo pequeño de células que se diseminan en una región a distancia del sitio de origen primario del cáncer. Las células tumorales circulantes (CTC) se desprenden del tumor primario o del tumor

### Abstract

Breast cancer is the most recurrent cancer in female population, its mortality is related to the presence of distant metastases. Distant metastasis begins as a small group of cells that spread regionally and remotely from the site of primary origin. Circulating tumor cells (CTC) are present in the blood of cancer patients and are therefore considered disease markers and precursors of metastasis. The review of the molecular aspects of the metastatic process, the available techniques for the enrichment, identification and molecular characterization of CTC, as well as some examples of its usefulness and clinical application in patients with breast cancer, including aspects related to perioperative management, is transcendental during breast cancer surgery.

**Keywords:** Breast Neoplasms; Neoplastic Cells, Circulating; Neoplasm Metastasis; Biomarkers

metastásico y entran en la sangre periférica de los pacientes con cáncer. Las CTC son escasas en comparación con las células hematológicas (alrededor de 1 CTC x 10<sup>7</sup> leucocitos por mL de sangre) y pueden ser detectadas solo mediante técnicas en extremo sensibles y específicas.<sup>2</sup> La detección y el análisis de las CTC pueden proveer información sobre la sensibilidad o resistencia a los tratamientos, e identificar posibles blancos terapéuticos, abriendo la oportunidad de otorgar atención y monitoreo personalizado en pacientes con cáncer, ofreciendo las ventajas del estudio de sangre

<sup>1</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala", Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva; <sup>2</sup>Hospital Ángeles México, Servicio de Anestesiología y de Clínica del Dolor. Ciudad de México, México

### Correspondencia:

\*Eunice López Muñoz

E-mail: astridkaryme2001@yahoo.com.mx

2448-5667 / © 2020 Instituto Mexicano del Seguro Social. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

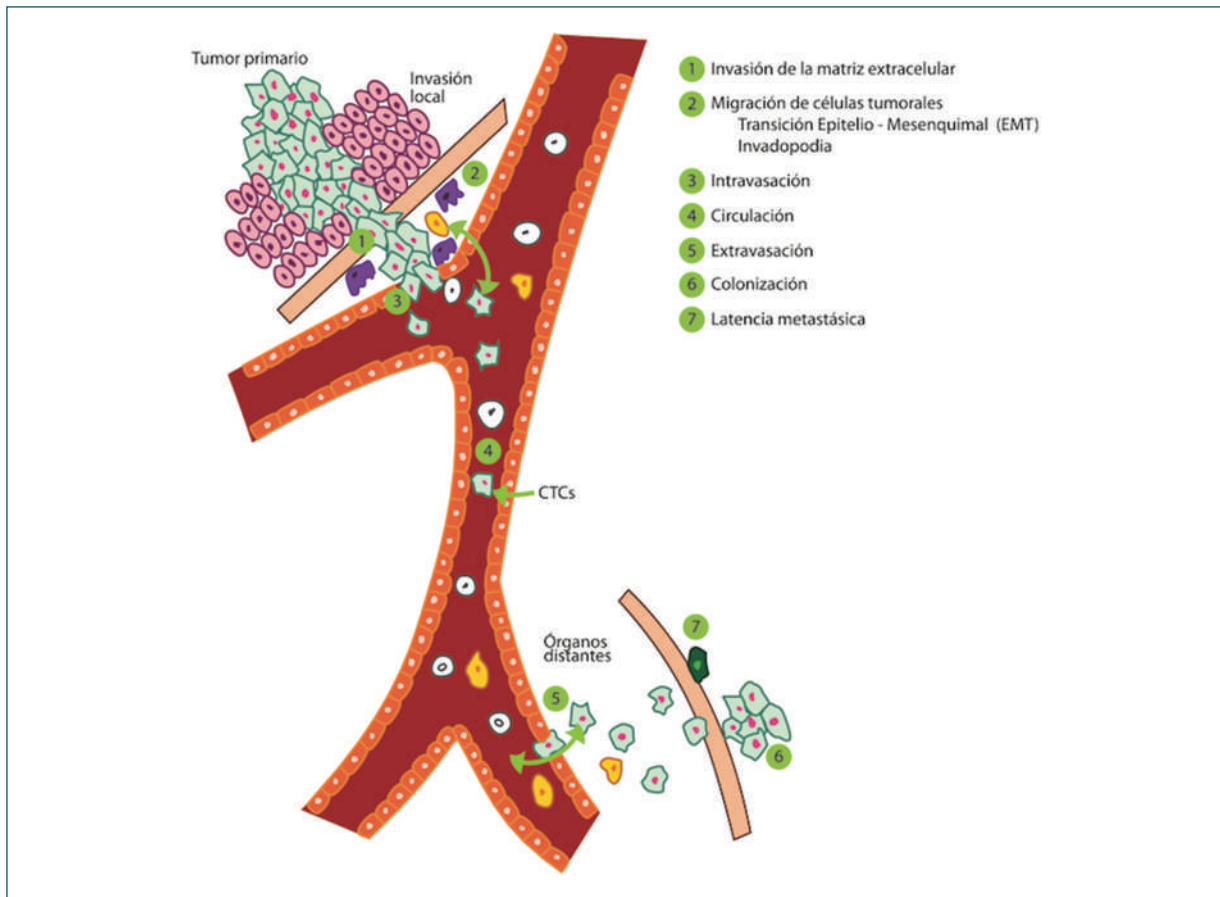
**Fecha de recepción:** 03/05/2019

**Fecha de aceptación:** 07/04/2020 Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58(Supl 1):S51-61

**DOI:** 10.24875/RMIMSS.M20000115

<http://revistamedica.imss.gob.mx/>





**Figura 1.** Fases del proceso metastásico.

periférica, las cuales incluyen la no invasibilidad y el fácil monitoreo. El objetivo de esta revisión es describir la participación de las CTC en el proceso metastásico, las principales técnicas disponibles para su detección (enriquecimiento y análisis) y las potenciales aplicaciones clínicas para su tratamiento, monitoreo terapéutico y pronóstico en las pacientes con cáncer de mama.

### Importancia de las CTC en el proceso metastásico en pacientes con cáncer de mama

La mayoría de las células cancerosas en el tumor primario en mama tienen fenotipo metastásico, que implica la diseminación de células tumorales de manera temprana en el proceso de carcinogénesis.<sup>3,4</sup> Para que la metástasis logre diseminarse, un grupo de células tumorales debe ser capaz de invadir el tejido del hospedero, sobrevivir y proliferar. Este proceso requiere la entrada de células tumorales mamarias en la circulación, su permanencia en el lecho vascular distal, su

extravasación en el intersticio y parénquima del órgano distante y proliferación como una colonia secundaria (Fig. 1).<sup>3,4,5,6,7,8</sup> No se conocen con exactitud los factores que determinan la vía linfática o hematogena para la diseminación de las células tumorales y si son independientes una de otra. Hartkopf<sup>9</sup> mostró que la diseminación de las células tumorales por la vía hematogena parece ser independiente de la diseminación linfática, y que las diferencias en el fenotipo celular permiten discriminar a las poblaciones celulares con alto y bajo potencial metastásico, así como determinar la dirección preferencial de la diseminación tumoral celular. Además de la vía de diseminación, se han propuesto diversos mecanismos moleculares necesarios para que las células tumorales completen el proceso metastásico (Fig. 1).

– **Invasión local de la matriz extracelular:** Las mutaciones en genes que codifican para proteínas de adhesión matriz-célula y célula-célula, así como los cambios en la matriz extracelular y en el microambiente tumoral, permiten la invasión local.<sup>6,10</sup> En la

invasión local las células de cáncer mamario se diseminan al estroma y tejido normal circundante del tumor primario, al inducir el adelgazamiento y linealización o, inclusive, la ruptura de la membrana basal.<sup>6</sup>

- **Migración de células tumorales:** Puede llevarse a cabo mediante la migración multicelular o invasión de células individuales. La ocurrencia y frecuencia de los procesos de migración de células tumorales mamarias depende del tipo histológico y de los factores del microambiente subyacente.<sup>11</sup> Algunos de los procesos necesarios para que ocurra la migración son la quimiotaxis, la degradación o proteólisis de la matriz extracelular y las modificaciones biomecánicas, que ocurren en respuesta a los cambios en el microambiente y a los factores de regulación, como los miRNAs.<sup>12</sup>
- **Transición epitelio-mesénquima (EMT):** Es un proceso en el que las células pierden sus características epiteliales, incluyendo la adhesión célula-célula, la polaridad apical-basal y la pérdida de motilidad, para adquirir propiedades mesenquimales tales como invasividad, resistencia a la apoptosis y motilidad.<sup>13</sup> La EMT facilita la migración de las células tumorales mamarias y la invasión del microambiente que le rodea al debilitar la cohesión célula-célula, además de incrementar la capacidad de degradación de la matriz extracelular y modificar el citoesqueleto celular.<sup>6</sup> La EMT favorece la resistencia de las células tumorales a las señales apoptóticas, contribuyendo a la supervivencia de las CTC en el torrente sanguíneo, y es transitoria, ya que las CTC recuperan sus características epiteliales en el órgano distante mediante la transición mesénquimo-epitelial.<sup>13</sup>
- **Invadopodia:** Se describe como los sitios de adhesión celular en forma de rosetas que degradan la matriz extracelular, permitiendo la invasividad y metástasis. Se ha reportado la formación de invadopodia por células tumorales mamarias metastásicas durante la intravasación,<sup>14</sup> en células deficientes de Tsk5 (un marcador de invadopodia) en células que fallan para llevar a cabo la metástasis de cáncer de mama a pulmones y con función alterada de N-WASP (involucrada en invadopodia) que se asocia con la disminución de la invasión e intravasación de células tumorales mamarias.<sup>15</sup>
- **Intravasación:** Las células tumorales mamarias pueden cruzar la barrera de las células endoteliales y los pericitos que conforman las paredes de los microvasos. El factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ) y los macrófagos asociados a tumor (TAM) perivasculares favorecen la intravasación de las células tumorales mamarias. Además, mediante los factores de crecimiento vascular endotelial (VEGF), ciclo-oxigenasa 2 (COX-2), epiregulina (EREG) y metaloproteinasas de matriz 1 y 2 (MMP-1 y MMP-2), las células tumorales estimulan la formación de nuevos vasos sanguíneos, los cuales son tortuosos, con mayor permeabilidad y en constante remodelación, facilitado la intravasación.<sup>16</sup>
- **Circulación:** Las CTC modifican la vía de señalización pentosa fosfato y la recaptura de glucosa, suprimen o retrasan *anoikis* (apoptosis inducida por la pérdida de anclaje de la célula a la matriz extracelular o porque las interacciones matriz-célula son insuficientes o inapropiadas),<sup>17</sup> adquieren mayor capacidad de deformación que las células epiteliales normales, evaden la fuerza hemodinámica y la respuesta inmunológica al formar émbolos relativamente grandes cuando entran en contacto con las plaquetas mediante la expresión del factor tisular, L- y P-selectinas, así como la participación de los microtentáculos. Las CTC y las plaquetas forman un microémbolo que, a su vez, incrementa el tiempo que persisten en la circulación hasta su secuestro en tejidos distantes.<sup>12</sup>
- **Secuestro en órganos distantes:** Las CTC son secuestradas (con una predilección por ciertos tejidos específicos) de una forma pasiva debido a las restricciones del tamaño de la vasculatura en los capilares de órganos distantes. Algunas células tumorales forman interacciones adhesivas en sitios particulares, comparten y cooperan con el tejido blanco a través de redes de señalización de citocinas, para determinar el organotropismo de la metástasis.<sup>18</sup> El secuestro de células mamarias metastásicas a distancia es facilitado por las plaquetas y los leucocitos, los cuales forman complejos de L- y P-selectinas con las células tumorales.<sup>19</sup>
- **Extravasación:** Las CTC pueden iniciar el crecimiento intraluminal y formar microcolonias que rompen las paredes de los vasos sanguíneos circundantes para ser liberadas hacia el tejido u órgano blanco, o bien, penetrar la capa de células endoteliales y pericitos, mediante el incremento en la expresión de genes que favorecen el remodelamiento de la vasculatura para incrementar su permeabilidad.<sup>20</sup>
- **Colonización:** Una vez en el tejido u órgano blanco, las células tumorales mamarias establecen una relación bidireccional con el microambiente, suprimen la respuesta inmune, promueven la angiogénesis y liberan factores que promueven el crecimiento, la

supervivencia y la motilidad celular. Como respuesta, el tejido receptor altera su expresión génica para proveer un ambiente favorable para las células tumorales.<sup>16,20</sup> Las células de cáncer mamario pueden colonizar órganos específicos (pulmón, columna vertebral y cerebro) como consecuencia de las modificaciones en los genes involucrados en la metastásis y que han sido categorizados como de iniciación, progresión y virulencia, siendo estos últimos los que permiten la colonización de los órganos secundarios.<sup>6,19,20</sup>

- **Latencia metastásica:** Las células tumorales pueden permanecer silentes y viables por un largo periodo, ya que adquieren progresivamente modificaciones genéticas y epigenéticas que les permiten mantenerse en un estado proliferativo y metabólico reducido (impidiendo que la terapia adyuvante las erradique, dado que está dirigida a células con estado proliferativo y metabólico activo).<sup>19</sup>

## Técnicas para el enriquecimiento y detección de las CTC

Las CTC son escasas, de modo que se requieren pruebas con altos grados de sensibilidad para detectarlas, y de especificidad para disminuir la probabilidad de selección de falsos positivos que arrojen un resultado inseguro en la estimación del pronóstico de enfermedad y respuesta a tratamiento.<sup>6</sup>

Los métodos de enriquecimiento se han desarrollado para incrementar la tasa de aislamiento, tomando en cuenta las diferencias biofísicas (tamaño, peso, densidad, flujo, elasticidad y carga de la superficie celular) y la inmutabilidad (selección positiva: basada en la molécula de adhesión epitelial, EpCAM, y selección negativa: basada en CD45, CD15 y CD66b).<sup>6</sup> A la fecha, se han desarrollado numerosos métodos de enriquecimiento, incluyendo la separación por tamaño de las células epiteliales con *ISET* (Rarecells Diagnosis) y *ScreenCell* (Sarcelles, Francia); por tamaño e inercia con *CTC iChip* (CytoFluidix); tamaño, deformabilidad e inercia con *ClearCell FX1 System* (Genomax Technologies); por gradiente de densidad con *Ficoll-Hypaque* (GE Healthcare) u *Oncoquick* (Greiner Bio-One); separación inmunomagnética a través de selección positiva, negativa o ambas, mediante el uso de microperlas *MACS Magnetic Activated Cell Sorting System* (Miltenyi, Biotec), perlas *Dynabeads* (Dynak), anticuerpos monoclonales dirigidos contra marcadores de superficie celular específicos *EasySep* (Stem Cell Technology) y *CellSearch* (Veridex), y por la

combinación de gradiente de densidad y selección negativa *RosetteSep* (Stem Cell Technology), entre otros.<sup>21,22,23</sup> Sin embargo, aun cuando son múltiples y diversos los métodos de enriquecimiento de CTC, es importante tomar en cuenta el análisis o investigación que se realizará después a las células aisladas (por ejemplo: cuantificación, análisis citométrico, análisis de expresión génica, secuenciación, etc.), para seleccionar el método más adecuado. Cabe mencionar que *CellSearch* es el primer y único sistema aprobado para uso clínico por la Administración sobre Alimentos y Drogas de Estados Unidos, (*Food and Drug Administration*, FDA), para la detección de CTC y evaluar el periodo libre de enfermedad y la supervivencia global en pacientes con cáncer de mama, próstata y colorrectal.<sup>23</sup>

Una vez que las CTC son enriquecidas y colectadas, se realiza el proceso de identificación para conocer su origen y perfil genético o proteico. Las técnicas actuales de análisis de CTC se basan en la cuantificación (inmunofluorescencia), análisis genómico (secuenciación dirigida de DNA), análisis transcriptómico (hidridación *in situ* de RNA, secuenciación de RNA de células únicas, reacción en cadena de la polimerasa [PCR]), análisis epigenético (secuenciación dirigida con bisulfito), análisis proteómico (ELISA, citometría de masas, *western blot*, espectroscopía de masas de células únicas) y análisis multimodal (recaptura de glucosa, análisis de proteínas, análisis mutacional y análisis de imágenes de alta resolución de preparaciones celulares no purificadas).<sup>6</sup>

Los métodos basados en PCR son los más empleados para la detección de CTC, ya que pueden alcanzar sensibilidad para detectar una célula por cada 10<sup>6</sup>-10<sup>7</sup> células normales.<sup>22</sup> En la actualidad, las técnicas de retrotranscripción-PCR en tiempo real (RT-qPCR) permiten la detección de las CTC a través de la cuantificación precisa de la expresión de biomarcadores de células epiteliales o específicos de cáncer mamario.

Los marcadores epiteliales suelen ser expresados por todas las células tumorales de origen epitelial, e incluyen EpCAM, diversas citoqueratinas (CK6, CK7, CK8, CK18, CK19 y CK20), marcadores de superficie (CD45, CD15 y CD66b) y el antígeno epitelial de membrana (EMA).<sup>6</sup> Respecto a los marcadores específicos de cáncer de mama, se han propuesto: HER2/Neu, mamoglobina, mucina y maspina, entre otros. Sin embargo, los marcadores considerados específicos de tumor no se expresan solo en las células tumorales, sino también en algunas células normales, incluyendo los leucocitos, aunque en un nivel más bajo, por lo que

puede existir la posibilidad de que se produzcan señales falsas-positivas. Por esta razón se han propuesto como marcadores específicos las alteraciones genéticas y epigenéticas, mismas que se encuentran de manera exclusiva en las células tumorales mamarias.<sup>6</sup> Además, el uso de un panel multimarcaador incrementa la sensibilidad y especificidad para la detección de CTC con un potencial uso clínico para el diagnóstico y el monitoreo de la respuesta al tratamiento en pacientes con cáncer de mama.<sup>6</sup>

### Aplicaciones clínicas de las CTC en cáncer de mama

La presencia de células tumorales ocultas al momento del diagnóstico en pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos, es la mayor causa de enfermedad metastásica recurrente en pacientes con resección del tumor primario. La detección de la recurrencia temprana permite el inicio del tratamiento para incrementar la supervivencia y mejorar la calidad de vida,<sup>6</sup> por lo que la cuantificación de CTC ha sido propuesta como una prueba no invasiva para el diagnóstico, la estimación del pronóstico, el monitoreo de recurrencia de la enfermedad y la respuesta a la terapia anticancer.<sup>6,24</sup> Se ha demostrado que el valor pronóstico de la detección de CTC puede llegar a ser superior a los factores pronósticos conocidos (sitio de metástasis y estado de los receptores hormonales), y que puede proporcionar mayor información que los métodos convencionales de imagen para la evaluación de respuesta al tratamiento.<sup>25</sup> A continuación se revisan algunos de los estudios en los que se ha propuesto el potencial uso clínico de la detección de CTC en cáncer de mama temprano y metastásico.

– **Cáncer de mama temprano:** La presencia de CTC en sangre periférica antes de la quimioterapia es un factor de pronóstico adverso para el periodo libre de enfermedad y la supervivencia global, tanto en pacientes con ganglios negativos como en pacientes con ganglios positivos; incluso, se ha propuesto un punto de corte de cinco o más CTC para mayor riesgo de recurrencia.<sup>5,6,25,26</sup> La cuantificación de CTC también es una herramienta para monitorear la respuesta al tratamiento, ya que la presencia de CTC después de dos años de quimioterapia en pacientes clínicamente libres de enfermedad se ha asociado con mal pronóstico.<sup>5</sup> Stathopoulou *et al.*<sup>27</sup> demostraron que en pacientes con cáncer de mama temprano, en estadios I y II antes de la quimioterapia adyuvante, la presencia de células con expresión positiva a

nivel mRNA de CK19 es un factor de pronóstico independiente para periodo libre de enfermedad y supervivencia global, tanto en pacientes con ganglios negativos, como en pacientes con ganglios positivos. Las células con expresión positiva de mRNA de CK19 fueron detectadas en 29.7% de los pacientes y hubo reducción en el periodo libre de enfermedad ( $p = 0.0007$ ) y supervivencia global ( $p = 0.01$ ). Las mismas características fueron confirmadas por Xenidis *et al.*,<sup>28</sup> quienes reportaron que la expresión positiva de mRNA de CK19 en las CTC constituía un factor de pronóstico para un resultado clínico adverso. Más adelante, este mismo grupo demostró, en una cohorte de 444 pacientes, la presencia de CTC detectables en 40.8% de los casos, sin embargo, se observó un impacto adverso en el pronóstico en tumores triple negativos y HER2/Neu negativo, pero no en los tumores con receptores de estrógenos (ER) positivos y HER2/Neu negativos.<sup>29</sup>

Apostolaki *et al.*<sup>30</sup> demostraron la expresión del mRNA de HER2/Neu en las CTC en 21% de los pacientes en estadio I y II de cáncer de mama, después de finalizar su tratamiento con quimioterapia adyuvante. Por otro lado, Xenidis *et al.*<sup>29</sup> demostraron que las células con expresión positiva del mRNA de CK19 se encontraban en el 32.7% de los pacientes al finalizar la quimioterapia adyuvante, y su detección se asoció significativamente con incremento en el riesgo de recurrencia y muerte. Ignatidis *et al.*<sup>26</sup> evaluaron la expresión y el valor pronóstico de mamoglobina, HER2/Neu y CK19 en 175 pacientes con cáncer de mama en estadios I, II y III antes de iniciar la terapia adyuvante, encontrando células con expresión positiva del mRNA de CK19, mamoglobina y HER2/Neu en 41.1%, 8% y 28.6% de los pacientes, respectivamente. La expresión positiva del mRNA de CK19 y mamoglobina se asoció con un corto periodo libre de enfermedad ( $p < 0.001$  y  $p = 0.001$ ) y menor supervivencia global ( $p = 0.044$  y  $0.034$ ), mientras que la expresión positiva del mRNA de HER2/Neu se asoció con un corto periodo libre de enfermedad ( $p < 0.001$ ), pero no con la supervivencia global.

– **Cáncer de mama metastásico:** La detección de CTC en sangre periférica es un predictor independiente de la eficacia de la terapia sistémica y un marcador pronóstico. En pacientes que persisten con un alto nivel de CTC (incluyendo un nivel mayor que el detectado previo al tratamiento) se sugiere resistencia a la quimioterapia, por lo que debe cambiarse a una nueva línea de tratamiento.<sup>5,25,26</sup> Las pacientes con cáncer de mama metastásico con más de 5



CTC/7.5 mL de sangre periférica al momento del diagnóstico, e incluso siete a nueve semanas después del inicio de la terapia sistémica, tienen corta supervivencia libre de progresión y alta incidencia de progresión radiográfica de la enfermedad,<sup>5</sup> además la presencia de CTC se ha asociado con mayor número de recurrencias y muertes relacionadas a enfermedad.<sup>29</sup> Cristofanilli *et al.*<sup>25</sup> mostraron que un mayor número de CTC en sangre periférica de pacientes con cáncer de mama metastásico se asocia con mal pronóstico, independientemente del número de tratamientos previos, el sitio de metástasis, el tipo de terapia y el tiempo de recurrencia después de la cirugía inicial. La tasa de positividad de CTC fue similar en pacientes con diagnóstico reciente de cáncer de mama metastásico (52%) que en aquellos que ya se encontraban recibiendo tratamiento (48%). Otro estudio demostró la asociación significativa de la expresión positiva del mRNA de CK19 con la recaída clínica ( $p < 0.001$ ) y muerte relacionadas a enfermedad ( $p < 0.001$ ). Los pacientes con CTC con expresión positiva del mRNA de CK19 después de la quimioterapia tienen periodos libres de enfermedad más cortos ( $p < 0.001$ ) y menor supervivencia global ( $p = 0.001$ ). Liu *et al.*<sup>31</sup> reportaron que la presencia de más de cinco CTC detectadas en el momento inicial, tres a cinco semanas, y siete a nueve semanas después del inicio de la terapia sistémica adyuvante en pacientes con cáncer de mama metastásico, se asociaba con menor periodo libre de progresión y alta incidencia de progresión radiográfica de la enfermedad frente a aquellas que tenían menos de cinco CTC.

### Importancia de las CTC en el manejo quirúrgico, anestésico y perioperatorio del cáncer de mama

El tratamiento quirúrgico es capaz de extirpar totalmente el tumor primario, los ganglios linfáticos metastásicos y conseguir una citorreducción macroscópica completa, sin embargo el 90% de las muertes relacionadas con cáncer mamario son debidas a metástasis y no al tumor primario. Paradójicamente, la cirugía oncológica curativa puede contribuir a la diseminación metastásica por la propia manipulación quirúrgica tumoral y por la inmunosupresión perioperatoria inducida por la anestesia.<sup>32</sup> La cirugía desencadena una respuesta neuroendócrina debida a la activación del sistema nervioso simpático y del eje hipotálamo-hipofisis-adrenal, con la liberación de catecolaminas,

**Cuadro I.** Factores asociados con inmunosupresión y diseminación de CTC<sup>8,32</sup>

Factores quirúrgicos	Factores anestésicos
Cirugía invasiva (mayor riesgo que la cirugía mínimamente invasiva)	Transfusión sanguínea perioperatoria
	Hipotermia
	Inadecuado control del dolor y estimulación nociceptiva
	Estrés psicológico
	Anestesia general (mayor riesgo que con uso de analgesia regional y anestésicos locales)
	Uso de AINE (menor riesgo al usarlos)
	Bloqueo Beta-adrenérgico (menor riesgo al usarlos, preferentemente en combinación con inhibidores de COX-2)

hormona adrenocorticotrópica, cortisol y prostaglandina E<sub>2</sub>, situación que suprime la inmunidad celular e incrementa la secreción de citocinas inmunosupresoras y citocinas proinflamatorias, sustancias que promueven la angiogénesis y la metástasis tumoral.<sup>8</sup>

Aún cuando los macrófagos, los monocitos, los neutrófilos y las células asesinas naturales (NK) mantienen bajo presión a las CTC, estas son capaces de desarrollar mecanismos de defensa y evasión inmunológica. Además, las CTC sobreexpresan proteínas que inhiben la actividad fagocítica de las células inmunológicas y regulan negativamente la expresión del antígeno de histocompatibilidad mayor clase I. Mediante la expresión de proteínas de señalización vascular, las CTC pueden atraer las células madre hematopoyéticas que expresan el receptor del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGFR), que influye en los fibroblastos en el sitio potencialmente metastásico, creando un microambiente favorable.<sup>8</sup> El manejo perioperatorio durante la cirugía oncológica es importante, dado que durante la resección tumoral existen factores potencialmente modificables que pueden contribuir a mejorar la respuesta inmunológica, reducir o evitar la diseminación de las CTC y disminuir la probabilidad de recurrencia (Cuadro I).<sup>32,33</sup>

Durante el periodo intraoperatorio, los fármacos utilizados en el proceso anestésico producen múltiples efectos sobre el sistema inmunológico (Cuadro II). La anestesia general consiste en la administración de anestésicos intravenosos (por ejemplo, tiopental o propofol) para la inducción, seguidos de relajantes

**Cuadro II.** Fármacos anestésicos y su relación con la respuesta inmune<sup>8,32</sup>

Fármaco	Células NK		Linfocitos T
	Conteo	Actividad	
Ketamina	↓	↓	↑ Apoptosis
Tiopental	↓	↓	↓ Apoptosis
Propofol	→	→	↑ Actividad de LCT
Midazolam			→ Actividad de LCT
Halotano	↓	↓	
Isoflurano	↓	↓	↑ Apoptosis
Sevoflurano	↓	↓	↑ Apoptosis
Morfina	↓	↓	↓ Diferenciación de Th
Fentanil	↓	↓	↑ Tregs
Sufentanil	↓	↓	↑ Tregs
Alfentanil	↓	↓	↓ Proliferación
Remifentanil	↓	↓	
Tramadol	↑	↑	
Inhibidores de COX-2	↓	↓	↑ Actividad de LCT
Bloqueadores Beta-adrenérgicos	↓	↓	↓ Número y función supresora de MDSC
Lidocaína	↑	↑	

NK: Aseinas naturales; Th: Células T ayudadoras; Tregs: Células regulatorias T CD4+, CD25+ y Foxp3+; LCT: Linfocitos citotóxicos; MDSC: Células supresoras derivadas mieloides.

musculares e intubación endotraqueal, administración de anestésicos volátiles (por ejemplo, sevoflurano) y opioides para mantenimiento y control del dolor;<sup>34</sup> mientras que en la anestesia regional se utilizan anestésicos locales (por ejemplo, lidocaína o bupivacaina) para bloquear la transmisión nerviosa periférica o espinal y producir un bloqueo paravertebral o epidural.<sup>8</sup> Se ha observado que los anestésicos locales previenen el dolor quirúrgico y reducen el estrés neuroendócrino, al suprimir la transmisión aferente neural al sistema nervioso central, evitando la respuesta del sistema nervioso simpático y del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, y por lo tanto reducen la inmunosupresión durante la cirugía.<sup>8</sup>

**Cuadro III.** Mecanismos de la analgesia regional y anestésicos locales sobre la diseminación tumoral<sup>37</sup>

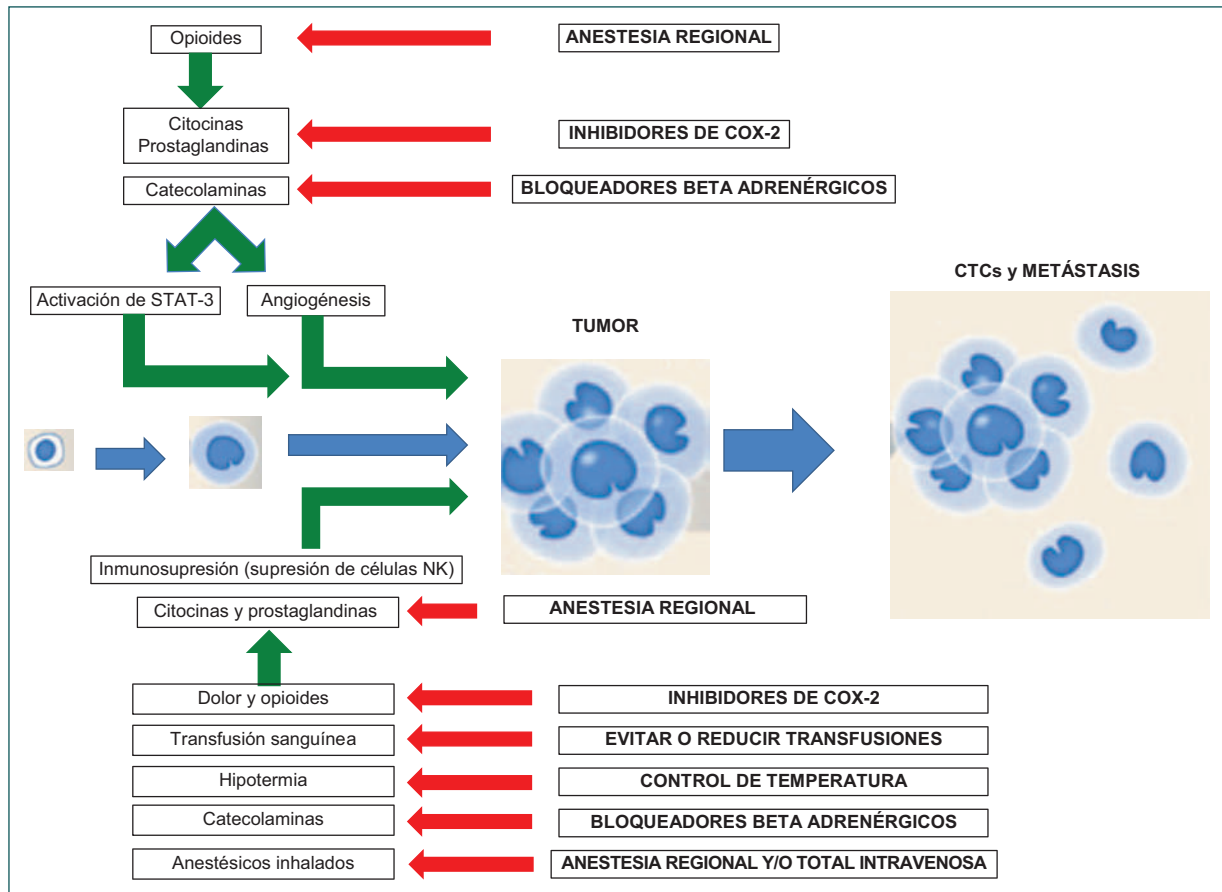
Analgesia regional	Anestésicos locales
↓ Respuesta neuroendócrina	↓ Respuesta a estrés
Preserva la función inmunológica (incluyendo la citotoxicidad de las células NK)	↓ Efecto del EGFR ↓ Proliferación celular ↓ Diferenciación ↓ Progresión tumoral ↓ Invasión celular y metástasis
↓ Uso de analgésicos opioides	↓ Activación de canales de sodio ↑ Activación de canales de calcio y potasio ↓ Invasión metastásica
↓ Liberación de opioides endógenos	↓ Señalización del oncogen <i>Src</i> ↓ Adhesión célula-célula ↓ División celular en fibroblastos ↓ Progresión tumoral ↓ Invasión celular y metástasis
Conserva la apoptosis de células tumorales	↑ Desmetilación de células tumorales ↑ Activación de genes tumor supresores ↓ Progresión tumoral

NK: Aseinas naturales; EGFR: Receptor del factor de crecimiento epidérmico.

En general, el manejo anestésico no solo tiene repercusiones inmunológicas a corto plazo, sino también en la recurrencia y pronóstico a largo plazo al relacionarse con la diseminación de CTC<sup>35,36</sup> (Fig. 2).

El uso de anestesia regional evita gran parte de la respuesta al estrés neuroendócrino producido por la cirugía, conserva la función de las células NK prácticamente intacta, logra un alivio significativamente mayor del dolor (comparado con opioides), disminuye la liberación de opioides endógenos y reduce el consumo de anestésicos volátiles<sup>8,32,37</sup> (Cuadro III).

Además de la técnica anestésica, el control inadecuado del dolor, el uso de opioides, la utilización indiscriminada de transfusión sanguínea, la hipotermia y el estrés psicológico, son factores que contribuyen a la inmunosupresión y, por lo tanto, a la diseminación de las CTC. El dolor por sí mismo produce una supresión de las células NK; sin embargo, el control del mismo con opioides es una de las estrategias más efectivas de tratamiento de dolor severo en pacientes con cáncer, por lo que su uso en este grupo de pacientes aún es controversial. La morfina ha mostrado efectos tanto



**Figura 2.** Factores perioperatorios que favorecen (flechas verdes) o reprimen (flechas rojas) el proceso metastásico.

promotores (inhibición de apoptosis y estimulación de angiogénesis) como inhibitorios del crecimiento tumoral (promueve apoptosis, inhibe angiogénesis y migración de células tumorales). Al parecer, los efectos inhibitorios de los agonistas de receptores de opioides y de la morfina sobre la proliferación de células tumorales ocurre a través de los receptores  $\kappa$ - y  $\delta$ - opioides, mientras que la promoción de la angiogénesis, el crecimiento tumoral y la metástasis es mediada por los receptores  $\mu$ , localizados en las células del endotelio vascular, que al ser activados producen liberación del VEGF y aumento en la tasa de crecimiento tumoral, se incrementa la migración de células endoteliales y también se afecta la inmunidad celular y humoral.<sup>38</sup>

Respecto a la transfusión sanguínea, esta produce efectos inmunosupresores e inmunomoduladores, con reducción de la actividad de los monocitos y linfocitos T. En cualquier ámbito quirúrgico, con el uso de transfusión intraoperatoria, se ha reportado aumento de la

morbimortalidad, principalmente por complicaciones pulmonares, sepsis, o tromboembolia, relacionados con los efectos inmunológicos que conlleva.<sup>38</sup> Incluso, la inmunomodulación relacionada con transfusión puede incrementar el riesgo de metástasis y tener repercusiones en el pronóstico, como reportó un estudio sobre el riesgo de recurrencia de cáncer asociado al uso de transfusión sanguínea perioperatoria (OR: 1.42, IC95%: 1.20-1.67).<sup>39</sup> Así, una transfusión sanguínea (independientemente de que la sangre sea alógena, autógena o reducida en leucocitos), debe indicarse lo más juiciosamente posible, evaluando los riesgos y beneficios.

En cuanto a la hipotermia, se ha reportado asociada a mayor riesgo de infecciones y de pérdida sanguínea, además de reducir la funcionalidad de las células NK. La hipotermia intensa tiene efectos sobre el sistema inmune al disminuir la quimiotaxis, la fagocitosis de los neutrófilos y la producción de anticuerpos, así como

sobre el sistema neuroendócrino, al aumentar los niveles de catecolaminas circulantes. La hipotermia se considera un efecto frecuente de la anestesia general ya que se altera el centro termorregulador, situación que no se produce con la anestesia local; sin embargo, todos los pacientes deben tener control adecuado de la temperatura. Dado que la temperatura en los quirófanos normalmente es entre 19 y 21 grados C, el mantenimiento de la temperatura corporal de los pacientes (en especial los pacientes con cáncer), con compresas o sábanas térmicas es relevante y efectivo, tanto para la prevención de infecciones como para el uso de antibióticos.<sup>38</sup>

Por otro lado, existen factores inmunoprotectores, además del uso de anestesia regional y analgesia local, como el uso de anestesia intravenosa con propofol, la utilización de inhibidores de COX-2, el uso de anestésicos locales, beta-bloqueadores y estatinas.

Lee *et al.*<sup>40</sup> compararon la utilización de anestésicos inhalados frente a la anestesia intravenosa en pacientes sometidas a mastectomía radical y reportan menor tasa de recurrencia (HR: 0.550, IC95%: 0.311-0.973) en el grupo de pacientes con anestesia intravenosa, por lo que esta última se convirtió en la técnica de elección en las pacientes con cáncer de mama.

El uso de beta-bloqueadores tiene efecto sobre la respuesta al estrés y el crecimiento tumoral, sin embargo, el uso conjunto de estos con inhibidores de COX-2 mejora la competencia inmunológica y reduce el riesgo de metástasis después de la cirugía en modelos animales. Al parecer, los beta-bloqueadores inhiben la liberación de catecolaminas al reducir la transducción de señales y el activador de la transcripción 3 (STAT-3). Los STAT son una familia de factores de transcripción que regulan la expresión génica de algunas vías inmunológicas.<sup>32</sup>

El uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en el manejo del dolor posoperatorio desempeña un papel muy importante, sobre todo en esquemas multimodales. La inhibición de COX-2 mediante la administración de celecoxib, reduce los efectos inmunológicos y el crecimiento tumoral (inducción de apoptosis, disminución de los niveles de factores angiogénicos y disminución de la densidad microvascular tumoral) inducido por la morfina, con el consecuente incremento en la supervivencia. También se ha demostrado la disminución de los efectos promotores de metástasis asociados a la cirugía mediante el uso de indometacina, sin embargo sus potenciales efectos adversos limitan su uso perioperatorio.<sup>32</sup>

Por último, se ha reportado una reducción en la incidencia de cáncer colorrectal, de próstata, de piel y de mama con el uso de estatinas. Al parecer, las estatinas tienen efectos antiangiogénicos, antiinflamatorios e inmunomoduladores sobre la adhesión, mediadores inflamatorios, complejo mayor de histocompatibilidad II, citocinas de Th1 y Th2, así como proteína C reactiva. Las estatinas parecen inducir la apoptosis e inhibir la proliferación al regular diversas vías de señalización en células malignas.<sup>32</sup>

## Conclusión

El estudio de CTC ofrece las ventajas de una prueba en sangre periférica, que incluye su fácil acceso y monitoreo. Tomando en cuenta el proceso metastásico, la cuantificación y análisis de las CTC tiene implicaciones importantes en el pronóstico, la respuesta a tratamiento y en la identificación de nuevos blancos terapéuticos en pacientes con cáncer de mama. En la actualidad, el manejo oncológico se basa en las características del tumor primario, sin embargo, las células tumorales por sí mismas son heterogéneas y con frecuencia experimentan cambios relacionados con la presión selectiva e inmune, por lo que el estudio de las CTC puede proporcionar información útil para ajustar el tratamiento.

Dada la íntima relación que existe entre la respuesta inmune y la diseminación de las CTC, el establecimiento de estrategias que reduzcan la inmunosupresión asociada a la enfermedad, tratamiento quirúrgico y manejo anestésico, puede tener implicaciones importantes en el pronóstico a corto y largo plazo en pacientes con cáncer de mama.

## Agradecimientos

Los autores agradecen a Manuel Méndez Montes (Diseñador gráfico de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 4 "Dr. Luis Castelazo Ayala" del IMSS), por su apoyo en la elaboración de las figuras.

## Conflicto de intereses

Los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflicto potencial de intereses del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.



## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Referencias

- Rangel-Méndez JA, Novelo-Tec JF, Sánchez-Cruz JF, Cedillo-Rivera R, Moo-Puc RE. Healthcare delay in breast cancer patients: a case study in a low-density population region from Mexico. *Future Oncol.* 2018;14(20):2067-82. doi: 10.2217/fon-2017-0713.
- Wang G, Benasutti H, Jones JF, Shi G, Benchimol M, Pingle S, et al. Isolation of breast cancer CTC with multitargeted buoyant immunomicrobubbles. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2018;161:200-9. doi: 10.1016/j.colsurfb.2017.10.060.
- Bernards R, Weinberg RA. A progression puzzle. *Nature.* 2002;418(6900):823. doi: 10.1038/418823a.
- Lin H, Balic M, Zheng S, Datar R, Cote RJ. Disseminated and circulating tumor cells: Role in effective cancer management. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2011;77(1):1-11. doi: 10.1016/j.critrevonc.2010.04.008.
- Banys-Paluchowski M, Krawczyk N, Fehm T. Potential role of circulating tumor cell detection and monitoring in breast cancer: a review of current evidence. *Front Oncol.* 2016;6:255. doi: 10.3389/fonc.2016.00255.
- López-Muñoz E, Méndez-Montes M. Markers of circulating breast cancer cells. *Adv Clin Chem.* 2013;61:175-224.
- Fidler IJ. The pathogenesis of cancer metastasis: the 'seed and soil' hypothesis revisited. *Nat Rev Cancer.* 2003;3(6):453-8. doi: 10.1038/nrc1098.
- Kim MY, Oskarsson T, Acharyya S, Nguyen DX, Zhang XH, Norton L, et al. Tumor self-seeding by circulating cancer cells. *Cell.* 2009;139(7):1315-26. doi: 10.1016/j.cell.2009.11.025.
- Hartkopf AD, Banys M, Krawczyk N, Staebler A, Becker S, Hoffmann J, et al. Bone marrow versus sentinel lymph node involvement in breast cancer: a comparison of early hematogenous and early lymphatic tumor spread. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;131(2):501-8. doi: 10.1007/s10549-011-1802-x.
- Nguyen-Ngoc KV, Cheung KJ, Brenot A, Shamir ER, Gray RS, Hines WC, et al. ECM microenvironment regulates collective migration and local dissemination in normal and malignant mammary epithelium. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012;109(39):E2595-E2604. doi: 10.1073/pnas.1212834109.
- Roussos ET, Condeelis JS, Patsialou A. Chemotaxis in cancer. *Nat Rev Cancer.* 2011;11(8):573-87. doi: 10.1038/nrc3078.
- Valastyan S, Weinberg RA. Tumor metastasis: molecular insights and evolving paradigms. *Cell.* 2011;147(2):275-92. doi: 10.1016/j.cell.2011.09.024.
- Polyak K, Weinberg RA. Transitions between epithelial and mesenchymal states: acquisition of malignant and stem cell traits. *Nat Rev Cancer.* 2009;9(4):265-73. doi: 10.1038/nrc2620.
- Yamaguchi H, Lorenz M, Kemplak S, Sarmiento C, Coniglio S, Symons M, et al. Molecular mechanisms of invadopodium formation: the role of the N-WASP-Arp2/3 complex pathway and cofilin. *J Cell Biol.* 2005;168(3):441-52. doi: 10.1083/jcb.200407076.
- Gligorijevic B, Wyckoff J, Yamaguchi H, Wang Y, Rousos ET, Condeelis J. N-WASP-mediated invadopodium formation is involved in intravasation and lung metastasis of mammary tumors. *J Cell Sci.* 2012;125(Pt 3):724-34. doi: 10.1242/jcs.092726.
- Gupta GP, Nguyen DX, Chiang AC, Bos PD, Kim JY, Nadal C, et al. Mediators of vascular remodeling co-opted for sequential steps in lung metastasis. *Nature.* 2007;446(7137):765-70. doi: 10.1038/nature05760.
- Guo W, Giancotti FG. Integrin signaling during tumour progression. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2004;5(10):816-26. doi: 10.1038/nrm1490.
- Lu X, Kang Y. Organotropism of breast cancer metastasis. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2007;12(2-3):153-62. doi: 10.1007/s10911-007-9047-3.
- Lorusso G, Rüegg C. New insights into the mechanisms of organ-specific breast cancer metastasis. *Semin Cancer Biol.* 2012;22(3):226-33. doi: 10.1016/j.semcancer.2012.03.007.
- Nguyen DX, Bos PD, Massagué J. Metastasis: from dissemination to organ-specific colonization. *Nat Rev Cancer.* 2009;9(4):274-84. doi: 10.1038/nrc2622.
- Hou HW, Warkiani ME, Khoo BL, Li ZR, Soo RA, Tan DS, et al. Isolation and retrieval of circulating tumor cells using centrifugal forces. *Sci Rep.* 2013;3:1259. doi: 10.1038/srep01259.
- Arya SK, Lim B, Rahman AR. Enrichment, detection and clinical significance of circulating tumor cells. *Lab Chip.* 2013;13(11):1995-2027. doi: 10.1039/c3lc00009e.
- Yin J, Wang Z, Li G, Lin F, Shao K, Cao B, et al. Characterization of circulating tumor cells in breast cancer patients by spiral microfluidics. *Cell Biol Toxicol.* 2019;35(1):59-66. doi: 10.1007/s10565-018-09454-4.
- Brooks SA, Lomax-Browne HJ, Carter TM, Kinch CE, Hall DM. Molecular interactions in cancer cell metastasis. *Acta Histochem.* 2010;112(1):3-25. doi: 10.1016/j.acthis.2008.11.022.
- Cristofanilli M, Hayes DF, Budd GT, Ellis MJ, Stopeck A, Reuben JM, et al. Circulating tumor cells: a novel prognostic factor for newly diagnosed metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(7):1420-30. doi: 10.1200/JCO.2005.08.140.
- Ignatiadis M, Kallergi G, Ntoulia M, Perraki M, Apostolaki S, Kafousi M, et al. Prognostic value of the molecular detection of circulating tumor cells using a multimarker reverse transcription PCR assay for cytokeratin 19, mammaglobin A, and HER2 in early breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2008;14(9):2593-2600. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4758.

27. Stathopoulou A, Vlachonikolis I, Mavroudis D, Perraki M, Kouroussis Ch, Apostolaki S, et al. Molecular detection of cytokeratin-19-positive cells in the peripheral blood of patients with operable breast cancer: evaluation of their prognostic significance. *J Clin Oncol.* 2002;20(16):3404-12. doi: 10.1200/JCO.2002.08.135.
28. Xenidis N, Perraki M, Kafousi M, Apostolaki S, Bolonaki I, Stathopoulou A, et al. Predictive and prognostic value of peripheral blood cytokeratin-19 mRNA-positive cells detected by real-time polymerase chain reaction in node-negative breast cancer patients. *J Clin Oncol.* 2006;24(23):3756-62. doi: 10.1200/JCO.2005.04.5948.
29. Xenidis N, Ignatiadis M, Apostolaki S, Perraki M, Kalbakis K, Agelaki S, et al. Cytokeratin-19 mRNA-positive circulating tumor cells after adjuvant chemotherapy in patients with early breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(13):2177-84. doi: 10.1200/JCO.2008.18.0497.
30. Apostolaki S, Perraki M, Pallis A, Bozionelou V, Agelaki S, Kanellou P, et al. Circulating HER2 mRNA-positive cells in the peripheral blood of patients with stage I and II breast cancer after the administration of adjuvant chemotherapy: evaluation of their clinical relevance. *Ann Oncol.* 2007;18(5):851-8. doi: 10.1093/annonc/mdl502.
31. Liu MC, Shields PG, Warren RD, Cohen P, Wilkinson M, Ottaviano YL, et al. Circulating tumor cells: a useful predictor of treatment efficacy in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(31):5153-9. doi: 10.1200/JCO.2008.20.66664.
32. Gottschalk A, Sharma S, Ford J, Durieux M, Tiouririne M. The role of the perioperative period in recurrence after cancer surgery. *Anesth Analg.* 2010;110(6):1636-43. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181de0ab6.
33. Zhou D, Gu FM, Gao Q, Li QL, Zhou J, Miao CH. Effects of anesthetic methods on preserving anti-tumor T-helper polarization following hepatectomy. *World J Gastroenterol.* 2012;18(24):3089-98. doi: 10.3784/wjg.v18.i24.3089.
34. Tavare AN, Perry NJ, Benzonana LL, Takata M, Ma D. Cancer recurrence after surgery: direct and indirect effects of anesthetic agents. *Int J Cancer.* 2012;130(6):1237-50. doi: 10.1002/ijc.26448.
35. Schlagenhauff B, Ellwanger U, Breuninger H, Stroebel W, Rassner G, Garbe C. Prognostic impact of the type of anaesthesia used during the excision of primary cutaneous melanoma. *Melanoma Res.* 2000;10(2):165-9.
36. de Oliveira GS Jr., Ahmad S, Schink JC, Singh DK, Fitzgerald PC, McCarthy RJ. Intraoperative neuraxial anesthesia but not postoperative neuraxial analgesia is associated with increased relapse-free survival in ovarian cancer patients after primary cytoreductive surgery. *Reg Anesth Pain Med.* 2011;36(3):271-7. doi: 10.1097/AAP.0b013e318217aada.
37. Byrne K, Levins KJ, Buggy DJ. Can anesthetic-analgesic technique during primary cancer surgery affect recurrence or metastasis? *Can J Anesth.* 2016;63(2):184-92. doi: 10.1007/s12630-015-0523-8.
38. Zhang XY, Liang YX, Yan Y, Dai Z, Chu HC. Morphine: double-faced roles in the regulation of tumor development. *Clin Transl Oncol.* 2018;20(7):808-14. doi: 10.1007/s12094-017-1796-x.
39. Amato A, Pescatori M. Perioperative blood transfusions for the recurrence of colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;1:CD005033. doi: 10.1002/14651858.CD005033.pub2.
40. Lee JH, Kang SH, Kim Y, Kim HA, Kim BS. Effects of propofol-based total intravenous anesthesia on recurrence and overall survival in patients after modified radical mastectomy: a retrospective study. *Korean J Anesthesiol.* 2016;69(2):126-32. doi: 10.4097/kjaes.2016.69.2.126.

---

**Cómo citar este artículo:**

López-Muñoz E, Mejía-Terrazas GE. Células tumorales circulantes en cáncer de mama. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2020;58(Supl 1): S51-61.



## COVID-19: Regional Anesthesia, Benefits, and Practical Recommendations

Gabriel Enrique Mejía-Terrazas<sup>1,†</sup>, Eunice López-Muñoz<sup>2,†</sup>, Juan Salvador Vilchis-Rentería<sup>3</sup>, Alexis Janet Muñoz-García<sup>4</sup>, María del Rocío Angelica Alcántara-Muñoz<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Anesthesiology Service, Hospital Ángeles México, Mexico City, Mexico

<sup>2</sup>Medical Research Unit in Reproductive Medicine, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco Obstetricia No. 4, “Luis Castelazo Ayala”, Instituto Mexicano del Seguro Social, Mexico City, Mexico

<sup>3</sup>Anesthesiology Service, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Traumatología y Ortopedia No. 21. Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, Nuevo León, Mexico

<sup>4</sup>Anesthesiology Service, Hospital Valentín Gómez Farias, Instituto de Seguridad y Servicio Sociales de los Trabajadores del Estado, Zapopan, Jalisco, México

<sup>5</sup>Anesthesiology Service, Hospital Ángeles Puebla, Puebla, Mexico

During coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic, efforts have been made to rethink the health system and provide various recommendations to the best care of patients and for the protection of health personnel. In patients with suspicion or confirmation of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) who require surgical intervention and anesthetic management, strategies must be established to minimize aerosol-generating procedures. Regional anesthesia (RA) is not considered an aerosol-generating procedure per se and is currently proposed such as a safe strategy and part of comprehensive perioperative care. However, the preoperative evaluation has undergone changes in the context of the COVID-19 pandemic, so in addition to routine preoperative evaluation, a patient-oriented history, clinical, laboratory, and radiologic evaluation should be performed, and a series of general recommendations should be taken into account before, during, and after the performance of RA procedure. A search of PubMed/MEDLINE, Web of Science, and Google Scholar databases was performed until August 22, 2020, using the words: “regional anesthesia or nerve block or peripheral nerve block or spinal anesthesia or epidural anesthesia and SARS-CoV-2 or COVID-19 or MERS or SARS-CoV-1 or influenza.” We included in this review all articles, regardless of design, published in the English language. Given the benefits reported with the use of RA techniques, both for the patient and for healthcare personnel, it has recently been suggested that RA should be considered as the first choice. However, it is important to generate more precise and homogeneous management guidelines based on the evidence obtained every day during the care of patients with COVID-19.

**Keywords:** *COVID-19 pandemic, neuraxial anesthesia, obstetric anesthesia, peripheral nerve blocks, regional anesthesia, SARS-CoV-2*

---

Received: 23 September 2020; Received in revised form: 9 June 2021; Accepted: 7 July 2021.

Corresponding Author: Eunice López-Muñoz, PhD, Medical Research Unit in Reproductive Medicine, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco Obstetricia No. 4, “Luis Castelazo Ayala”, Instituto Mexicano del Seguro Social, Río Magdalena 289, Level 6, Laboratory K, Colonia Tizapan San Ángel, Alcaldía Álvaro Obregón, C.P. 01090, Mexico City, Mexico (astridkaryme2001@yahoo.com.mx).

<sup>†</sup>These authors contributed equally to this work.

## Introduction

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Most coronavirus infections in humans are mild, although SARS-CoV-2, as well as SARS-CoV and Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV), can cause potentially fatal severe respiratory tract infections.<sup>1-4</sup> Patients who require surgical intervention and anesthetic management have the possibility of being sick or infected with SARS-CoV-2 without knowing it, so prevention strategies should be established to reduce exposure to respiratory tract secretions and minimize aerosol generating procedures such as general anesthesia (GA), and thus reduce the risk of perioperative viral transmission both for health-care personnel and for other patients.<sup>5</sup> For this reason, if possible and in order to avoid manipulation of the airway in surgical patients both confirmed and suspected of infection by SARS-CoV-2, the use of regional anesthesia (RA) techniques has been proposed, as a safe and attractive alternative.<sup>6</sup> In order to synthesize the information available to date, we perform a narrative review focused on the use of RA techniques in the context of SARS-CoV-2 infection.

## Search Strategy

A search of the literature available in PubMed/MEDLINE, Web of Science, and Google Scholar electronic databases up to August 22, 2020, was carried out. The keywords “regional anesthesia or nerve block or peripheral nerve block or spinal anesthesia or epidural anesthesia and SARS-CoV-2 or COVID-19 or MERS or SARS-CoV-1 or influenza” were used, and all articles published in English language, regardless of design, whose summaries included information related to personal protective equipment (PPE), preoperative evaluation, risk and benefits of RA techniques in the context of coronavirus, particularly SARS-CoV-2 infection, were included.

## PPE

Given the main routes of transmission of SARS-CoV-2,<sup>7-12</sup> the use of PPE is recommended for health-care personnel who are in contact with patients with suspected or confirmed SARS-CoV-2 infection.

The administration of RA is not considered an aerosol-generating procedure per se, and at a minimum, the use of droplet protection is recommend-

ed.<sup>13-15</sup> The size of droplets and aerosols, as well as inertia, gravity, temperature, humidity, evaporation, turnover, and airflow in a space determine how far they disperse, how long they remain floating, and probably how much they affect viral viability.<sup>10,11,16,17</sup> Therefore, in the course of the pandemic, more specific recommendations have been issued on the level of PPE to use.<sup>13,15,18-24</sup> A higher level of protection is necessary particularly in prolonged surgeries ( $\geq 120$  minutes) and in anatomical regions close to the head and neck,<sup>23,25</sup> including the upper extremities,<sup>26</sup> spinal anesthesia;<sup>13,27</sup> with the possibility of failed blockages, the need for ventilation or conversion to GA that warrants aerosol-generating procedures.<sup>13,23,28-30</sup>

A study by Zhong and colleagues,<sup>18</sup> showed a SARS-CoV-2 viral transmission frequency of 11.36% (5 of 44) in anesthesiologists who administered subarachnoid block to 49 COVID-19 patients. It was observed that 4 of the 7 anesthesiologists who used level 1 PPE (57.1%) and only 1 of the 37 anesthesiologists who used level 3 PPE (2.7%) were infected, so the use of level 3 PPE showed a reduction in relative risk (RR) of 95.3% (95% confidence interval [CI], 63.7–99.4).

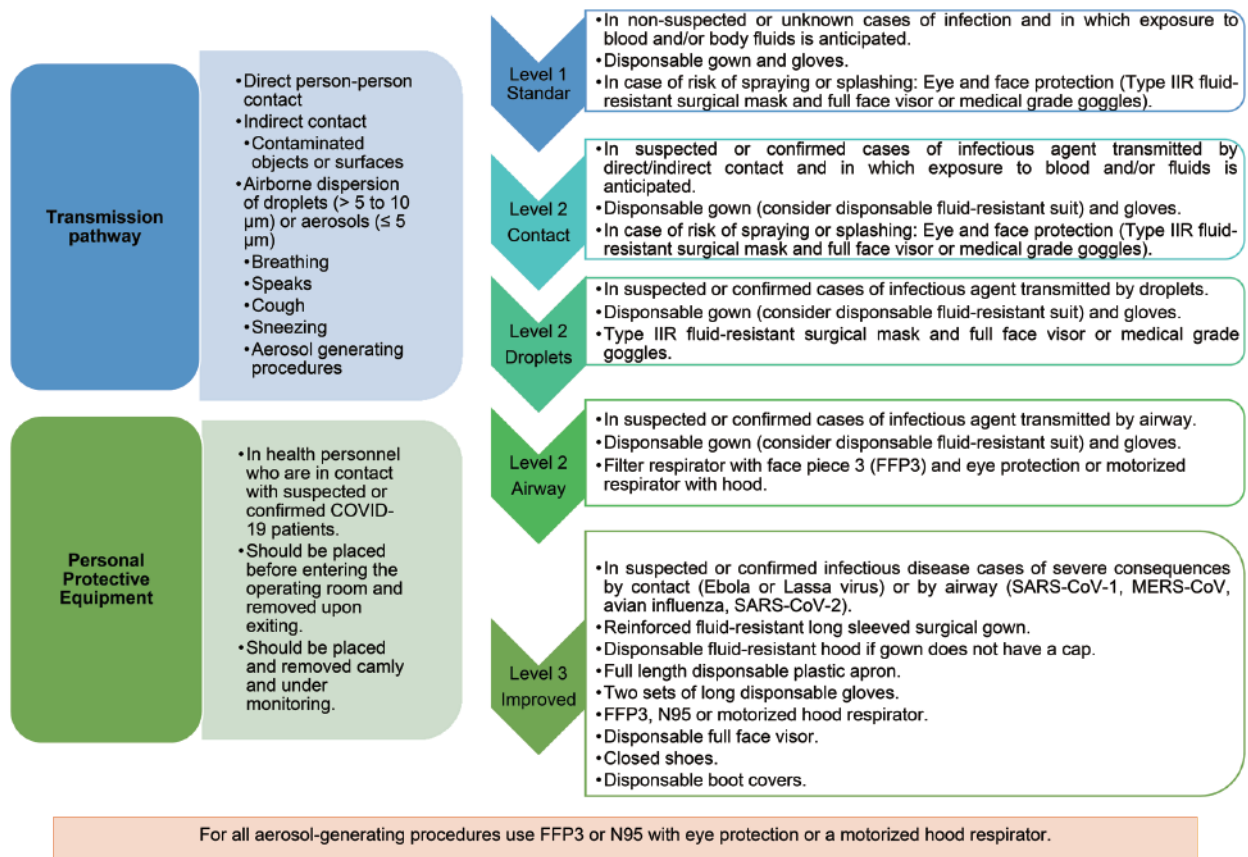
Under ideal conditions and with adequate availability of material and supplies, it is justified to use the same level of PPE for RA and for GA (Figure 1).<sup>20</sup>

For the patient, the use of a surgical mask is recommended throughout their hospital stay.

## Benefits of RA

RA is currently considered a safe strategy and part of comprehensive perioperative care, since when compared with GA, it has been associated with multiple benefits.<sup>15,31-34</sup> In addition, a lower frequency of pulmonary complications, acute renal failure, thromboembolic events, blood transfusions,<sup>35</sup> pneumonia (RR, 0.45; 95% CI, 0.26–0.79) and mortality (zero mortality 30 days after surgery: RR, 0.71; 95% CI, 0.53–0.94), as well as a similar prevalence of cardiac complications (myocardial infarction: RR, 1.17; 95% CI, 0.57–2.37)<sup>36</sup> or gastrointestinal complications, intensive care unit admissions, and nerve damage<sup>35</sup> than when performing GA. When a neuraxial block is used as a complement to GA compared to GA alone, neither the risk of myocardial infarction (RR, 0.69; 95% CI, 0.44–1.09) or mortality (RR, 1.07; 95% CI, 0.76–1.51) is modified, although the risk of pneumonia is reduced (RR, 0.69; 95% CI, 0.49–0.98).<sup>15,32,36-43</sup>





**Figure 1. Levels of Personal Protective Equipment**

Abbreviations: COVID-19, coronavirus disease 2019; SARS-CoV-1, severe acute respiratory syndrome coronavirus 1; MERS-CoV, Middle East respiratory syndrome coronavirus.

GA has also been associated with a higher incidence of nausea and vomiting in the postoperative period;<sup>15,32</sup> therefore, if the clinical, respiratory,<sup>43</sup> and coagulation status<sup>40,44,45</sup> is adequate, neuraxial or peripheral blocks may be optimal for performing limb, abdominal, gynecological, and even urological surgeries safely.<sup>29,32,38,46-48</sup> Additionally, through indirect and direct mechanisms, neuraxial anesthesia influences platelet function with antithrombotic effects,<sup>49</sup> so it could be useful for the management of surgical patients with COVID-19 in whom a state of hypercoagulability with risk of venous thromboembolism has been reported.

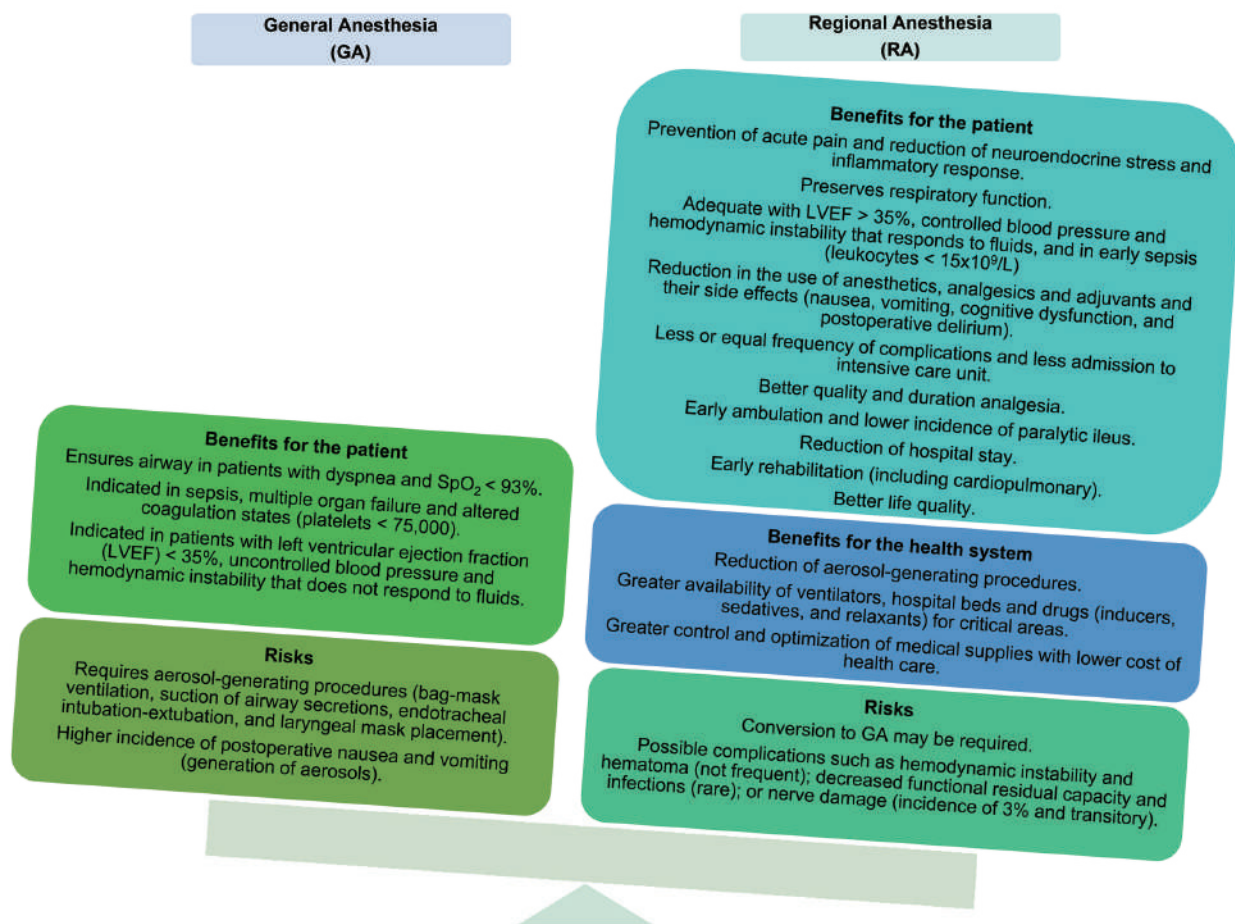
RA techniques can constitute an alternative to reduce the use of the aerosol-generating procedures that are usually used during GA.<sup>50</sup> The risk is mainly for the anesthesiologist, who is in direct contact and at a closer distance to the patient;<sup>51</sup> in fact, endotracheal intubation is considered an independent risk factor for the acquisition of SARS-CoV infection, with a higher risk (odds ratio [OR], 8.8; 95% CI, 5.3–14.4) of transmission to health personnel.<sup>52</sup>

RA also reduces health care costs compared to GA,<sup>25,53-55</sup> which in a health crisis such as the COVID-19 pandemic is momentous.

Finally, RA should be carried out with the greatest possible precision, minimum risk of failure, and anticipation of all possible scenarios, since timely attention to each situation is key to maintaining anesthetic and surgical safety (Figure 2).<sup>18,56,57</sup>

### Preoperative Evaluation and Selection of Anesthetic Technique

The preoperative evaluation has changed in the context of the COVID-19 pandemic, so far without optimal methods being available.<sup>41,54</sup> In addition to routine preoperative evaluation, a patient-oriented history, clinical, laboratory, and radiologic evaluation should be performed with suspected or confirmed COVID-19.<sup>41,46</sup> Reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) for the detection of SARS-CoV-2 RNA and chest tomography are the tests most



**Figure 2. Benefits of Regional Anesthesia Compared to General Anesthesia in the Context of the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic**

frequently requested before surgical intervention.<sup>54</sup> Some authors have suggested performing RT-PCR only in suspected cases,<sup>32</sup> while others suggest it for all patients,<sup>58</sup> preferably 24–72 hours before surgery.<sup>23,59</sup> The Centers for Disease Control and Prevention have suggested performing RT-PCR or antigenic tests in individuals with signs and symptoms of COVID-19, asymptomatic individuals with suspected or confirmed exposure to SARS-CoV-2, asymptomatic individuals without exposure to the virus for early identification in special situations (which could be applied to patients who will undergo surgery), in individuals in whom it is desired to confirm that the infection has been resolved and finally, as part of the public health surveillance programs.<sup>60</sup>

Regarding chest tomography, most guidelines suggest its performance in all cases upon surgical admission, since it can show relevant changes and pulmonary targets even in false negative patients on

RT-PCR.<sup>61,62</sup> The estimated false negative rate of oropharyngeal exudate based on chest tomography for the diagnosis of COVID-19 has been reported from 17.0%<sup>63</sup> to 60.5%<sup>64</sup>. However, not only the sensitivity and specificity of chest computed tomography should be taken into account, but the consequences associated with radiation exposure.<sup>65</sup>

Serological tests can be used to complement the results of RT-PCR for the diagnosis of COVID-19, as long as they have been validated.<sup>23</sup>

Precautions, when selecting and using RA techniques in patients with suspected or diagnosed COVID-19, are the same as for the negative patient; and local anesthetics should be adjusted especially in states of acidosis.<sup>15,23</sup>

The severity of COVID-19 and the clinical status of the patient should be carefully evaluated before selecting a specific anesthetic technique, particularly in those conditions that could increase the risk of

complications,<sup>40,44,66-68</sup> or represent contraindications for neuraxial procedures.<sup>43,69</sup>

Evidence on the safety of neuraxial anesthesia in febrile or infected patients<sup>70,71</sup> has shown a very low incidence of complications (including viral or bacterial spread to the central nervous system) from pre-existing or severe infections<sup>72</sup> in patients with immunosuppression,<sup>56</sup> so there is no strict contraindication in these cases.<sup>69</sup> Even though the neurotrophic potential of SARS-CoV-2 has been proposed,<sup>71,73</sup> the procedure can be carried out safely as long as it is well founded and carried out with adequate protection and asepsis measures, avoiding cerebrospinal fluid leakage.<sup>73,74</sup>

In the patients with COVID-19, the treatment they are receiving should also be evaluated,<sup>43,75,76</sup> given potential adverse effects due to drug interactions.<sup>43,75</sup>

In the case of emergency surgeries, it is recommended that the selection of the anesthetic technique be made based on the levels of oxygen saturation (SpO<sub>2</sub>).<sup>43</sup>

In all cases of patients with suspected or confirmed COVID-19, whenever possible, RA should be considered as the first choice.<sup>13</sup> It is important to anticipate and avoid the conversion of a regional technique into GA, which implies communication with the surgeon, mastery of regional anesthetic techniques, and knowledge of surgical pathology, as well as consideration of the physical and emotional characteristics of the patient (Figure 3).

The anesthesiologist, prior to surgery and as far as possible, must explain to the patient the anesthetic procedure selected according to clinical conditions, risks, and benefits, resolve their questions, and obtain their consent and/or that of their relatives or legal representatives in writing. The patient's understanding of the anesthetic and surgical process will facilitate their cooperation, reducing the need for moderate to deep sedation, and thus reducing the amount of aerosols that could increase the risk of transmission.<sup>47</sup>

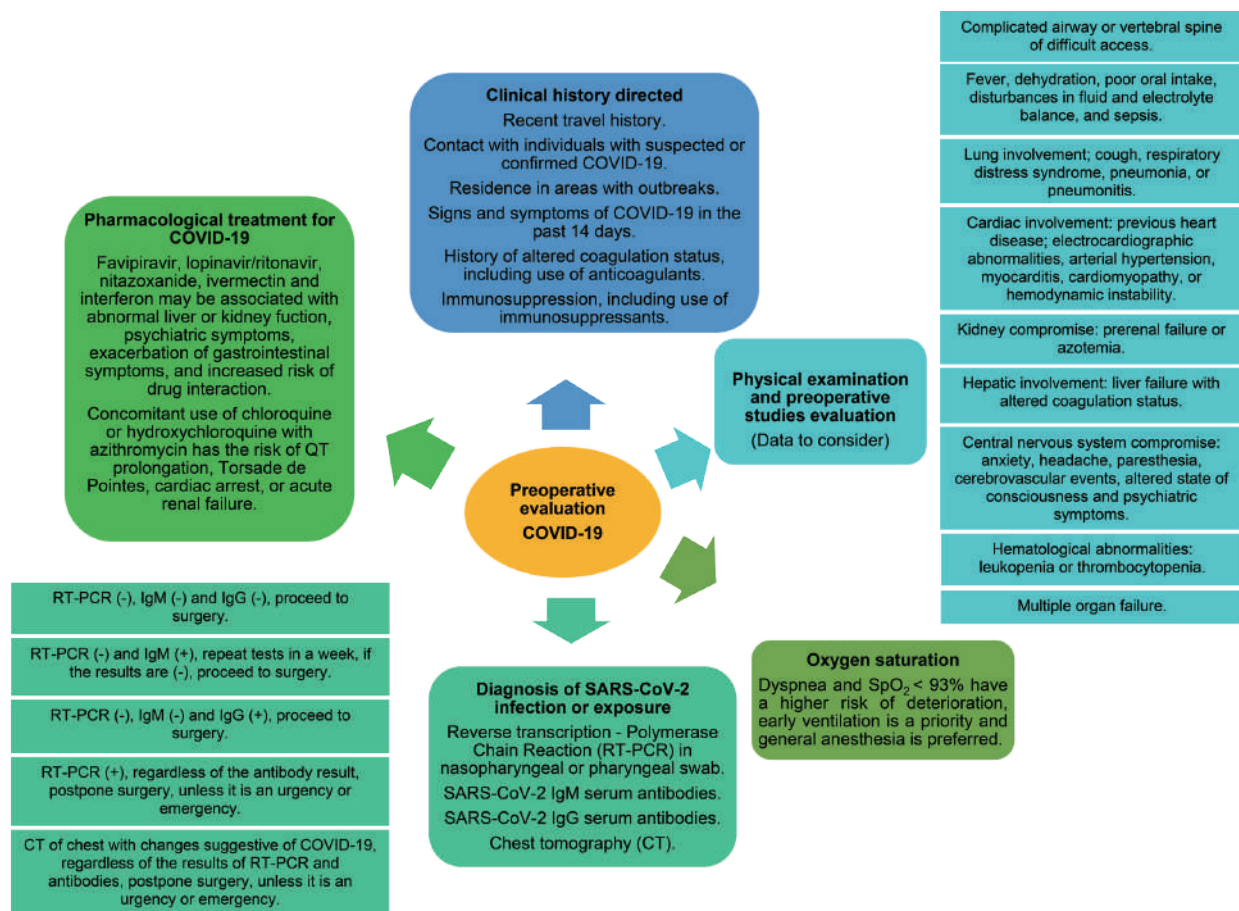


Figure 3. Preoperative Evaluation in Patients With Suspected or Confirmed Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)



## RA

### General Recommendations

Figure 4 shows a series of general recommendations that should be taken into account before, during, and after the performance of RA procedures.  
12,13,17,18,20,24,25,30,32,43,57,77-82

### Recommendations in Neuraxial Anesthesia

Different gauges and types of needles must be provided for neuraxial blockade even in patients with difficult access to the spinal column.

Despite vasodilation, capillary leakage, and hypotension associated with the inflammatory response to SARS-CoV-2 infection, hemodynamic status can be preserved, although there is the possibility of sustained hypotension during neuraxial blocks, which must be anticipated in order to avoid hypoperfusion of target organs and the presence of nausea or vomiting.<sup>83,84</sup>

The management of post-puncture headache should begin with conservative and pharmacological

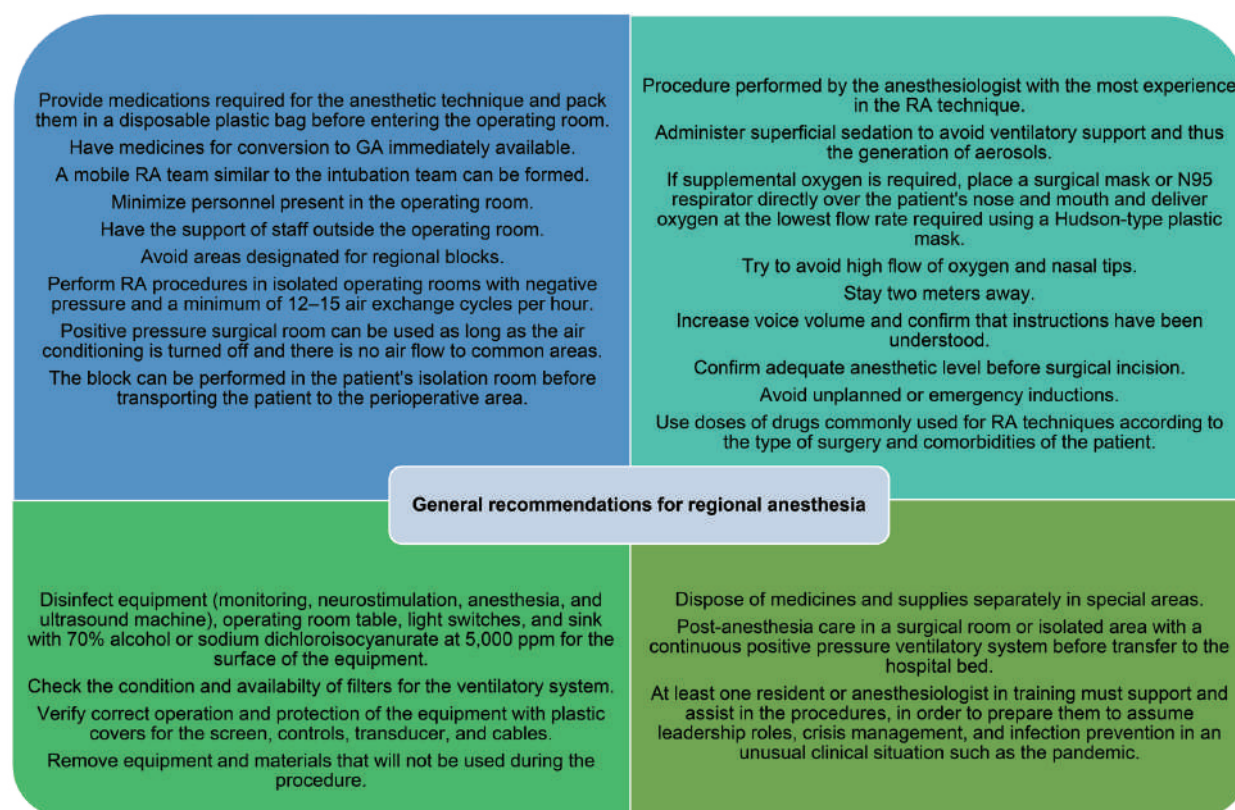
treatment according to the clinical situation. If the headache persists, the placement of a blood patch is not recommended given the lack of evidence of its benefit, and the blood deposit in the epidural space that could contain SARS-CoV-2 with the possibility of infection of the central nervous system.<sup>13</sup>

### Recommendations in Obstetric Practice

Epidural analgesia is recommended in patients with COVID-19 due to the hyperventilation and forced exhalation during vocalization and expression of pain associated with labor, with the consequent production of aerosols.

Women in labor should be cared for in the available delivery room closest to the obstetric operating room or directly in an operating room.

An elective caesarean section can be performed with neuraxial block unless there are contraindications. In case of an emergency cesarean section, an epidural block with the use of bicarbonate is recommended to reduce the installation time of the block (3.5 min) compared to a subarachnoid block. Rapid



**Figure 4. General Recommendations for Regional Anesthesia in Patients With Suspected or Confirmed Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)**

Abbreviations: GA, general anesthesia; RA, regional anesthesia.



sequence induction is recommended if the catheter is not in place.<sup>85</sup>

It is known that SARS CoV-2 interacts with the renin-angiotensin-aldosterone system through the angiotensin-converting enzyme 2, which functions as a viral receptor, so the circulatory system could be sensitized and associated with increased hypotension secondary to the administration of spinal anesthesia. In a series of 17 obstetric patients undergoing cesarean section and positive for SARS-CoV-2 infection, excessive hypotension (systolic pressure < 80% of baseline) without target organ damage was reported after administration of epidural block in 12 of 14 patients (85%) compared with none of the 3 patients who received GA, which is why routine preventive use of phenylephrine is recommended after the establishment of epidural block.<sup>83</sup>

It is recommended to maintain analgesia in labor with automated methods (continuous infusion pumps or patient-controlled analgesia) in order to reduce the traffic of anesthetic personnel in the room. To date, there is no evidence that contraindicates the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the management of postpartum pain in patients with COVID-19, so they can be utilized.<sup>85</sup> Although antiemetics should be administered to prevent postoperative vomiting, the use of dexamethasone should be carefully evaluated,<sup>85</sup> given the limited evidence available to date on the impact of the use of steroids for prophylaxis of nausea and vomiting in the context of SARS-CoV-2 infection.

### **Recommendations in Peripheral RA (Peripheral Nerve Block)**

There must be adequate communication with the surgical team, evaluating the innervation zones according to the surgical approach and the approximate duration of surgery, in order to carry out the safest and most effective block for the patient and the procedure.<sup>25</sup>

Intraoperative conversion of a peripheral block to GA is not recommended, although its concomitant administration can be planned. The American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine does not recommend routine use of peripheral nerve blocks in anesthetized adult patients, as it is believed that the awake state of the patient allows for the detection of systemic local anesthetic systemic toxicity (LAST) or of impending peripheral nerve injury. However, when comparing the relatively low incidence of long-term neurological injury (0.04%) and LAST (0.1%)<sup>86,87</sup>

with the highly contagious nature of COVID-19 and its high mortality rate in susceptible individuals,<sup>67</sup> the block can be performed followed by a planned and scheduled endotracheal intubation or, although less advisable, to have a secured airway and subsequently perform peripheral regional techniques,<sup>34</sup> to obtain mixed anesthesia.

Ultrasound guidance may not reduce the risk of nerve injury, but it has shown a 65% reduction in the incidence of LAST,<sup>67,88</sup> so all procedures should be guided by ultrasound and neurostimulation, and if available, can be used together.<sup>34</sup>

Sedation is optional and it is recommended that it be superficial with midazolam 0.01–0.03 mg/kg and/or fentanyl 0.25–1.00 µg/kg, at the discretion of the anesthesiologist in charge<sup>89</sup> or with dexmedetomidine of 0.1–0.4 µg/kg/h, given its minimal effects on respiration.<sup>15,19,90</sup>

For peripheral nerve blocks, it is preferable to use short or intermediate-acting local anesthetics to avoid a stay in the post-anesthesia recovery unit. The duration of the block should be adequate for the surgical procedure; therefore, the use of local anesthetic mixtures of short/intermediate and long action or the placement of a perineural catheter can be considered,<sup>24</sup> always monitoring for the presence of LAST.<sup>25</sup>

Given the need for prolonged blockade time, it is necessary to evaluate the theoretical risk-benefit of the routine use of adjuvants such as dexamethasone due to potential immunosuppression, or clonidine or dexmedetomidine due to infrequent side effects such as sedation, bradycardia, or hypotension.<sup>25,26</sup>

Due to the risk of thrombocytopenia and bleeding disorders in patients with COVID-19, coagulation tests and platelet count should be performed postoperatively in all patients undergoing deep blockages or perineural catheter placement in interscalene approaches, supra and infraclavicular, lumbar plexus block, or sciatic nerve block in transgluteal, anterior, and parasacral approaches.<sup>24</sup>

During brachial plexus blocks, special attention should be paid to patients with compromised respiration, since blocks above the clavicle carry an inherent risk of both phrenic nerve palsy and pneumothorax, which translates into a risk of up to a 25% decrease in vital capacity and forced expiratory volume. To prevent pneumothorax in the supraclavicular and infraclavicular approaches an ultrasound-guided peripheral nerve block should be performed and the needle tip should always be visualized.<sup>24</sup>

For the prevention of hemidiaphragmatic paresis, it has been proposed to reduce the volume or concentration of the local anesthetic, however, it has not been possible to reduce the risk to below 20% without increasing the block failure rate. Therefore, to avoid ventilatory compromise, the use of alternative techniques that do not affect diaphragmatic mobility, such as suprascapular nerve block, with or without axillary nerve block or infraclavicular block, is preferred<sup>15,26,91</sup> or even with no blockage, especially interscalene blockade. Other alternatives are upper trunk block, infraclavicular brachial plexus block, extrafascial injection, and interfascial injection below the C6 level.<sup>24</sup>

The combination of some blocks may represent a valid alternative for upper extremity surgery involving dermatomes C5–T1. Open reduction and internal fixation or shoulder arthroplasty (hemiarthroplasty or reverse prosthesis) under interscalene block and supraclavicular block using 30 mL of a 1:1 mixture of 2% mepivacaine and 0.5% levobupivacaine to complete both blocks, in addition to receiving superficial sedation, resulting in adequate surgical anesthesia, has been reported.<sup>89</sup> Alternatively, the selective blockade of the trunks (from C5 to T1 individually) guided by ultrasound not including the area of innervation of the intercostobrachial nerve (T2), with a total volume of 25 mL with a mixture of 2% lidocaine with epinephrine 1:200,000 and 0.5% levobupivacaine, resulting in sensory and motor block of the entire limb in 15–20 minutes without affection of the innervation of the diaphragm, also has been reported.<sup>90</sup>

On the other hand, interfascial plane blocks in any location have become the primary option (when-ever possible) for the anesthetic management of patients with suspected COVID-19 infection.<sup>92</sup>

Performing a minimally invasive peripheral technique, such as erector spinae muscle plane block, as part of multimodal pain management can also be considered a safe and effective procedure for postoperative pain.<sup>32</sup>

The combination of neuraxial anesthesia and peripheral femoral block without any type of sedation, in the management of elderly patients with femoral neck fracture, achieving surgical results and adequate postoperative pain control without increased postoperative morbidity, has been reported.<sup>42</sup>

If it is necessary to prolong a block, infiltration of the surgical site, use of rescue blocks<sup>25</sup>, or the use of tumescence anesthesia is feasible.<sup>23</sup>

Sphenopalatine ganglion block at the nasal level

is a treatment described for post-puncture headache, which involves the insertion of long cotton swabs into the nasal cavity to continuously deposit local anesthetic. It should not be performed routinely, as it is unknown whether it could generate aerosols.<sup>27,29,57</sup>

The decision to leave a perineural catheter, which may require repeated contact with the patient, must be evaluated in each individual case. Kilicaslan et al.<sup>79</sup> reported the use of continuous femoral and popliteal sciatic block with 6 minutes to perform both blocks. To evaluate the success of both blocks, analgesia in the innervation areas was meticulously corroborated, so surgery began 20 minutes after performing the blocks. No complications were reported during surgery or postoperatively, so in the hands of experienced operators, peripheral nerve blocks are the first option for surgeries during the pandemic.

The use of continuous peripheral nerve blocks for all patients with COVID-19 in whom more than one surgical procedure is planned or who have significant prolonged postoperative pain has been recommended.<sup>30</sup> Performing the blocks in the patient's isolation room, using standard monitors and minimal sedation with intravenous midazolam and fentanyl, as that allows for the evaluation of the block's adequacy, and then proceeding to the operating room, has been suggested. This practice ensures that the block works properly for surgery and minimizes time spent in the operating room for both the patient and the anesthesiologist. In addition, with a functional continuous nerve block, debridements or other small procedures that are commonly performed in the operating room can be performed at the bedside. Finally, the improved analgesia in patients with continuous nerve blocks allows for them to be discharged from the surgical service and returned to isolation more quickly than with the use of single-dose nerve blocks.

## Conclusions

RA techniques have been used in pandemics caused by previous respiratory infections, such as those caused by the SARS-CoV, MERS, and influenza A/H1N1 viruses. However, the experience obtained has not generated sufficient evidence to make solid recommendations on the indications and contraindications for the use of RA, which can be extrapolated to the care of patients with SARS-CoV-2 infection. Currently, there is no single optimal anesthetic management technique for COVID-19 patients, as there are

arguments both for and against the use of GA and RA. Given the benefits reported during the COVID-19 pandemic with the use of RA techniques by experienced anesthesiologists, both for the patient and for healthcare personnel, it has recently been suggested that RA should be considered as the first choice. It is extremely important to consider different clinical scenarios, as well as to make a coordinated effort to generate more precise and homogeneous management guidelines based on the evidence obtained every day during the care of patients with COVID-19.

## Conflict of Interest

The authors have no conflict of interest to declare.

## Funding

This work was not funded.

## Acknowledgments

We thank Douglas C Nance (Professor-Associated C Researcher TC, Universidad de la Sierra Sur, Instituto de Investigación sobre la Salud Pública, Mi-huatlán de Porfirio Díaz, Oaxaca, Mexico; a native speaker of English) for technical English assess.

We thank Carla Elizabeth Contreras-Rincon (Anesthesiology Service, Hospital Angeles Pedregal, Mexico City, Mexico) for their support in the search for information on RA in obstetrics.

## References

- Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-733. doi:10.1056/NEJMoa2001017
- Chan JFW, Lau SKP, To KKW, Cheng VCC, Woo PCY, Yuen KY. Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease. *Clin Microbiol Rev.* 2015;28(2):465-522. doi:10.1128/CMR.00102-14
- Cheng VCC, Lau SKP, Woo PCY, Yuen KY. Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20(4):660-694. doi:10.1128/CMR.00023-07
- To KKW, Tsang OTY, Leung WS, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(5):565-574. doi:10.1016/S1473-3099(20)30196-1
- Peng PWH, Ho PL, Hota SS. Outbreak of a new coronavirus: what anaesthetists should know. *Br J Anaesth.* 2020;124(5):497-501. doi:10.1016/j.bja.2020.02.008
- Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1199-1207. doi:10.1056/NEJMoa2001316
- Chan JFW, Yuan S, Kok KH, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet.* 2020;395(10223):514-523. doi:10.1016/S0140-6736(20)30154-9
- Zhang R, Li Y, Zhang AL, Wang Y, Molina MJ. Identifying airborne transmission as the dominant route for the spread of COVID-19. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(26):14857-14863. doi:10.1073/pnas.2009637117
- Kutter JS, Spronken MI, Fraaij PL, Fouchier RA, Herfst S. Transmission routes of respiratory viruses among humans. *Curr Opin Virol.* 2018;28:142-151. doi:10.1016/j.coviro.2018.01.001
- Prather KA, Wang CC, Schooley RT. Reducing transmission of SARS-CoV-2. *Science.* 2020;368(6498):1422-1424. doi:10.1126/science.abc6197
- Asadi S, Bouvier N, Wexler AS, Ristenpart WD. The coronavirus pandemic and aerosols: does COVID-19 transmit via expiratory particles? *Aerosol Sci Technol.* 2020;54(6):635-638. doi:10.1080/02786826.2020.1749229
- van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1564-1567. doi:10.1056/NEJMc2004973
- Uppal V, Sondekoppam RV, Landau R, El-Boghdady K, Narouze S, Kalagara HKP. Neuraxial anaesthesia and peripheral nerve blocks during the COVID-19 pandemic: a literature review and practice recommendations. *Anaesthesia.* 2020;75(10):1350-1363. doi:10.1111/anae.15105
- Mejía-Terrazas GE, López-Muñoz E. Implications of COVID-19 (SARS-CoV-2) for the anesthesiological practice. *Medwave.* 2020;20(6):e7950. doi:10.5867/medwave.2020.06.7950
- Lie SA, Wong SW, Wong LT, Wong TGL, Chong SY. Practical considerations for performing regional anesthesia: lessons learned from the COVID-19 pandemic. *Can J Anaesth.* 2020;67(7):885-892. doi:10.1007/s12630-020-01637-0
- Tellier R, Li Y, Cowling BJ, Tang JW. Recognition of aerosol transmission of infectious agents: a commentary. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):101. doi:10.1186/s12879-019-3707-y
- Nicas M, Nazaroff WW, Hubbard A. Toward understanding the risk of secondary airborne infection: emis-

- sion of respirable pathogens. *J Occup Environ Hyg.* 2005;2(3):143-154. doi:10.1080/15459620590918466
18. Zhong Q, Liu YY, Luo Q, et al. Spinal anaesthesia for patients with coronavirus disease 2019 and possible transmission rates in anaesthetists: retrospective, single-centre, observational cohort study. *Br J Anaesth.* 2020;124(6):670-675. doi:10.1016/j.bja.2020.03.007
  19. Lie SA, Wong SW, Wong LT, Wong TGL, Chong SY. In reply: Regional anesthesia during the COVID-19 pandemic: a time to reconsider practices? (Letters #1 and #2). *Can J Anaesth.* 2020;67(9):1286-1287. doi:10.1007/s12630-020-01683-8
  20. Erbabacan E, Özdilek A, Beyoğlu ÇA, Altındaş F. Perioperative anaesthetic management of confirmed or suspected COVID-19 patients. *Turk J Anaesthesiol Reanim.* 2020;48(3):180-187. doi:10.5152/TJAR.2020.654
  21. Public Health England. COVID-19: guidance for maintaining services within health and care settings: infection prevention and control recommendations (version 1.2). GOV. UK. Accessed July 30, 2021. [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/990923/20210602\\_Infection\\_Prevention\\_and\\_Control\\_Guidance\\_for\\_maintaining\\_services\\_with\\_H\\_and\\_C\\_settings\\_\\_1\\_.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/990923/20210602_Infection_Prevention_and_Control_Guidance_for_maintaining_services_with_H_and_C_settings__1_.pdf)
  22. Health Protection Scotland. Appendix 16—best practice—aide memoire for levels of personal protective equipment (ppe) for healthcare workers when providing patient care. National Services Scotland. Published February 11, 2019. Accessed August 22, 2020. <http://www.nipcm.hps.scot.nhs.uk/media/1437/2019-02-11-aide-memoire-for-levels-of-personal-protective-equipment-ppe-for-healthcare-workers-for-patient-care.pdf>
  23. Kaye K, Paprottka F, Escudero R, et al. Elective, non-urgent procedures and aesthetic surgery in the wake of SARS-COVID-19: considerations regarding safety, feasibility and impact on clinical management. *Aesthetic Plast Surg.* 2020;44(3):1014-1042. doi:10.1007/s00266-020-01752-9
  24. Mendes ÂB, Penedos C, Rodrigues LV, Varandas J, Lages N, Machado H. The role of locoregional anesthesia in the covid-19 pandemic. *Acta Médica Portuguesa.* 2020;33(7-8):522-527. doi:10.20344/amp.13853
  25. Macfarlane AJR, Harrop-Griffiths W, Pawa A. Regional anaesthesia and COVID-19: first choice at last? *Br J Anaesth.* 2020;125(3):243-247. doi:10.1016/j.bja.2020.05.016
  26. Herman JA, Urits I, Kaye AD, Urman RD, Viswanath O. COVID-19: recommendations for regional anesthesia. *J Clin Anesth.* 2020;65:109885. doi:10.1016/j.jclinane.2020.109885
  27. Du Y, Wang L, Wu G, Lei X, Li W, Lv J. Anesthesia and protection in an emergency cesarean section for pregnant woman infected with a novel coronavirus: case report and literature review. *J Anesth.* 2020;34(4):613-618. doi:10.1007/s00540-020-02796-6
  28. Uppal V, Sondekoppam RV, Lobo CA, Kolli S, Kalagara HK. Practice recommendations on neuraxial anesthesia and peripheral nerve blocks during the COVID-19 Pandemic. A joint statement by the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine (ASRA) and European Society of Regional Anesthesia and Pain Therapy (ESRA). ASRA/ESRA. Published March 31, 2020. Accessed September 11, 2020. <https://academy.esraeurope.org/wp-content/uploads/2020/04/RA-COVID19-ESRA-ASRA-Recommendations.pdf>
  29. Lima RME, Reis L de A, Thyrsó de Lara FS, et al. Recommendations for local-regional anesthesia during the COVID-19 pandemic. *Braz J Anesthesiol.* 2020;70(2):159-164. doi:10.1016/j.bjane.2020.06.002
  30. Finneran JJ, Said ET, Curran BP, Gabriel RA. The use of continuous perineural catheters and other practices to optimize regional anesthesia in COVID-19 patients. *Can J Anaesth.* 2020;67(11):1665-1666. doi:10.1007/s12630-020-01743-z
  31. Bugada D, Ghisi D, Mariano ER. Continuous regional anesthesia: a review of perioperative outcome benefits. *Minerva Anesthesiol.* 2017;83(10):1089-1100. doi:10.23736/S0375-9393.17.12077-8
  32. Fiorelli S, Menna C, Piccioni F, et al. The cutting edge of thoracic anesthesia during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020;34(12):3203-3210. doi:10.1053/j.jvca.2020.05.042
  33. Au Yong PSA, Chan DXH. Opioid reduction strategies are important for laparotomies during the covid-19 outbreak. *Reg Anesth Pain Med.* 2021;46(2):188. doi:10.1136/rapm-2020-101533
  34. Aliste J, Altermatt F, Atton R, et al. Recomendaciones para la ejecución de anestesia regional no obstétrica en perioperatorio de pacientes COVID-19. *Rev chil anest.* 2020. doi:10.25237/revchilanestv49n03.08
  35. Memtsoudis SG, Cozowicz C, Bekeris J, et al. Anaesthetic care of patients undergoing primary hip and knee arthroplasty: consensus recommendations from the International Consensus on Anaesthesia-Related Outcomes after Surgery group (ICAROS) based on a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2019;123(3):269-287. doi:10.1016/j.bja.2019.05.042
  36. Guay J, Choi P, Suresh S, Albert N, Kopp S, Pace NL. Neuraxial blockade for the prevention of postoperative mortality and major morbidity: an overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(1):CD010108. doi:10.1002/14651858.CD010108.pub2
  37. Varandas JS, Dias R, Mendes AB, Lages N, Machado H. New indication for an old anesthetic technique: could



- we consider now rapid sequence spinal anesthesia in a COVID-19 time? *Reg Anesth Pain Med.* 2021;46(2):191. doi:10.1136/rapm-2020-101572
38. Hotta K. Regional anesthesia in the time of COVID-19: a minireview. *J Anesth.* 2021;35(3):341-344. doi:10.1007/s00540-020-02834-3
  39. Lei S, Jiang F, Su W, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients undergoing surgeries during the incubation period of COVID-19 infection. *EClinicalMedicine.* 2020;21:100331. doi:10.1016/j.eclinm.2020.100331
  40. Lirk P, Hollmann MW. Outcome after regional anesthesia: weighing risks and benefits. *Minerva Anesthesiol.* 2014;80(5):610-618.
  41. Chhabra HS, Bagaria V, Keny S, et al. COVID-19: current knowledge and best practices for orthopaedic surgeons. *Indian J Orthop.* 2020;54:411-425. doi:10.1007/s43465-020-00135-1
  42. Catellani F, Coscione A, D'Ambrosi R, Usai L, Roscitano C, Fiorentino G. Treatment of proximal femoral fragility fractures in patients with COVID-19 during the SARS-CoV-2 outbreak in Northern Italy. *J Bone Joint Surg Am.* 2020;102(12):e58. doi:10.2106/JBJS.20.00617
  43. Ashokka B, Chakraborty A, Subramanian BJ, Karmakar MK, Chan V. Reconfiguring the scope and practice of regional anesthesia in a pandemic: the COVID-19 perspective. *Reg Anesth Pain Med.* 2020;45(7):536-543. doi:10.1136/rapm-2020-101541
  44. Mendes AB, Penedos C, Vaz Rodrigues L, Varandas JS, Lages N, Machado H. Coagulation concerns in patients with COVID-19 proposed for regional anesthesia. *Reg Anesth Pain Med.* 2021;46(5):457. doi:10.1136/rapm-2020-101676
  45. Bauer ME, Toledano RD, Houle T, et al. Lumbar neuraxial procedures in thrombocytopenic patients across populations: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Anesth.* 2020;61:109666. doi:10.1016/j.jclinane.2019.109666
  46. Singleton MN, Soffin EM. Daring discourse: are we ready to recommend neuraxial anesthesia and peripheral nerve blocks during the COVID-19 pandemic? A pro-con. *Reg Anesth Pain Med.* 2020;45(10):831-834. doi:10.1136/rapm-2020-101653
  47. Romanzi A, Galletti M, Macchi L, et al. Awake laparotomy: is locoregional anesthesia a functional option for major abdominal surgeries in the COVID-19 era? *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(9):5162-5166. doi:10.26355/eurrev\_202005\_21211
  48. Ti LK, Ang LS, Foong TW, Ng BSW. What we do when a COVID-19 patient needs an operation: operating room preparation and guidance. *Can J Anaesth.* 2020;67(6):756-758. doi:10.1007/s12630-020-01617-4
  49. Kettner SC, Willschke H, Marhofer P. Does regional anesthesia really improve outcome? *Br J Anaesth.* 2011;107(Suppl 1):i90-i95. doi:10.1093/bja/aer340
  50. Park MH, Kim HR, Choi DH, Sung JH, Kim JH. Emergency cesarean section in an epidemic of the middle east respiratory syndrome: a case report. *Korean J Anesthesiol.* 2016;69(3):287-291. doi:10.4097/kjae.2016.69.3.287
  51. Mistry T, Singh SK. COVID-19 pandemic: regional anesthesia should be the new norm! *Reg Anesth Pain Med.* 2021;46(2):186-187. doi:10.1136/rapm-2020-101642
  52. Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva CL, Conly J. Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. *PLoS One.* 2012;7(4):e35797. doi:10.1371/journal.pone.0035797
  53. Hutton M, Brull R, Macfarlane AJR. Regional anaesthesia and outcomes. *BJA Educ.* 2018;18(2):52-56. doi:10.1016/j.bjae.2017.10.002
  54. Gökçe Mİ, Yin S, Sönmez MG, et al. How does the COVID-19 pandemic affect the preoperative evaluation and anesthesia applied for urinary stones? EULIS eCORE-IAU multicenter collaborative cohort study. *Urolithiasis.* 2020;48(4):345-351. doi:10.1007/s00240-020-01193-8
  55. Morris MT, Morris J, Wallace C, et al. An analysis of the cost-effectiveness of spinal versus general anesthesia for lumbar spine surgery in various hospital settings. *Global Spine J.* 2019;9(4):368-374. doi:10.1177/2192568218795867
  56. Gimeno AM, Errando CL. Neuraxial regional anaesthesia in patients with active infection and sepsis: a clinical narrative review. *Turk J Anaesthesiol Reanim.* 2018;46(1):8-14. doi:10.5152/TJAR.2018.12979
  57. Smiley R. Spinal anaesthesia and COVID-19 transmission to anaesthetists. Comment on Br J Anaesth 2020; 124: 670-5. *Br J Anaesth.* 2020;125(2):e247-e248. doi:10.1016/j.bja.2020.04.075
  58. Givi B, Schiff BA, Chinn SB, et al. Safety recommendations for evaluation and surgery of the head and neck during the COVID-19 pandemic. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;146(6):579-584. doi:10.1001/jamaoto.2020.0780
  59. Dexter F, Elhakim M, Loftus RW, Seering MS, Epstein RH. Strategies for daily operating room management of ambulatory surgery centers following resolution of the acute phase of the COVID-19 pandemic. *J Clin Anesth.* 2020;64:109854. doi:10.1016/j.jclinane.2020.109854
  60. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Healthcare workers: overview of testing for SARS-CoV-2 (COVID-19). CDC. Updated September 18, 2020. Accessed September 19, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/testing-overview.html>
  61. Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu J. Chest CT for typical coronavirus disease 2019 (COVID-19)

- pneumonia: relationship to negative RT-PCR testing. *Radiology*. 2020;296(2):E41-E45. doi:10.1148/radiol.2020200343
62. Liu Z, Zhang Y, Wang X, et al. Recommendations for surgery during the novel coronavirus (COVID-19) epidemic. *Indian J Surg*. 2020;82:124-128. doi:10.1007/s12262-020-02173-3
  63. Long C, Xu H, Shen Q, et al. Diagnosis of the coronavirus disease (COVID-19): rRT-PCR or CT? *Eur J Radiol*. 2020;126:108961. doi:10.1016/j.ejrad.2020.108961
  64. Li Y, Yao L, Li J, et al. Stability issues of RT-PCR testing of SARS-CoV-2 for hospitalized patients clinically diagnosed with COVID-19. *J Med Virol*. 2020;92(7):903-908. doi:10.1002/jmv.25786
  65. Kim H, Hong H, Yoon SH. Diagnostic performance of CT and reverse transcriptase polymerase chain reaction for coronavirus disease 2019: a meta-analysis. *Radiology*. 2020;296(3):E145-E155. doi:10.1148/radiol.2020201343
  66. Jiang F, Deng L, Zhang L, Cai Y, Cheung CW, Xia Z. Review of the clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Gen Intern Med*. 2020;35(5):1545-1549. doi:10.1007/s11606-020-05762-w
  67. Soberón JR, Urdaneta F. Regional anesthesia during the COVID-19 pandemic: a time to reconsider practices? (Letter #1). *Can J Anaesth*. 2020;67(9):1282-1283. doi:10.1007/s12630-020-01681-w
  68. Horlocker TT, Wedel DJ. Infectious complications of regional anesthesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2008;22(3):451-475. doi:10.1016/j.bpa.2008.06.003
  69. Stundner O, Memtsoudis SG. Regional anesthesia and analgesia in critically ill patients: a systematic review. *Reg Anesth Pain Med*. 2012;37(5):537-544. doi:10.1097/AAP.0b013e3182625f1a
  70. Wedel DJ, Horlocker TT. Regional anesthesia in the febrile or infected patient. *Reg Anesth Pain Med*. 2006;31(4):324-333. doi:10.1016/j.rapm.2006.04.003
  71. Aminnejad R, Salimi A, Saeidi M. Lidocaine during intubation and extubation in patients with coronavirus disease (COVID-19). *Can J Anaesth*. 2020;67(6):759. doi:10.1007/s12630-020-01627-2
  72. Lee AI, Hoffman MJ, Allen NN, Sullivan JT. Neuraxial labor analgesia in an obese parturient with influenza A H1N1. *Int J Obstet Anesth*. 2010;19(2):223-226. doi:10.1016/j.ijoa.2009.09.007
  73. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11(7):995-998. doi:10.1021/acscchemneuro.0c00122
  74. Filatov A, Sharma P, Hindi F, Espinosa PS. Neurological complications of coronavirus disease (COVID-19): encephalopathy. *Cureus*. 2020;12(3):e7352. doi:10.7759/cureus.7352
  75. Şimşek Yavuz S, Ünal S. Antiviral treatment of COVID-19. *Turk J Med Sci*. 2020;50(SI-1):611-619. doi:10.3906/sag-2004-145
  76. Greenland JR, Michelow MD, Wang L, London MJ. COVID-19 Infection: implications for perioperative and critical care physicians. *Anesthesiology*. 2020;132(6):1346-1361. doi:10.1097/ALN.0000000000003303
  77. Cook TM, El-Boghdady K, McGuire B, McNarry AF, Patel A, Higgs A. Consensus guidelines for managing the airway in patients with COVID-19: guidelines from the Difficult Airway Society, the Association of Anaesthetists the Intensive Care Society, the Faculty of Intensive Care Medicine and the Royal College of Anaesthetists. *Anaesthesia*. 2020;75(6):785-799. doi:10.1111/anae.15054
  78. Wang E, Mei W, Shang Y, et al. Chinese Association of Anesthesiologists Expert Consensus on the use of perioperative ultrasound in coronavirus disease 2019 patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2020;34(7):1727-1732. doi:10.1053/j.jvca.2020.04.002
  79. Kilicaslan A, Kekec AF, Eren AS, Uzun ST. Peripheral nerve blocks in a patient with suspected COVID-19 infection. *J Clin Anesth*. 2020;65:109853. doi:10.1016/j.jclinane.2020.109853
  80. Binks AC, Parkinson SM, Sabbouh V. Oxygen: under or over a surgical facemask for COVID-19 patients? *Anaesthesia*. 2020;75(12):1691-1692. doi:10.1111/anae.15166
  81. Simonds AK, Hanak A, Chatwin M, et al. Evaluation of droplet dispersion during non-invasive ventilation, oxygen therapy, nebuliser treatment and chest physiotherapy in clinical practice: implications for management of pandemic influenza and other airborne infections. *Health Technol Assess*. 2010;14(46):131-172. doi:10.3310/hta14460-02
  82. Yao W, Wang T, Jiang B, et al. Emergency tracheal intubation in 202 patients with COVID-19 in Wuhan, China: lessons learnt and international expert recommendations. *Br J Anaesth*. 2020;125(1):e28-e37. doi:10.1016/j.bja.2020.03.026
  83. Chen R, Zhang Y, Huang L, Cheng BH, Xia ZY, Meng QT. Safety and efficacy of different anesthetic regimens for parturients with COVID-19 undergoing Cesarean delivery: a case series of 17 patients. *Can J Anaesth*. 2020;67(6):655-663. doi:10.1007/s12630-020-01630-7
  84. Hanidziar D, Bittner EA. Hypotension, systemic inflammatory response syndrome, and COVID-19: a clinical conundrum. *Anesth Analg*. 2020;131(3):e175-e176. doi:10.1213/ANE.0000000000005062
  85. Bauer ME, Bernstein K, Dinges E, et al. Obstetric anesthesia during the COVID-19 pandemic. *Anesth Analg*. 2020;131(1):7-15. doi:10.1213/ANE.0000000000004856
  86. Neal JM, Barrington MJ, Brull R, et al. The second ASRA

- practice advisory on neurologic complications associated with regional anesthesia and pain medicine: executive summary 2015. *Reg Anesth Pain Med.* 2015;40(5):401-430. doi:10.1097/AAP.0000000000000286
87. Bernards CM, Hadzic A, Suresh S, Neal JM. Regional anesthesia in anesthetized or heavily sedated patients. *Reg Anesth Pain Med.* 2008;33(5):449-460. doi:10.1016/j.rapm.2008.07.529
88. Neal JM, Barrington MJ, Fettiplace MR, et al. The third American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine practice advisory on local anesthetic systemic toxicity: executive summary 2017. *Reg Anesth Pain Med.* 2018;43(2):113-123. doi:10.1097/AAP.0000000000000720
89. Tognù A, Barbara E, Pacini I, Bosco M. Proximal humeral fracture surgery in the COVID-19 pandemic: advocacy for regional anesthesia. *Reg Anesth Pain Med.* 2021;46(4):375-376. doi:10.1136/rapm-2020-101626
90. Sivakumar RK, Areeruk P, Karmakar MK. Selective trunk block (SeTB): a simple alternative to hybrid brachial plexus block techniques for proximal humeral fracture surgery during the COVID-19 pandemic. *Reg Anesth Pain Med.* 2021;46(4):376-378. doi:10.1136/rapm-2020-101733
91. Aliste J, Altermatt FR, Atton R, et al. Regional anesthesia during the COVID-19 pandemic: a time to reconsider practices? (Letter #2). *Can J Anaesth.* 2020;67(9):1284-1285. doi:10.1007/s12630-020-01682-9
92. Altıparmak B, Korkmaz Toker M, Uysal AI, Gümüş Demi Rbi Lek S. Regional anesthesia in patients with suspected COVID-19 infection. *Reg Anesth Pain Med.* 2021;46(1):91-92. doi:10.1136/rapm-2020-101477



# Effect of interscalene nerve block on the inflammatory response in shoulder surgery: a randomized trial

Gabriel Enrique Mejía-Terrazas, MD, MSc<sup>a,\*</sup>, Michell Ruíz-Suárez, MD, MSc<sup>b</sup>, Felipe Vadillo-Ortega, MD, MSc, PhD<sup>c</sup>, Rebecca Elizabeth Franco y Bourland, PhD<sup>d</sup>, Eunice López-Muñoz, MD, MSc, PhD<sup>e</sup>

<sup>a</sup>Anesthesiology Service and Pain Clinic, Hospital Ángeles México, Mexico City, Mexico

<sup>b</sup>Traumatology Service, Instituto Nacional de Rehabilitación “Luis Guillermo Ibarra Ibarra,” Mexico City, Mexico

<sup>c</sup>Unit of Vinculation, Faculty of Medicine, Universidad Nacional Autónoma de México and Laboratory of Metabolism and Nutrition in Experimental Medicine, Instituto Nacional de Medicina Genómica, Mexico City, Mexico

<sup>d</sup>Biochemistry Service, Instituto Nacional de Rehabilitación “Luis Guillermo Ibarra Ibarra,” Mexico City, Mexico

<sup>e</sup>Medical Research Unit in Reproductive Medicine, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Gineco Obstetricia No. 4, “Luis Castelazo Ayala,” Instituto Mexicano del Seguro Social, Mexico City, Mexico

**Background:** Comparing techniques of general anesthesia and regional anesthesia in arthroscopic shoulder surgery, some studies have shown differences in the intensity of immediate postoperative pain and neuroendocrine response, but the inflammatory response when using balanced general anesthesia (BGA) vs. an ultrasound-guided (USG) single-dose interscalene block (SDIB) has not been compared.

**Materials and methods:** In a single-center, prospective, randomized clinical trial, the inflammatory response of 2 groups of 10 patients scheduled to undergo arthroscopic shoulder surgery was evaluated through measurement of a panel of cytokines that act on cells of the adaptive immune response to promote or inhibit inflammation, chemokines involved in chemotaxis, the erythrocyte sedimentation rate (ESR), the high-sensitivity C-reactive protein (CRP) level, and the white blood cell (WBC) count in 3 blood samples (before anesthesia, immediately postoperatively, and 24 hours postoperatively) with 2 types of anesthesia (BGA vs. USG SDIB). Postoperative pain intensity (immediately, at 12 hours, and at 24 hours) was also assessed.

**Results:** The ESR and CRP level increased significantly at 24 hours after surgery; however, the increase in ESR ( $P < .0001$ ) and CRP level ( $P < .0001$ ) was lower in the USG SDIB group. Significant increases in the levels of soluble interleukin 2 receptor  $\alpha$  ( $P = .022$ ) and interleukin 12p40 ( $P = .016$ ) occurred in the immediate postoperative period in the USG SDIB group. Immediate postoperative pain showed a significant increase ( $P < .001$ ) in the BGA group.

**Conclusions:** In arthroscopic shoulder surgery, the use of a USG SDIB compared with the use of BGA is possibly associated with improved pain control in the immediate postoperative period and lower immunosuppression, even at 24 hours after surgery.

This study was approved by the local research and ethics committee (Instituto Nacional de Rehabilitación “Luis Guillermo Ibarra Ibarra,” Mexico City, Mexico; registration No. 38/13) and by Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (<http://www.ensaiosclinicos.gov.br>; registration no. RBR-8bn3y2).

\*Reprint requests: Gabriel Enrique Mejía-Terrazas, MD, MSc, Anesthesiology Service and Clinic Pain, Hospital Ángeles México, Tower B, Office 801, Agrarismo 208, Colonia Escandón, Alcaldía Miguel Hidalgo, CP 11800, Mexico City, Mexico.

E-mail address: [gisibyg@yahoo.com.mx](mailto:gisibyg@yahoo.com.mx) (G.E. Mejía-Terrazas).



**Level of evidence:** Level I; Randomized Controlled Trial; Treatment Study

© 2019 Published by Elsevier Inc. on behalf of Journal of Shoulder and Elbow Surgery Board of Trustees.

**Keywords:** Interscalene nerve block; balanced general anesthesia; inflammatory response; shoulder surgery; arthroscopic shoulder surgery; postoperative pain

Arthroscopic surgery is one of the most accepted orthopedic therapeutic procedures for a wide variety of shoulder pathologies.<sup>12</sup> This approach allows optimal surgical visibility with less aggression to the capsular structures and the periarticular muscles, as well as minimal soft-tissue trauma. However, despite being a minimally invasive procedure compared with open shoulder surgery, it has been associated with immediate postoperative pain.<sup>23,42,43,49</sup> In this sense, anesthesia—given its potential benefits, such as reduction of the inflammatory response and the intensity of postoperative pain—has acquired a transcendental role in the management of patients undergoing orthopedic surgery. There is evidence of the effects of regional anesthesia on the neuroendocrine response on the functions of immune cells, on gene expression, and on the secretion of inflammatory mediators including cytokines, with considerable advantages over general anesthesia in various surgical procedures.<sup>11,20,27,37</sup> One strategy of regional anesthesia that has recently been used for pain control and reduction in opioid consumption in patients undergoing shoulder surgery is the interscalene block,<sup>22,24,25</sup> with a greater analgesic effect and safety when ultrasound guided (USG).<sup>15,24,41</sup> However, to our knowledge, there are no reports of studies evaluating the effect of an interscalene block on the systemic inflammatory response in arthroscopic shoulder surgery. The purpose of this study was to evaluate the inflammatory response in 3 blood samples (before anesthesia, immediately postoperatively, and 24 hours postoperatively) in patients undergoing arthroscopic shoulder surgery under balanced general anesthesia (BGA) vs. a USG single-dose interscalene block (SDIB).

## Materials and methods

We performed a single-center, prospective, randomized clinical trial. Patients aged 35 to 70 years who were scheduled to undergo arthroscopic surgery on the shoulder and had an American Society of Anesthesiologists physical status classification of I or II were included in the study. To avoid local or systemic cofactors and co-interventions such as drugs that could modify or influence the systemic inflammatory response, the exclusion criteria were as follows: obesity (body mass index > 30 kg/m<sup>2</sup>), malnutrition, diabetes mellitus, metabolic syndrome, pre-existing coagulopathy, acute or chronic focus of infection, congenital or acquired immunologic disease, collagen disease, local or systemic inflammatory disease, endocrine disease, oncologic disease, psychiatric illness, organ failure, chronic pain in another bodily region, use of steroids or immunomodulators, chronic use of nonsteroidal

anti-inflammatory drugs, chronic use of  $\alpha_2$ -adrenergic agonists, previous surgery on the same shoulder, airway difficulties, and presurgical leukocyte count less than  $4 \times 10^3/\text{mm}^3$  or greater than  $11 \times 10^3/\text{mm}^3$ .

Written informed consent was obtained from each patient. During the preoperative visit, all patients were instructed on using the visual analog scale, with 0 representing absence of pain and 10 representing the worst pain imaginable.<sup>18</sup> Patients were randomly assigned to the BGA group or the USG SDIB group by use of a computer-generated random number in a 1:1 relation ([www.Random.org](http://www.Random.org)). Allocation numbers were saved on an opaque sheet that was folded and stapled, which was consulted immediately before surgery by an independent anesthesiologist who was not involved in the assessment of outcomes. Outcome assessors and data analyzers were blinded to the treatment allocation.

Each patient was monitored using standard protocols (noninvasive monitoring of blood pressure in the contralateral arm, electrocardiography, pulse oximetry, and temperature) every 5 minutes during surgery. A nurse recorded the side effects of anesthesia management and surgery. Patients were eliminated from the study if they required a change in anesthetic technique; required use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and surgical reintervention; had severe hypothermia, fever, and toxicity due to local anesthetics; had allergic reactions; or withdrew consent.

All anesthesiology procedures were performed by an anesthesiologist with more than 5 years of experience in both techniques. BGA was induced with fentanyl at 3  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , cisatracurium besylate at 0.15 mg/kg, and propofol at 1.5 mg/kg administered intravenously. All patients received orotracheal intubation under direct laryngoscopy in 1 attempt with a high-volume low-pressure balloon endotracheal catheter with a Murphy-type orifice (Covidien; Medtronic, Dublin, Ireland) of 7.5 to 8 mm. Anesthesia was maintained with 1 minimum alveolar concentration of desflurane.

The USG SDIB was performed under sedation with midazolam at 0.4 mg/kg and fentanyl at 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . A 6-cm, 6- to 15-MHz ultrasound transducer probe (MicroMaxx L25; SonoSite, Bothell, WA, USA) was used. The ultrasound transducer was initially placed on the supraclavicular fossa to locate the supraclavicular brachial plexus, which was shown as a hypoechoic bundle lateral and superficial to the subclavian artery. By moving the transducer cranially, the brachial plexus was revealed between the anterior and middle scalene muscle. An ultrasound reflector-coated nerve block needle (22-gauge, 50-mm short-bevel needle [Stimuplex D; B. Braun, Melsungen, Germany]) connected to a peripheral nerve stimulator (Stimuplex DIG RC; B. Braun) with an out-of-plane approach was introduced into the plexus sheath under ultrasound guidance and placed between the C5 and C6 nerve roots. The stimulator settings were as follows: 0.5 mA with an impulse time duration of 0.1 milliseconds and impulse frequency of 2 Hz.<sup>14,42</sup> The needle position was confirmed by activation of the deltoid motor reflex with a current output of 0.5 mA. After aspiration to exclude intravascular injection, 2 mg/kg of 0.75% ropivacaine and

3 mg/kg of 2% lidocaine solution with a 30-mL maximum were injected. Oxygen was applied at a flow rate of 6 L/min via an oxygen mask.

The postoperative analgesia protocol for both groups included intravenous administration of 1 g of paracetamol (acetaminophen) and 100 mg of tramadol every 8 hours. When the postoperative pain score was greater than 5, we administered 5 mg of morphine intravenously every 8 hours.

## Operative technique

A single surgeon performed the arthroscopic procedures, and all operations were performed with patients in the beach-chair position. Four types of surgical procedures were performed: rotator cuff repair (arthroscopically or mini-open repair technique), selective anterior capsulotomy, suture anchor repair, and sub-acromial decompression.

## Outcome measures

With a minimum fasting period of 8 hours, quantification of interleukin (IL) 1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-10, IL-12p40, IL-17, IL-1 receptor antagonist, soluble IL-2 receptor  $\alpha$  (sIL-2RA), interferon gamma-induced protein 10 kDa (IP-10), monocyte chemoattractant protein 1, macrophage inflammatory protein (MIP) 1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , tumor necrosis factor (TNF)  $\alpha$ , vascular endothelial growth factor (VEGF), eotaxin, erythrocyte sedimentation rate (ESR), high-sensitivity C-reactive protein (CRP) level, and white blood cell (WBC) count was performed for each patient from 9 mL of venous blood on 3 occasions: before anesthesia, immediately postoperatively, and 24 hours postoperatively. The cytokine and CRP levels were quantified in 5 mL of blood placed in BD Vacutainer tubes (code 368175; Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, USA), with transparent plastic (13  $\times$  100 mm, 6.0 mL), without an anticoagulant, with a coagulation activator, with a red Hemogard safety cap (Becton Dickinson). Hemolyzed, icteric, or lipemic samples were discarded. The blood samples were centrifuged within 30 minutes after collection at 1100 rpm for 10 minutes. The serum was separated into aliquots of 500  $\mu$ L in polypropylene tubes (600  $\mu$ L). Serum aliquots were placed at  $-20^{\circ}\text{C}$  for 2 hours and subsequently stored at  $-80^{\circ}\text{C}$  until analysis. Quantification of cytokines was performed by a multiplex assay using the High Sensitivity Human Cytokine Magnetic Bead kit (Millipore, Burlington, MA, USA). The plates were prepared according to the manufacturer's instructions. In brief, each plate was blocked with wash buffer for 10 minutes before use. The mixed beads were placed into each well and washed twice. Reconstitution of the high-sensitivity human cytokine standard, according to the manufacturer's instructions, with serial 1:5 dilutions for a working concentration range of 10 to 10,000 pg/mL, generated the standard curve. The samples and standards were incubated with the mixed beads overnight at  $4^{\circ}\text{C}$  while being shaken. The beads were washed and then incubated with a detection antibody at room temperature for 1 hour and with streptavidin for an additional 30 minutes. The beads were washed twice and resuspended in MagPix drive fluid (Millipore), and the plate was analyzed on the MagPix plate reader (Millipore). The mean fluorescence intensity was compared with the standard curve to calculate the cytokine concentration in picograms per milliliter. Each standard curve was then individually analyzed for outliers

and adjusted as necessary to achieve linearity ( $R^2 \geq 0.8$ ). The mean fluorescence intensity values were adjusted for the background.

The CRP level was determined by means of chemiluminescence with the Immulite 1000 Immunoassay System (Siemens Healthcare Diagnostics, Hoffman Estates, IL, USA), with a detection range of 0.1 to 100 mg/L. The interassay variation coefficients were less than 10%.

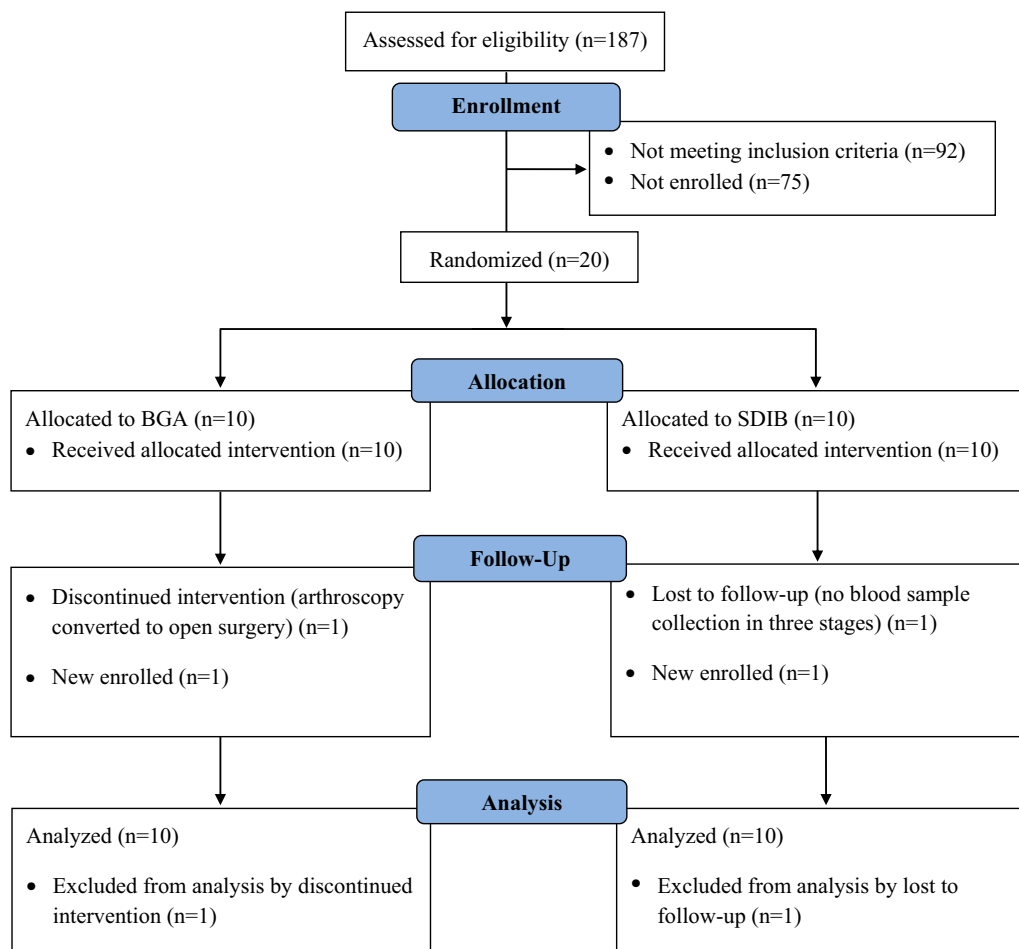
The ESR and WBC count were quantified in 4 mL of blood that was placed in BD Vacutainer tubes with EDTA K2 (code 367844; Becton Dickinson), with transparent plastic (13  $\times$  75 mm, 4.0 mL) and a lilac Hemogard safety cap (Becton Dickinson). Quantification of the ESR using the Wintrobe method was carried out within 30 minutes after the extraction of the sample.<sup>50</sup> In brief, the sample was homogenized, avoiding the formation of bubbles; then, with a Pasteur pipette, the Wintrobe tube (scale from 0 to 10 cm, divided into millimeters) was filled to the mark, avoiding the formation of bubbles and keeping the tube in a  $90^{\circ}$  position with respect to the surface, free of vibrations. The tube was placed in the Wintrobe rack and allowed to stand in place without movement or vibrations, and after exactly 60 minutes, the distance between the upper edge of the plasma and the base of the cells was recorded (in millimeters per hour). Quantification of the WBC was carried out in a computerized hemo-analyzer using the electrical impedance method (Coulter LH 780 Hematology Systems; Beckman Coulter, Brea, CA, USA) with the results provided automatically by the equipment.

Assessments of the presence and intensity of postoperative pain were performed 3 times (immediately, 12 hours, and 24 hours postoperatively). The intensity of pain was evaluated with a visual analog scale with a 10-cm horizontal line anchored by 2 verbal descriptors at each end, where 0 indicates no pain and 10 indicates the worst possible pain.<sup>18</sup> All pain scores were recorded with a corresponding date and time, as were the start and end times of the related surgical procedure.

## Statistical methods

On the basis of studies of the influence of anesthetic techniques on the release of proinflammatory cytokines (TNF, IL-6, and IL-1),<sup>8,20,43</sup> a sample size calculation was performed to compare paired measurements (one at baseline and another after the intervention) in the 2 study groups. The Sample Size Calculator of Statulator<sup>beta</sup> (<http://statulator.com/SampleSize/ss2PM.html>) was used, taking the expected mean of the paired differences of the baseline and final IL-6 average in each group (15.4 pg/mL) and the expected standard deviation of the paired differences (10.88 pg/mL)<sup>43</sup> with a  $\beta$  value of .80 and  $\alpha$  level of .05. This estimated that at least 8 patients would be required to demonstrate statistically significant differences. By adding 20% to account for possible losses during the study, a final group size of 10 patients was obtained for each study group.

Data were entered and analyzed using the SPSS computer package (version 22.0; IBM, Armonk, NY, USA). The normality of quantitative variables was tested by the Shapiro-Wilk test. Because of the small sample size and non-normal distribution of most of the variables, nonparametric tests were applied in all comparisons. Between-group differences in clinical variables, cytokine levels, ESRs, CRP levels, and WBC counts were examined by the Mann-Whitney *U* test, whereas within-group differences were



**Figure 1** Flow diagram of participants through each stage of randomized trial. *BGA*, balanced general anesthesia; *SDIB*, ultrasound-guided single-dose interscalene block.

examined by the Friedman test. Qualitative variables were expressed as frequencies and percentages and were analyzed using the Fisher exact test. A resampling technique (bootstrapping) was performed with Monte Carlo simulation (99% confidence interval and 10,000 samples) from the available data to construct a sample distribution and contrast the intragroup and between-group differences in all variables.<sup>5,13,32</sup> All tests were 2-tailed, and statistical significance was considered for  $P < .05$ . Bonferroni correction was performed for multiple comparisons, obtaining an adjusted  $P$  value of .0004.

## Results

Between April and November 2014, 187 patients scheduled for arthroscopic surgery on the shoulder were evaluated and 20 were deemed eligible for the study. Of these, 10 were randomly assigned to the BGA group and 10 were randomly assigned to the USG SDIB group. During the study, 2 losses occurred, 1 in the USG SDIB group owing to a change in surgical technique, in which arthroscopy was converted to open surgery, and 1 in the BGA group, as the blood samples were not collected on all 3 occasions. These

losses were not included in the analysis and were replaced by 2 other patients (Fig. 1). Patient demographic profiles and details of the surgical procedures performed are summarized in Table I. Immediate postoperative pain was significantly greater in the BGA group than in the USG SDIB group. No statistical differences were found between the groups in terms of age, sex, body mass index, surgery time, or surgery type.

Detailed results of the assessed hematologic variables in relation to the type of anesthesia are shown in Table II. The ESR, CRP level, and WBC count were significantly increased in the samples taken 24 hours after surgery compared with the samples taken before anesthesia or in the immediate postoperative period. However, the increase in the ESR (in the immediate postoperative period and at 24 hours) and CRP level (in the immediate postoperative period) was significantly lower in the USG SDIB group ( $P < .05$  and  $P < .0004$ ) (Fig. 2).

The values of IP-10, MIP-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , and VEGF showed a statistically significant reduction ( $P < .05$ ) in the samples taken 24 hours after surgery compared with the samples taken before anesthesia or in the immediate

**Table I** Patient data

Variables	Anesthetic technique		P value: exact*	P value (95% CI): bootstrapping with Monte Carlo simulation*
	BGA (n = 10)	SDIB (n = 10)		
Age, yr	47.0 (26.5-53.5)	33.5 (22.0-66.5)	.617	.609 (.597-.622)
Sex			>.999	>.999 (>.999 to >.999)
Female	5 (50.0)	5 (50.0)		
Male	5 (50.0)	5 (50.0)		
Weight, kg	70.0 (60.0-76.0)	67.0 (59.0-71.8)	.615	.614 (.602-.627)
Height, cm	166.0 (161.5-172.5)	162.5 (153.0-170.8)	.322	.316 (.304-.328)
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	24.7 (22.9-27.8)	25.4 (24.5-25.7)	.810	.811 (.801-.821)
Surgery time, min	80.0 (70.0-87.5)	77.5 (63.0-130.0)	.898	.896 (.888-.904)
Postoperative pain				
Immediately	3.0 (2.0-4.0)	0.0 (0.0-0.0)	<.0001 <sup>†</sup>	<.0001 <sup>†</sup>
12 h	3.0 (2.0-3.0)	2.5 (2.0-3.0)	.450	.455 (.442-.468)
24 h	3.0 (2.0-3.3)	3.0 (2.8-3.3)	.347	.350 (.338-.362)
P value: exact <sup>‡</sup>	>.999	<.0001 <sup>†</sup>		
P value: bootstrapping with Monte Carlo simulation <sup>‡</sup>	>.999 (>.999 to >.999)	<.0001 <sup>†</sup>		
Surgical diagnosis			>.999	>.999 (>.999 to >.999)
Rotator cuff injury	5.0 (50.0)	6.0 (60.0)		
Adhesive capsulitis	0.0 (0.0)	1.0 (10.0)		
Glenohumeral instability	4.0 (40.0)	3.0 (30.0)		
Subacromial impingement	1.0 (10.0)	0.0 (0.0)		

BGA, balanced general anesthesia; SDIB, single-dose interscalene block; CI, confidence interval.

Data are presented as median (interquartile range) or frequency (percentage).

\* Significance determined by Mann-Whitney *U* test or Fisher exact test.

<sup>†</sup> Statistically significant.

<sup>‡</sup> Significance determined by Friedman test.

**Table II** Hematologic variables according to anesthetic technique

	Anesthetic technique		P value: exact*	P value (95% CI): bootstrapping with Monte Carlo simulation*
	BGA (n = 10)	SDIB (n = 10)		
ESR, mm/h				
Before anesthesia	2.5 (1.0-4.0)	1.0 (0.0-2.0)	.087	.089 (.082-.097)
Immediately postoperatively	34.0 (30.0-50.0)	14.0 (13.0-15.5)	<.0001 <sup>†</sup>	<.0001 <sup>†</sup>
24 h postoperatively	50.5 (38.0-56.3)	25.5 (23.3-27.5)	.001 <sup>†</sup>	<.0001 <sup>†</sup>
P value: exact <sup>‡</sup>	<.0001 <sup>†</sup>	<.0001 <sup>†</sup>		
P value: bootstrapping with Monte Carlo simulation <sup>‡</sup>	<.0001 <sup>†</sup>	<.0001 <sup>†</sup>		
CRP level, mg/L				
Before anesthesia	2.5 (1.8-4.3)	2.5 (1.8-3.0)	.748	.755 (.744-.766)
Immediately postoperatively	24.5 (23.0-32.5)	16.0 (14.8-17.0)	<.0001	<.0001 <sup>†</sup>
24 h postoperatively	31.0 (26.8-34.8)	28.5 (27.8-29.0)	.191	.204 (.194-.214)
P value: exact <sup>‡</sup>	<.0001 <sup>†</sup>	<.0001 <sup>†</sup>		
P value: bootstrapping with Monte Carlo simulation <sup>‡</sup>	<.0001 <sup>†</sup>	<.0001 <sup>†</sup>		
WBC count, ×10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>				
Before anesthesia	6.5 (5.6-6.7)	5.6 (5.4-6.2)	.06	.064 (.058-.070)
Immediately postoperatively	7.1 (6.5-7.8)	6.3 (6.1-6.9)	.066	.067 (.061-.074)
24 h postoperatively	7.8 (7.2-8.6)	7.0 (6.7-7.6)	.06	.063 (.057-.069)
P value: exact <sup>‡</sup>	<.0001 <sup>†</sup>	<.0001 <sup>†</sup>		
P value: bootstrapping with Monte Carlo simulation <sup>‡</sup>	<.0001 <sup>†</sup>	<.0001 <sup>†</sup>		

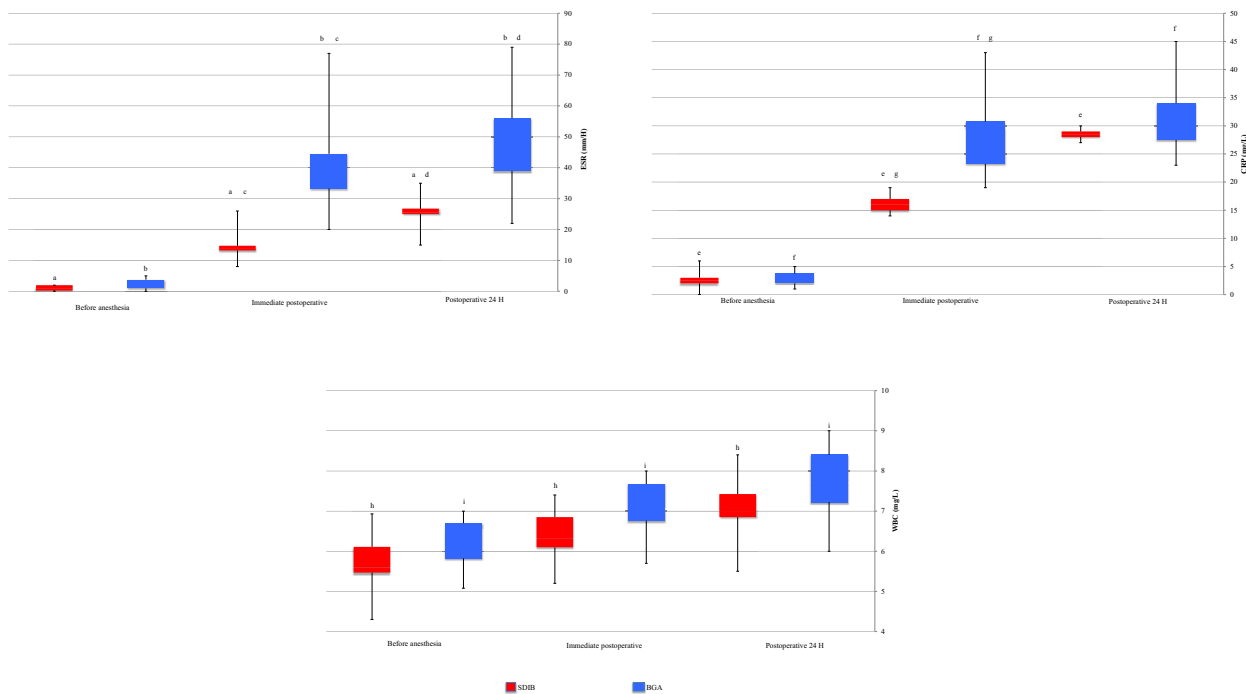
Data are presented as median (interquartile range).

BGA, balanced general anesthesia; SDIB, single-dose interscalene block; CI, confidence interval; ESR, erythrocyte sedimentation rate; CRP, high-sensitivity C-reactive protein; WBC, white blood cell.

\* Significance determined by Mann-Whitney *U* test.

<sup>†</sup> Statistically significant.

<sup>‡</sup> Significance determined by Friedman test.



**Figure 2** Median and interquartile range of erythrocyte sedimentation rate (*ESR*), high-sensitivity C-reactive protein (*CRP*) level, and white blood cell (*WBC*) count in 3 blood samples (before anesthesia, immediately postoperatively, and 24 hours postoperatively) with 2 types of anesthesia: balanced general anesthesia (*BGA*) vs. ultrasound-guided single-dose interscalene block (*SDIB*). Statistically significant differences ( $P < .05$  and  $P < .0004$ ) between pairs are indicated by letters.

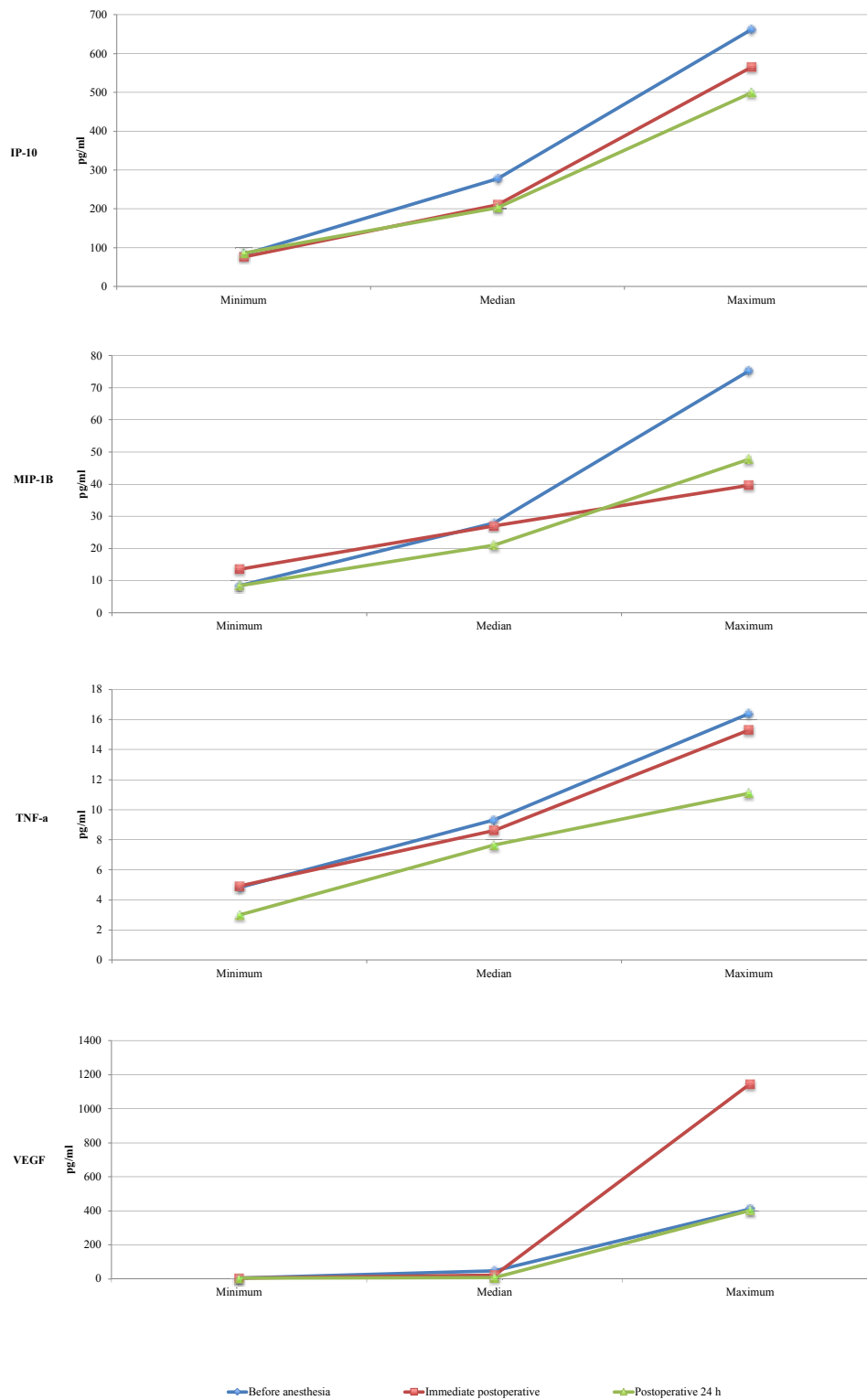
postoperative period in the BGA group (Fig. 3), even though there were no statistically significant differences in the values of these cytokines in the USG SDIB group or when we compared the BGA group with the USG SDIB group (Table III). The values of sIL-2RA and IL-12p40 showed a statistically significant increase ( $P < .05$ ) in the samples taken in the immediate postoperative period in the USG SDIB group compared with the BGA group (Fig. 4).

## Discussion

Under normal conditions, an immunoinflammatory response occurs after surgical procedures with the secretion of cytokines, which function as immunity regulators, limiting the damage or excess of inflammatory reactions.<sup>21,26,28,48,52</sup> The expression and balance of perioperative cytokines can vary depending on the extent of the surgical trauma—and even depending on the type of anesthesia and anesthetic agents used.<sup>11,31,39</sup> Arthroscopic shoulder surgery is used to reduce the extent of surgical trauma, and regional anesthesia techniques are used to modify the response to stress through regulation or inhibition of nociceptive afferent signals in the area of surgical trauma.<sup>11,20,27,37</sup> Drugs used in regional anesthesia, such as ropivacaine and lidocaine, have anti-inflammatory properties, with decreased adherence, migration, and

accumulation at the site of polymorphonuclear inflammation and functional modification of macrophages and monocytes.<sup>7</sup> This supports the hypothesis that the effects are related not only to anesthetic technique but also to the type of anesthetic.

As there have been no published reports evaluating the systemic inflammatory response in patients undergoing arthroscopic shoulder surgery under a USG SDIB with ropivacaine and lidocaine compared with BGA, the objective of our study was to evaluate the systemic inflammatory response using these 2 anesthetic methods. The serum levels of cytokines that act on cells of the adaptive immune response, to promote or inhibit inflammation, as well as chemokines involved in chemotaxis,<sup>4,30</sup> were compared. We chose these cytokines and chemokines because deterioration of the immune function related to surgical procedures is initially caused by induction of the acute-phase inflammatory response by macrophages and monocytes, which release proinflammatory cytokines, particularly  $\text{TNF-}\alpha$  and  $\text{IL-1}\beta$ ,<sup>4,19,30</sup> which in turn stimulate the production of IL-6. This is a primary effector of the production of acute-phase proteins, such as CRP, involved in both specific and nonspecific immune response and plays an important role in the proliferation of polymorphonuclear progenitor cells in the bone marrow, with an increase in WBC count, particularly polymorphonuclear progenitor cells in the circulation after surgery.<sup>4,30,35,45</sup> In addition to its proinflammatory activity,



**Figure 3** Minimum, median, and maximum levels of interferon gamma-induced protein 10 kDa (*IP-10*), macrophage inflammatory protein 1 $\beta$  (*MIP-1B*), tumor necrosis factor  $\alpha$  (*TNF- $\alpha$* ), and vascular endothelial growth factor (*VEGF*) in balanced general anesthesia group. Statistically significant differences ( $P < .05$ ) were found when comparing the three times in which they were evaluated (before anesthesia, immediately postoperatively, and 24 hours postoperatively).



**Table III** Cytokine values according to anesthetic technique

	Anesthetic technique		P value: exact*	P value (95% CI): bootstrapping with Monte Carlo simulation*
	BGA (n = 10)	SDIB (n = 10)		
<b>Adaptive immunity</b>				
IL-2, pg/mL				
Before anesthesia	0.98 (0.98-1.08)	0.98 (0.97-10.24)	.896	.893 (.885-.901)
Immediately postoperatively	0.98 (0.98-0.98)	0.98 (0.97-12.91)	.779	.780 (.769-.790)
24 h postoperatively	0.98 (0.98-0.98)	0.98 (0.91-3.71)	.344	.355 (.343-.368)
P value: exact†	.667	.431		
P value (95% CI): bootstrapping with Monte Carlo simulation†	.665 (.662-.677)	.437 (.424-.449)		
<b>Proinflammatory cytokine</b>				
IL-1 $\alpha$ , pg/mL				
Before anesthesia	0.11 (0.11-9.88)	12.64 (0.11-24.59)	.305	.315 (.303-.327)
Immediately postoperatively	0.11 (0.11-1.33)	2.12 (0.11-29.86)	.403	.410 (.397-.422)
24 h postoperatively	0.11 (0.11-2.33)	2.97 (0.11-23.77)	.196	.196 (.185-.206)
P value: exact†	.477	.943		
P value (95% CI): bootstrapping with Monte Carlo simulation†	.471 (.458-.484)	.944 (.938-.950)		
IL-1 $\beta$ , pg/mL				
Before anesthesia	0.71 (0.71-0.71)	0.71 (0.71-13.94)	.055	.055 (.049-.061)
Immediately postoperatively	0.71 (0.71-0.71)	0.71 (0.71-24.69)	.055	.055 (.049-.061)
24 h postoperatively	0.71 (0.71-0.71)	0.71 (0.70-3.01)	.160	.162 (.152-.171)
P value: exact†	>.999	.431		
P value (95% CI): bootstrapping with Monte Carlo simulation†	>.999 (>.999 to >.999)	.428 (.415-.441)		
IL-17, pg/mL				
Before anesthesia	1.34 (0.85-6.97)	4.71 (0.61-15.01)	.516	.516 (.503-.529)
Immediately postoperatively	1.13 (0.50-3.66)	4.62 (0.79-10.48)	.197	.206 (.196-.217)
24 h postoperatively	0.82 (0.58-1.50)	2.57 (0.84-9.46)	.171	.173 (.163-.182)
P value: exact†	.056	.897		
P value (95% CI): bootstrapping with Monte Carlo simulation†	.052 (.046-.057)	.902 (.894-.909)		
TNF- $\alpha$ , pg/mL				
Before anesthesia	9.31 (7.55-12.69)	6.52 (4.28-12.33)	.256	.260 (.249-.272)
Immediately postoperatively	8.63 (7.18-9.46)	8.55 (4.29-12.71)	.955	.955 (.949-.960)
24 h postoperatively	7.65 (5.99-8.58)	7.11 (5.12-12.18)	.896	.904 (.896-.911)
P value: exact†	.021‡	.806		
P value (95% CI): bootstrapping with Monte Carlo simulation†	.022 (.018-.026)	.804 (.794-.801)		
<b>Anti-inflammatory cytokine</b>				
IL-1RA, pg/mL				
Before anesthesia	0.51 (0.51-0.54)	0.51 (0.51-37.07)	.235	.239 (.228-.250)
Immediately postoperatively	0.51 (0.51-8.48)	0.51 (0.51-130.06)	.206	.207 (.196-.217)
24 h postoperatively	0.51 (0.51-2.53)	0.51 (0.51-29.28)	.513	.525 (.512-.537)
P value: exact†	.333	.528		
P value (95% CI): bootstrapping with Monte Carlo simulation†	.341 (.329-.354)	.527 (.514-.540)		
sIL-2RA, pg/mL				
Before anesthesia	0.51 (0.51-0.51)	0.51 (0.51-0.51)	.211	.219 (.208-.229)
Immediately postoperatively	0.51 (0.51-0.51)	0.51 (0.51-0.51)	.022‡	.024 (.020-.028)
24 h postoperatively	0.51 (0.51-0.51)	0.51 (0.51-0.51)	.289	.296 (.285-.308)
P value: exact†	.667	>.999		
P value (95% CI): bootstrapping with Monte Carlo simulation†	.670 (.658-.682)	>.999 (>.999 to >.999)		
IL-10, pg/mL				
Before anesthesia	1.07 (1.07-1.07)	1.08 (1.06-4.25)	.724	.725 (.713-.736)

(continued on next page)

**Table III** Cytokine values according to anesthetic technique (continued)

	Anesthetic technique		P value: exact*	P value (95% CI): bootstrapping with Monte Carlo simulation*
	BGA (n = 10)	SDIB (n = 10)		
Immediately postoperatively	1.07 (1.07-1.57)	5.90 (1.09-13.73)	.104	.107 (.099-.115)
24 h postoperatively	1.07 (1.07-1.07)	1.09 (1.06-4.23)	.133	.137 (.128-.146)
P value: exact†	.074	.236		
P value (95% CI): bootstrapping with Monte Carlo simulation†	.077 (.070-.083)	.237 (.226-.248)		
IL-12p40, pg/mL				
Before anesthesia	1.31 (1.31-2.93)	1.31 (1.31-13.48)	.615	.615 (.603-.628)
Immediately postoperatively	1.31 (1.31-1.31)	1.31 (1.31-38.30)	.016‡	.018 (.015-.021)
24 h postoperatively	1.31 (1.31-3.28)	1.31 (1.31-9.84)	.115	.122 (.113-.130)
P value: exact†	.123	.431		
P value (95% CI): bootstrapping with Monte Carlo simulation†	.123 (.114-.131)	.435 (.422-.447)		
Proinflammatory or anti-inflammatory cytokine				
IL-6, pg/mL				
Before anesthesia	0.80 (0.80-1.45)	0.81 (0.80-6.47)	.590	.589 (.577-.602)
Immediately postoperatively	0.80 (0.80-2.00)	1.29 (0.80-7.96)	.362	.356 (.343-.368)
24 h postoperatively	0.88 (0.80-3.43)	1.60 (0.81-7.36)	.669	.672 (.660-.684)
P value: exact†	.221	.680		
P value (95% CI): bootstrapping with Monte Carlo simulation†	.220 (.209-.230)	.672 (.660-.684)		
Chemokine				
IP-10, pg/mL				
Before anesthesia	277.71 (203.44-378.93)	291.97 (245.07-362.78)	.853	.854 (.845-.863)
Immediately postoperatively	210.62 (169.67-344.24)	317.72 (227.05-372.77)	.218	.219 (.208-.230)
24 h postoperatively	203.49 (146.00-257.94)	208.94 (190.88-243.03)	.739	.744 (.733-.756)
P value: exact†	.007‡	.316		
P value (95% CI): bootstrapping with Monte Carlo simulation†	.007 (.005-.009)	.318 (.306-.330)		
MCP-1, pg/mL				
Before anesthesia	366.87 (304.09-476.93)	353.93 (244.20-407.41)	.481	.496 (.483-.509)
Immediately postoperatively	493.45 (300.72-671.40)	369.94 (262.55-493.85)	.315	.320 (.308-.332)
24 h postoperatively	403.32 (299.08-568.05)	320.49 (270.82-662.35)	.481	.496 (.483-.509)
P value: exact†	.710	.974		
P value (95% CI): bootstrapping with Monte Carlo simulation†	.711 (.699-.723)	.974 (.970-.978)		
MIP-1 $\alpha$ , pg/mL				
Before anesthesia	3.20 (2.81-4.80)	4.14 (2.81-8.96)	.493	.496 (.483-.509)
Immediately postoperatively	2.81 (2.81-3.19)	2.81 (2.81-11.73)	.324	.319 (.307-.331)
24 h postoperatively	2.81 (2.00-3.37)	2.81 (1.99-6.66)	.541	.538 (.525-.551)
P value: exact†	.522	.140		
P value (95% CI): bootstrapping with Monte Carlo simulation†	.519 (.506-.532)	.142 (.133-.151)		
MIP-1 $\beta$ , pg/mL				
Before anesthesia	27.90 (17.68-41.62)	21.53 (12.99-66.16)	>.999	>.999
Immediately postoperatively	26.98 (19.22-31.04)	29.71 (15.01-58.54)	.739	.744 (.733-.756)
24 h postoperatively	21.01 (14.74-31.04)	23.23 (11.71-63.14)	.869	.876 (.867-.884)
P value: exact†	.012‡	.763		
P value (95% CI): bootstrapping with Monte Carlo simulation†	.012 (.009-.015)	.763 (.752-.774)		
Eotaxin, pg/mL				
Before anesthesia	108.83 (67.96-130.61)	101.04 (68.06-119.43)	.631	.639 (.626-.651)
Immediately postoperatively	84.57 (61.51-124.96)	93.98 (61.87-121.80)	.869	.876 (.867-.884)
24 h postoperatively	62.51 (52.27-114.51)	84.87 (56.99-128.39)	.315	.320 (.308-.332)
P value: exact†	.222	.974		

(continued on next page)



**Table III** Cytokine values according to anesthetic technique (continued)

	Anesthetic technique		P value: exact*	P value (95% CI): bootstrapping with Monte Carlo simulation*
	BGA (n = 10)	SDIB (n = 10)		
P value (95% CI): bootstrapping with Monte Carlo simulation <sup>†</sup>	.219 (.208-.229)	.976 (.972-.979)		
Proangiogenic growth factor				
VEGF, pg/mL				
Before anesthesia	47.54 (3.11-217.37)	154.59 (3.11-440.54)	.838	.840 (.830-.849)
Immediately postoperatively	20.53 (3.11-97.07)	135.10 (9.26-324.55)	.184	.183 (.173-.193)
24 h postoperatively	7.21 (3.11-101.92)	166.28 (3.11-294.23)	.197	.202 (.192-.212)
P value: exact <sup>†</sup>	.021 <sup>‡</sup>	.967		
P value (95% CI): bootstrapping with Monte Carlo simulation <sup>†</sup>	.019 (.016-.023)	.967 (.963-.972)		

Data are presented as median (interquartile range).

BGA, balanced general anesthesia; SDIB, single-dose interscalene block; CI, confidence interval; IL, interleukin; TNF, tumor necrosis factor; IL-1RA, interleukin 1 receptor antagonist; sIL-2RA, soluble interleukin 2 receptor  $\alpha$ ; IP-10, interferon gamma-induced protein 10 kDa; MCP, monocyte chemoattractant protein; MIP, macrophage inflammatory protein; VEGF, vascular endothelial growth factor.

\* Significance determined by Mann-Whitney U test.

<sup>†</sup> Significance determined by Friedman test.

<sup>‡</sup> Statistically significant.

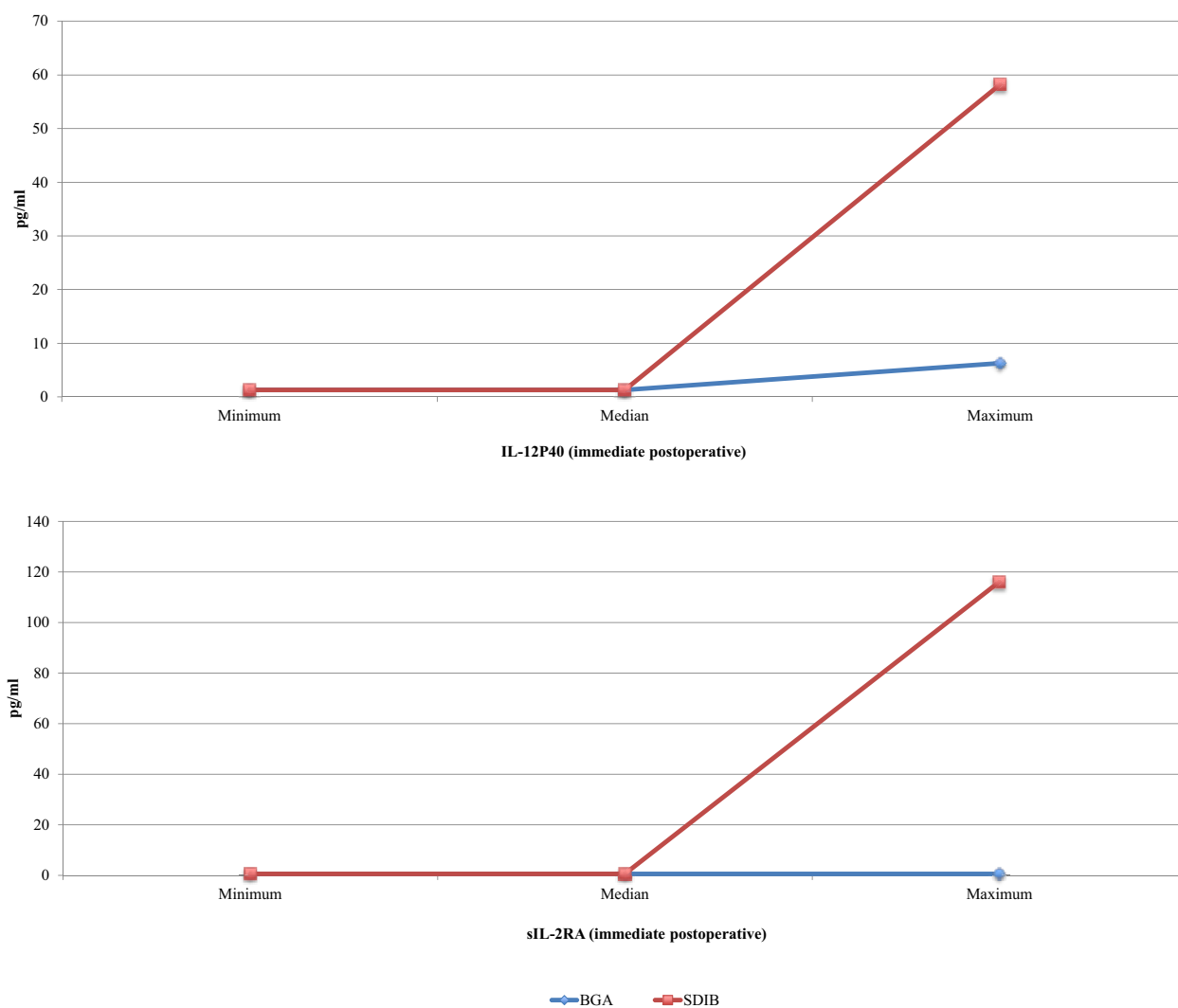
IL-6 functions as an immunomodulatory cytokine required to control the acute local or systemic response by increasing glucocorticoid synthesis,<sup>51</sup> which has anti-inflammatory properties.<sup>30</sup> IL-6 also induces macrophages to release prostaglandin E<sub>2</sub>, considered the most powerful endogenous immune response suppressor, by inhibiting the mitogenesis of T cells, production of IL-2, and expression of soluble IL-2,<sup>30,33</sup> and it induces the release of anti-inflammatory cytokines such as IL-10.<sup>3</sup> Another proinflammatory cytokine that is rapidly released by monocytes, macrophages, and dendritic cells in the innate and adaptive immune response is IL-12, a cytokine (p70) composed of 2 subunits, 40 kDa (p40) and 35 kDa (p35). An antinociceptive effect by the suppression of the inflammatory response has been attributed to the IL-12p40 subunit.<sup>6,44,46</sup> Once the release of cytokines is initiated, they stimulate the recruitment of immune cells at the sites of inflammation. Chemotaxis is mediated by signaling events initiated by the binding of some cytokines, such as MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$  (the expression of which has been involved in nociceptive transmission),<sup>36,40</sup> and IP-10 (an important regulator of the pain mechanism in animal models),<sup>17,53</sup> to their receptors. Finally, VEGF is expressed in response to cytokines and growth factors during the inflammatory process and is one of the most important inducers of angiogenesis, a critical process in healing.<sup>38</sup>

Our results showed that even when BGA and the USG SDIB had effects on the immune response characterized by increases in the ESR, CRP level, and WBC count during the postoperative period, the changes were greater in the BGA group. In the BGA group, immunosuppression

characterized by low levels of TNF- $\alpha$ , IP-10, MIP-1 $\beta$ , and VEGF was observed, although only IL-12p40 and sIL-2RA showed significant differences between the study groups.

As all the patients underwent arthroscopic shoulder surgery, our results suggest that the changes observed in the concentrations of the evaluated inflammatory markers may be directly related to the anesthetic technique used. Events that induce hyperalgesia attract immune cells, which release proinflammatory cytokines, which in turn stimulates the nerve terminals and activates the dorsal horns of the spinal cord and the encephalon,<sup>37,47</sup> and regional anesthesia techniques could modify the response to stress through the regulation or inhibition of nociceptive afferent signals in the area of surgical trauma.<sup>11,20,27,37</sup> Specifically in patients with shoulder surgery, it has been shown that a USG SDIB or continuous infusion can reduce opioid consumption and the intensity of postoperative pain, as well as improve patient satisfaction.<sup>1,2,9,10,14,16,22,34</sup> Liu et al<sup>27</sup> showed less pain intensity on the day of surgery and a reduction in insulin levels (a stress marker) at 42 hours postoperatively in patients who underwent arthroscopic rotator cuff repair under a USG SDIB compared with BGA. Our findings were similar to those reported in the literature,<sup>1,2,9,10,14,16,22,25,27,34</sup> with a reduction in pain intensity in the immediate postoperative period in the USG SDIB group. No differences were observed in pain intensity evaluated at 12 hours and 24 hours after surgery, so we assume that both the BAG and the USG SDIB provided adequate analgesia for all patients.

Our study, in conjunction with other reports on the inflammatory response associated with the use of various anesthetic techniques, shows that regional anesthesia, in



**Figure 4** Minimum, median, and maximum levels of soluble interleukin 2 receptor  $\alpha$  (*sIL-2RA*) and interleukin 12p40 (*IL-12P40*) immediately postoperatively for 2 types of anesthesia: balanced general anesthesia (*BGA*) vs. ultrasound-guided single-dose interscalene block (*SDIB*). Statistically significant differences were found when comparing the two techniques ( $P < .05$ ).

particular the use of nerve blocks with local anesthetics, may limit the development of local and systemic inflammation in arthroscopic shoulder surgery,<sup>29</sup> in addition to providing postoperative analgesia. These findings have potential clinical implications for reducing the frequency and intensity of postoperative pain, providing a shorter functional recovery time with less pain, less need for opioid analgesics, fewer associated adverse effects, and even a lower risk of infection, although the latter is rare in arthroscopic surgery.

### Study limitations

We acknowledge the following limitations: (1) The small sample size may not provide sufficient power with respect to changes in cytokine and chemokine concentrations. (2) This study was an exploratory study in which multiple comparisons were made. By adjusting the  $P$  value by

Bonferroni correction, some of the variables that showed significant differences between the 2 anesthesia methods (with  $P < .05$ ) were not statistically significant with an adjusted  $P < .0004$ . Therefore, the results obtained for some biomarkers in this study should be confirmed in a greater number of patients. (3) A blind study was not possible as only 1 group received the USG SDIB; however, a person not involved in the surgical or anesthetic process performed the pain and cytokine concentration evaluations.

### Conclusion

In arthroscopic shoulder surgery, the use of a USG SDIB compared with the use of BGA is associated with better pain control in the immediate postoperative period and lower immunosuppression, even at 24 hours after surgery. However, it is necessary to carry out more studies that

allow the confirmation of our findings, as well as to evaluate the concentration of various markers of inflammation and their association with postoperative complications, when using a USG SDIB compared with other techniques of regional or general anesthesia. Given that anesthetic drugs can have an impact on the inflammatory response, it is also important to determine whether there are differences in the concentrations of markers of inflammation depending on the type and concentration of drugs used during regional anesthesia techniques (including the USG SDIB) in shoulder arthroscopic surgery, which could modify postoperative morbidity.

### Acknowledgment

The authors thank Arturo Almazán, MD, and Francisco Cruz, MD (Sports Medicine and Arthroscopy Service, Instituto Nacional de Rehabilitación “Luis Guillermo Ibarra Ibarra,” Mexico City, Mexico), for facilitating the search for patients’ clinical information, as well as Douglas C. Nance, professor and associate researcher (Universidad de la Sierra Sur, Instituto de Investigación sobre la Salud Pública, Miahuatlán de Porfirio Díaz, Oaxaca, México), for reviewing the technical English.

### Disclaimer

The authors, their immediate families, and any research foundations with which they are affiliated have not received any financial payments or other benefits from any commercial entity related to the subject of this article.

### References

- Abdallah FW, Halpern SH, Aoyama K, Brull R. Will the real benefits of single-shot interscalene block please stand up? A systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg* 2015;120:1114-29. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000688>
- Aliste J, Bravo D, Fernández D, Layera S, Finlayson RJ, Tran DQ. A randomized comparison between interscalene and small-volume supraclavicular blocks for arthroscopic shoulder surgery. *Reg Anesth Pain Med* 2018;43:590-5. <https://doi.org/10.1097/AAP.00000000000000767>
- Ayala A, Lehman DL, Herdon CD, Chaudry IH. Mechanism of enhanced susceptibility to sepsis following hemorrhage. Interleukin-10 suppression of T-cell response is mediated by eicosanoid-induced interleukin-4 release. *Arch Surg* 1994;129:1172-8.
- Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunol Today* 1994;15:74-80.
- Bonett DG, Price RM. Statistical inference for a linear function of medians: confidence intervals, hypothesis testing, and sample size requirements. *Psychol Methods* 2002;7:370-83. <https://doi.org/10.1037/1082-989X.7.3.370>
- Chen IF, Khan J, Noma N, Hadlaq E, Teich S, Benoliel R, et al. Antinociceptive effect of IL-12p40 in a rat model of neuropathic pain. *Cytokine* 2013;62:401-6. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2013.03.021>
- Cruz FF, Rocco PR, Pelosi P. Anti-inflammatory properties of anesthetic agents. *Crit Care* 2017;21:67. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1645-x>
- D'Alessio JG, Rosenblum M, Shea KP, Freitas DG. A retrospective comparison of interscalene block and general anesthesia for ambulatory surgery shoulder arthroscopy. *Reg Anesth* 1995;20:62-8.
- Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth* 2000;85:109-17.
- Dhir S, Sondekoppam RV, Sharma R, Ganapathy S, Athwal GS. A comparison of combined suprascapular and axillary nerve blocks to interscalene block for analgesia in arthroscopic shoulder surgery: an equivalent study. *Reg Anesth Pain Med* 2016;41:564-71. <https://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000436>
- Eroglu M, Kokulu S, Koca HB, Demirbogan ME, Baki ED, Özcan Ö. The effects of general and spinal anesthesia on systemic inflammatory response in patients undergoing total knee arthroplasty. *Eklemler Hstalik Cerrahisi* 2016;27:153-9. <https://doi.org/10.5606/ehc.2016.31>
- Farmer KW, Wright TW. Shoulder arthroscopy: the basics. *J Hand Surg Am* 2015;40:817-21. <https://doi.org/10.1016/j.jhssa.2015.01.002>
- Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G\*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods* 2007;39:175-91. <https://doi.org/10.3758/BF03193146>
- Fredrickson MJ, Ball CM, Dalglish AJ, Stewart AW, Short TG. A prospective randomized comparison of ultrasound and neurostimulation as needle end points for interscalene catheter placement. *Anesth Analg* 2009;108:1695-700. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e31819c29b8>
- Gelfand HJ, Ouanes JP, Lesley MR, Ko PS, Murphy JD, Sumida SM, et al. Analgesic efficacy of ultrasound-guided regional anesthesia: a meta-analysis. *J Clin Anesth* 2011;23:90-6. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2010.12.005>
- Hadzic A, Williams BA, Karaca PE, Hobeika P, Unis G, Dermksian J, et al. For outpatient rotator cuff surgery, nerve block anesthesia provides superior same-day recovery over general anesthesia. *Anesthesiology* 2005;102:1001-7.
- Harris TH, Banigan EJ, Christian DA, Konrad C, Tait Wojno ED, Norose K, et al. Generalized Levy walk and the role of chemokines in migration of effector CD8+ T cells. *Nature* 2012;486:545-8. <https://doi.org/10.1038/nature11098>
- Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63(Suppl 11):S240-52. <https://doi.org/10.1002/acr.20543>
- Helmy SA, Wahby MA, El-Nawaway M. The effect of anaesthesia and surgery on plasma cytokine production. *Anaesthesia* 1999;54:733-8.
- Hogevold HE, Lyberg T, Kähler H, Haug E, Reikeras O. Changes in plasma IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  and IL-6 after total hip replacement surgery in general or regional anaesthesia. *Cytokine* 2000;12:1156-9.
- Hsing CH, Wang JJ. Clinical implication of perioperative inflammatory cytokine alteration. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2015;53:23-8. <https://doi.org/10.1016/j.aat.2015.03.002>
- Huang Y, Chiu F, Webb CA, Weyker PD. Review of the evidence: best analgesic regimen for shoulder surgery. *Pain Manag* 2017;7:405-18. <https://doi.org/10.2217/pmt-2017-0013>
- Hughes MS, Matava MJ, Wright RW, Brophy RH, Smith MV. Interscalene brachial plexus block for arthroscopic shoulder surgery: a systematic review. *J Bone Joint Surg Am* 2013;95:1318-24. <https://doi.org/10.2106/JBJS.L01116>

24. Kim JH, Koh HJ, Kim DK, Lee HJ, Kwon KH, Lee KY, et al. Interscalene brachial plexus bolus block versus patient-controlled interscalene indwelling catheter analgesia for the first 48 hours after arthroscopic rotator cuff repair. *J Shoulder Elbow Surg* 2018;27:1243-50. <https://doi.org/10.1016/j.jse.2018.02.048>
25. Lehman LJ, Loosen G, Weiss C, Schmittner MD. Interscalene plexus block versus general anaesthesia for shoulder surgery: a randomized controlled study. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2015;25:255-61. <https://dx.doi.org/10.1007/s00590-014-1483-3>
26. Lin E, Calvano SE, Lowry SF. Inflammatory cytokines and cell response in surgery. *Surgery* 2000;127:117-26.
27. Liu XN, Noh YM, Yang CJ, Kim JU, Chung MH, Noh KC. Effects of a single-dose interscalene block on pain and stress biomarkers in patients undergoing arthroscopic rotator cuff repair: a randomized controlled trial. *Arthroscopy* 2017;33:918-26. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2016.09.018>
28. Martin F, Martinez V, Mazoit JX, Bouhassira D, Cherif K, Gentili ME, et al. Antiinflammatory effect of peripheral nerve blocks after knee surgery. *Anesthesiology* 2008;109:484-90. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318182c2a1>
29. Martin RR. In host defense, leukocytes that are counted may not count. *J Lab Clin Med* 1987;109:378-9.
30. Menger MD, Vollmar B. Surgical trauma: hyperinflammation versus immunosuppression? *Langenbecks Arch Surg* 2004;389:475-84. <https://doi.org/10.1007/s00423-004-0472-0>
31. Milosavljevic SB, Pavlovic AP, Trpkovic SV, Ilic AN, Sekulic AD. Influence of spinal and general anesthesia on the metabolic, hormonal, and hemodynamic response in elective surgical patients. *Med Sci Monit* 2014;20:1833-40. <https://doi.org/10.12659/MSM.890981>
32. Mumby PJ. Statistical power of non-parametric tests: a quick guide for designing sampling strategies. *Mar Pollut Bull* 2002;44:85-7.
33. Phipps RP, Stein SH, Roper RL. A new view of prostaglandin E regulation of immune response. *Immunol Today* 1991;12:349-52.
34. Pitombo PF, Meira Barros RM, Matos MA, Pinheiro Módolo NS. Selective suprascapular and axillary nerve block provides adequate analgesia and minimal motor block. Comparison with interscalene block. *Braz J Anesthesiol* 2013;63:45-51. [https://doi.org/10.1016/S0034-7094\(13\)70197-1](https://doi.org/10.1016/S0034-7094(13)70197-1)
35. Pullicino EA, Carli F, Poole S, Rafferty B, Malik ST, Elia M. The relationship between the circulating concentrations of interleukin 6 (IL-6), tumor necrosis factor (TNF) and the acute phase response to elective surgery and accidental injury. *Lymphokine Res* 1990;9:231-8.
36. Rojewska E, Zychowska M, Piotrowska A, Kreiner G, Nalepa I, Mika J. Involvement of macrophage inflammatory protein-1 family members in the development of diabetic neuropathy and their contribution to effectiveness of morphine. *Front Immunol* 2018;9:494. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00494>
37. Santos GJB, Machado IA, Kimiko SR. Cytokines and anesthesia. *Rev Bras Anesthesiol* 2002;52:86-100. <https://doi.org/10.1590/S0034-70942002000100011>
38. Shaik-Dasthagirisaheb YB, Varvara G, Murmura G, Saggini A, Potalivo G, Caraffa A, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF), mast cells and inflammation. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2013;26:327-35. <https://doi.org/10.1177/039463201302600206>
39. Sheeran P, Hall GM. Cytokines in anaesthesia. *Br J Anaesth* 1997;78:201-19.
40. Simpson JE, Newcombe J, Cuzner ML, Woodrooffe MN. Expression of monocyte chemoattractant protein-1 and other beta-chemokines by resident glia and inflammatory cells in multiple sclerosis lesions. *J Neuroimmunol* 1998;84:238-49.
41. Singh S, Goyal R, Upadhyay KK, Sethi N, Sharma RM, Sharma A. An evaluation of brachial block using a nerve stimulator versus ultrasound guidance: a randomized controlled trial. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2015;31:370-4. <https://doi.org/10.4103/0970-9185.161675>
42. Stasiowski MJ, Kolny M, Zuber M, Marciniak R, Chabierska, Jalowiecki P, et al. Randomised controlled trial of analgesic effectiveness of three different techniques of single-shot interscalene brachial plexus block using 20 mL of 0.5% ropivacaine for shoulder arthroscopy. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2017;49:215-21. <https://doi.org/10.5603/AIT.a2017.0031>
43. Sultan J, Marflow KZ, Roy B. Unplanned overnight admissions in day-case arthroscopic shoulder surgery. *Surgeon* 2012;10:16-9. <https://doi.org/10.1016/j.surge.2010.11.033>
44. Thomas H, Jäger M, Mael K, Brandau S, Lask S, Flohé SB. Interaction with mesenchymal stem cells provokes natural killer cells for enhanced IL-12/IL-18-induced interferon-gamma secretion. *Mediators Inflamm* 2014;2014:143463. <https://doi.org/10.1155/2014/143463>
45. Torrez SJT, Torrez SJ. Immune system and anesthetic. *Gaceta Med Bol* 2010;33:69-75. [http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1012-29662010000100014&lng=es](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1012-29662010000100014&lng=es)
46. Trinchieri G, Scott P. The role of interleukin-12 in the response, disease and therapy. *Immunol Today* 1994;15:460-3.
47. Watkins LR, Maier SF, Goehler LE. Immune activation: the role of pro-inflammatory cytokines in inflammation, illness responses and pathological pain states. *Pain* 1995;63:289-302.
48. Westermann J, Pabst R. Lymphocyte subsets in the blood: a diagnostic window on the lymphoid system? *Immunol Today* 1990;11:406-10.
49. Wilson AT, Nicholson E, Burton L, Wild C. Analgesia for day-case shoulder surgery. *Br J Anaesth* 2004;92:414-5. <https://doi.org/10.1093/bja/ae071>
50. Wintrobe MM, Landsberg JW. A standardized technique for the blood sedimentation test. 1935. *Am J Med Sci* 2013;346:148-53. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e31826caf12>
51. Xing Z, Gauldie J, Cox G, Baumann H, Jordana M, Lei XF, et al. IL-6 is an antiinflammatory cytokine required for controlling local or systemic acute inflammatory responses. *J Clin Invest* 1998;101:311-20.
52. Yao YM, Redl H, Bahrami S, Schlag G. The inflammatory basis of trauma/shock associated multiple organ failure. *Inflamm Res* 1998;47:201-10.
53. Ye D, Bu H, Guo G, Shu B, Wang W, Guan X, et al. Activation of CXCL10/CXCR3 signaling attenuates morphine analgesia: involvement of Gi protein. *J Mol Neurosci* 2014;53:571-9. <https://doi.org/10.1007/s12031-013-0223-1>

Artículo original

## Concordancia diagnóstica de capsulitis adhesiva por resonancia magnética entre centros de imagenología y una clínica de reconstrucción articular con correlación quirúrgica

*Diagnostic concordance of Magnetic Resonance Imaging of Adhesive Capsulitis, between Imaging Centers and a Shoulder Clinic, with surgical correlation*

Santa-María-Gasca NE,\* Aguirre-Rodríguez VH,† Valdés-Montor JF,\*  
Mejía-Terrazas GE,§ Valero-González FS<sup>||</sup>

Hospital Ángeles Pedregal.

**RESUMEN. Introducción:** Los hallazgos en resonancia magnética (IRM) presentan una adecuada sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de capsulitis adhesiva; sin embargo, existe una baja correlación diagnóstica entre la interpretación realizada en los centros de imagenología y la de la clínica de reconstrucción articular y los hallazgos quirúrgicos. **Objetivo:** Conocer la correlación del diagnóstico de capsulitis adhesiva por IRM entre centros de imagenología y la clínica de reconstrucción articular con posterior comprobación quirúrgica. **Material y métodos:** Estudio retrospectivo, observacional y comparativo en un grupo de 41 pacientes con diagnóstico de capsulitis adhesiva, comparando la concordancia de los reportes de IRM de distintos centros de imagenología y la clínica de reconstrucción articular, se corroboró quirúrgicamente en 10 casos. Se determinó el índice  $\kappa$  entre ambas interpretaciones y los hallazgos quirúrgicos. **Resultados:** La concordancia de los reportes analizados por el cirujano de hombro de la clínica de reconstrucción articular y los reportes de los centros de imagenología fue baja con un índice  $\kappa$  de 0.12, en todos los casos quirúrgicos se corroboró la presencia de capsulitis ad-

**ABSTRACT. Introduction:** Despite the MRI findings present an adequate sensitivity and specificity for the diagnosis of adhesive capsulitis, there is a poor correlation between the imaging results in imaging centers and the diagnosis of a shoulder surgeon and the surgical findings. **Objective:** To evaluate the correlation of the diagnosis of adhesive capsulitis by MRI between imaging centers and the shoulder and elbow surgery service, with subsequent surgical verification. **Material and methods:** Retrospective, observational and comparative study in 41 patients with adhesive capsulitis diagnosis, the concordance among the MRI reports of different radiology cabinets and the Joint reconstruction clinic was calculated, in 10 cases the diagnosis was corroborated by surgery. The  $\kappa$  index was determined between both interpretations and the surgical findings. **Results:** The concordance among the reports analyzed by the shoulder surgeon of the Joint reconstruction clinic and the cabinets was low, with a  $\kappa$  index of 0.12, in all the surgical cases the presence of adhesive capsulitis was proved with a  $\kappa$  index of 0.10 with respect to the cabinets reports. **Conclusion:** The imaging findings described

### Nivel de evidencia: IV

\* Cirujano Ortopedista. Alumno del Curso de Posgrado de Alta Especialidad en Reconstrucción Articular de Hombro y Codo. Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle en el Hospital Ángeles Pedregal. Ciudad de México.

† Cirujano Ortopedista, Clínica de Reconstrucción Articular, Hospital Ángeles Pedregal, Profesor adjunto del Curso de Postgrado de Alta Especialidad en Reconstrucción Articular de Hombro y Codo. Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle en el Hospital Ángeles Pedregal. Ciudad de México.

§ Médico Anestesiólogo-Algólogo. Maestro en ciencias médicas. Clínica del Dolor en el Hospital Ángeles México. Ciudad de México.

<sup>||</sup> Cirujano Ortopedista, Cirugía de Hombro y Codo. Clínica de Reconstrucción Articular, Hospital Ángeles Pedregal. Profesor Titular del Curso de Postgrado de Alta Especialidad en Reconstrucción Articular de Hombro y Codo. Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle en el Hospital Ángeles Pedregal. Ciudad de México.

### Dirección para correspondencia:

Dr. Fernando Sergio Valero González

Clínica de Reconstrucción Articular. Hospital Ángeles Pedregal

Periférico Sur Núm. 3707-970, Col. Héroes de Padierna, Alcaldía Magdalena Contreras, CP. 10700, CDMX, Tel: (55) 5135-1417

E-mail: shoulder.elbow@gmail.com

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: [www.medigraphic.com/actaortopedica](http://www.medigraphic.com/actaortopedica)



hesiva, el índice  $\kappa$  con los reportes de los centros de imagenología fue de 0.10. **Conclusión:** Los hallazgos en la IRM descritos en la literatura son confiables para el diagnóstico capsulitis adhesiva. La baja concordancia con los centros de imagenología nos orienta a pensar que es una entidad subdiagnosticada por esas instituciones.

**Palabras clave:** Diagnóstico, resonancia magnética, capsulitis, hombro, cirugía.

in the literature are reliable for the diagnosis of adhesive capsulitis. The low concordance with the imaging cabinets leads us to think that it is an underdiagnosed entity.

**Keywords:** Diagnostic, magnetic resonance, capsulitis, shoulder, surgery.

## Introducción

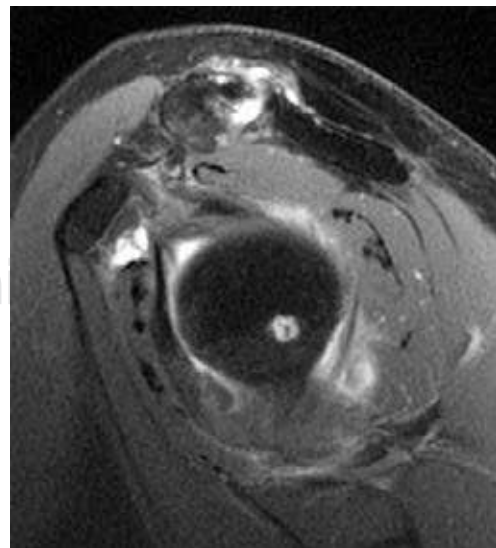
La capsulitis adhesiva es un padecimiento descrito por Simon Emmanuel Duplay como periartritis escapulohumeral, en 1943 Codman acuña el término de hombro congelado, quien lo describió como un síndrome difícil de definir, difícil de tratar y difícil de explicar.<sup>1,2</sup> Es Neviaser en 1945 quien lo redefine como capsulitis adhesiva,<sup>1,3</sup> se le conoce también como artrofibrosis.<sup>1</sup> Su curso clínico se acompaña de dolor localizado que se exacerba al movimiento, de predominio nocturno,<sup>4</sup> rigidez y disfunción.

Actualmente su prevalencia real se desconoce, pero se estima que se presenta en 5.3% de la población<sup>1</sup> en el rango de 40 a 65 años de edad,<sup>5</sup> afecta al género femenino en 70% de los casos<sup>1</sup> y hasta en 20% de la población con diabetes, en particular en la extremidad no dominante se manifiesta entre 40 y 50% de los casos de forma bilateral,<sup>1</sup> condición que afecta sobre todo a la población diabética y a los que muestran el primer cuadro antes de los 50 años.<sup>5</sup> Es una patología autolimitada, con una duración entre 1 y 3.5 años, con un promedio de 30.5 meses. El diagnóstico diferencial debe realizarse con lesiones del manguito de los rotadores, tendinitis o bursitis calcificada o con un proceso degenerativo glenohumeral.<sup>4</sup> Según su etiología se dividen en primarias cuando es idiopática y en secundarias cuando se asocian a desgarros de manguito rotador o traumatismos.<sup>1,6,7</sup> Los factores de riesgo asociados al desarrollo de capsulitis adhesiva son el género femenino, edad mayor de 40 años, historia familiar de capsulitis adhesiva, inmovilización prolongada de hombro, hipercolesterolemia, enfermedades autoinmunes, presencia del antígeno HLA B27 positivo, diabetes mellitus tipo I (10.3%) y II (22.4%), problemas tiroideos (1.22 veces más riesgo), en pacientes con enfermedad cerebrovascular con tratamiento quirúrgico para hemorragia subaracnoidea se reporta una prevalencia de 25.3% y enfermedad de Dupuytren asociada hasta en 50% de los casos.<sup>1,3,8</sup>

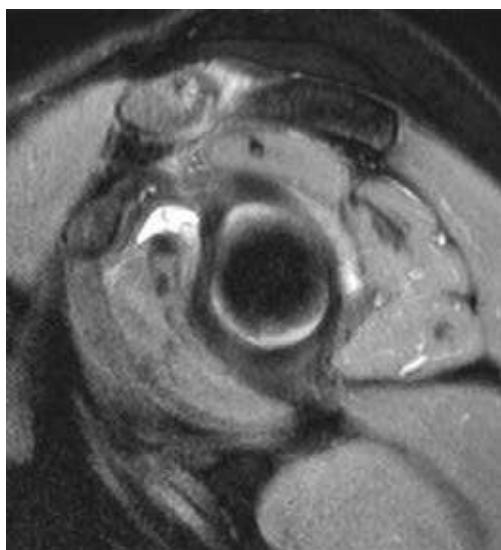
Diferentes estructuras morfológicas se ven afectadas como la bursa subacromial, la cápsula en la que hay pérdida de la capa sinovial, contractura capsular, adherencias en el tejido del receso axilar entre el mismo tejido y/o el cuello anatómico con disminución del volumen capsular que va de un promedio de 0.88 a ml a 0.53 en la capsulitis adhesiva, fibrosis del intervalo rotador, engrosamiento y contractura del ligamento coracohumeral de valores aproximados de 2.7

mm en el hombro sano a 4.1 mm y de la porción larga del bíceps al encontrarse contenida en el intervalo rotador.<sup>1</sup>

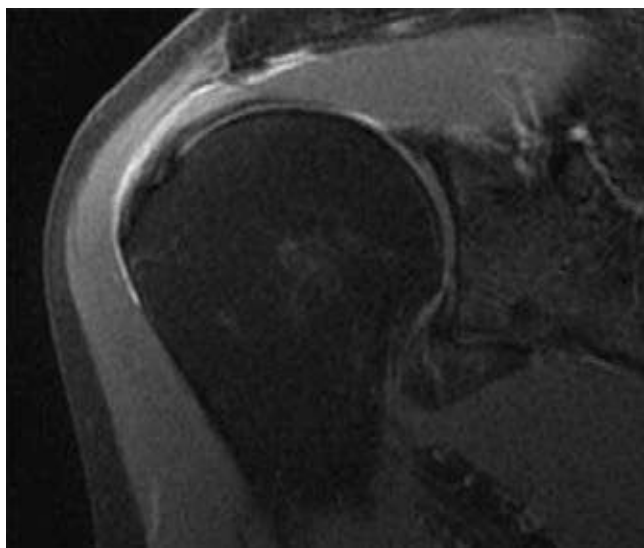
En la región superior y anterior de la cápsula se han observado distintos marcadores como los inmunológicos que incluyen al (TNF- $\alpha$ ), IL 1 $\alpha$  y  $\beta$  e IL-6, MMP-3, proteína quinasas activadas por mitógeno (ERK y JNK), NF- $\kappa$  B, TGF- $\beta$ 1, CD29 (integrina b-1) y VEGF, marcadores para vasos sanguíneos (CD34), proteínas neuronales inmuno-reativas como la proteína asociada al crecimiento 43 (GAP43), el producto del gen de la proteína 9.5 (PGP9.5) y receptor del factor de crecimiento nervioso (P75) asociadas a regeneración de fibras nerviosas causantes del dolor, la vimentina una proteína contráctil encontrada en ensayos de inmunocitoquímica asociada a fibroblastos, que según Uthoff y Boileau por medio de la actina se diferencian de miofibroblastos detectados en otras enfermedades como Dupuytren y otras fibromatosis. Se observa la presencia de células inflamatorias como factor de necrosis tumoral, linfocitos B, mastocitos y macrófagos y aumento de la vascularidad. En el estroma de la cápsula articular y en la bursa se ha notado aumento en la expresión de COX2 y en las células endoteliales incremento en la producción de COX1.<sup>4</sup> Se cree que la capsulitis adhesiva es el resultado de una pérdida del equilibrio entre la degeneración,



**Figura 1:** Engrosamiento del ligamento coracohumeral.



**Figura 2:** Infiltración del intervalo rotador y obliteración parcial de grasa subcoracoidea.



**Figura 3:** Engrosamiento capsular y contractura del receso axilar.

remodelación y regeneración en el tejido de matriz extracelular.<sup>1</sup>

Los datos radiológicos de capsulitis adhesiva en resonancia magnética han sido ampliamente descritos en la literatura,<sup>9</sup> algunos de los cuales tienen una sensibilidad registrada desde 59% hasta 91% y una especificidad desde 53% hasta 100% en algunos reportes.<sup>1,3,6</sup> Los datos valorados con más frecuencia son el engrosamiento del ligamento coracohumeral > 4 mm (Figura 1), infiltración grasa del intervalo rotador (Figura 2), engrosamiento capsular del receso axilar con valores que varían en diferentes estudios pero que se describe en general como > 7 mm (Figura 3), hiperintensidad o engrosamiento del ligamento glenohumeral inferior > 3 mm, obliteración de la grasa subcoracoidea descrita como

ausente, parcial o completa (Figuras 1 y 2) y la contractura del receso axilar (Figura 3).

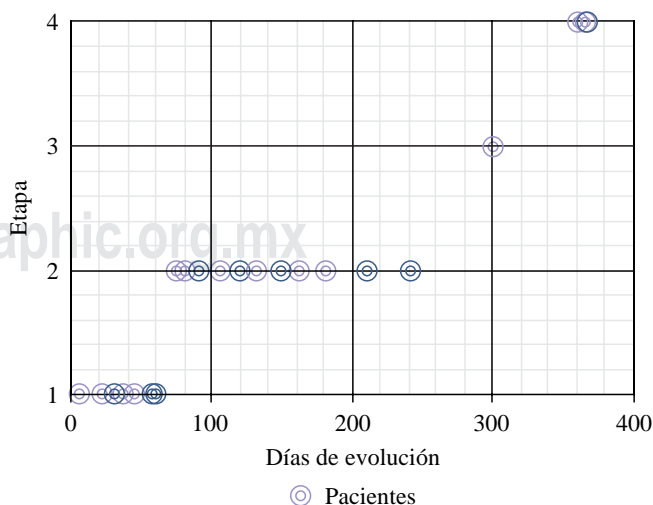
El objetivo del presente estudio es determinar la concordancia entre la interpretación realizada por un cirujano experto en hombro de la clínica de reconstrucción articular y los reportes de interpretación de diferentes centros de imagenología y compararlos con los hallazgos quirúrgicos.

Como hipótesis del estudio, se considera que existe una tendencia entre los centros de imagenología a ignorar los signos de la presencia de capsulitis adhesiva en los reportes de los estudios de imagen enviados con esa impresión diagnóstica.

### Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional y comparativo en pacientes con diagnóstico clínico-imagenológico de capsulitis adhesiva para determinar la concordancia entre los reportes de resonancia magnética nuclear de distintos gabinetes de radiología y la interpretación de la clínica de reconstrucción articular de hombro y codo; posteriormente la correlación entre los hallazgos radiológicos contra los hallazgos quirúrgicos.

El período de estudio comprendió de 2008 a 2018, durante el cual se encontraron en total 47 casos de capsulitis adhesiva, se incluyeron pacientes en cualquier rango de edad, sin importar el tiempo de evolución, se excluyeron pacientes sin resonancia magnética, obteniendo el registro de 41 casos para análisis, en 34 de estos pacientes el diagnóstico fue establecido por la exploración clínica inicial, en los otros siete el diagnóstico fue establecido posteriormente mediante el análisis de la resonancia magnética. Del total, 30 (74%) fueron mujeres, 11 (26%) fueron hombres, con una edad media de  $52.43 \pm 8.5$  con un rango entre 35 y 67 años, el lado dominante fue el derecho en 39 casos (92.85%) y el izquierdo en dos (4.76%), el lado afectado



**Figura 4:** Distribución por etapas.



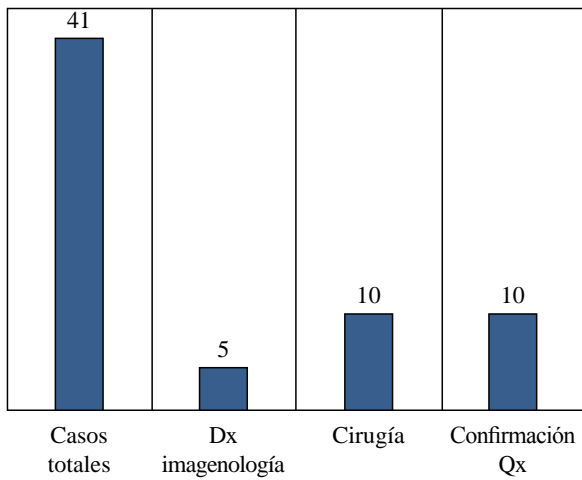


Figura 5: Casos diagnosticados por grupo y confirmación quirúrgica.

fue el derecho en 18 (45%) y el izquierdo en 23 (55%), el tiempo de evolución medio fue de  $129.63 \pm 43.2$  días (Figura 4). Como patologías concomitantes se registraron tres casos de diabetes mellitus, siete casos de hipotiroidismo, cinco de hipertensión arterial sistémica, tres casos de artritis reumatoide, tres casos de disautonomía cardíaca, dos casos de asma, un caso de lupus, un caso de fibromialgia y un caso de CA de mama.

Se revisaron los diagnósticos clínicos iniciales, las interpretaciones de resonancia magnética realizadas por el cirujano con mayor experiencia en patología de hombro de la clínica de reconstrucción articular y se compararon con las interpretaciones de los centros de imagenología para obtener la concordancia entre ambas interpretaciones para el diagnóstico de capsulitis adhesiva. Los pacientes con diagnóstico inicial de capsulitis fueron enviados con la sospecha diagnóstica en la solicitud a los centros de imagenología, mientras que la interpretación de la RM por el cirujano de mayor experiencia se realizó previo a conocer el diagnóstico emitido por el médico radiólogo, en la imagen se buscaron datos característicos de capsulitis adhesiva como son: disminución del volumen articular, borramiento del receso axilar, engrosamiento capsular, engrosamiento del LGHI e infiltración del intervalo rotador. 31 pacientes fueron tratados con manejo conservador que constó de corticosteroides sistémicos e intraarticulares, AINES y terapia física y rehabilitación, mientras que 10 pacientes se trataron de manera quirúrgica con artroscopia, realizando artrofibroólisis y sinovectomía más el tratamiento de las lesiones asociadas en los casos en los que se presentaron, comprobando en todos los casos la presencia de capsulitis adhesiva. Por último, se valoró la concordancia entre los hallazgos artroscópicos y las interpretaciones del experto y de los centros de imagen de los pacientes quirúrgicos para el diagnóstico de capsulitis adhesiva. Para el análisis estadístico se utilizaron medidas de tendencia central y pruebas de normalidad; para la comparación entre grupos t de Student, comparar frecuencias  $\chi^2$  y correlaciones se utilizó

un método de correlación lineal y para la concordancia se utilizó una prueba  $\kappa$  en el programa estadístico SPSS versión 11 para Windows.

## Resultados

De los reportes analizados de resonancia magnética el diagnóstico comparativo entre el experto y los reportes radiológicos de los gabinetes coincidieron en el diagnóstico de capsulitis adhesiva en cinco de los 41 casos (Figura 5), se observó baja concordancia  $\kappa$  de 0.12 a pesar de contar con datos clínicos enviados por el servicio tratante. Los hallazgos radiográficos descritos por los diferentes grupos, adicionales a los datos de capsulitis adhesiva se muestran en las Tablas 1 y 2. En los pacientes que se trataron de forma quirúrgica por el experto y su equipo mediante artroscopia se encontró la presencia de artrofibrosis en los 10 casos, sólo uno de los 10 pacientes contaba con reporte de resonancia magnética con diagnóstico previo de capsulitis por parte de los gabinetes, estableciendo una baja correlación  $\kappa$  de 0.10, el resto de los hallazgos quirúrgicos se describen en la Tabla 3.

Tabla 1: Lesiones reportadas en resonancia magnética por gabinetes.

Tendinitis del supraespinoso
Tendinitis del infraespinoso
Desgarro redondo menor
Tenosinovitis subescapular
Tendinitis de porción larga del bíceps
Rotura del supraespinoso
Rotura del infraespinoso
Rotura del redondo menor
Rotura subescapular
Rotura del bíceps
Artrosis acromioclavicular
Artrosis glenohumeral
Desgarro de labrum
Quistes subperiósticos de la cabeza humeral
Lesión del ligamento glenohumeral medio
SLAP
Bursitis subescapular
Bursitis subcoracoidea
Bursitis subacromial
Infiltración grasa deltoides
Infiltración grasa infraespinoso
Infiltración grasa supraespinoso
Quistes en troquíen o troquíter
Quistes en cabeza humeral
Edema óseo cabeza
Hipotrofia del deltoides
Hipotrofia del supraespinoso
Hipotrofia del infraespinoso
Hipotrofia del redondo menor
Capsulitis adhesiva
Engrosamiento de la cápsula
Pinzamiento subacromial
Fractura de tuberosidad mayor
Hipertrofia sinovial
Lipoma que comprime el trayecto del supraespinoso
Sinovitis acromioclavicular

**Tabla 2: Lesiones reportadas en resonancia magnética por el equipo de cirugía de hombro y codo.**

Tendinitis del supraespinoso
Tendinitis del infraespinoso
Tenosinovitis subescapular
Tendinitis de porción larga del bíceps
Rotura del supraespinoso
Rotura del infraespinoso
Rotura subescapular
Artrosis acromioclavicular
Reducción de volumen articular
Borramiento del receso axilar
Lesión del ancla del bíceps
Artrosis glenohumeral
SLAP
Bursitis subacromial
Quistes en trocín o troquíter
Edema óseo cabeza
Capsulitis adhesiva
Engrosamiento de la cápsula
Fractura de tuberosidad mayor
Hipertrofia sinovial
Lipoma que comprime el trayecto del supraespinoso
Engrosamiento del ligamento glenohumeral medio
Pinzamiento coracoideo
Desplazamiento anterior
Fractura del glenoides consolidada
Líquido en intervalo rotador
Bandas de artrofibrosis
Lesión condral
Calcificación de tuberosidad mayor

## Discusión

Clínicamente la capsulitis adhesiva se presenta como un hombro doloroso que se exacerba por la noche y con limitación progresiva de los arcos de movimiento pasivos y activos.<sup>3,4</sup> La rotación externa es el arco de movimiento más afectado, se puede definir como una pérdida mayor de 50%, una rotación externa menor de 30° o una pérdida de 25% en dos arcos o más de movimiento.<sup>10</sup> En nuestra serie en la rotación externa media fue de 15° en la etapa 1, 10° en el grupo clasificado en la etapa 2, 30° en la etapa 3 y 30° en la etapa 4; para la flexión la mediana fue de 75°, 80°, 60° y 80°, mientras que la abducción fue de 47.5°, 60°, 40° y 70° para las etapas 1 a 4 respectivamente.

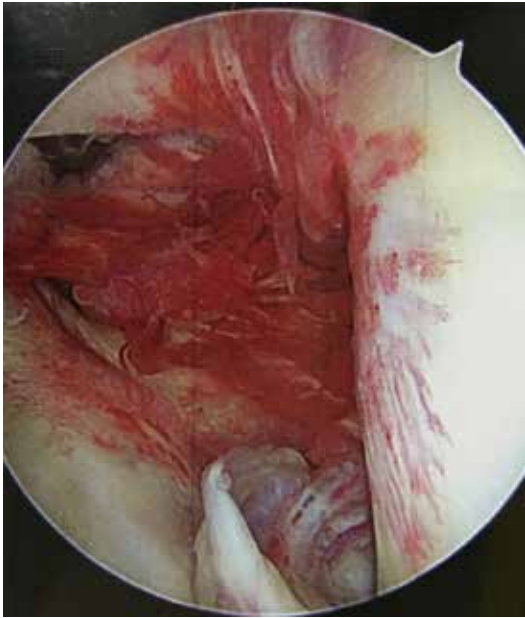
Neviaser dividió el curso clínico de la capsulitis en cuatro etapas según los hallazgos artroscópicos, mientras que Reeves la dividió en tres etapas según el tiempo de evolución y sintomatología, los tiempos de evolución son variables en la literatura.<sup>10</sup> En la etapa 1 o preadhesiva, los pacientes se quejan de dolor en el hombro de predominio nocturno, en la artroscopía hay evidencia de sinovitis sin adherencias ni contracturas. En la etapa 2, también llamada proliferativa o de congelamiento,<sup>1</sup> que se presenta entre la semana 10 y 36,<sup>3,11</sup> los pacientes comienzan a desarrollar rigidez, en artroscopía se observa nuevamente sinovitis con pérdida del receso axilar, sugerente de formación temprana de adherencias y contractura capsular. El estadio 3 de

maduración o rigidez que se manifiesta de los cuatro a los 12 meses,<sup>3</sup> se caracteriza por una pérdida global profunda de arcos de movimiento y dolor en los extremos. Durante esta etapa la sinovitis se resuelve, pero el pliegue axilar es obliterado como resultado de importantes adherencias. La etapa 4, también llamada etapa crónica o de descongelamiento, se presenta entre los 12 y 42 meses,<sup>3</sup> en ella persiste la rigidez y el dolor es mínimo a medida que la sinovitis se ha resuelto.<sup>1,6</sup> Es en la etapa 1 donde histológicamente se observan células inflamatorias en la sinovial, en la etapa 2 existe una proliferación sinovial y en la etapa 3 se observa engrosamiento del tejido de colágeno dentro de la cápsula.<sup>1</sup> En nuestro estudio considerando el tiempo de evolución 14 pacientes se encontraban en fase preadhesiva, 23 en fase de congelamiento en la que incluimos pacientes con evolución hasta los nueve meses (36 semanas), debido a la sobreposición en las etapas de Reeves entre los cuatro y nueve meses, de los 23 pacientes, siete estaban entre las 10 semanas y los cuatro meses, 16 entre los cuatro y nueve meses, un paciente en fase de maduración que consideramos entre los nueve y 12 meses para evitar la sobreposición con el estadio 2, consideramos tres en etapa de descongelamiento con más de un año de evolución. Cinco pacientes se llevaron a tratamiento quirúrgico en fase preadhesiva y cinco en fase de congelamiento, uno antes de los cuatro meses y cuatro entre los cuatro y los nueve meses de evolución (*Figura 4*). Los pacientes que se llevaron a tratamiento quirúrgico tenían lesiones concomitantes o no presentaban mejoría del dolor con tratamiento conservador a base de analgésicos, antiinflamatorios, corticosteroides de depósito y terapia física y rehabilitación. En todos los pacientes sometidos a cirugía fue necesario realizar artrofibrolisis independientemente de la etapa que cursaban.

Como en muchas patologías, en la capsulitis adhesiva los hallazgos de imagen han surgido de la correlación con los hallazgos quirúrgicos, es frecuente encontrar lesiones concomitantes del manguito rotador, labrum y artropatías. Su valoración en pacientes con clínica de capsulitis es fiable para establecer el diagnóstico de capsulitis adhesiva. Chi y colaboradores revelaron que al usar los criterios de engrosamiento del ligamento coracohumeral, la infiltración del intervalo rotador y el engrosamiento del receso axilar la sensibilidad aumentaba de 53.3% de sólo la valoración del ligamento coracohumeral a 86.7% con el uso de los tres datos.<sup>9</sup> La baja correlación ( $\kappa$  0.12 y 0.10) encontrada entre las

**Tabla 3: Hallazgos artroscópicos.**

Artrofibrosis
Sinovitis glenohumeral
Bursitis subacromial
Fibrosis del intervalo rotador
Tendinopatía del bíceps
Rotura del supraespinoso
Artrosis acromioclavicular
Pinzamiento



**Figura 6:** Adherencias en receso axilar y fibrosis del intervalo rotador que afecta la porción larga del bíceps, con sinovitis.

interpretaciones de los distintos gabinetes de radiología nos orienta a pensar que es una entidad subdiagnosticada a pesar de la sospecha clínica con la que se envían las solicitudes. Al ser una entidad de manejo conservador en la mayor parte de los casos es difícil establecer una correlación quirúrgica exacta con ambas interpretaciones.

Como se describe en la literatura se presentaron distintos factores asociados en nuestra serie, siendo el padecimiento más común el hipotiroidismo y algunas otras enfermedades relacionadas con padecimientos autoinmunes. En cuanto al género, también encontramos mayor asociación en pacientes femeninos.

El tratamiento se divide en tratamiento quirúrgico y no quirúrgico, el tratamiento conservador busca restaurar el movimiento, disminuir el dolor y la duración de los síntomas.<sup>1,3</sup> Existe evidencia de que la terapia física mediante movilización temprana ofrece buenos resultados así como programas de estiramientos<sup>11</sup> o fortalecimiento muscular.<sup>8</sup> Según Diercks y Stevens la movilización gentil tuvo mejores resultados que la intensiva.<sup>1</sup>

Dentro de las opciones de tratamiento farmacológico contamos con los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), corticosteroides sistémicos, intraarticulares o locales. Los corticosteroides se indican principalmente durante la fase inflamatoria temprana para alivio del dolor a corto plazo, se ha observado que mejoran la sintomatología nocturna cuando se administran de forma sistémica. El sitio de aplicación en la capsulitis adhesiva es controversial, existen estudios que demuestran que cuando se administran intraarticulares se nota mejoría en el curso clínico a corto plazo,<sup>1</sup> mientras que a largo plazo se ha observado mejoría en rangos de movimiento, aunque en otros estudios no existe una diferencia

estadísticamente significativa.<sup>11,12</sup> También se reporta mejoría cuando éstos se aplican en el intervalo rotador.<sup>13</sup>

El ácido hialurónico por sus efectos en cartílago, líquido sinovial y sinovia contribuye a mejorar el curso clínico, algunos estudios han detectado mejora en los arcos de movimiento, la escala de Constant y el dolor.<sup>1</sup> El bloqueo del nervio supraescapular con inervación sensitiva de 70% de la articulación glenohumeral, con resultados variables en dolor y movimiento a largo plazo.<sup>1,3,14</sup> La hidro dilatación o artrografía de distensión con medio de contraste o solución salina y corticosteroides, con resultados discutibles en mejoría a corto plazo de dolor y movimiento.<sup>1,15</sup> Existen otros tratamientos menos estudiados como crioterapia de cuerpo completo con terapia física, infiltración con toxina botulínica,<sup>1</sup> embolización arterial<sup>16</sup> o la terapia de ondas de choque con masaje miofascial en rango de 0.08 a 0.28 mJ/mm<sup>2</sup> y de 10 a 13 Hz en un rango de 400 a 500 ondas.<sup>17</sup>

Entre las opciones de tratamiento quirúrgico tenemos la manipulación bajo anestesia y la capsulectomía artroscópica o abierta.<sup>1,3</sup> La liberación artroscópica reporta buenos resultados cuando se realiza la liberación de la porción larga del bíceps y del ligamento coracohumeral,<sup>18</sup> cuando se libera sólo la región posteroinferior de la cápsula<sup>19</sup> o con la apertura del intervalo rotador con resección del ligamento coracohumeral.<sup>20</sup> En nuestro estudio, los casos que se llevaron a tratamiento quirúrgico fueron los pacientes que no mostraron mejoría con el tratamiento conservador, sólo dos casos presentaron lesiones del supraespinoso y seis casos de tendinopatía del bíceps que requirió tenodesis, uno de los cuales tenía un lipoma. Se comprobó la presencia de sinovitis (*Figuras 6 a 9*), infiltración del intervalo rotador (*Figuras 6 y 7*), adherencias y obliteración del receso axilar (*Figura 10*), tendinopatía del bíceps (*Figuras 6 y 9*) y engrosamiento del ligamento glenohumeral medio (*Figura 8*). En todos los casos se realizó artrofibrolisis artroscópica,



**Figura 7:** Fibrosis del intervalo rotador con sinovitis.



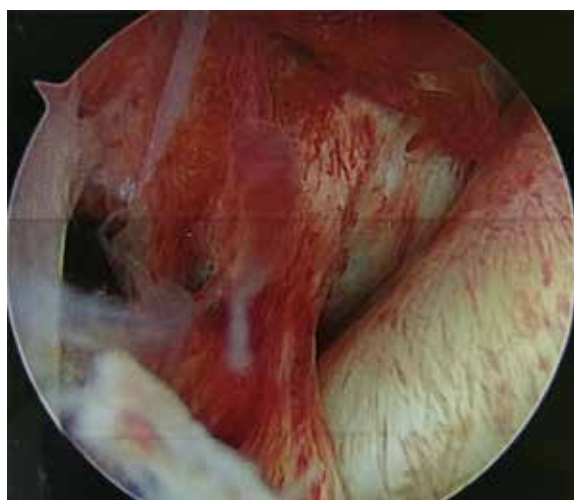
sinovectomía, en dos aperturas del intervalo rotador (*Figura 11*). Las lesiones del supraespinoso y del lipoma se reportaron en ambas interpretaciones. Debido a la buena respuesta de los pacientes al tratamiento conservador en la mayor parte de los casos no resulta posible corroborar quirúrgicamente 100% de los casos tratados.

Una limitante de este estudio es que la descripción de los datos en ambos reportes se realizó de manera cualitativa y no se registraron las mediciones de los datos encontrados en las resonancias analizadas.

Otro aspecto que podría considerarse como una limitante es el hecho de que sólo se tuvo a un evaluador del área ortopédica con entrenamiento en patología de hombro, lo que podría distorsionar los resultados al suponer que todos los cirujanos ortopédicos tienen el conocimiento para establecer el diagnóstico de capsulitis adhesiva usando la resonancia magnética, por lo que consideramos que sería conve-



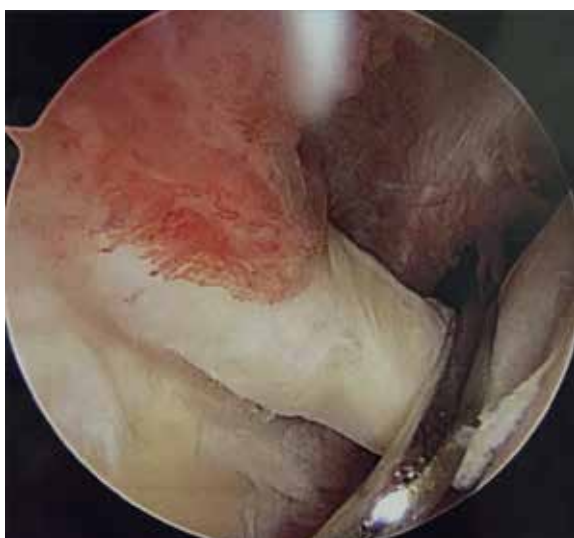
**Figura 10:** Adherencias en receso axilar.



**Figura 8:** Engrosamiento del ligamento glenohumeral medio y sinovitis.



**Figura 11:** Apertura del intervalo rotador.



**Figura 9:** Tendinopatía del tendón de la porción larga del bíceps.

niente realizar un estudio de concordancia intraobservador e interobservador con diferentes evaluadores de diferentes grados de entrenamiento en ambas áreas: ortopedia e imagenología, para determinar el grado de afectación de esta variable en el diagnóstico oportuno de esta afección.

### Conclusiones

Se corroboró la hipótesis de trabajo, con base en los resultados obtenidos de la falta de concordancia entre los centros de imagenología y la clínica de reconstrucción articular. Los datos radiológicos descritos en resonancia magnética para el diagnóstico de capsulitis son confiables, de acuerdo a lo demostrado en los pacientes en quienes se llevó a cabo el procedimiento quirúrgico, 100% correspondió al diagnóstico establecido tras la interpretación de la resonancia magnética. Los médicos tratantes tenemos la oportunidad

de orientar nuestro diagnóstico por la clínica y con base en esto buscar datos específicos en resonancia que corroboren nuestra sospecha. Sin embargo, las solicitudes que son enviadas a los diferentes gabinetes establecen un diagnóstico presuntivo, que resulta ignorado en los reportes finales de los centros de imagen, lo que ocasiona un subdiagnóstico de la enfermedad.

### Bibliografía

1. Le H V, Lee SJ, Nazarian A, Rodriguez EK. Adhesive capsulitis of the shoulder: review of pathophysiology and current clinical treatments. *Shoulder Elb.* 2017; 9(2): 75-84. doi: 10.1177/1758573216676786.
2. Candela V, Giannicola G, Passaretti D, Venditto T, Gumina S. Adhesive capsulitis of the shoulder: pain intensity and distribution. *Musculoskelet Surg.* 2017; 101(s2): 153-8. doi:10.1007/s12306-017-0488-6.
3. Zappia M, Di Pietto F, Aliprandi A, et al. Multi-modal imaging of adhesive capsulitis of the shoulder. *Insights Imaging.* 2016; 7(3): 365-71. doi:10.1007/s13244-016-0491-8.
4. Ryan V, Brown H, Minns Lowe CJ, Lewis JS. The pathophysiology associated with primary (idiopathic) frozen shoulder: A systematic review. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016; 17(1): 340. doi: 10.1186/s12891-016-1190-9.
5. Lamplot JD, Lillegraven O, Brophy RH. Outcomes from conservative treatment of shoulder idiopathic adhesive capsulitis and factors associated with developing contralateral disease. *Orthop J Sport Med.* 2018; 6(7): 232596711878516. doi:10.1177/2325967118785169.
6. Park GY, Park JH, Kwon DR, Kwon DG, Park J. Do the findings of magnetic resonance imaging, arthrography, and ultrasonography reflect clinical impairment in patients with idiopathic adhesive capsulitis of the shoulder? *Arch Phys Med Rehabil.* 2017; 98(10): 1995-2001. doi:10.1016/j.apmr.2017.06.006.
7. Lee M, Theodoulou A, Krishnan J. Criteria used for diagnosis of adhesive capsulitis of the shoulder. *JBI Database Syst Rev Implement Reports.* 2018; 16(6): 1332-7. doi:10.1124/JBISRIR-2017-003609.
8. Rawat P, Eapen C, Seema KP. Effect of rotator cuff strengthening as an adjunct to standard care in subjects with adhesive capsulitis: a randomized controlled trial. *J Hand Ther.* 2017; 30(3): 235-41.e8. doi:10.1016/j.jht.2016.10.007.
9. Chi AS, Kim J, Long SS, Morrison WB, Zoga AC. Non-contrast MRI diagnosis of adhesive capsulitis of the shoulder. *Clin Imaging.* 2017; 44: 46-50. doi: 10.1016/j.clinimag.2017.04.002
10. Kelley MJ, Shaffer MA, Kuhn JE, et al. Shoulder pain and mobility deficits: adhesive capsulitis. *J Orthop Sport Phys Ther.* 2013; 43(5): A1-31. doi:10.2519/jospt.2013.0302
11. Yip M, Francis A-M, Roberts T, Rokito A, Zuckerman JD, Virk MS. Treatment of adhesive capsulitis of the shoulder a critical analysis review. *JBJS Rev.* 2018; 6(6): e5. doi: 10.2106/JBJS.RVW.17.00165.
12. Wang W, Shi M, Zhou C, et al. Effectiveness of corticosteroid injections in adhesive capsulitis of shoulder. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96(28): e7529.
13. Sun Y, Liu S, Chen S, Chen J. The effect of corticosteroid injection into rotator interval for early frozen shoulder: a randomized controlled trial. *Am J Sports Med.* 2018; 46(3): 663-70. doi: 10.1177/0363546517744171.
14. Prasanna KJ, Rajeswari R, Sivakuma VPR. Effectiveness of scapular proprioceptive neuromuscular facilitation (PNF) techniques in adhesive capsulitis of the shoulder joint. *J Physiother Res.* 2017; 1(2): 9.
15. Saltychev M, Laimi K, Virolainen P, Fredericson M. Effectiveness of hydrodilatation in adhesive capsulitis of shoulder: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Surg.* 2018; 1457496918772367. doi: 10.1177/1457496918772367.
16. Okuno Y, Iwamoto W, Matsumura N, et al. Clinical outcomes of transcatheter arterial embolization for adhesive capsulitis resistant to conservative treatment. *J Vasc Interv Radiol.* 2017; 28(2): 161-7.e1. doi: 10.1016/j.jvir.2016.09.028
17. Yuan X, Zhou F, Zhang L, Zhang Z, Li J. Analgesic effect of extracorporeal shock wave treatment combined with fascial manipulation theory for adhesive capsulitis of the shoulder: a retrospective study. *Biomed Res Int.* 2018; 2018: 3450940.
18. Kanbe K. Clinical outcome of arthroscopic capsular release for frozen shoulder: Essential technical points in 255 patients. *J Orthop Surg Res.* 2018; 13(1): 1-7. doi:10.1186/s13018-018-0758-5.
19. Puah KL, Salieh MS, Yeo W, Tan AHC. Outcomes of arthroscopic capsular release for the diabetic frozen shoulder in Asian patients. *J Orthop Surg.* 2018; 26(1): 230949901875757. doi: 10.1177/2309499018757572.
20. Miyazaki AN, Santos PD, Silva LA, Sella G do V, Carrenho L, Checchia SL. Clinical evaluation of arthroscopic treatment of shoulder adhesive capsulitis. *Rev Bras Ortop (English Ed).* 2017; 52(1): 61-8. doi: 10.1016/j.rboe.2016.12.004.

# Implications of COVID-19 (SARS-CoV-2) for anesthesiological practice

Gabriel Enrique Mejía-Terrazas<sup>a</sup>, Eunice López-Muñoz<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Anestesiología y Clínica del Dolor, Hospital Ángeles México, Ciudad de México, México

<sup>b</sup> Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva, Hospital de Gineco Obstetricia No. 4, Luis Castelazo Ayala, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

\*Corresponding author astridkaryme2001@yahoo.com.mx

**Citation** Mejía-Terrazas GE, López-Muñoz E. Implications of COVID-19 (SARS-CoV-2) for anesthesiological practice. *Medwave* 2020;20(6):e7950

**Doi** 10.5867/medwave.2020.06.7950

**Submission date** 17/4/2020

**Acceptance date** 21/6/2020

**Publication date** 2/7/2020

**Origin** Not commissioned.

**Type of review** Externally peer-reviewed by two reviewers, double-blind.

**Keywords** Pandemics, Coronavirus Infections, Anesthesiology

## Abstract

The purpose of this article is to review the characteristics of SARS-CoV-2, the clinical-epidemiological aspects of COVID-19, and the implications for anesthesiologists when performing aerosol-generating procedures. A search of PubMed/MEDLINE, Scopus, SciELO, and Web of Science databases was performed until April 9, 2020, using the words: "COVID-19 or COVID19 or SARS-CoV-2 and anesthesiology or anesthesia". Forty-eight articles with information on the management of the patient in the perioperative period or the intensive care unit when suspected or confirmed SARS-CoV-2 infection were included. In general, the postponement of elective surgeries for no more than 6 to 8 weeks, depending on the clinical condition of the patients is recommended. In the case of urgent or emergency surgeries, we review the use of personal protection gear, as well as the recommended strategies for carrying out the procedure.

## Main messages

- Given the recent pandemic of COVID-19, it is necessary to review the implications that the disease represents for anesthesiological practice, both for the management of patients and for establishing personal protection measures.
- This article provides a review of the information, recommendations, and guidelines for anesthesiology in the context of the pandemic.
- However, as it is a new disease, the information presented here can be reinforced or refuted as the available knowledge increases.

## Introduction

COVID-19 is an infectious disease caused by the recently discovered coronavirus SARS-CoV-2, unknown until the viral pneumonia outbreak reported in Wuhan, China, in December 2019<sup>1</sup>. The disease

outbreak grew substantially and spread throughout the world, infecting almost 2 million people and causing the death of more than 130,000 as of April 16, 2020<sup>2</sup>.

SARS-CoV-2 enters mainly through the respiratory mucosa from droplets or aerosols of an infected person, or through contact with

surfaces contaminated with the virus. In clinical practice, this transmission mechanism is a threat to health personnel, including anesthesiologists, who have a high probability of having direct or indirect airway contact when administering surgical anesthesia or performing aerosol-generating procedures (tracheal intubation and extubation, positive pressure ventilation, use of noninvasive mechanical ventilation and administration of high-flow oxygen, including coughing and vomiting as a consequence of these procedures) in patients potentially infected with SARS-CoV-2. The objective of this article is to review the characteristics of SARS-CoV-2, the clinical-epidemiological aspects of COVID-19, and the implications for anesthesiologists when performing aerosol-generating procedures.

## Methods

We reviewed the origin, epidemiology, and characteristics of SARS-CoV-2 and the main clinical manifestations of the COVID-19 disease. Subsequently, a search of the scientific literature available in PubMed, Scopus, SciELO, and Web of Science databases, up to April 9, 2020, was carried out. The keywords "*COVID-19 or COVID19 or SARS-CoV-2 and anesthesiology or anesthesia*" were used and all articles published in English (regardless of design), whose summaries included information related to the anesthetic management of the patient in the perioperative period or the intensive care unit, with suspected or confirmed SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease, were included. Fifty-nine references and abstracts were located and evaluated by two independent researchers. Forty-eight articles that were eligible for inclusion were selected and evaluated in full text.

## Review

### Origin

The first reports of a new form of severe pneumonia in Wuhan, Hubei, China, occurred in December 2019<sup>3</sup>. The typical clinical symptoms of the first reported cases were fever, dry cough, dyspnea, headache, and pneumonia. In some cases, the disease proceeded to progressive respiratory failure secondary to alveolar damage and even death<sup>4</sup>.

Samples from seven patients, who were admitted to the intensive care unit of Wuhan Jin Yin-Tan Hospital at the start of the outbreak, were analyzed at the Wuhan Institute of Virology for coronaviruses (the outbreak occurred in winter in a shellfish market, the same environment in which coronavirus infections related to severe acute respiratory syndrome, SARS-CoV). Five of the samples tested positive by polymerase chain reaction. A sample of bronchioalveolar lavage fluid was analyzed to identify the etiologic agent, using metagenomics with new generation sequencing and subsequent directed polymerase chain reaction. The viral agent had a 79.6% identity with the SARS-CoV sequence, so it was initially named as the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV)<sup>4</sup>. The virus was recently renamed SARS-CoV-2 and the clinical picture as coronavirus disease 2019 (COVID-19)<sup>1</sup>.

### SARS-CoV-2

Coronaviruses are non-segmented positive-sense ribonucleic acid-enveloped viruses of the family *Coronaviridae* and of the order *Nidovirales* that are widely distributed in humans, other mammals (e.g., camels, cows, cats, and bats) and birds, causing respiratory, in-

testinal, hepatic and neurological diseases<sup>3,4</sup>. Rarely, animal coronaviruses can infect humans and then be transmitted among people<sup>5</sup>. However, the high prevalence and wide distribution of coronaviruses, their great genetic diversity, their frequent genomic recombination and the increase in human-animal contact, increases the probability that new coronaviruses will appear periodically in humans, causing infections between species and occasional contagion events. Although most human coronavirus infections are mild, SARS-CoV-2, like SARS-CoV and Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV), are  $\beta$ -coronaviruses, zoonotic in origin and may produce potentially fatal severe respiratory tract infections<sup>4</sup>.

The complete sequence of a patient's SARS-CoV-2 was recorded and made available on GenBank (GenBank: MN908947) in January 2020. Following China, the Center for Disease Control and Prevention released the isolated virus sequences of various patients, with approximately 200 genomes so far available, representing a great genomic diversity of the virus in China and other populations<sup>5</sup>. Zhang et al.<sup>6</sup> analyzed the SARS-CoV-2 genotypes in different patients from various provinces in China, finding that it had mutated although the degree of diversification was small. Tang et al.<sup>7</sup> conducted a population genetics analysis of 103 SARS-CoV-2 genomes and classified them into two groups according to their envelope prevalence with type L in 70% of cases and type S in 30% of cases. Strains in type L appear to be derived from type S and are evolutionarily more aggressive and contagious<sup>8</sup>.

So far, it is known that one of the mechanisms with potential clinical involvement is related to the renin-angiotensin-aldosterone system, a key system in human physiology. SARS-CoV-1 and SARS-CoV-2 interact with the renin-angiotensin-aldosterone system through the angiotensin-converting enzyme 2, an enzyme that physiologically counteracts or prevents activation of the renin-angiotensin-aldosterone system, but also functions as one of the viral receptors, so it has been proposed as a potential factor for virus infectivity. Both viruses activate the immune response and trigger secretion of inflammatory cytokines and chemokines in pulmonary vascular endothelial cells, so the cytokine "cascade" or "storm" has been postulated as the mechanism that causes organ failure<sup>9</sup>.

On the other hand, Zhou et al.<sup>10</sup> carried out viral infectivity studies showing that SARS-CoV-2 uses angiotensin-converting enzyme 2 from humans, bats, civets, and pigs as an input receptor and that it does not use other coronavirus receptors such as aminopeptidase N and dipeptidyl peptidase 4. From the clinical point of view, these reports generated concern given the possible association of the use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors (that could alter the angiotensin-converting enzyme 2 and modify its expression) with the severity in patients with systemic arterial hypertension and the use of such drugs. Some health systems went as far as to recommend the suspension of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on suspicion of SARS-CoV-2 infection. Moreover, initial clinical reports showed a high prevalence of systemic arterial hypertension among patients with SARS-CoV-2, including greater severity of the disease, with a higher proportion of patients requiring admission to intensive care units and mechanical ventilation, or who died. These observations led to hypothesize that medical management for this comorbidity, including the use of



renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors, could have contributed to the reported adverse results; although to date, the clinical molecular correlation is inconclusive<sup>11,12</sup>.

### Epidemiology

The outbreak of the disease grew substantially and spread in a very short period through different countries as a consequence of human-to-human transmission. The World Health Organization (WHO) declared the COVID-19 epidemic a health emergency of international concern on January 30, 2020, with a total of 7,736 confirmed cases in China and 82 cases in 18 different countries<sup>13</sup>. Given that Wuhan is one of the cities with the most significant amount of travel in China (approximately 3,500 people travel by air on average daily), control measures were implemented and later extended to adjacent cities<sup>14</sup>. However, cases continued to increase rapidly worldwide, so the WHO declared COVID-19 a pandemic on March 11, 2020<sup>15</sup>.

**Table 1.** COVID-19 cases and associated deaths, up to April 16, 2020.

Region	Confirmed cases		Deaths	
	In the region	% of world total	In the region	% of world total
Europe	1 013 093	50,9	89 317	68,2
America	707 121	35,5	30 245	23,1
West Pacific	125 571	6,3	4 239	3,2
East Mediterranean	111 432	5,6	5 532	4,2
Southeast Asia	21 790	1,1	990	0,8
Africa	11 843	0,6	550	0,4
Diamond Princess	712	0,0	12	0,0
<b>World total</b>	<b>1 991 562</b>	<b>100,0</b>	<b>130 885</b>	<b>100,0</b>

Source: prepared on the basis of the revised literature<sup>2</sup>.

### Clinical manifestations

Clinical symptoms include fever (83 to 98.6%), dry cough (47 to 82%), dyspnea (14 to 59%), myalgia or fatigue (11 to 44%), sputum production (20 to 28%), headache (6.5 to 16%), dizziness (9.4%), sore throat (5 to 17.4%), runny nose or nasal congestion (4%), hemoptysis (5%), loss of appetite (18 to 39.9%), nausea and vomiting (from one to 10.1%), abdominal pain (2.2%) and diarrhea (3 to 14%)<sup>3,9,18,19</sup>. Olfactory dysfunction has recently been reported in 85.6% and gustatory dysfunction in 88% of patients in the European population<sup>20</sup>.

Most cases have been classified as moderate (81%) since they did not present pneumonia or presented in a mild form, however, 14% of cases have been severe and 5% critical<sup>21</sup>. Patients requiring intensive care are older (over 65 years) and with a higher frequency of

On February 5, 2020, in Yokoyama, Japan, the cruise ship Diamond Princess, with 3,711 passengers and crew, was quarantined for two weeks when a passenger with COVID-19 was reported after disembarking in Hong Kong. From March 16<sup>16</sup> to April 16, 2020<sup>2</sup>, 712 people had been reported positive for SARS-CoV-2 infection, and 12 had died. Most of the infections occurred before or very close to the quarantine start date, which demonstrated the potential transmission of the virus, especially in confined sites. With the data reported up to February 21 (634 people infected), Mizumoto et al.<sup>17</sup> using statistical modeling estimated that the proportion of asymptomatic individuals among those who tested positive for SARS-CoV-2 was 17.9% (95% confidence interval: 15.5 to 20.2%).

As of April 16, 2020, the virus had infected 1 991 562 people and caused 130 885 deaths worldwide (Table 1)<sup>2</sup>.

comorbidity such as systemic arterial hypertension (58.3%), diabetes (22.2%), cardiovascular disease (25%) and cerebrovascular disease (16.7%) ( $p < 0.05$ )<sup>19</sup>.

Laboratory findings of patients with COVID-19 are shown in Table 2. Comparing patients admitted to the intensive care unit to those not admitted to the intensive care unit, a higher leukocyte, and neutrophil count was observed, but a lower count of lymphocytes<sup>19</sup>, higher elevation of prothrombin time and D-dimer<sup>3,19</sup>, higher creatine kinase myocardial band, lactic dehydrogenase, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, total bilirubin, blood urea nitrogen and creatinine, as well as increased procalcitonin ( $p < 0.05$ )<sup>19</sup>.

**Table 2.** Findings in laboratory studies of patients with COVID-19.

	Characteristic	Frequency (%)
Hematic biometry	Leukopenia (< 4 x 10 <sup>9</sup> / L)	9 a 25
	Leukocytosis (> 9,5 x 10 <sup>9</sup> / L)	24
	Neutrophilia (> 6,3 x 10 <sup>9</sup> / L)	38
	Lymphopenia (< 1 x 10 <sup>9</sup> / L)	35 a 63
	Thrombocytopenia (< 125 x 10 <sup>9</sup> / L)	12
	Thrombocytosis (> 350 x 10 <sup>9</sup> / L)	4
	Hemoglobin < 13 g/dL	51
Coagulation Tests	Activated partial thromboplastin time < 21 s	16
	Activated partial thromboplastin time > 37 s	6
	Prothrombin time < 10,5 s	30
	Prothrombin time > 13,5 s	5
	D-dimer > 1,5 µg/L	36
Blood chemistry	Glucose > 6,1 mmol/L	52
	Hypoalbuminemia (< 40 g/L)	98
	Alanine aminotransferase > 50 U/L	28
	Aspartato aminotransferase > 40 U/L	35 a 37
	Total bilirubin > 21 µmol/L	18
	Blood urea nitrogen < 3,6 mmol/L	17
	Blood urea nitrogen > 9,5 mmol/L	6
	Serum creatinine < 57 µmol/L	21
	Serum creatinine > 111 µmol/L	3
	Creatine kinase < 50 U/L	23
	Creatine kinase > 310 U/L	13
	Lactic dehydrogenase > 250 U/L	75
Infection biomarkers	Myoglobin > 146,9 ng/mL	15
	Procalcitonin > 5 ng/mL	6
	Interleukin 6 > 7 pg/mL	52
	Erythrocyte sedimentation rate > 15 mm/h	85
	Seric ferritin > 274,7 ng/mL	63
	C Reactive protein > 5 mg/L	86

L: liter.

g/dL: grams per deciliter.

s: seconds.

µg/L: micrograms per liter.

µmol/L: micromoles per liter.

pg/mL: picograms per liter.

ng/mL: nanograms per milliliter.

mmol/L: millimoles per liter.

g/L: grams per liter.

U/L: units per liter.

ng/mL: nanograms per milliliter.

mm/h: millimeters per hour

mg/L: milligrams per liter.

Source: prepared on the basis of the revised literature<sup>3,18,19</sup>

Qin et al.<sup>22</sup> also reported decreased B cells, T cells (particularly CD3+CD4+ T helper cells and CD3+CD8+suppressors) and natural killer cells, as well as increased neutrophil/lymphocytes and pro-inflammatory cytokine levels (interleukins -2R, IL-6, IL-8, IL-10, and tumor necrosis factor  $\alpha$ ), observing greater alteration in the most severe cases of the disease and associated with increased mortality in the case of the neutrophil-lymphocyte ratio<sup>23</sup>.

Regarding radiological findings, computerized chest tomography images at hospital admission have shown bilateral lung involvement in 98% of cases<sup>3</sup>. Pure ground-glass opacity (77%) with reticular pattern and/or interlobular septal thickening (75%), subsegmental areas of consolidation (59%), and bronchogram (80%) have been reported. Other features include crosslinking, pleural effusion, small pericardial effusion, and lymphadenopathy<sup>24</sup>.

The principal reported complications include progression to acute respiratory distress syndrome (19.6 to 29%), acute heart failure (7.2

to 12%), arrhythmia (16.7%), secondary infection (12%), acute renal failure (7%) and shock (8.7 to 7%)<sup>3,19</sup>. Most patients have been treated with different antiviral drug schemes, antibiotics, glucocorticoids, alpha interferon, immunoglobulins, and antifungals<sup>25</sup>. In 26% of the cases, admission to the intensive care unit was necessary. The use of high-flow oxygen has been described in 11.1%, noninvasive mechanical ventilation in 44.4%, and invasive mechanical ventilation in 10 to 47.2%, requiring rescue therapy with extracorporeal oxygenation membrane in 5 to 23% of cases<sup>3,19</sup>.

The general prognosis has been towards recovery, although the total mortality rate has been reported at 2.3% with variations depending on age, from 8% in patients 70 to 79 years of age up to 14.8% in those over 80. In critically ill patients the reported mortality rate is much higher (49%), as well as in patients with cardiovascular disease (10.5%), diabetes mellitus (7.3%), chronic respiratory disease (6.3%), systemic arterial hypertension (6.0%) and cancer (5.6%)<sup>21</sup>.

## Transmission dynamics

Li et al.<sup>26</sup> reported a SARS-CoV-2 incubation time of 5.2 days (95% confidence interval: 4.1 to 7.0) and with data obtained up to January 4, 2020, estimated a growth rate on the epidemic curve of 0.1 per day (95% confidence interval: 0.050 to 0.16), with a doubling time of 7.4 days (95% confidence interval: 4.2 to 14), and an expected number of cases directly produced by a person in a population susceptible to infection ( $R_0$ ) of 2.2 (95% confidence interval: 1.4 to 3.9). Subsequently, another study showed similar data regarding incubation time<sup>27</sup>, so a quarantine period of 14 days has been suggested. Regarding the  $R_0$  in more recent models, a value of 2.24 to 3.58 has been estimated<sup>28</sup>, even as high as 6.47, if generations of viral transmission and intensive social contacts are taken into account<sup>29</sup>.

The start and duration of the contagious period are not well defined. There are reports of asymptomatic infections, that is, the detection of viral ribonucleic acid without the presence of symptoms in 1% of cases<sup>21</sup>, and pre-symptomatic infections with detection of the virus before the development of symptoms<sup>30</sup>. The SARS-CoV-2 ribonucleic acid has been detected in samples from the upper and lower respiratory system, blood, and feces, with a duration of several weeks, while in some patients, the virus has been isolated from samples of the upper respiratory system, bronchioalveolar lavage fluid, and stool cell cultures. It is still unknown whether other body fluids (vomit, urine, breast milk, or semen) from an infected person may contain viable and infectious SARS-CoV-2<sup>5</sup>.

So far, it is known that SARS-CoV-2 is spread from person to person, mainly through droplets produced by the airways of infected persons that can reach directly, or through contaminated surfaces, the mouth, nose, and eyes, or by inhalation into the lungs. Transmission is more likely when the distance between people is less than two meters, making community transmission easy and feasible in various geographic areas, even without people knowing how and where they have become infected<sup>5</sup>. Van Doremalen et al.<sup>31</sup> showed that SARS-CoV-2 could remain viable and infectious for hours in aerosols and for days on surfaces (with greater stability on plastic and stainless steel than on copper and cardboard), depending on the inoculum.

In this way, transmission in health care environments is a threat both to patients who come to receive medical care and for health personnel. Wang et al.<sup>19</sup> reported the suspicion of hospital transmission as a mechanism of infection in 29% of the health professionals affected and in 12.3% of hospitalized patients. In contrast, Wu et al.<sup>21</sup> reported that of 44,672 confirmed cases in China, 3.8% corresponded to health workers, of which 14.8% presented critical illness, and of these, 1.96% died.

This situation increases concern about the presence of infections in health personnel despite the apparent use of personal protective equipment. However, it should be noted that health personnel may be exposed to contagion before the use of personal protective equipment. Therefore, the timely identification and isolation of suspected cases are very important<sup>14</sup>. In the case of anesthesiologists who are involved in procedures that generate aerosols (tracheal intubation, noninvasive ventilation, tracheostomy, cardiopulmonary resuscitation, mechanical ventilation before intubation, and bronchoscopy), it is important to review the different scenarios and protective measures that should be carried out to reduce the transmission of SARS-CoV-2.

## Health personnel protection system

Personal protective equipment is an essential component of the healthcare personnel protection system, yet not the only measure, since the area for performing aerosol-generating medical procedures must also be adequately prepared, and strategies must be established to minimize their generation.

Table 3 shows the main measures or suggestions to take into account in the different areas of the healthcare personnel protection system, and Table 4 shows the levels of personal protective equipment for healthcare workers<sup>5,14,32-40</sup>. It is worth mentioning that these measures must be taken into account on a patient with suspected or confirmed SARS-CoV-2 infection, regardless of the type of anesthetic or surgical procedure to be performed. Furthermore, it is important to emphasize that no symptoms of COVID-19 in healthcare personnel should be minimized, so they should be immediately evaluated to rule out SARS-CoV-2 infection and establish timely and adequate management.

**Table 3.** Healthcare personnel protection gear.

Process involved	Protection recommendations
Preparation of patient and procedure area	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Transfer of the patient to the surgical or procedure room, avoiding high circulation routes.</li> <li>● Disinfect and sterilize the room at the end of each surgery (apply UV-C light, disinfectant spray or vaporization with hydrogen peroxide, and mop the room with 1,000 parts per million sodium hypochlorite, as well as routinely sterilize the anesthesia machine).</li> <li>● Whenever possible, aerosol-generating procedures should be performed in a well-ventilated negative pressure room with the doors closed; if not possible, it is recommended to quickly renew the air in the room (25 per hour) and avoid turning off the ventilation.</li> <li>● Only the necessary personnel should be present.</li> <li>● Use disposable anesthesia equipment and supplies that will be in direct contact with the patient.</li> <li>● Prepare medications before entering the operating room.</li> <li>● Place a closed lumen intravenous system.</li> <li>● Decolonize the patient with chlorhexidine towels and chlorhexidine mouthwash prior to surgery, and with two doses of 5% nasal iodopovidone one hour after the incision.</li> <li>● Apply alcohol-based disinfectant to the end of the intravenous at the anesthesiologist's left side.</li> <li>● Place a covered basket with a lockable bag on the right side of the anesthesiologist, where the laryngoscope and contaminated material will need to be placed after use and close the bag.</li> <li>● After induction, clean all equipment and surfaces with disinfectant towels containing quaternary ammonium and alcohol (always from top to bottom) and dry with dry microfiber cloth (which should be washed and dried after each use).</li> </ul>
Reduction of aerosol generation	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Airway management reserved for anesthesiologists and experienced assistants.</li> <li>● Administer 100% oxygen prior and perform modified rapid sequence induction to avoid manual ventilation of the patient.</li> <li>● If the patient is not in condition for rapid sequence induction, use small tidal volumes in mechanical ventilation.</li> <li>● If possible, use a highly efficient hydrophobic filter between the face mask and the breathing circuit or airway bag.</li> <li>● If a supraglottic device is required, select a seal design and perform a meticulous insertion technique, use controlled low pressure ventilation or spontaneous ventilation.</li> <li>● Avoid fiber optic intubation with an awake patient, unless necessary. Consider video laryngoscopy.</li> <li>● Prefer tracheal intubation rather than the use of a laryngeal mask.</li> <li>● Avoid noninvasive ventilation in patients with respiratory distress due to coronavirus infections outside the operating room.</li> <li>● Consider early intubation in a rapidly deteriorating patient.</li> <li>● While resuscitating the critically ill patient, chest compressions should not be performed during intubation to avoid exposing the face of the intubating physician to aerosols and, if possible, consider the use of neuromuscular blockers prior to intubation to avoid coughing.</li> <li>● Perform closed system oral or tracheal suction after intubation.</li> </ul>
Personal protective equipment	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Hand hygiene before and after all contact with the patient, before putting on and after removing the PPE.</li> <li>● PPE should be immediately replaced if it becomes dirty.</li> <li>● Put on and remove PPE carefully to avoid self-contamination.</li> <li>● After removing PPE, avoid touching your hair or face before washing your hands.</li> <li>● PPE should be disposed of in non-contact waste or washing containers.</li> <li>● PPE includes: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Fluid resistant surgical mask (Type IIR) used by the patient during the transfer to the operating room and health personnel. 80% reduction in the risk of transmission of large respiratory drops.</li> <li>○ Particulate respirator (FFP3, N95, FFP2 or equivalent; filters at least 99, 95 and 94% of the particles respectively) for the healthcare worker. All respirators must cover the nose and mouth, must not hang from the user's neck between each use, once placed they must not be touched, they must be removed from the room where the patient is located and must be used only once. Valve respirators also require a full face shield if splashing of body fluids is anticipated.</li> <li>○ Eye protection with medical grade goggles or disposable full face shield.</li> <li>○ Disposable liquid resistant surgical gown or protective clothing.</li> <li>○ Disposable surgical cap.</li> <li>○ Disposable latex gloves, use double during induction.</li> <li>○ Disposable surgical boots.</li> </ul> </li> </ul>

PPE: personal protective equipment.

Source: prepared on the basis of the revised literature<sup>5,14,32-40</sup>.

**Table 4.** Levels of PPE for Health Workers.

Level	PPE recommended
1	<p>In non-suspected or unknown cases of infection and in which exposure to blood and/or body fluids is anticipated: Standard precaution for infection control</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Disposable gown</li> <li>• Disposable gloves</li> </ul> <p>Consider (if there is a risk of spraying or splashing)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eye and face protection (Type IIR fluid resistant surgical mask and full face visor or medical grade goggles)</li> </ul>
2 Contact	<p>In suspected or confirmed cases of infectious agent transmitted by direct/indirect contact and in which exposure to blood and/or body fluids is anticipated: Direct/indirect contact precautions</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Disposable gown; consider disposable fluid resistant suit</li> <li>• Disposable gloves</li> </ul> <p>Consider (if there is a risk of spraying or splashing)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eye and face protection (Type IIR fluid resistant surgical mask and medical grade goggles or full face visor)</li> </ul>
2 Droplets	<p>In suspected or confirmed cases of infectious agent transmitted by droplets: Droplet (respiratory) precautions</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Disposable gown; consider disposable fluid resistant suit</li> <li>• Disposable gloves</li> <li>• Type IIR fluid resistant surgical mask and medical grade goggles or full face visor</li> </ul>
2 Airway	<p>In suspected or confirmed cases of an infectious agent transmitted by air:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Disposable gown; consider disposable fluid resistant suit</li> <li>• Disposable gloves</li> <li>• Filter respirator with face piece 3 (FFP3) and eye protection or motorized respirator with hood</li> </ul> <p><b>For all aerosol-generating procedures use FFP3 or N95 with eye protection or a powered respirator with a hood.</b></p>
3 Improved	<p>In suspected or confirmed infectious disease cases of severe consequences by contact (for example, Ebola or Lassa virus) or by air (SARS-CoV-1, MERS-Cov, Avian influenza, SARS-CoV-2):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fluid Resistant Long Sleeve Reinforced Surgical Gown</li> <li>• Liquid resistant disposable hood if gown does not have a cap</li> <li>• Long disposable plastic apron</li> <li>• FFP3, N95 or motorized hood respirator</li> <li>• Full face disposable visor</li> <li>• 2 sets of long disposable gloves</li> <li>• Closed shoes</li> <li>• Disposable surgical boots</li> </ul>

PPE: personal protective equipment.

Source: prepared on the basis of the revised literature<sup>39,40</sup>

### Elective and emergency surgery

Currently, the reorganization of surgical and anesthetic services is ongoing around the world. In addition to existing patients who require surgical management (sometimes urgent or short-term) with intensive postoperative care (major surgeries, including cardiac and oncological), there are also a large number of patients with suspected or confirmed COVID-19. They deserve hospital care and even admission to the intensive care unit<sup>41</sup>. Even though each society and institution has issued their recommendations, all have agreed on the postponement of no more than eight weeks (if possible and taking into account the characteristics of the patient and their disease) of all elective and essential surgeries, given etiopathological considerations related to surgical trauma, SARS-CoV-2 infection and the presence of comorbidity.

There is evidence of the redistribution of lymphocytes from the vascular area to the lymphatic tissue with subsequent lymphopenia, and the immune response produced by surgical trauma, by stimulating the secretion of various inflammatory mediators including cytokines, reactive oxygen species, nitric oxide, activating factor of platelets, growth factors, and eicosanoids, which in turn activate polymorphonuclear leukocytes, endothelial cells, macrophages, and lymphocytes,

and may aggravate a SARS-CoV-2 infection or increase patients' susceptibility to infection<sup>42</sup>.

Under normal conditions, some cytokines function as immunity regulators to limit damage or excessive inflammatory response, so there must be a dynamic balance between pro and anti-inflammatory cytokines to avoid organ dysfunction and infection and therefore reduce postoperative morbidity and mortality. Said balance could be altered in patients with immune compromise associated with SARS-CoV-2 infection, characterized by an increase in the secretion of pro-inflammatory cytokines previously described. In particular, interleukin 6, whose levels have been observed to be significantly elevated (a marker associated with severity of critically ill patients, the occurrence of organ failure and myocardial dysfunction during sepsis) in patients with severe pneumonia<sup>22</sup>.

Patients scheduled for surgery during the COVID-19 incubation period, although apparently healthy, are not free from SARS-CoV-2 infection and therefore have already started viral replication and associated immune changes. Lei et al.<sup>43</sup> reported that in 34 patients who underwent elective surgery during the SARS-CoV-2 incubation period, all developed short-term pneumonia after surgery, 44.1% re-



quired admission to the intensive care unit, and 20.5% died after admission to the intensive care unit, the main complications being acute respiratory distress syndrome, shock, arrhythmia and acute heart failure. Thus, surgery can accelerate or exacerbate the progression of COVID-19.

Although the SARS-CoV-2 patients admitted to the intensive care unit after surgery were older, underwent more complicated surgeries, and had a higher frequency of comorbidity<sup>18</sup>, it is recommended that all patients scheduled for surgery have an isolation period of 14 days, or infection must be excluded in the patient, before being considered for elective surgery during the COVID-19 pandemic<sup>43</sup>.

In the case of patients with cardiac surgery, alteration in the expression of the monocyte surface protein HLA-DR (involved in response to pathogens) and inhibition of monocytic and dendritic functions, factors associated with a longer stay in the ICU and higher mortality in cases of severe infection have been reported<sup>42</sup>, which, added to the risk of SARS-CoV-2 infection, could be catastrophic for patients.

As for cancer patients, an increased risk of developing severe SARS-CoV-2 infection has been suggested, probably due to associated immunosuppression. Liang et al.<sup>44</sup> reported that 75% of the patients with neoplasm who underwent surgery or treatment one month before SARS-CoV-2 infection presented with severe disease.

On the other hand, some markers associated with a poor prognosis in cancer patients also are present in patients with COVID-19. This raises more concern, for example, in patients with colorectal cancer as a neutrophil/lymphocyte ratio > 2.8 increases the risk of postoperative complications at two years (hazard ratio: 5.36; 95% confidence interval: 1.95 to 14.90)<sup>45</sup>, while in patients with COVID-19 an elevated neutrophil/lymphocyte ratio is an independent risk factor for hospital mortality<sup>23</sup>.

Regarding urgent and emergent surgical procedures (including superficial and peripheral surgical procedures), as well as specific diagnostic procedures, these can be performed in available or reconditioned ambulatory surgery areas away from emergency services and intensive care. These include those related to trauma (fractures, dislocations, tendon repairs, compartment syndrome and drainage of abscesses or bruises), those related to cancer (diagnostic or therapeutic), urological procedures with the potential for progression to obstruction/infection or severe pain that warrant hospitalization, or even certain emerging intra-abdominal procedures (e.g., appendectomy and cholecystectomy). These procedures should be performed on patients without clinical suspicion of COVID-19 and, if possible, negative for SARS-CoV-2 infection confirmed by a polymerase chain reaction. If the patient is suspected or diagnosed with COVID-19, or if the procedure to be performed is life-endangering, it must be managed within the hospital operating room following specific protocols for each patient and condition<sup>41</sup>.

### Orotracheal intubation and ventilation

Approximately 3.2% of COVID-19 patients require invasive intubation and ventilation at some point in the course of the disease, particularly when hypoxemia increases despite receiving high-flow oxygen therapy, and positive pressure ventilation is insufficient. Even when elective surgeries are postponed, emergency surgeries (including cesarean sections) may arise in patients with suspected or con-

firmed COVID-19, which warrant general anesthesia with endotracheal intubation. Both situations require self-protection measures for healthcare personnel, as well as adequate preparation and management of patients' airway<sup>46</sup>.

In general, the decision to intubate is immediate in the presence of cardiopulmonary failure or compromise/loss of the airway, however, in patients with acute respiratory failure and hypoxemia secondary to SARS-CoV-2 infection, close monitoring should be performed to identify signs of respiratory decline and initiate elective rather than emergent intubation<sup>38</sup>. Preparation for intubation should start when oxygen saturation is less than 93%, and the arterial pressure of oxygen/inspired oxygen fraction is less than 300 millimeters of mercury/%<sup>46</sup>. The decision to intubate is immediately made when there is no improvement in respiratory distress, tachypnea (frequency over 30 per minute), and reduced oxygenation (arterial pressure of oxygen/inspired oxygen fraction is less than 150 millimeters of mercury/%) after two hours with high-flow oxygen or noninvasive mechanical ventilation<sup>47</sup>.

Meng et al.<sup>46</sup> suggest the acronym OH-MS MAID (**O**xxygen, **H**elpers [available helpers], **M**onitor, **S**uction, **M**achine, **A**irway supplies [video laryngoscope, direct laryngoscope, etc.], **I**ntravenous access, **D**rugs), to facilitate the preparation of intubation in patients with suspected or confirmed COVID-19.

The administration of noninvasive ventilation three minutes before intubation has been suggested as a pre-oxygenation method before performing a modified rapid sequence induction<sup>37,48</sup>. Cricoid compression or displacement is recommended when vocal cord exposure is difficult, or the patient's fasting time is unknown<sup>37</sup>. In extremely anxious patients, midazolam at doses of one to two milligrams may be considered, whereas intravenous lidocaine 1.5 milligrams per kilogram or more may be effective in suppressing cough during intubation<sup>46,49</sup>. Etomidate (from 0.2 to 0.3 milligrams per kilogram) is recommended for induction in patients with hemodynamic instability and propofol (from one to 1.5 milligrams per kilogram) for stable patients.

Immediately after a loss of consciousness, the use rocuronium from 1 to 1.2 milligrams per kilogram, or succinylcholine from one milligram per kilogram is recommended<sup>46,50</sup>. To suppress the laryngeal reflex and optimize intubation, fentanyl from 50 to 100 micrograms, sufentanil from 10 to 20 micrograms, or remifentanil from 2.5 micrograms per kilogram can be administered<sup>46</sup>. After intubation, it is suggested to verify its success by capnography, nebulization inside the tube, evaluation of thoracic movements, oxygen saturation and color of the patient's mucosa, and avoiding auscultation of the thorax<sup>37,46</sup>.

In case of failure of intubation in suspected or confirmed COVID-19 patients, no more than two attempts at intubation are recommended (modifying the position, equipment, and technique between attempts) given the risk of viral dispersion, so a laryngeal mask must be inserted and even tracheostomy considered with due precautions<sup>37,50</sup>. If awake tracheal intubation is necessary, it should be performed by an expert, and intravenous sedation should be administered to minimize cough<sup>50</sup>.

The use of small tidal volumes is recommended during induction until the patient is intubated. The guidelines for protective lung ventilation in patients with severe acute respiratory syndrome suggest a tidal volume less than or equal to six milliliters per kilogram of

weight, a respiratory rate less than or equal to 35 per minute, a plateau pressure less than or equal to 30 centimeters of water, and positive pressure at the end of expiration greater or equal to five centimeters of water<sup>46</sup>. Prone ventilation is recommended for at least 12 hours a day to improve lung mechanics and gas exchange<sup>46,51</sup>.

Even though the use of high-frequency oscillatory ventilation has been suggested in patients with lung damage from viral infections, this strategy is not recommended in the case of SARS-CoV-2 infection, given the volume of aerosols it generates. Regarding extracorporeal membrane oxygenation, some cases of its use have been reported. However, its use is recommended only in centers with appropriate technical capabilities and experience<sup>51</sup>.

Regarding extubation after general anesthesia or when the patient's clinical status warrants, it should be carried out similar to intubation, by expert anesthesiologists and with the minimum necessary personnel in the room, in addition to the use of personal protective equipment (including double glove placement)<sup>14</sup>. It has also been suggested that a wet gauze be placed over the patient's nose and mouth just before extubation and that intravenous lidocaine be used to prevent cough<sup>47,48</sup>. After extubation, it is recommended to place a surgical mask on the patient and provide supplemental oxygen through a plastic mask.

### General anesthesia vs. regional anesthesia

One of the most critical decisions the anesthesiologist must make is the type of anesthesia for each patient, given their clinical characteristics and possible postoperative results. In the face of the COVID-19 pandemic, this decision requires taking into account the safety of medical personnel involved in surgery and anesthesia.

The selection of general anesthesia involves the use of two aerosol-generating medical procedures, orotracheal intubation, and extubation, which increase the risk of cross-infection with an odds ratio of up to 6.6 for the transmission of acute respiratory infection from patients to health professionals<sup>52</sup>.

On the other hand, both central and peripheral regional anesthesia, in addition to avoiding airway manipulation, produce better postoperative pain control, reduce opioid consumption, improve postoperative cognitive dysfunction and therefore reduce the incidence of nausea and vomiting (an aerosol generator that can potentially contaminate healthcare personnel)<sup>33,34</sup>. In patients with COVID-19, whose lung function may be compromised by pneumonia and respiratory dysfunction syndrome, regional anesthesia reduces postoperative complications by not altering ventilatory mechanics. Current evidence in patients with SARS-CoV-2 infection shows that regional anesthesia has managed to maintain adequate ventilatory mechanics without increasing the need for postoperative respiratory care and that no deaths have been reported in patients in whom it was used (even in urgent procedures)<sup>34</sup>. Therefore, those patients whose surgery can be performed with regional anesthesia should be managed with this technique. Otherwise, general anesthesia should be administered, taking into account all risks and necessary precautions.

### Regional anesthesia

For the performance of both central and peripheral regional anesthesia procedures, it should be noted that the most experienced anesthesiologist should perform the procedures, in order to avoid as much as possible the conversion of a regional technique to general anesthesia, as urgent intubation in the context of the COVID-19

pandemic may be more complicated than in the typical setting. Planning is an essential aspect, so the duration of anesthesia and surgery must be taken into account. It is better to perform planned intubation at the beginning of the procedure with all the protective measures and without haste than emergency intubation with more difficulties.

In patients with COVID-19, it is not recommended to reduce the dose of local anesthetics or to allow cerebrospinal fluid to flow, due to the risk of contamination of the personnel. It should also be borne in mind that the performance of additional procedures increases the risk of cross-contamination. In the presence of suspected or confirmed SARS-CoV-2 infection (in the community dispersal phase it should be assumed that all patients are positive) if postoperative intravenous analgesia can be used, peripheral blocks and the placement of epidural catheters should be avoided, since more contact with patients is required when monitoring this analgesic modality.

### Spinal and epidural anesthesia

During the COVID-19 pandemic, several case series managed with subarachnoid block and/or epidural block have been reported, mainly emergency cesarean sections, although they are not the only reported procedures that have been performed under spinal anesthesia.

Chen et al.<sup>53</sup> reported 17 patients with COVID-19 who presented pneumonia data on chest tomography without thrombocytopenia but with significant hypotension in 86% of cases who underwent cesarean section with epidural blockade with the standard technique. No complications or secondary symptoms were observed in the postoperative period, and most were discharged between six and 13 postoperative days. Regarding healthcare personnel, they did not report any case of SARS-CoV-2 infection among the ten anesthesiologists who participated in the 17 cesarean sections.

Xia H et al.<sup>54</sup> reported a case of a subarachnoid block with the standard technique for an emergency cesarean section, where the patient with SARS-CoV-2 infection presented signs of pneumonia on chest tomography, oxygen saturation of 92-93% and normal coagulation tests. Surgery went smoothly, except for the presence of cough, transient hypotension, and tachycardia (greater than 138 beats per minute) during surgery. Postoperative analgesia was performed through the inserted epidural catheter. The patient and the newborn were negative for SARS-CoV-2 infection on the third and fifth day of surgery and none of the doctors who intervened in the procedure was infected.

Zhong Q et al.<sup>55</sup> reported the use of spinal anesthesia, specifically subarachnoid block, in 49 patients with clinical and radiological data of COVID-19 and confirmation of SARS-CoV-2 infection by reverse transcription-chain polymerase reaction, in 26.5% of cases in which emergency cesarean section or orthopedic surgery was performed. All of the patients presented mild respiratory symptoms, 53.1% fever, and none presented thrombocytopenia. Before spinal anesthesia, prophylactic antiemetics were administered; however, 6.1% of the cases presented vomiting. All of the patients had an adequate clinical and postoperative course since none of the patients developed severe pneumonia or died from COVID-19.

Regarding healthcare personnel, after administration of subarachnoid blocks in which 44 anesthesiologists participated, five of them were positive for SARS-CoV-2 infection. When analyzing the type



of personal protective equipment they used, it was observed that four of the seven anesthesiologists who used category 1 personal protective equipment (57.1%) and only one of the 37 anesthesiologists who used category 3 personal protective equipment (2.7%) were infected, therefore, the use of category 3 personal protective equipment shows a relative risk reduction of 95.3% (95% confidence interval: 63.7 to 99.4).

In general, most of the authors agree that regional techniques are less risky for both patients and healthcare personnel, provided that the clinical conditions of each patient and personal protection measures are taken into consideration.

### Peripheral nerve block

If ultrasound-guided peripheral nerve block is performed, all equipment must be protected (transducer, display, and keyboard). In the case of the transducer, plastic camera covers can be used, and transparent bags can be used to cover the fluoroscopes since, in addition to protection, it allows for proper manipulation of the controls and the image display.

Sedation should be administered judiciously (since patients with SARS-CoV-2 infection have limited lung function), and the use of full-face masks is recommended, taking care to use the lowest possible flow of oxygen to maintain adequate saturation. Since the dispersion distances of exhaled air increase with increasing oxygen flow (lateral distances of 0.2; 0.22; 0.3 and 0.4 m from the sagittal plane during oxygen supply at four; six; eight and ten liters per minute respectively), and always monitoring expired carbon dioxide.

The use of nasal cannulas is not recommended due to possible aerosolization with oxygen flow<sup>56</sup>. As much as possible, peripheral blocks that can reduce lung capacity should be avoided, such as interscalene blocks that can potentially cause diaphragmatic hemiparesis or those that can cause pneumothorax, including supraclavicular block and infraclavicular block. If it is decided to use them, the risk-benefit ratio must be assessed, reducing the dose, volume or both, of local anesthetics—and always ultrasound-guided to not affect the ventilatory mechanics. Likewise, it should be taken into account that the usual complications of these procedures may arise and that airway manipulation may be required, so the necessary material and equipment must be available.

### Conclusions

The COVID-19 pandemic has led to a rethinking of health systems, as currently, the number of cases is steadily increasing without sufficient hospital capacity, supplies, or human resources for their care.

Anesthesiologists, being experts in airway management, on the one hand, face an overload of work with the constant increase in patients infected with SARS-CoV-2 that warrant intubation and mechanical ventilation, and, on the other, patients with pathologies that due to their severity warrant short-term, emergency or urgent surgical interventions. However, even when clinical activities become strenuous, health personnel have not stopped transmitting their experience and the results of the constant clinical and molecular research that they carry out every day to attempt to improve patient care, for patients suffering from a disease, which was unknown until a few months ago, and which in certain cases can be fatal.

The knowledge available so far has led to the recommendation to postpone elective surgeries for no more than six to eight weeks according to the clinical conditions of the patients, and in the case of urgent or emergency surgeries, to establish a series of self-protection strategies for healthcare personnel, and for optimal patients care and management, given the risk involved in performing some medical procedures.

No doubt that new evidence emerging every day throughout the world will be most useful for healthcare professionals who face, or are about to face, similar situations, and each new experience and each discovery can either reinforce or refute the currently available guidelines and recommendations.

### Notes

#### Authorship contributions

GEMT, ELM: contributed in equal proportions to the conceptualization, methodology, research, writing of the original manuscript, revision, editing, and visualization.

#### Acknowledgments

The authors of this review wish to offer sincere recognition and appreciation for the information produced by the tireless work of researchers and health professionals in order to provide the best patient care, always taking into account the safety of healthcare personnel.

We thank Douglas C Nance (Professor-Associated C Researcher TC, Universidad de la Sierra Sur, Instituto de Investigación sobre la Salud Pública, Miahuatlán de Porfirio Díaz, Oaxaca, México; a native speaker of English) for technical English assess.

#### Competing interests

The authors have no conflict of interest to declare.

#### Funding

This work was not funded.

#### From the editors

The original version of this manuscript was submitted in Spanish. This English version was submitted by the authors and has been copyedited by the Journal.

### References

1. Murray World Health Organization. Q&A on coronavirus (COVID-19). [Internet] | Link |
2. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. [Internet] | Link |
3. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. | CrossRef | PubMed |
4. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-33. | CrossRef | PubMed |
5. CDC. Center for Disease Control and Prevention. 2019 Novel Coronavirus. [Internet] | Link |
6. Zhang YZ, Holmes EC. A Genomic Perspective on the Origin and Emergence of SARS-CoV-2. *Cell*. 2020;181(2):223-7. | CrossRef | PubMed |
7. Tang X WC, Li X, Song Y, Yao X, Wu X, Duan Y, et al. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *National Science Review*. 2020. | CrossRef |
8. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res*. 2020 Mar 13;7(1):11. | CrossRef | PubMed |

9. Jiang F, Deng L, Zhang L, Cai Y, Cheung CW, et al. Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Version 2. *J Gen Intern Med.* 2020 May;35(5):1545-1549. | CrossRef | PubMed |
10. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020 Mar;579(7798):270-273. | CrossRef | PubMed |
11. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Apr 23;382(17):1653-1659. | CrossRef | PubMed |
12. South AM, Tomlinson L, Edmonston D, Hiremath S, Sparks MA. Controversies of renin-angiotensin system inhibition during the COVID-19 pandemic. *Nat Rev Nephrol.* 2020 Jun;16(6):305-307. | CrossRef | PubMed |
13. World Health Organization. Novel coronavirus (2019-nCoV). Situation Report-10. [Internet] | Link |
14. Peng PWH, Ho PL, Hota SS. Outbreak of a new coronavirus: what anaesthetists should know. *Br J Anaesth.* 2020;124(5):497-501. | CrossRef | PubMed |
15. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation Report-51. [Internet] | Link |
16. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation Report-56. [Internet] | Link |
17. Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill.* 2020 Mar;25(10):2000180. | CrossRef | PubMed |
18. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):507-513. | CrossRef | PubMed |
19. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020 Feb 7;323(11):1061-9. | CrossRef | PubMed |
20. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siaty DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020 Apr 6:1-11. | CrossRef | PubMed |
21. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020 Feb 24. | CrossRef | PubMed |
22. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020 Mar 12:ciaa248. | CrossRef | PubMed |
23. Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang HXH, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect.* 2020 Jul;81(1):e6-e12. | CrossRef | PubMed |
24. Song F, Shi N, Shan F, Zhang Z, Shen J, Lu H, et al. Emerging 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Pneumonia. *Radiology.* 2020 Apr;295(1):210-217. | CrossRef | PubMed |
25. Borges do Nascimento IJ, Cacic N, Abdulazeez HM, von Groote TC, Jayarajah U, Weerasekera I, et al. Novel Coronavirus Infection (COVID-19) in Humans: A Scoping Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2020 Mar 30;9(4):941. | CrossRef | PubMed |
26. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med.* 2020 Mar 26;382(13):1199-1207. | CrossRef | PubMed |
27. Backer JA, Klinkenberg D, Wallinga J. Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20-28 January 2020. *Euro Surveill.* 2020 Feb;25(5):2000062. | CrossRef | PubMed |
28. Zhao S, Lin Q, Ran J, Musa SS, Yang G, Wang W, et al. Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: A data-driven analysis in the early phase of the outbreak. *Int J Infect Dis.* 2020 Mar;92:214-217. | CrossRef | PubMed |
29. Tang B, Wang X, Li Q, Bragazzi NL, Tang S, Xiao Y, et al. Estimation of the Transmission Risk of the 2019-nCoV and Its Implication for Public Health Interventions. *J Clin Med.* 2020 Feb 7;9(2):462. | CrossRef | PubMed |
30. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med.* 2020 Mar 5;382(10):970-971. | CrossRef | PubMed |
31. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020 Apr 16;382(16):1564-1567. | CrossRef | PubMed |
32. Wong J, Goh QY, Tan Z, Lie SA, Tay YC, Ng SY, et al. Preparing for a COVID-19 pandemic: a review of operating room outbreak response measures in a large tertiary hospital in Singapore. *Can J Anaesth.* 2020 Jun;67(6):732-745. | CrossRef | PubMed |
33. He H, Zhao S, Han L, Wang Q, Xia H, Huang X, et al. Anesthetic Management of Patients Undergoing Aortic Dissection Repair With Suspected Severe Acute Respiratory Syndrome COVID-19 Infection. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020 Jun;34(6):1402-1405. | CrossRef | PubMed |
34. Zhao S, Ling K, Yan H, Zhong L, Peng X, Yao S, et al. Anesthetic Management of Patients with COVID 19 Infections during Emergency Procedures. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020 May;34(5):1125-1131. | CrossRef | PubMed |
35. Cook TM. Personal protective equipment during the coronavirus disease (COVID) 2019 pandemic - a narrative review. *Anaesthesia.* 2020 Jul;75(7):920-927. | CrossRef | PubMed |
36. Dexter F, Parra MC, Brown JR, Loftus RW. Perioperative COVID-19 Defense: An Evidence-Based Approach for Optimization of Infection Control and Operating Room Management. *Anesth Analg.* 2020 Jul;131(1):37-42. | CrossRef | PubMed |
37. Luo M, Cao S, Wei L, Tang R, Hong S, Liu R, et al. Precautions for Intubating Patients with COVID-19. *Anesthesiology.* 2020 Jun;132(6):1616-1618. | CrossRef | PubMed |
38. Wax RS, Christian MD. Practical recommendations for critical care and anesthesiology teams caring for novel coronavirus (2019-nCoV) patients. *Can J Anaesth.* 2020 May;67(5):568-576. | CrossRef | PubMed |
39. Public Health England. COVID-19 personal protective equipment (PPE). [Internet] | Link |
40. Health Protection Scotland. Appendix 16-Best Practice-Aide memoire for levels of Personal Protective Equipment (PPE) for healthcare workers when providing patient care. [Internet] | Link |
41. Rajan N, Joshi GP. COVID-19: Role of Ambulatory Surgery Facilities in This Global Pandemic. *Anesth Analg.* 2020 Jul;131(1):31-36. | CrossRef | PubMed |
42. Besnier E, Tuech JJ, Schwarz L. We Asked the Experts: Covid-19 Outbreak: Is There Still a Place for Scheduled Surgery? "Reflection from Pathophysiological Data". *World J Surg.* 2020 Jun;44(6):1695-1698. | CrossRef | PubMed |
43. Lei S, Jiang F, Su W, Chen C, Chen J, Mei W, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients undergoing surgeries during the incubation period of COVID-19 infection. Version 2. *Eclinicalmedicine.* 2020 Apr 5;21:100331. | CrossRef | PubMed |
44. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol.* 2020 Mar;21(3):335-337. | CrossRef | PubMed |

45. Xia LJ, Li W, Zhai JC, Yan CW, Chen JB, Yang H. Significance of neutrophil- to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, lymphocyte-to-monocyte ratio and prognostic nutritional index for predicting clinical outcomes in T1-2 rectal cancer. *BMC Cancer*. 2020 Mar 12;20(1):208. | CrossRef | PubMed |
46. Meng L, Qiu H, Wan L, Ai Y, Xue Z, Guo Q, et al. Intubation and Ventilation amid the COVID-19 Outbreak: Wuhan's Experience. *Anesthesiology*. 2020 Jun;132(6):1317-1332. | CrossRef | PubMed |
47. Zuo MZ, Huang YG, Ma WH, Xue ZG, Zhang JQ, Gong YH, et al. Expert Recommendations for Tracheal Intubation in Critically ill Patients with Novel Coronavirus Disease 2019. *Chin Med Sci J*. 2020 Feb 27. | CrossRef | PubMed |
48. Chen X, Liu Y, Gong Y, Guo X, Zuo M, Li J, et al. Perioperative Management of Patients Infected with the Novel Coronavirus: Recommendation from the Joint Task Force of the Chinese Society of Anesthesiology and the Chinese Association of Anesthesiologists. *Anesthesiology*. 2020 Jun;132(6):1307-1316. | CrossRef | PubMed |
49. Aminnejad R, Salimi A, Saedi M. Lidocaine during intubation and extubation in patients with coronavirus disease (COVID-19). *Can J Anaesth*. 2020 Jun;67(6):759. | CrossRef | PubMed |
50. Sorbello M, El-Boghdady K, Di Giacinto I, Cataldo R, Esposito C, Falcetta S, et al. The Italian coronavirus disease 2019 outbreak: recommendations from clinical practice. *Anaesthesia*. 2020 Jun;75(6):724-732. | CrossRef | PubMed |
51. Wujtewicz M, Dylczyk-Sommer A, Aszkielowicz A, Zdanowski S, Piwowarczyk S, Owczuk R. COVID-19 - what should anaesthesiologists and intensivists know about it? *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2020;52(1):34-41. | CrossRef | PubMed |
52. Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva CL, Conly J. Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. *PLoS One*. 2012;7(4):e35797. | CrossRef | PubMed |
53. Chen R, Zhang Y, Huang L, Cheng BH, Xia ZY, Meng QT. Safety and efficacy of different anesthetic regimens for parturients with COVID-19 undergoing Cesarean delivery: a case series of 17 patients. *Can J Anaesth*. 2020 Jun;67(6):655-663. | CrossRef | PubMed |
54. Xia H, Zhao S, Wu Z, Luo H, Zhou C, Chen X. Emergency Caesarean delivery in a patient with confirmed COVID-19 under spinal anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2020 May;124(5):e216-e218. | CrossRef | PubMed |
55. Zhong Q, Liu YY, Luo Q, Zou YF, Jiang HX, et al. Spinal anaesthesia for patients with coronavirus disease 2019 and possible transmission rates in anaesthetists: retrospective, single-centre, observational cohort study. *Br J Anaesth*. 2020 Jun;124(6):670-675. | CrossRef | PubMed |
56. Lie SA, Wong SW, Wong LT, Wong TGL, Chong SY. Practical considerations for performing regional anesthesia: lessons learned from the COVID-19 pandemic. *Can J Anaesth*. 2020 Jul;67(7):885-892. | CrossRef | PubMed |

**Postal address**

Río Magdalena 289, 6o Piso  
 Laboratorio K, Colonia Tizapan San Ángel, Alcaldía Álvaro Obregón  
 Ciudad de México, México  
 Código postal: 01090



Esta obra de *Medwave* está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, *Medwave*.



# Supplemental oxygen in surgical patients with COVID-19

Gabriel Enrique Mejía-Terrazas<sup>1</sup> · Eunice López-Muñoz<sup>2</sup>

Received: 11 August 2020 / Accepted: 21 August 2020  
© Japanese Society of Anesthesiologists 2020

**Keywords** Oxygen · Surgery · Regional anesthesia · COVID-19

To the Editor:

We read with great interest the article from Hotta [1]; however, we want to add the following:

In upper limb surgical procedures, when regional anesthesia is administered, the entire surgical team remain in close proximity to the patient's face, with the risk of exposure to atomization of particles  $< 5 \mu\text{m}$  produced by coughing, sneezing, breathing and speaking, as well as greater dispersion of exhaled air by administration of supplemental oxygen. Also, some particles are small enough to stay in the air for hours, particularly in operating rooms where negative pressure is not available. Similar to that suggested by Mendes et al. [2], we consider that the use of N95 respirators (instead of surgical masks) can be very useful to limit particles spread. The question is, should the N95 respirator be placed on or under the oxygen mask?

Binks et al. [3] proposed placing the surgical mask directly on the patient's nose and mouth and on top of the Hudson-type mask. So, we measured and compared (Wilcoxon Rank-Sum Test) ( Supplementary Figure 1 and

Table 1)  $\text{FiO}_2$  and  $\text{ETCO}_2$  at three different times, using a carbon dioxide sample line in two situations: First, breathing oxygen at  $3 \text{ L min}^{-1}$  through a Hudson-type mask with a non-rebreathing reservoir placed on, and second, under an N95 respirator; without finding differences. We believe that the use of N95 respirators under the oxygen masks, should be considered.

## Compliance with ethical standards

**Conflict of interest** The authors declare that they have no conflict of interest.

## References

1. Hotta K. Regional anesthesia in the time of COVID-19: a minireview. *J Anesth.* 2020. <https://doi.org/10.1007/s00540-020-02834-3>.
2. Mendes ABPC, Rodrigues LV, Varandas J, Lages N, Machado H. The role of locoregional anesthesia in the COVID-19 pandemic. *Acta Med Port.* 2020;33:522–7.
3. Binks AC, Parkinson SM, Sabbouh V. Oxygen: under or over a surgical facemask for COVID-19 patients? *Anaesthesia.* 2020. <https://doi.org/10.1111/anae.15166>.

**Publisher's Note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

**Electronic supplementary material** The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s00540-020-02850-3>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

This comment refers to the article available online at <https://doi.org/10.1007/s00540-020-02834-3>.

✉ Eunice López-Muñoz  
astridkaryme2001@yahoo.com.mx

<sup>1</sup> Anesthesiology Service, Medica Sur Clinic Foundation, Mexico City, Mexico

<sup>2</sup> Medical Research Unit in Reproductive Medicine, Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco Obstetricia No. 4, “Luis Castelazo Ayala”, Río Magdalena 289, 6° Level, Laboratory K, Colonia Tizapan San Ángel, Alcaldía Álvaro Obregón, C.P. 01090 Mexico City, Mexico



## Artículo especial

<https://dx.doi.org/10.35366/93319>  
[dx.doi.org/10.35366/93319](https://dx.doi.org/10.35366/93319)



\* Editores.

*Solicitud de sobretiros:*

**Acad. Dr. Raúl Carrillo-Esper**

Colegio Mexicano de

Anestesiología, A.C.

Revista Mexicana de Anestesiología.

**E-mail:**

[revistacmx@revistacomexane.com](mailto:revistacmx@revistacomexane.com)

*Recibido para publicación:*

20-04-2020

*Aceptado para publicación:*

09-10-2020

# Guía de recomendaciones para el manejo perioperatorio de pacientes con infección por SARS-CoV-2 (COVID-19)

*Practical guidelines for the anesthesia management of patients with SARS-CoV-2 infection (COVID-19)*

Editores: Acad. Dr. Raúl Carrillo-Esper,\* Dr. Gabriel E Mejía-Terrazas\*

Dr. Víctor Manuel Acosta-Nava,<sup>1</sup> Dra. María del Rocío A Alcántara-Muñoz,<sup>2</sup>  
Dra. Alma Dolores Arenas-Venegas,<sup>3</sup> Mtra. en Psic. Adriana Carapia-Sadurni,<sup>4</sup>  
Dr. Jorge Raúl Carrillo-Córdoba,<sup>5</sup> Acad. Dr. Raúl Carrillo-Esper,<sup>6</sup>  
Dra. Idoris Cordero-Escobar,<sup>7</sup> Dr. Luis Felipe Cuellar-Guzmán,<sup>8</sup>  
Dra. Diana Elena Escamilla-Ríos,<sup>9</sup>  
Dra. Diana América Fernández-Martínez,<sup>10</sup> Dra. Luz Gabriela Franco-Padilla,<sup>8</sup>  
Dr. Miguel Ángel García-Lara,<sup>11</sup> Dra. Ana Lilia Garduño-López,<sup>1</sup>  
Dr. Ricardo Eli Guido-Guerra,<sup>1</sup> Dr. José Adolfo Islas-Velasco,<sup>5</sup>  
Dra. Nora Lorena López-León,<sup>12</sup> Dr. Gabriel Mancera-Elías,<sup>13</sup>  
Dra. Ruth Martínez-Isarraraz,<sup>14</sup> Dra. Nélide Mayorga-Castillo,<sup>8</sup>  
Dra. Leslie Janet Mejía-Gómez,<sup>15</sup> Dr. Gabriel E Mejía-Terrazas,<sup>16</sup>  
Dra. Cecilia Úrsula Mendoza-Popoca,<sup>17</sup> Dra. María Alejandra Minakata-Quiroga,<sup>9</sup>  
Dra. Delia Brenda Paola Ocampo-Valencia,<sup>18</sup>  
Dra. Maricruz Pérezamador-del Cueto,<sup>8</sup> Dra. Dolores Pérez-Pérez,<sup>19</sup>  
Dr. Juan Manuel Portela-Ortiz,<sup>18</sup> Dr. Mario Suárez-Morales,<sup>17</sup>  
Dr. Manuel Alejandro Vázquez-Flores,<sup>20</sup> Dra. Elvia Gabriela Villars-Zamora<sup>8</sup>

1 Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición «Salvador Zubirán».

2 Hospital Ángeles Puebla.

3 Hospital General de México «Dr. Eduardo Liceaga».

4 Hospital Ángeles México.

5 Hospital HMG Coyoacán.

6 Academia Nacional de Medicina de México, Academia Mexicana de Cirugía e

Instituto Nacional de Rehabilitación «Luis Guillermo Ibarra Ibarra».

7 Hospital Hermanos Ameijeiras. La Habana, Cuba.

8 Instituto Nacional de Cancerología.

9 Instituto Nacional de Cardiología «Ignacio Chávez».

10 UMAE, Hospital General de Zona 1A «Dr. Rodolfo Antonio de Mucha Macías».

11 Instituto Nacional de Rehabilitación «Luis Guillermo Ibarra Ibarra» y Fundación Clínica Médica Sur.

12 Hospital General «Dr. Manuel Gea González» y Fundación Clínica Médica Sur.

13 Instituto Nacional de Pediatría.

14 UMAE, Hospital General de Zona 32.

15 UMAE, Hospital de Traumatología y Ortopedia «Lomas Verdes».

16 Grupo Ángeles Servicios de Salud y Fundación Clínica Médica Sur.

17 Centro Médico ABC.

18 Hospital Ángeles Pedregal.

19 Instituto Nacional de Perinatología «Isidro Espinosa de los Reyes» y Hospital Ángeles Lomas.

20 Facultad de Derecho UNAM.

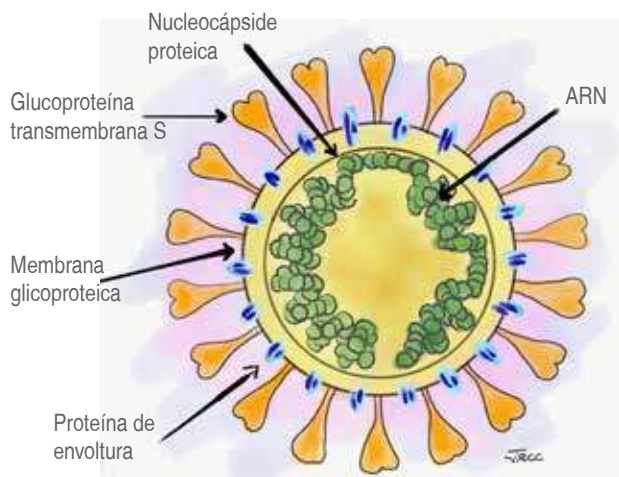


## SARS-COV-2/COVID-19 CONSIDERACIONES GENERALES

Acad. Dr. Raúl Carrillo-Esper,  
Dr. Jorge Raúl Carrillo-Córdova

A lo largo del siglo XXI, el ser humano ha enfrentado tres epidemias por coronavirus. En 2002 en la provincia china de Guangdong se reportaron casos de una nueva enfermedad de vías aéreas de rápida progresión a insuficiencia respiratoria, la cual afectó a 8,098 personas a nivel mundial causando 774 muertes, éste fue el inicio del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda por coronavirus (SARS-CoV). Años después, en 2012, en la península arábiga se reportó la presencia de un síndrome respiratorio (síndrome respiratorio del Oriente Medio, MERS-CoV), el cual se propagó a 27 países infectando cerca de 2,500 personas y cobrando la vida de 858 seres humanos. En diciembre de 2019, en la capital de la provincia china de Hubei, Wuhan, comenzó un brote de neumonías atípicas, el cual fue contenido sin éxito. Este nuevo coronavirus (SARS-CoV2) es el agente causal de la pandemia de COVID-19. Hasta el 10 de mayo de 2020, este virus ha infectado a 3,917,366, y matado a 274,361 personas a nivel mundial. En México, hasta el 10 de mayo de 2020, se tiene un total de 35,022 casos confirmados y 3,465 defunciones.

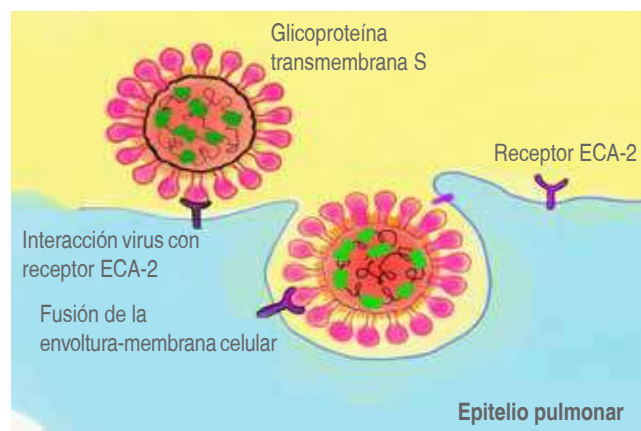
Los coronavirus son una amplia familia de virus (*Coronaviridae*) que causan distintas afecciones en el ser humano, principalmente a nivel pulmonar. Son estructuras esféricas, el envoltorio proteico se caracteriza por presentar glicoproteínas transmembrana con la función de poder infectar células del enfermo. La proteína más importante es la glicoproteína transmembrana en pico o espina *spike protein*, la cual es convencionalmente llamada proteína S.



Dentro del envoltorio se encuentra el material genético viral, que es ARN. La entrada del coronavirus a las células hospederas es mediada por la glicoproteína transmembrana S, la cual forma homotrímeros, mismos que protruyen de la superficie viral. La glicoproteína S se conforma por dos subunidades funcionales. La subunidad S1 regula la unión de la superficie del virus con la superficie celular, mientras que la subunidad S2 permite la fusión de ambas membranas con el objetivo de introducir el material genético del virus a la célula infectada para comenzar con la replicación viral. La unión de la glicoproteína S se realiza a los receptores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) tipo I y II.

### Interiorización viral mediante los receptores ECA-2

El reservorio natural de este virus son los murciélagos y debido al contacto cercano y constante con seres humanos logró cruzar la barrera interespecie infectando personas, de manera similar a su antecesor el SARS-CoV1, agente causal del SARS.



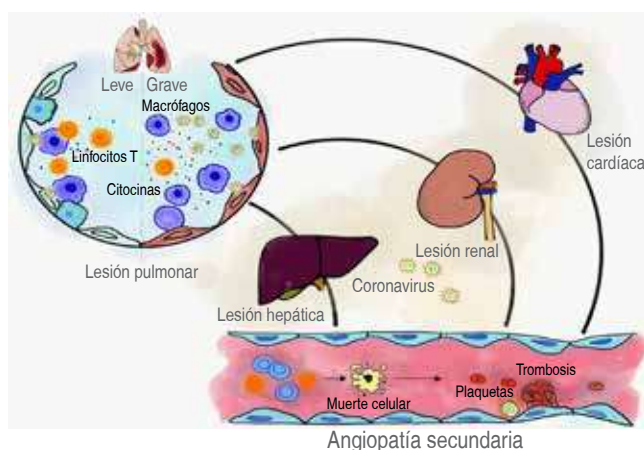
El SARS-CoV2 tiene una tasa de contagio de 2-3.5 con un período de incubación que va de los 5-20 días (media 6.5). La vía de transmisión es de persona a persona (a través de gotas y aerosoles) y por contacto de superficies contaminadas, hasta la fecha no existe información contundente que demuestre la transmisión fecal-oral. Dependiendo del material de la superficie la vida media del virus es variable, diversos estudios postulan hallazgos de partículas virales de 48 a 72 horas después de la contaminación. Las medidas preventivas tienen un papel fundamental en la mitigación de la propagación del virus. Se recomienda distancia de por lo menos un metro entre cada individuo, así como aseo de manos (con agua y jabón por 40 a 60 segundos o alcohol gel al 70% durante 30 segundos) de forma constante y des-

pués de tener contacto con personas. La tasa de letalidad del virus alcanza hasta 10% de pacientes, dependiendo de la serie revisada; sin embargo, aún es una enfermedad con poco tiempo de estudio para establecer esta cifra con exactitud. Todas las personas son susceptibles de presentar infección por SARS-CoV2; sin embargo, existen factores para presentar un cuadro de mayor gravedad, destacando, edad mayor de 60 años, enfermedades crónicas degenerativas con mal control (diabetes mellitus e hipertensión arterial sistémica), pacientes inmunocomprometidos, tabaquismo, entre otros.

La presentación del SARS-CoV2 se asemeja mucho a la de su antecesor (SARS-CoV1). La mayoría de los casos presentarán un cuadro de resfriado común, caracterizado por ataque al estado general, mialgias y tos. Conforme progresa la enfermedad, los síntomas respiratorios empeoran, caracterizándose por anosmia, disnea, dolor torácico, fiebre constante y desorientación. En los casos graves, la insuficiencia respiratoria aguda, el choque séptico y la falla orgánica múltiple desencadenan la muerte. De los estudios que se tienen hasta la fecha se ha demostrado que aproximadamente 80% de los pacientes presentarán una enfermedad leve, del resto 10% de pacientes podrán presentar enfermedad grave y hasta 5% serán pacientes en estado crítico que requerirán manejo en terapia intensiva. El SARS-CoV2 tiene la capacidad de afectar múltiples órganos y sistemas. Aunque la afección pulmonar es la más frecuente, existen otras manifestaciones a nivel cutáneo, ocular, hematológico, inmunológico, neurológico y genitourinario. La caracterización de la COVID-19 aún sigue actualizándose con el hallazgo de información nueva conforme transcurre la pandemia.

No existe vacuna ni tratamiento para el SARS-CoV2, por lo que se debe realizar una caracterización correcta de los síntomas con el fin de decidir el tratamiento a recibir. En casos leves están indicadas medidas de aislamiento social, así como soporte general. Se administran analgésicos, antipiréticos y abundantes líquidos. En casos que presenten deterioro o en pacientes que tengan sintomatología más florida (fiebre, disnea, etc.), se decide el internamiento con el fin de lograr adecuada hidratación y oxigenación pulmonar. En pacientes con cuadros graves de la enfermedad se requieren cuidados intensivos destacando ventilación mecánica invasiva, anticoagulación temprana de los pacientes, plasmaféresis y oxigenación por membrana extracorpórea. El diagnóstico de estos pacientes debe confirmarse mediante prueba de PCR.

Lesión pulmonar mediada por el coronavirus. A nivel pulmonar se puede manifestar como una lesión leve o grave, dependiendo de la cantidad de inflamación presente. En otros órganos se presenta como falla hepática aguda, lesión renal aguda o miocarditis viral



## EQUIPO DE PROTECCIÓN PERSONAL

*Dra. Ana Lilia Garduño-López, Dr. Ricardo Eli Guido-Guerra, Dr. Víctor Manuel Acosta-Nava*

Durante la pandemia del COVID-19, el desarrollo de la experiencia en la colocación y el retiro del Equipo de Protección Personal (EPP) por más fácil que parezca, requiere de una comprensión tridimensional, es decir, conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad (para saber qué equipo utilizar y en qué momento), la familiaridad con los pasos secuenciales para la colocación y el retiro del EPP (para disminuir los riesgos de contaminación y contagio) así como las habilidades psicomotoras con el EPP para realizar otros procedimientos (intubación, colocación de sonda nasointestinal, de catéter central o arterial entre otros). Esto requiere de capacitación y repetición de la estrategia, para adquirir confianza y seguridad emocional al usar el EPP.

## Aerolización

Los coronavirus tienen aproximadamente 0.125 micras de tamaño y con frecuencia se transportan en gotitas respiratorias. El riesgo de aerolización en el aire y la transmisión del SARS-CoV-2 se ha observado durante la atención clínica de rutina y durante los procedimientos generadores de aerosoles. La formación de aerosoles se puede dividir en inducida por el paciente (por ejemplo, tos o estornudos) o inducidos mecánicamente (por ejemplo, intubación, succión abierta de secreciones, reanimación cardiopulmonar, broncoscopia, ventilación asistida, CPAP, BiPAP y ventilación oscilatoria de alta frecuencia). El anestesiólogo es el especialista con más experiencia en el manejo de la vía aérea, pero también uno de los trabajadores de salud que mayor riesgo tiene debido principalmente a los procedimientos que realizan los generadores de aerosoles. En hospitales reconvertidos



a centros COVID, las cirugías electivas son diferidas y los anestesiólogos pueden salir del quirófano para incorporarse a equipos de manejo de vía aérea en zonas que les son poco familiares, con personal distinto con el que trabajan regularmente, lo que representa un riesgo aunado a las dificultades técnicas que implica usar el EPP. Por otro lado, tenemos hospitales que no atienden pacientes con COVID-19, pero anestesiólogos que trabajan en el día a día con la vía aérea, lo cual supone un riesgo en el entendido de que actualmente existen pacientes asintomáticos que pueden ser portadores del virus, por lo que deben utilizar de la misma forma EPP. Aunque se ha recomendado el uso del equipo completo EPP para los pacientes programados para cirugía que serán intubados y que son asintomáticos, es decir, no se sospecha infección, se debe considerar el abasto del material y ahorro de recursos ante esta pandemia, ya que en otros países ha sido un común denominador, razón por la cual se sugiere la selección de los componentes de este equipo dependiendo del procedimiento anestésico que se vaya a realizar basado principalmente en el riesgo de aerolización; sin embargo, en pacientes con COVID-19 y anestesia neuroaxial o regional, el EPP completo siempre debe estar disponible aunque no se utilice, en el entendido de la posibilidad de que el paciente requiera intubación o resucitación cardiopulmonar.

### Equipo de protección personal (EPP)

Dentro de la protección para el personal, se debe considerar que *el paciente con COVID-19* debe portar una mascarilla N95 durante el traslado hospitalario y manejo anestésico, siempre que esto sea posible. Si se administra sedación, se puede administrar oxígeno suplementario través de puntas nasales debajo de la mascarilla quirúrgica. Un dispositivo que no debe faltar cuando se da ventilación asistida o mecánica es el filtro HEPA o un filtro antiviral para reducir el riesgo de aerolización en el ambiente, este filtro se conecta lo más próximo al paciente, ya sea encima de la mascarilla facial o inmediatamente después de un tubo endotraqueal o mascarilla laríngea.

Para los procedimientos de generación de aerosoles, el EPP incluye protección para los ojos con *goggles*, se puede utilizar una escafandra o una careta, bata impermeable y de dos a tres pares de guantes para desechar un par de éstos durante la intubación, además de protección para las vías respiratorias con máscaras N95 o respirador aprobado por la NIOSH (Instituto Nacional de Seguridad y Salud Ocupacional). Es crucial el uso de un agente antiempañante en *goggles* (por ambos lados) y en la careta para evitar perder la visibilidad durante la atención del paciente. La higiene efectiva de las manos antes de ponerse y después de quitarse el EPP, incluidos los guantes, es muy importante. Los procedimientos para ponerse y quitarse la ropa, desechar el




























Filtro High efficiency particulate arresting (HEPA) para reducir la aerolización.

EPP contaminado y limpiar el EPP reutilizable contaminado y el equipo de anestesia deben establecerse siguiendo las recomendaciones institucionales. Los respiradores aprobados (NIOSH) que se usan típicamente en las industrias de construcción y fabricación, pero que en la actualidad no cumplen con los requisitos de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) pueden ser efectivas para proteger al personal de atención médica de la exposición en el aire, incluido COVID-19. En el caso del overol éste no ha sido recomendado por la CDC, la razón principal puede ser porque propicia la contaminación del trabajador de la salud al ser retirado; sin embargo, no está contraindicado, éste podría utilizarse para protección total (360°) contra sangre y fluidos ante mayor tiempo de exposición, siempre y cuando esté disponible, el personal esté capacitado para el retiro y se toleren los inconvenientes como el calor durante su uso en períodos más prolongados.

### Caja de aerosoles (Aerosol Box, AeroBox)

La caja de aerosoles es un dispositivo quizá bueno para proteger contra salpicaduras directas producidas por la tos del paciente hacia la cara del especialista en procedimientos, puede funcionar para intubaciones electivas sin complicaciones; sin embargo, si el paciente está bien relajado para la

**Equipo de Protección Personal de acuerdo con su uso durante el perioperatorio.**

Escenario clínico 	Retiro de cosas personales e higiene de manos	Gorro quirúrgico	Botas quirúrgicas impermeables	Protección ocular	Cubrebocas/ bata quirúrgica	Guantes	Protección facial en caso de intubación OT (se puede utilizar cualquiera de éstos)
Evaluación de la vía aérea y exploración física*							
Paciente quirúrgico sin sospecha de estar infectado AGB o intubación o extubación							
Paciente sospechoso o infectado por COVID-19 que requiere anestesia regional o neuroaxial**							
Paciente sospechoso o infectado por COVID-19 que requiere intubación o extubación OT o AGB***							

\* El cubrebocas tricapa es resistente a fluidos y aerosoles, pero no hace un buen sello, se recomienda durante cortos períodos por su vida media.

\*\* En anestesia central o periférica en pacientes con COVID-19 siempre se debe tener disponible el EPP completo, por el riesgo de intubación o paro cardíaco por intoxicación de anestésicos locales, por lo cual es necesario tener disponibles bata, *goggles* y careta.

\*\*\* El overol puede utilizarse cuando está disponible, pero se debe tener mucha precaución al retirar, por el riesgo de contaminación. Se requiere protección facial durante procedimientos que provocan aerolización, ya sea con careta o escafandra o respirador facial completo (avalado por NIOSH), en este caso no se utilizará mascarilla N95.

AGB = anestesia general balanceada, OT = orotraqueal.

intubación con un plan de equipo claro y una coordinación bien entrenada, la utilidad de la caja puede ser de valor limitado. A pesar del nombre de «Aerosol Box», hay dudas si protege o no contra los aerosoles y puede ser un poco inapropiado. Un aerosol es una suspensión de partículas pequeñas (0.001 a 100 uM), que puede transportar virus vivos por hasta tres horas, se genera potencialmente durante el proceso de intubación traqueal y tiene potencial para largo alcance transmisión al personal de asistencia. La caja no es útil ni practica en los pacientes con vía aérea difícil, los obesos y en pacientes con cuello corto. Sin embargo, en caso de no contar con careta o cubrebocas N95 o para pacientes quirúrgicos que serán intubados y son asintomáticos, esta podría ser una buena opción de protección.

La magnitud de la pandemia ha afectado el abasto de equipo de protección personal en muchos sitios; la asignación de estos recursos debe ser juiciosa para maximizar su uso y evitar el desperdicio. Se debe prever la situación de escasez y planear qué medidas alternativas se podrían efectuar para proveer al personal de equipos de protección en ese caso, por ejemplo: uso extendido de cubrebocas personales N95 (hasta 40 horas), así como protocolos de descontaminación de éstos con peróxido de hidrógeno o luz ultravioleta para su reúso. La protección de los trabajadores de salud es prioritaria; si el personal de salud se enferma, merma la fuerza laboral para combatir la pandemia, se convierte en un paciente más que cuidar y pone en riesgo al resto del equipo de atención.

## MANEJO DE LA VÍA AÉREA EN EL PACIENTE CON COVID-19

Dr. Miguel Ángel García-Lara, Dra. Nora Lorena López-León

El manejo de la vía aérea (VA) durante la crisis generada por la pandemia de COVID-19 implica un alto grado de riesgo para el paciente, así como para el personal de salud. Esto debido a la aerolización del virus. Sin embargo, es preferible realizar una intubación programada a encontrarse en la necesidad de cambiar la técnica anestésica durante la cirugía. Los pacientes COVID-19 pueden generar «hipoxemia silenciosa». Lo principal es no generar aerosol y evitar un contagio en el personal de salud, por lo tanto, se puede hacer uso de los siguientes pasos:

1. Asegúrese de contar con el *equipo de protección personal adecuado* (mascarilla N95, *goggles*, bata, doble gorro, doble guante, etc.) corroborando que no exista exposición de su piel. Contar con dispositivos de vía aérea convenientes para el procedimiento (tubo con globo de varios calibres, laringoscopio con varias hojas o *videolaringscopio*, guía metálica, jeringa, filtros para el circuito anestésico, etc.). El uso del equipo de protección es incómodo y los *goggles* o caretas se pueden empañar, los antiempañantes pueden ser una buena opción. La caja transparente de intubación puede incrementar la seguridad del procedimiento.
2. Realice una lista de chequeo previo al procedimiento para identificar faltantes o posibles fallos.
3. El procedimiento se debe realizar por dos personas con experiencia en el manejo de vía aérea y **sólo** debe estar el personal indispensable dentro de quirófano.
4. Si se identifica una potencial vía aérea difícil (VAD), verbalice el posible plan de intubación.
5. Busque mejorar la posición del paciente como colocarlo en rampa o Trendelenburg invertida.
6. Una persona maneja la VA y la segunda asiste en el paso de medicamentos, ventilación, programación de máquina de anestesia, asistencia en maniobras como BURP, etc. Proteja monitor y máquina de anestesia, éste puede ser un fómite posteriormente.
7. Al ingreso del paciente a quirófano, coloque mascarilla facial con el mejor sello posible. Preoxigenación con FiO<sub>2</sub> al 100% por tres minutos, con válvula APL abierta. Optimice las condiciones de intubación: uso de terapia de líquidos, vasopresores e inotrópicos.
8. La ventilación con bolsa mascarilla es un procedimiento con alto riesgo de generar aerosol y dispersión del virus, por lo que en la medida de lo posible deberá evitarla. La técnica de intubación en secuencia rápida es la mejor opción, siempre que las condiciones del paciente lo permitan. Recuerde que aun con buena preoxigenación, estos pacientes no toleran la apnea por mucho tiempo.
9. Seleccione el fármaco inductor y opioide según la clínica. El relajante neuromuscular (RNM) puede ser rocuronio a 1.2 mg/kg o succinilcolina a dosis de 1 a 1.5 mg/kg.
10. Después de la pérdida del estado de conciencia y que la posibilidad de tos sea baja, puede usar cánula de Guedel y aplicar poca presión (CPAP) para minimizar necesidad de ventilación. Asegure adecuado sellado con la mascarilla facial.
11. Es posible realizar una intubación con laringoscopia convencional, pero es más conveniente usar *videolaringscopio* con pantalla separada, muy recomendado. Colocar guía metálica o Bougie al tubo endotraqueal disminuye el número de intentos.
12. Durante la colocación del tubo endotraqueal, asegúrese de que el globo pasó las cuerdas vocales antes de inflarlo. La presión del globo debe ser entre 20 y 30 cmH<sub>2</sub>O.
13. Puede ocluir la luz del tubo con una pinza o con un tapón mientras realiza la colocación del circuito de ventilación. Despince el tubo una vez asegurado el sellado de la VA.
14. Una vez conectado, confirme la adecuada colocación del tubo (auscultación, curva de capnografía, uso de ultrasonido o movimientos torácicos), y fije el tubo adecuadamente.
15. La ventilación mecánica y el manejo de los parámetros o modos ventilatorios deben ser controlados por el personal que asiste.
16. Ante una VAD no predicha, el uso de dispositivos supraglóticos puede mejorar la ventilación, pero no disminuye el riesgo de generar aerosol. Recuerde que existen algoritmos para VAD, pero algunas recomendaciones incrementan la posibilidad del riesgo de generar aerosoles (intubación retrógrada, fibroscopio, intubación despierto, intubación con fibroscopio asistida por videolaringscopio y VA quirúrgica).
17. Seleccione técnica anestésica (general balanceada vs. TIVA) según criterio clínico y programe ventilador con parámetros de protección pulmonar. Administre antiemético con tiempo suficiente a la extubación.
18. Para la extubación, aspire secreciones y elija cánula rígida sobre la flexible y evalúe si las condiciones clínicas para la emersión son óptimas. De no ser así, considere mantener intubado al paciente y pasarlo a una Unidad de Terapia Intensiva.
19. Sólo en caso de ser necesario realice la reversión del relajante neuromuscular (en caso de rocuronio, sugammadex entre 2 y 4 mg/kg es buena dosis inicial). Otros fármacos para reversión de RNM pueden aumentar el riesgo de generar secreción y aerosoles.
20. Al retirar el tubo endotraqueal, cierre los flujos de aire fresco, sólo durante el proceso de movilización del tubo, con la finalidad de generar menor cantidad de aerosol.

Después de la extubación, coloque mascarilla facial sobre el paciente con adecuado sellado y reinicie el flujo de gases frescos. Intercambiador de tubo de VA está relativamente contraindicado en pacientes COVID-19 por riesgo de generar tos.

21. Recuerde en todo momento contar con un área asignada o contendor para colocar el equipo de VA contaminado.
22. Los pacientes COVID-19 requieren estar aislados durante su estancia en recuperación postanestésica o considere hacer la recuperación dentro del mismo quirófano.

### Conclusiones

Priorice su seguridad ante todo. Como lo sugieren los algoritmos de VAD, pida ayuda si es necesario y mantenga la calma, el estrés dificulta más la toma de decisiones, la respiración y la visión con el equipo de protección usado para manejo del paciente con diagnóstico de COVID-19.

### **POR QUÉ POSPONER LAS CIRUGÍAS ELECTIVAS Y NO LAS URGENTES O EMERGENTES DURANTE LA PANDEMIA DE COVID-19**

*Dr. Gabriel E Mejía-Terrazas*

Actualmente existe una reorganización de los servicios quirúrgicos y anestésicos en todo el mundo, ya que además de existir pacientes que requieren manejo quirúrgico (en algunas ocasiones urgente o a corto plazo) con cuidado intensivo postoperatorio (cirugías mayores, incluyendo las cardíacas y oncológicas), también existe un gran número de pacientes con sospecha o confirmación de COVID-19 que ameritan atención hospitalaria e incluso ingreso a UCI. Aun cuando cada colegio y sociedad han emitido sus propias recomendaciones al respecto, todos han coincidido en el aplazamiento no mayor de ocho semanas (de ser posible y tomando en cuenta las características del paciente y su enfermedad) de todas las cirugías electivas y esenciales, dadas las consideraciones etiopatológicas relacionadas con el trauma quirúrgico, la infección por SARS-CoV-2 y la presencia de comorbilidad.

Existe evidencia de la redistribución de linfocitos del área vascular al tejido linfático con subsecuente linfopenia y de la respuesta inmunológica producida por el trauma quirúrgico al estimular la secreción de diversos mediadores inflamatorios que incluyen citocinas, especies reactivas de oxígeno, óxido nítrico, factor activador de plaquetas, factores de crecimiento y eicosanoides, mismas que a su vez activan los leucocitos polimorfonucleares, células endoteliales, macrófagos y linfocitos, y que pudieran agravar una infección por SARS-CoV-2 o aumentar la susceptibilidad de

los pacientes a infectarse. En condiciones normales algunas citocinas funcionan como reguladoras de la inmunidad para limitar el daño o la respuesta inflamatoria excesiva, por lo que debe existir un equilibrio dinámico entre las citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias para evitar la disfunción orgánica e infección y por lo tanto, reducir la morbilidad y mortalidad postoperatoria. Dicho equilibrio podría alterarse en pacientes con compromiso inmune asociado a la infección por SARS-CoV-2 caracterizado por incremento en la secreción de citocinas proinflamatorias descrito con anterioridad, en particular de IL-6, cuyos niveles se han observado significativamente elevados (un marcador asociado con severidad de pacientes críticos, aparición de falla orgánica y disfunción miocárdica durante la sepsis en los pacientes con neumonía severa).

Los pacientes programados para cirugía durante el período de incubación de COVID-19, aunque en apariencia están sanos, no están libres de la infección por SARS-CoV-2 y por lo tanto, ya inició la replicación viral y los cambios inmunológicos asociados. Lei y colaboradores reportaron que en 34 pacientes sometidos a cirugía electiva durante el período de incubación de COVID-19, todos desarrollaron neumonía a corto plazo después de la cirugía, 44.1% requirieron ingreso a UCI y 20.5% murieron después de la admisión a UCI, siendo las principales complicaciones ARDS, choque, arritmia y falla cardíaca aguda, por lo que la cirugía puede acelerar o exacerbar la progresión de COVID-19. Si bien los pacientes en período de incubación de COVID-19 que ingresaron a UCI después de la cirugía fueron de mayor edad, estuvieron sometidos a cirugías más complicadas y presentaron mayor frecuencia de comorbilidad, se recomienda que todo paciente programado para cirugía tenga un período de aislamiento de 14 días o bien se excluya la infección en el paciente antes de ser considerado para cirugía electiva durante la pandemia de COVID-19.

En el caso de pacientes con cirugía cardíaca se ha reportado alteración en la expresión de la proteína de superficie de monocitos HLA-DR (implicada en la respuesta a patógenos) e inhibición de las funciones monocíticas y dendríticas, factores asociados con estancia más prolongada en UCI y mayor mortalidad en casos de infección severa, que al agregarse al riesgo de infección por SARS-CoV-2 podrían ser catastróficos para los pacientes.

En cuanto a los pacientes oncológicos, se ha sugerido un incremento en el riesgo a desarrollar infección severa por SARS-CoV-2, probablemente por la inmunodepresión asociada. Liang y colaboradores reportaron que 75% de los pacientes con neoplasia que fueron operados o tratados un mes previo a la infección por SARS-CoV-2 presentaron enfermedad severa.

Por otro lado, algunos marcadores asociados a mal pronóstico en pacientes oncológicos también lo son en



pacientes con COVID-19, lo que genera mayor preocupación, por ejemplo, en pacientes con cáncer colorrectal una relación N/L > 2.8 incrementa el riesgo de complicaciones postoperatorias a dos años (Hazard-Ratio [HR] de 5.36, IC 95%: 1.95-14.90), mientras que en pacientes con COVID-19 una NLR elevada es un factor de riesgo independiente de mortalidad hospitalaria.

En cuanto a los procedimientos quirúrgicos urgentes y emergentes (incluyendo procedimientos quirúrgicos superficiales y periféricos), así como ciertos procedimientos diagnósticos, éstos pueden realizarse en áreas de cirugía ambulatoria disponibles o acondicionadas en áreas alejadas de los servicios de urgencias y terapia intensiva. Se incluyen los relacionados con trauma (fracturas, luxaciones, reparaciones tendinosas, síndrome compartimental y drenajes de abscesos o hematomas), los relacionados con cáncer (diagnósticos o terapéuticos), los procedimientos urológicos con el potencial de progresión a obstrucción/infección o dolor severo que amerite hospitalización, o incluso ciertos procedimientos intraabdominales emergentes (por ejemplo, apendicectomía y colecistectomía). Dichos procedimientos deben realizarse en pacientes sin sospecha clínica de COVID-19 y de ser posible negativo a infección por SARS-CoV-2 confirmada por PCR. Si el paciente es sospechoso o diagnosticado con COVID-19 o el procedimiento a realizar pone en peligro la vida del paciente, debe ser manejado dentro del quirófano del hospital siguiendo los protocolos específicos de cada paciente y condición.

## RECOMENDACIONES PARA CIRUJANOS ANTE LA PANDEMIA DE COVID-19

*Dra. Leslie Janet Mejía-Gómez*

A continuación, se presenta una serie de recomendaciones que orientan a la toma de decisiones para el cirujano que se deben tomar en cuenta durante un procedimiento quirúrgico para evitar el riesgo de transmisión y contagio para el equipo de salud y deben ser adaptadas a las normas institucionales. Estas recomendaciones están basadas en las recomendaciones emitidas por la Asociación Española de Cirujanos, el *American College of Surgeons* y la Sociedad Mexicana de Cirugía General (SMCG).

### Consideraciones especiales ante la pandemia

En general se pueden posponer las cirugías electivas durante una pandemia y emergencia nacional como la que se han decretado en nuestro país.

Considerar disminuir las concentraciones de personas en las salas de espera, ya que son altos focos de contagio y diseminación en las áreas hospitalarias.

Cancelar la consulta externa que no sea prioritaria.

Se debe evitar programar cirugía ambulatoria, primordialmente a pacientes mayores de 60 años, postergar las cirugías electivas o complejas no urgentes.

### Cirugía en pacientes COVID-19

Existe la posibilidad de que durante la cirugía tanto abierta, laparoscópica o robótica haya exposición y alta contaminación viral del equipo quirúrgico, por lo cual se deben considerar sólo cirugías de urgencias, y emplear estrictamente medidas de protección para la seguridad del personal. Se debe disponer de un quirófano específico sólo para pacientes COVID-19, y contar con las medidas de protección específicas.

Las indicaciones de cirugía deben ser contempladas con el máximo rigor de los principios de prevención y control de infecciones. Al considerar el método quirúrgico debe hacerse con precaución. Todos los pacientes sometidos a cirugía de urgencia deberán ser considerados como caso sospechoso.

Los pacientes se deben clasificar en tres escenarios potenciales:

- Caso positivo confirmado: prueba PCR positiva.
- Caso sospechoso con síntomas: sin prueba confirmatoria.
- Caso sospechoso, asintomático (probable período de ventana).

Previo al procedimiento quirúrgico se debe realizar el interrogatorio directo o indirecto de rutina, viajes al extranjero, visita a sitios concurridos, contacto con personas positivas a COVID-19 o con sospecha, si hay presencia de signos y síntomas relacionados: fiebre (mayor de 37.8 °C), cefalea, tos seca, anosmia, disgeusia, odinofagia, mialgias, artralgias, diarrea, etc. La ausencia de síntomas no excluye al paciente de probable infección.

La higiene de manos debe realizarse meticulosamente en especial después de quitarse los guantes, después del contacto con áreas sucias o contaminadas, y después de cada contacto con el paciente (por ejemplo: colocación de termómetro, sonda nasogástrica).

La protección del equipo médico es fundamental, se requiere atención cuidadosa para evitar la autocontaminación.

Equipo necesario:

- Se recomienda también afeitarse la barba para favorecer la adecuada fijación y funcionamiento de las mascarillas.
- Se debe evitar portar anillos, relojes, pulseras, aretes.
- Bata impermeable.

- La mascarilla quirúrgica convencional no ofrece protección contra los aerosoles, es necesario usar mascarillas tipo N-95, o FFP2/FFP3 (filtran 96 y 99% respectivamente).
- Gafas: es fundamental la cobertura ocular de pantalla completa.
- Pantalla de cobertura facial: no protege de los aerosoles, pero es necesaria cuando existe riesgo de salpicaduras (sangre, vómito y otros líquidos biológicos).
- Guantes de nitrilo largos.
- Uso de overol impermeable cuando está disponible.
- Una vez puesto el equipo de protección personal (EPP) antes de comenzar el procedimiento quirúrgico se colocará sobre el equipo estéril un lavado quirúrgico con alcohol en gel sobre los guantes de base y se colocará posteriormente la bata y guantes estériles habituales.

**Sala de quirófano:** deberá permanecer dentro la menor cantidad de personal, el mínimo indispensable. Todos deberían usar EPP y protección visual. La intubación y extubación deberá hacerse en el quirófano dentro de una sala de presión negativa.

Debe evitarse el uso de electrocirugía monopolar, disectores ultrasónicos, bisturí ultrasónico y dispositivos bipolares avanzados o utilizar en la configuración más baja posible, ya que pueden producir aerolización y dispersión de partículas mediante los vapores. Se recomienda el uso de lápices de diatermia monopolar conectados con evacuadores de humo, o tener el aspirador siempre en cercanía del área de electrocoagulación.

**Cirugía laparoscópica:** se debe evitar y valorar el riesgo-beneficio, durante los procedimientos laparoscópicos hay mayor dispersión de aerosoles, las recomendaciones para enfermedades altamente transmisibles asociadas a virus están basadas en estudios previos, no hay aún suficiente evidencia de que los filtros y medidas improvisadas, como circuitos cerrados de aspiración, sean confiables.

Considerar siempre que existe *alto* riesgo de contagio por aerolización durante los procedimientos laparoscópicos, por lo que la recomendación es realizar este tipo de cirugías con mascarillas faciales con alto porcentaje de filtración de partículas (N95) y filtros en sala quirúrgica para evacuar el neumoperitoneo y CO<sub>2</sub> liberado. Contra partículas en aerosol en caso de contar con este tipo de equipo de protección la recomendación es que se realicen procedimientos laparoscópicos utilizando además una presión baja (recomendable 8-10 mmHg). La vía de abordaje quirúrgico deberá ser la de mayor beneficio para el paciente, las incisiones para los puertos deben ser lo más pequeñas posible para permitir el paso de los puertos, y evitar fugas alrededor de ellos. La presión de insuflación de CO<sub>2</sub> debe mantenerse al mínimo y debe utilizarse ultrafiltración (sistema de evacuación de humo o filtración) si está disponible. Es importante consi-

derar que todo neumoperitoneo debe evacuarse de manera segura a través de un sistema de filtración antes del cierre, extracción del trocar, extracción de la muestra o conversión para abrir. Se recomienda no usar drenajes, ya que existe mayor diseminación viral.

La indicación de cirugía urgente se individualizará en todos los casos y tratará de realizarse basándose en un diagnóstico con la mayor certeza posible.

## ANESTESIA REGIONAL EN LOS PACIENTES CON SARS-COV-2/COVID-19

*Dr. Gabriel E Mejía-Terrazas*

Se debe tener presente que los procedimientos de anestesia regional tanto centrales como periféricos debe realizarlos el médico anesthesiologo con mayor experiencia, con el fin de evitar lo más posible la conversión de una técnica regional a anestesia general, ya que una intubación urgente en el contexto de la pandemia por COVID-19 puede ser más compleja que en el ámbito normal.

La planeación es un aspecto muy importante, por lo que deben tomarse en cuenta los tiempos de duración de la anestesia y cirugía; es mejor realizar una intubación planeada al inicio del procedimiento con todas las medidas de protección y sin prisas ni más dificultades que una intubación de emergencia.

No se recomienda reducir las dosis de anestésicos locales ni dejar fluir el líquido cefalorraquídeo por el riesgo de contaminación del personal.

Tener presente que debe evitarse realizar procedimientos adicionales como bloqueos periféricos y colocación de catéteres epidurales, ya que se requiere mayor contacto con los pacientes al vigilar esta modalidad analgésica, y esto aumentan el riesgo de contaminación cruzada, por lo que es recomendable utilizar analgesia postoperatoria intravenosa.

### Anestesia espinal y epidural

Durante la pandemia de COVID-19 se han reportado diversas series de casos, principalmente cesáreas de urgencia, manejados con bloqueo subaracnoideo y/o bloqueo epidural, aunque no son los únicos procedimientos que se han realizado bajo anestesia espinal. Chen y colaboradores reportaron 17 pacientes con COVID-19 que presentaban datos de neumonía en la tomografía de tórax, sin trombocitopenia, pero con hipotensión importante en 86% de los casos, que fueron sometidas a cesárea con bloqueo epidural con técnica estándar, donde no se observaron complicaciones ni sintomatología secundaria en el postoperatorio y la mayoría fueron dadas de alta entre los seis y 13 días postoperatorios. Respecto al personal de salud, no reportaron ningún caso de contagio

de SARS-CoV-2 entre los 10 anestesiólogos que intervinieron en las 17 cesáreas. Xia H y colaboradores reportaron un caso de bloqueo subaracnoideo con técnica estándar para una cesárea de emergencia, en el cual la paciente con infección por SARS-CoV-2 presentaba datos de neumonía en la tomografía de tórax, saturación de O<sub>2</sub> de 92-93% y pruebas de coagulación normales. La cirugía se realizó sin contratiempos, salvo por la presencia de tos, hipotensión transitoria y taquicardia (> 138 latidos por minuto) durante la cirugía. La analgesia postoperatoria se efectuó a través del catéter epidural insertado y ninguno de los médicos que intervinieron en el procedimiento resultó infectado. Zhong Q y colaboradores reportaron el uso de bloqueo subaracnoideo en 49 pacientes con datos clínicos y radiológicos de COVID-19 y confirmación infección por SARS-CoV-2 mediante RT-PCR en 26.5% de los casos en quienes se realizó cesárea o cirugía ortopédica de urgencia. Todos los pacientes presentaban síntomas respiratorios leves, 53.1% fiebre y ninguno presentó trombocitopenia. Previo a la anestesia espinal se administraron antieméticos profilácticos; sin embargo, 6.1% de los casos presentó vómito. Todos los pacientes tuvieron una adecuada evolución clínica y postoperatoria, ya que ninguno de los pacientes desarrolló neumonía severa o falleció por COVID-19. Respecto al personal de salud, posterior a la administración de los bloqueos subaracnoideos en los que participaron 44 anestesiólogos, cinco de ellos presentaron infección por SARS-CoV-2. Al analizar el tipo de PPE que utilizaron, se observó que cuatro de los siete anestesiólogos que utilizaron PPE categoría 1 (57.1%) y sólo uno de los 37 anestesiólogos que utilizaron PPE categoría 3 (2.7%) se infectaron, por lo que el uso de PPE categoría 3 muestra una reducción del riesgo relativo de 95.3% (IC 96%: 63.7-99.4,  $p < 0.01$ ). En general, la mayoría de los autores coinciden en que las técnicas regionales producen menor riesgo tanto para los pacientes como para el personal sanitario, siempre y cuando se tomen en consideración las condiciones clínicas de cada paciente y las medidas de protección personal.

### **Bloqueo de nervios periféricos**

Si se realiza bloqueo de nervios periféricos guiado por ultrasonido, debe protegerse todo el equipo (transductor, pantalla y teclado), en el caso del transductor pueden utilizarse fundas plásticas de cámaras, para el equipo se pueden utilizar las bolsas transparentes para cobertura de los fluoroscopios, ya que además de protegerlo, permite la manipulación adecuada de los controles y la visualización de la imagen. La sedación debe administrarse juiciosamente (ya que los pacientes con infección por SARS-CoV-2 presentan una función pulmonar limitada) y se recomienda el uso de mascarillas faciales completas teniendo la precaución de utilizar el menor flujo de O<sub>2</sub> posible para mantener una saturación adecuada, ya que las

distancias de dispersión del aire exhalado aumentan con el incremento del flujo de O<sub>2</sub> (distancias laterales de 0.2, 0.22, 0.3 y 0.4 m desde el plano sagital durante el suministro de oxígeno a 4, 6, 8 y 10 L min- respectivamente), siempre monitoreando el CO<sub>2</sub> expirado. No se recomienda el uso de puntas nasales debido a la posible aerolización con el flujo de O<sub>2</sub>. Se deben evitar los bloqueos periféricos que puedan reducir la capacidad pulmonar o los que pueden producir neumotórax, entre los que se incluyen: bloqueo interescalénico, bloqueo supraclavicular y bloqueo infraclavicular. Asimismo, se debe tener en mente que pueden presentarse las complicaciones habituales de estos procedimientos y que puede requerirse la manipulación de la vía aérea, para lo cual se debe contar con el material y equipo necesario.

## **ANESTESIA EN PACIENTES EMBARAZADAS CON SARS-COV-2/COVID-19**

*Dra. Ma. del Rocío A Alcántara-Muñoz*

### **Manejo clínico de la paciente hospitalizada con diagnóstico de SARS-CoV-2**

Durante su estancia en hospital la paciente debe mantenerse en aislamiento. No se contempla acompañamiento por familiar. La paciente debe ser monitorizada mediante signos vitales (presión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, oximetría de pulso, temperatura) cuatro veces al día y vigilancia de la frecuencia cardíaca fetal 1 vez por día. En aquellas pacientes que ingresaron por diagnóstico de SARS-CoV-2 + alguna causa obstétrica, se debe atender la causa obstétrica de acuerdo a los protocolos hospitalarios para cada complicación (preeclampsia, amenaza de parto pretérmino, ruptura prematura de membranas, etcétera).

### **¿Cuándo debo considerar interrumpir el embarazo en una paciente con SARS-CoV-2?**

En pacientes estables no hay indicación de interrumpir el embarazo. Siempre que se pueda, se mantendrá la gestación a término. La decisión de interrumpir el embarazo en pacientes no estables se hará bajo consenso multidisciplinario por evolución desfavorable de acuerdo al deterioro materno.

Se debe vigilar el bienestar materno y fetal. En el caso de la vigilancia fetal, la realización de monitoreo electrónico continuo de la frecuencia cardíaca fetal durante 20 minutos puede ayudarnos a identificar cambios en la fisiología fetal reflejado en patrones normales y anormales de la misma.

En el caso del monitoreo materno se hará bajo criterios de gravedad por falla orgánica en consenso multidisciplinario.



No existe aún evidencia de que el parto vaginal o por cesárea sea mejor uno que el otro en el contexto de infección por SARS-CoV-2. La indicación de cesárea se hará de acuerdo al deterioro materno o fetal para acortar el primer período de trabajo de parto.

### ¿Qué tipo de anestesia elegir?

Las pautas de la APSF (*Anesthesia Patient Safety Foundation*) para el manejo de embarazadas que son positivas a Covid-19 o que son personas con sospecha, se recomienda siempre para el personal:

1. Aislamiento.
2. Visita preanestésica por teléfono o *videollamada*.
3. Mascarilla quirúrgica para la paciente *todo* el tiempo.
4. El personal de salud debe usar protección personal todo el tiempo (bata, guantes, mascarilla N95 y careta).
5. Ponerse y quitarse el equipo de protección lleva tiempo, anticipe emergencias.
  - La analgesia epidural temprana puede reducir la necesidad de anestesia general para un parto por cesárea emergente.
  - Un diagnóstico positivo de COVID-19 *no* se considera una contraindicación para la anestesia neuroaxial, a menos que no cuente con tiempos de coagulación o INR necesarios marcados por las guías internacionales.
  - Evite la cesárea por urgencia tanto como sea posible: comunicación proactiva con equipos de obstetricia y enfermería. Para la dificultad respiratoria intubar temprano usando EPP apropiado (equipo de protección personal).
  - Asigne el anestesiólogo más experimentado siempre que sea posible para los procedimientos (neuroaxial, intubación).
  - Considere minimizar el uso de residentes en el cuidado directo de pacientes con COVID-19. Minimice la cantidad de personal en la sala.
6. Antes de ingresar al quirófano, independientemente del tipo de anestesia:
  - Los anestesiólogos y los asistentes necesarios deben implementar precauciones de gotas y contacto con protección para los ojos. El riesgo de un procedimiento médico generador de aerosol debe evaluarse para considerar las precauciones de EPP en el aire (bata, guantes y N95 con careta o respirador eléctrico purificador de aire (PAPR)).
  - Use listas de verificación para ponérselo y quitárselo, además de observadores capacitados. Doble guante para **todos** los procedimientos y reemplace la capa externa de guantes después de la intubación.
  - Colocar el material requerido para la anestesia neuroaxial y para la anestesia general en bolsas para formar kits por separado listas para su uso.
7. En caso de anestesia general: todo el personal en el quirófano en el momento de la intubación debe tomar precauciones de EPP en el aire. Sólo el personal mínimo esencial durante la intubación: use su mejor criterio, mientras se asegura de tener alguna asistencia disponible.
  - La oxigenación previa debe ocurrir con una extensión de circuito y un filtro en el lado del paciente del circuito.
  - Use un circuito de sistema cerrado (jamás AMBU).
  - La intubación debe realizarse por secuencia rápida, así como el uso de videolaringoscopia para maximizar el éxito en el primer intento y minimizar cualquier necesidad de proporcionar ventilación con máscara fácil y bolsa.
  - La extubación es igualmente, si no es que más, un riesgo significativo; minimizar el personal, utilizar precauciones en el aire (N95/PAPR).
  - Si decide continuar con la extubación al final del caso, extubar en el quirófano, mantener las precauciones en el aire hasta que el paciente esté listo para la transferencia. Considere los posibles riesgos y beneficios de transportar pacientes intubados a una sala de presión negativa (por ejemplo, UCI) para la emergencia/extubación.
8. Dado que la atención de un paciente con COVID-19, incluido el tiempo para ponerse y quitarse, requiere mucho tiempo, es posible que se necesite personal adicional y que se deban desarrollar estrategias de respaldo para cerciorarse de que se ponga y quite el equipo de manera adecuada.
9. Actualmente no hay información suficiente sobre la limpieza, el filtrado y la posible aerolización cuando se usa óxido nitroso en sistemas de analgesia en labor en el entorno de COVID-19, considerar suspender el uso.
10. Algunos expertos han sugerido evitar el uso de AINE para los síntomas sugestivos de infección por COVID-19; sin embargo, esto es controvertido y faltan datos sólidos. Se desconoce si el tratamiento del dolor posparto con AINE empeorará la evolución de los pacientes COVID +. Es probable que los AINE continúen utilizándose de manera segura en pacientes asintomáticos.
11. Se deben administrar antieméticos para prevenir el vómito en pacientes sometidos a cesárea. Sin embargo, debido a los riesgos potenciales de los esteroides en el contexto de la infección por COVID, considere evitar el uso de dexametasona para la profilaxis antiemética.
12. Tanto la anestesia epidural como subaracnoidea son seguras y efectivas para mujeres embarazadas y recién nacidos. Sin embargo, la incidencia de hipotensión parece ser significativamente mayor que lo normal durante la anestesia epidural.
13. No se recomienda el uso de carbetocina por el riesgo de broncoespasmo.

14. No se recomienda el uso de opioides intravenosos en analgesia controlada por el paciente debido al riesgo de depresión respiratoria e instrumentación emergente de la vía aérea.

### **ANESTESIA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON SARS-COV-2/COVID-19**

*Dr. Gabriel Mancera-Elías,  
Dra. Alma Dolores Arenas-Venegas*

A diferencia de los adultos la severidad del padecimiento puede ser menor y un par de factores que pueden influir: menor exposición al huésped y debido a la inmadurez de sus funciones la capacidad de enlace con la ACE2 (enzima convertidora de la angiotensina) que es receptor de SARS-CoV-2 sea menor que en el adulto.

El sistema inmunológico del paciente pediátrico se desarrolla con base en su grado de madurez, de tal manera que los lactantes pueden ser más susceptibles a la infección, aunque no existe diferencia significativa entre los grupos de edad.

El paciente COVID-19 que entra a quirófano o en algún escenario que requiere procedimientos anestésicos representan un riesgo para el equipo involucrado, particularmente los anestesiólogos debido al manejo de la vía aérea tanto en la instrumentación como en la ventilación a través de mascarilla o tubos de mascarilla, situaciones que incrementan la aerolización del virus y su consecuente dispersión. La Sociedad de Anestesia Pediátrica, la Colaboración de intubación difícil pediátrica y la Sociedad Canadiense de Anestesia Pediátrica publican en consenso unas guías de manejo de vía aérea en paciente, de cual se rescata lo siguiente:

1. Identificar y notificar adecuadamente acerca de los casos, la preparación de equipos y fármacos previos a la entrada del paciente a la sala, el personal médico que va a entrar debe abstenerse de equipo personal (reloj, celulares, plumas, etcétera).
2. La medicación preanestésica es recomendable, se busca cooperación en el caso de una vía intravenosa o disminuir la posibilidad de llanto y lucha en el caso de una inducción inhalada, la medicación preanestésica por vía nasal no es recomendable.
3. La inducción deberá ser de preferencia secuencia rápida. En el caso de la inducción por mascarilla tendrían que usarse flujos bajos. En el caso de instrumentación de vía aérea el acceso recomendado es mediante *videolaringoscopia* como primera opción mediante el anestesiólogo más experimentado, el uso de sondas endotraqueales con globo son las preferidas. La instrumentación deberá realizarse de preferencia con el uso de barreras transparentes de plástico.

4. El mantenimiento recomendado es por PPE aislando la vía aérea mediante barrera plástica, toallas o gasas húmedas. Deben utilizarse al menos dos filtros virales uno entre el circuito y la vía respiratoria y el otro al final de la rama espiratoria.

5. Durante la extubación se recomienda una línea cerrada, con paciente en plano suficiente para evitar tos, arqueos o expulsión violenta de secreciones. La recuperación se realiza en la sala de recuperación.

Adicionalmente a esta guía, la Sociedad Española de Anestesia y Reanimación (SEDAR) hace hincapié en algunos puntos extra:

Separación de quirófanos en área COVID-19 para casos confirmados o probables y otro para pacientes no sospechosos. El equipo de protección individual debe utilizarse en casos confirmados, sospechosos o probables sin confirmación, así como en casos de la clínica gastrointestinal de reciente aparición. Para estudios radiológicos se recomienda sedación profunda evitando en la medida de lo posible la instrumentación de la vía aérea. Al término de los procedimientos deberán recuperarse en el área y transportarse con colocación de mascarillas. Los pacientes intubados se reenviarán con ventiladores de transporte.

Las asociaciones Americana y Europea de Anestesia Regional (ASRA-ESRA) justifican el uso de las técnicas regionales al no tener la necesidad de utilizar mascarillas, ventilación con presión positiva y la posibilidad de tos con la subsecuente contaminación proponiendo el uso de técnicas centrales y periféricas con sedación moderada o profunda con puntas nasales de bajo flujo. El equipamiento recomendado es el estándar para paciente no COVID-19 y en casos positivos EPI, protección ocular, uso de mascarillas N95 y doble guante.

### **ANESTESIA EN PACIENTES ONCOLÓGICOS CON SARS-COV-2/COVID-19**

*Dr. Luis Felipe Cuellar-Guzmán,  
Dra. Elvia Gabriela Villars-Zamora,  
Dra. Nélida Mayorga-Castillo,  
Dra. Luz Gabriela Franco-Padilla*

#### **Cáncer y COVID-19**

Los pacientes con sistema inmunológico comprometido como es el caso del paciente oncológico son particularmente vulnerables, al igual que los que se someten a un tratamiento activo con quimioterapia o radioterapia, tienen mayor riesgo de desarrollar complicaciones graves por el virus, incluida la admisión a UTI o la muerte. La pandemia actual plantea

tres problemas fundamentales de seguridad para el paciente con cáncer: en primer lugar, es más probable que se infecten debido a su estado inmunosuprimido relacionado con la enfermedad tumoral o el tratamiento contra el cáncer que están recibiendo y en segundo, los pacientes deben abandonar sus hogares para acudir al hospital y exponerse al contagio del virus. Se presentan con prueba confirmatoria en 7.8% comparado con 3.8% en la población total.

Liang y colaboradores publicaron en febrero de 2020 un cohorte de pacientes con cáncer durante el brote de COVID-19 en China, de un total de 1,590 pacientes COVID-19, (18 pacientes oncológicos), comparados con los pacientes sin cáncer, los pacientes con cáncer presentaron mayor riesgo de eventos severos siete (39%) de 18 vs. 124 (8%) de 1,572 pacientes ( $p = 0.0003$ ), los resultados eran peores en pacientes que habían recibido tratamiento activo durante el primer mes antes de la infección (75 vs. 43%; OR 5.34), estos pacientes también tuvieron un rápido deterioro (13 vs. 43 días;  $p = 0.0001$ ).

En abril de 2020, ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) publica una serie de recomendaciones para mitigar el impacto del COVID-19 en pacientes oncológicos, recomendando la contención social con la asistencia virtual de pacientes controlados y de edad avanzada, comités de tumores y reuniones científicas deberán realizarse de manera virtual, priorizar y cambiar tratamientos médicos y quirúrgicos no curativos y cambio de terapia intravenosa a terapia oral, usar una selección estricta de pacientes que reciban quimioterapia intrahospitalaria (combinaciones de alta toxicidad con intento curativo), aquellos pacientes que ingresen al centro deberán someterse a protocolo COVID-19 (toma de temperatura corporal, inicio diagnóstico en caso de síntomas), optimizar medidas protectoras del personal de salud, estandarizar con las unidades de infectología, bioética y cuidados intensivos los criterios de entrada de pacientes de acuerdo a su pronóstico, incluir un registro para el cohorte de pacientes oncológicos positivos, para definir características clínicas, respuesta a tratamiento y resultados para poder refinar los protocolos institucionales.

### Cirugía en paciente con cáncer y COVID-19

Considerando que el tratamiento del cáncer es impostergable, se hicieron sugerencias sobre el tratamiento de cada paciente individualizando los casos, comprendiendo la evolución de acuerdo al tipo de enfermedad neoplásica, priorizando etapa clínica, presencia de enfermedad a distancia y plan terapéutico establecido en procedimientos que no pueden ser diferidos. Actualmente ASCO en su página Web menciona cuatro guías para manejo de cáncer específico (mama, hematológico, carcinoma hepatocelular, cirugía) publicadas por las diferentes sociedades, donde se sugiere cuáles procedimientos pueden ser diferibles temporalmente; asimismo la ESMO (*European*

*Society of Medical Oncology*) publica en su página un total de 16 guías de cáncer específicas donde se clasifican en alta, mediana y baja prioridad los diferentes tipos de manejo, incluyendo el quirúrgico. Se recomienda realizar un triage prequirúrgico, y prueba en casos sospechosos, el traslado del paciente al quirófano deberá realizarse de manera aislada, establecer un quirófano exclusivo (de preferencia con presión negativa), personal instruido y exclusivo para quirófano COVID-19, establecer áreas para colocación y para retiro de equipo de protección personal (bata impermeable, mascarilla N95 o FFP2/FFP3, gafas, pantalla de cobertura facial, gorro, guantes largos, calzado exclusivo) siguiendo los protocolos establecidos. Se recomienda intubación de secuencia rápida para evitar aerolización y el uso de *videolaringscopio*. El manejo ventilatorio recomienda volúmenes bajos 4-8 mL/kg peso ideal, presión meseta inspiratoria  $< 30$  cmH<sub>2</sub>O, PEEP menor de 8 cmH<sub>2</sub>O y maniobras de reclutamiento cada 30 minutos. En el transoperatorio evitar procedimientos laparoscópicos, si se llevan a cabo evitar fugas por trocares, flujo bajo de CO<sub>2</sub>, presión baja de neumoperitoneo, y en el uso de cauterio, aspiración de humo quirúrgico.

### Anestesia multimodal a pacientes con cáncer con COVID-19

Actualmente la anestesia multimodal ha tomado auge en el paciente oncológico, se ha descrito una gran cantidad de beneficios por la anestesia multimodal (anestesia regional combinada), dentro de los cuales destacan la preservación

#### Cirugías que no pueden ser diferidas.

- Cáncer de mama
  - Enfermedad progresiva con terapia sistema, angiosarcoma o tumor filoides
- Cáncer colorrectal
  - Obstrucción, perforación y cirugía curativa en paciente sin metástasis
- Tumores endocrinos
  - Tiroides: con invasión local y alto riesgo de morbilidad, rápido crecimiento
  - Enfermedad de Graves sin respuesta a tratamiento médico
  - Obstrucción de vía aérea
  - Biopsia abierta con sospecha de linfoma o anaplásico
  - Adrenal: cáncer adrenocortical, feocromocitoma o paraganglioma, síndrome de Cushing con síntomas
  - Tumores neuroendocrinos de intestino delgado sintomáticos, tumores sintomáticos de páncreas y lesiones con crecimiento significativo
- Gástrico y esofágico
  - Tumores de estroma gastrointestinal tumores sintomáticos o sangrantes
  - Hepatopancreatobiliar
  - Malignidades agresivas: adenocarcinoma de páncreas, cáncer gástrico, colangiocarcinoma, cáncer duodenal, cáncer ampular, metástasis colorrectales a hígado
- Melanoma
  - biopsia incompleta con lesión evidente
- Malignidad superficie peritoneal
  - Obstrucción por malignidad y procedimientos paliativos
- Sarcomas
  - Tumores lipomatosos altamente atípicos

de la inmunidad celular y el manejo del dolor postoperatorio. Sui An Lie y colaboradores mencionan la posibilidad de que uso de anestesia regional con la principal ventaja en pacientes con COVID-19 sin síntomas respiratorios severos evitaría la instrumentación de las vías respiratorias y la tos del paciente durante la intubación y la extubación, y reduciría las complicaciones pulmonares postoperatorias, tomando en cuenta que el paciente debe usar una mascarilla quirúrgica en todo momento para evitar la transmisión de gotas. Si es necesario, se puede administrar oxígeno suplementario a través de puntas nasales debajo de la mascarilla quirúrgica para reducir la dispersión del aire exhalado que presenta un riesgo infeccioso. Si usa una máscara facial simple, el flujo de oxígeno debe mantenerse lo más bajo posible para mantener la SpO<sub>2</sub> > 92%.

### ANESTESIA EN PACIENTES CARDIÓPATAS CON SARS-COV-2/COVID-19

*Dra. Dania Elena Escamilla-Ríos,  
Dra. María Alejandra Minakata-Quiroga*

Debido a la contingencia, la mayoría de los centros cardiovasculares nacionales están realizando únicamente cirugías cardíacas urgentes y emergentes.

Los pacientes quirúrgicos sospechosos y confirmados que ingresen a cirugía deben ser tratados como casos positivos a COVID-19.

El factor tiempo no debe impedir un proceso metódico durante el perioperatorio, a continuación, se describen puntos clave en el manejo perioperatorio de pacientes quirúrgicos cardíacos.

#### Preoperatorio


Se debe evaluar si el cuadro de urgencia o emergencia está o no agravado por el COVID-19, definir con el equipo cardíaco


Indicaciones para realización de cirugía cardíaca de urgencia/emergencia	
Cirugías urgentes	Cirugías emergentes
Resolución quirúrgica en una a dos semanas <ul style="list-style-type: none"> <li>Cardiopatía isquémica grave:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Lesión de TCI</li> <li>SYNTAX elevado</li> </ul> </li> <li>Estenosis aórtica severa sintomática</li> <li>Endocarditis izquierda con vegetaciones grandes, móviles, condicionando lesión valvular severa</li> <li>Aneurisma de aorta ascendente &gt; 6 cm diámetro</li> <li>Insuficiencia mitral severa sintomática</li> </ul>	Resolución quirúrgica < 24 horas <ul style="list-style-type: none"> <li>Disección aórtica aguda tipo A</li> <li>Falla cardíaca aguda secundaria a cardiopatía isquémica o valvulopatía</li> <li>CIV postinfarto</li> <li>Disfunción valvular protésica aguda</li> </ul>

el proceso de toma de decisiones. *Preparación anestésica:* dos anestesiólogos cardíacos experimentados, un tercer anestesiólogo cardiovascular fuera de quirófano como apoyo, definir zonas semicontaminadas y zonas limpias, preparar sonda de ecocardiografía, ultrasonido lineal, monitores y máquina de anestesia para evitar contaminación de éstas, evaluar uso de BIAC (balón de contrapulsación intraaórtico), dispositivo de asistencia ventricular o ECMO (*Extracorporeal Membrane Oxygenation*).

#### Intraoperatorio

Colocar catéteres arteriales y catéter venoso central guiado por USG, intubación de secuencia rápida, en pacientes con baja reserva de oxigenación se podrá dar ventilación con presión baja con mascarilla facial y oxígeno suplementario a 100%. Considerar que los pacientes con COVID-19 tienen daño miocárdico viral y está activado el sistema RAA, tener preparados vasopresores; está indicado el monitoreo hemodinámico invasivo para terapia de líquidos y uso de fármacos vasoactivos e inotrópicos. En pacientes con daño miocárdico agudo se debe considerar juiciosamente el uso de balón de contrapulsación intraaórtica, dispositivo de asistencia ventricular o ECMO. En pacientes con hipertensión pulmonar se recomienda infusión perioperatoria de dexmedetomidina, con los beneficios de extubación rápida, analgesia y sedación en el postoperatorio. Administrar fármacos que eviten náusea y vómito, posterior al cierre esternal descartar con USG pulmonar pneumotórax,

Previo al ingreso del paciente	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Verificar disponibilidad de EPP (respirador N95 o equivalente, goggles, careta, bata impermeable u overol, doble guante, gorro quirúrgico, botas quirúrgicas)</li> <li>Preparación de sala de operaciones, medicamentos cargados, circuito anestésico funcional, con filtro electrostático de alta eficiencia, sonda de ETE, sonda lineal, equipo de ultrasonido, monitoreo y videolaringoscopia preparado en sala</li> </ul>	

Preparación del paciente	
<ul style="list-style-type: none"> <li>El paciente deberá utilizar mascarilla quirúrgica en todo momento</li> <li>En caso de requerir oxígeno suplementario se podrá administrar a través de cánulas nasales con flujos bajos (2-3 L/min) por debajo de la mascarilla quirúrgica</li> <li>El traslado se deberá realizar a través de rutas COVID previamente establecidas</li> </ul>	



patología común en estos pacientes sometidos a ventilación mecánica.

### Postoperatorio

El traslado de quirófano a terapia intensiva es crucial, antes de salir de quirófano se debe avisar al personal receptor, tener despejada ruta COVID-19, verificación de adecuada profundidad anestésica, adecuada perfusión de inotrópicos

y fármacos vasoactivos. El personal debe quitarse la capa externa del EPP de acuerdo a protocolo institucional, y el personal que traslada al paciente debe usar EPP nuevo en la zona limpia, el ventilador portátil debe contar con los filtros de alta eficiencia y asegurarse de que no se desconecte el ventilador del tubo de forma accidental para evitar aerolización.

Existen otras condiciones no quirúrgicas, casos severos de COVID-19 en las que el equipo cardíaco se ve



Monitoreo	Consideraciones pulmonares	Consideraciones renales	Manejo de componentes sanguíneos
<ul style="list-style-type: none"> <li>Línea arterial</li> <li>Catéter venoso central</li> <li>ETE perioperatorio (fluidoterapia, contractilidad, destete de CEC)</li> <li>Valorar necesidad de monitoreo avanzado (catéter de arteria pulmonar)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Descartar neumotórax prequirúrgico mediante TAC</li> <li>Ventilación mecánica protectora                             <ul style="list-style-type: none"> <li>VT 6 mL/kg peso predicho</li> <li>Presión Plateau &lt; 30 cmH<sub>2</sub>O</li> <li>Titular PEEP para SatO<sub>2</sub> 88-92%, pH &gt; 7.25</li> </ul> </li> <li>USG pulmonar para descartar neumotórax antes de salir de sala de operaciones</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fluidoterapia guiada por objetivos (ETE)</li> <li>Alta incidencia de falla renal aguda en COVID-19</li> <li>Instaurar terapia de reemplazo renal continua de manera temprana en el perioperatorio si amerita</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Estrategias de conservación sanguínea                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Hemodilución normovolémica</li> <li>Plasmaféresis</li> <li>Normotermia en CEC</li> <li>Recuperador celular</li> </ul> </li> <li>Monitoreo de coagulación                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Recuento/función plaquetaria</li> <li>TP, TTPa, INR</li> <li>Tromboelastograma</li> </ul> </li> <li>Se prefieren concentrados de factores a componentes sanguíneos por riesgo de TRALI</li> </ul>



involucrado, algunos pacientes pueden presentar colapso cardiovascular por miocarditis, pericarditis, vasoplegia, falla ventricular derecha y síndromes coronarios agudos condiciones donde el tratamiento debe ser agresivo tanto médico como mecánico, y el equipo también debe discutir de forma multidisciplinaria y juiciosamente la colocación de ECMO considerando indicaciones, contraindicaciones, personal, equipo, instalaciones de atención y sistema de apoyo.

### **ANESTESIA EN PROCEDIMIENTOS ENDOSCÓPICOS EN PACIENTES CON SARS-COV-2/COVID-19**

*Dr. José Manuel Portela-Ortiz,*

*Dra. Delia Brenda Paola Ocampo-Valencia*

Está claramente demostrado que los procedimientos de control de la vía aérea y los que producen aerolización son factores de riesgo de contraer la infección por COVID-19. Los estudios endoscópicos de vías digestivas superiores, y en menor grado los de vías digestivas inferiores, conllevan ambos riesgos.

Es importante el mencionar que un porcentaje no despreciable de los pacientes COVID-19 cursan con síntomas gastrointestinales, siendo los más frecuentes, la anorexia, diarrea y dolor abdominal, por lo cual podrían ser referidos al Servicio de Endoscopia. Además, existe la duda por el momento del grado de infectividad, y el tiempo posterior a la desaparición de los síntomas en que las heces fecales continúan siendo un riesgo de infección.

En apartados previos de esta guía se han mencionado precauciones y procedimientos que deberán llevarse a cabo en el manejo y control de la vía aérea, así como el tipo y utilización eficiente y eficaz del equipo de protección personal. A continuación, se exponen algunos conceptos útiles en las salas de endoscopia.

La protección del personal sanitario inicia con la aplicación de medidas administrativas, empezando con la reprogramación de los estudios endoscópicos.

Estos deberán catalogarse en urgentes, prioritarios y electivos, debiendo reprogramarse las últimas dos categorías. Los pacientes que requieran estudios, intubados o inestables

hemodinámicamente, no deberán ser trasladados por el riesgo que representan para ellos y los procedimientos se realizarán en las unidades de terapia intensiva.

En el Área de Endoscopia, de contar con una sala de presión negativa, será la que deberá utilizarse, y de no contar con ésta, se abstendrá de utilizar el aire acondicionado para no difundir los aerosoles generados. De preferencia se programarán los estudios de los pacientes confirmados o sospechosos al final del turno.

Si se decide programar casos electivos, se contactará al paciente el día previo para aplicar un interrogatorio y detectar datos de alarma que cancelen su estudio. A su ingreso todos los pacientes se reinterrogarán y se les tomará la temperatura. No se permitirá el paso de los familiares al área, y todos los trabajadores sanitarios portarán cubrebocas de tipo quirúrgico y mantendrán el distanciamiento apropiado. Para fines prácticos, *todos* los pacientes en la fase 3 de la pandemia se considerarán posibles portadores de COVID-19 debido a la existencia de portadores asintomáticos infectantes que constituyen una fuente importante de contagio.

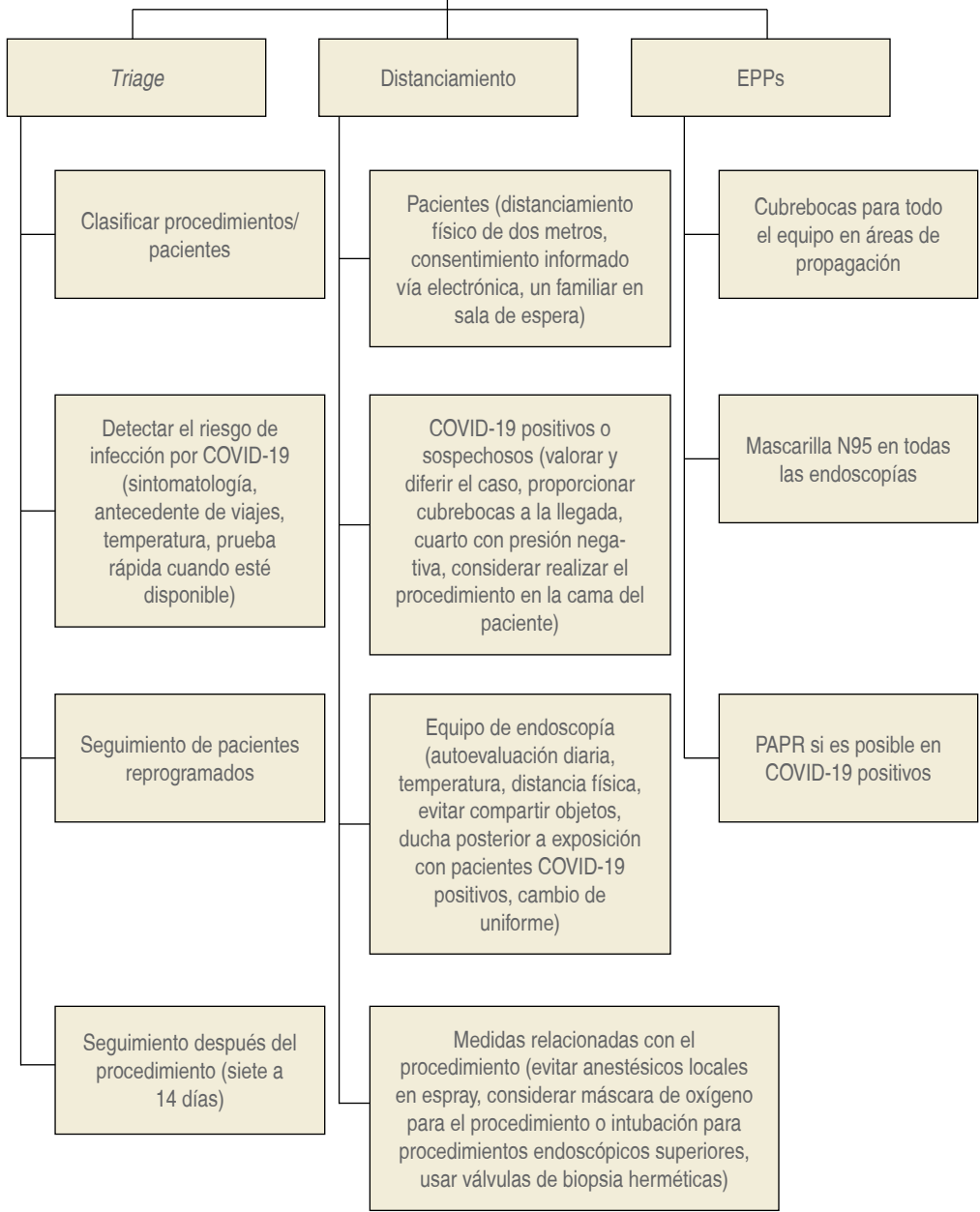
Por tratarse de procedimientos productores de aerolización, todo el equipo sanitario que intervenga en el procedimiento deberá utilizar equipo personal de protección completo.

Deberá incluir: gorro, bata impermeable, protección ocular tipo *goggles* o máscara facial, doble guante, botas protectoras y cubrebocas N95. Tendrán capacitación previa para la instalación y el retiro del equipo siguiendo una guía escrita. La recuperación de los pacientes COVID-19 o sospechosos deberá llevarse a cabo en la misma sala de endoscopia, y en los picos de la pandemia se aplicará esta medida a todos los pacientes.

La evidencia actual para estas recomendaciones es baja, debido a la mala calidad metodológica de los estudios, el bajo número de pacientes, y la escasez de estudios. Pero creemos que son las mejores basadas en el principio de precaución. Recordemos que COVID-19 es una enfermedad más transmisible que la influenza, y que el personal sanitario tiene un riesgo tres veces mayor de resultar contagiado. Es nuestra responsabilidad ayudar a evitar que nuestro sistema de atención médica se vea saturado aplanando la curva de casos lo más pronto posible.



Lineamientos para la prevención de COVID-19 en procedimientos endoscópicos.



**SEDACIÓN DE LOS PACIENTES CON SARS-COV-2/COVID-19**

*Dra. Dolores Pérez-Pérez*

El síndrome de distrés respiratorio grave asociado a la infección por COVID-19 precisa sedación profunda para conseguir adaptación al respirador y maniobras de reclutamiento, en quirófano prácticamente no se recomienda la

misma debido a la baja reserva pulmonar que presentan estos pacientes.

La sedación debe ser dinámica y secuencial, dirigida por objetivos, individualizada, monitorizada mediante monitoreo convencional no invasivo, agregando ETCO<sub>2</sub>, índice bispectral (BIS) y tren de cuatro (TOF), y adaptada a la situación clínica del paciente, sólo en casos específicos se aplica monitorización invasiva con línea arterial y acceso central. Considerar si el paciente se encuentra con tratamien-

to antitrombótico, pruebas de función hepática y presencia de lesión renal aguda.

La sedación excesiva causa efectos perjudiciales a corto y largo plazo. Se debe prevenir el delirium y favorecer la movilización precoz.

No retrasar el apoyo ventilatorio invasivo. Intubación por el profesional mejor calificado, por dos personas, con intubación de secuencia rápida con caja de plástico transparente y videolaringoscopio, con rocuronio (1.2 mg/kg) y etomidato (0.2-0.3 mg/kg) o ketamina (1.5 mg/kg) de forma casi simultánea. De ser necesario agregar un inductor tipo midazolam o propofol a dosis bajas. No se debe realizar intubación con paciente despierto bajo fibroscopía ni nebulización de anestésico local en vía aérea.

La elección de la técnica anestésica depende de los síntomas respiratorios del paciente y del tipo de intervención, se recomienda evitar la anestesia general y optar por anestesia regional. En caso de requerir resucitación cardiopulmonar sólo se dan compresiones.

Considerar interacciones farmacológicas con los tratamientos a través de [www.covid19-druginteraction.org](http://www.covid19-druginteraction.org).

Mantener BIS entre 40-60 para acoplamiento al respirador, de 60 a 80 para destete mediante reducción de fármacos de mayor vida media como midazolam y sustitución por aquellos con vida media menor como propofol, remifentanilo o dexmedetomidina.

Los bloqueadores neuromusculares con menos interacciones farmacológicas con los tratamientos usados son cisatracurio y vecuronio. Para minimizar el número de intervenciones, se recomiendan infusiones continuas con monitorización mediante TOF y el menor tiempo posible, de preferencia no más de 48 horas.

Se debe evitar el uso prolongado de opioides, nefrotóxicos, almidones, corticosteroides y antibióticos de primera instancia. Manejar analgesia multimodal con otro tipo de analgésicos diferentes de los opioides como paracetamol, AINES y metamizol.

La retirada de la sedación y destete de la ventilación mecánica puede ser difícil por la agitación y el delirium, monitorizar mediante escalas como el CAM-ICU o ESCID. Evitar fármacos como quetiapina y ziprasidona debido a que potencian el alargamiento del QT, siendo una opción más segura la dexmedetomidina. Debe tenerse precaución con el uso de haloperidol por las interacciones farmacológicas. En casos de agitación no controlada con riesgo de extubación accidental la traqueotomía precoz sería una estrategia eficaz.

## **TRASLADO INTRAHOSPITALARIO DEL PACIENTE CON SARS-COV-2/COVID-19**

*Dra. Diana América Fernández-Martínez*

La correcta coordinación del traslado intrahospitalario del paciente requiere la existencia de un plan de comunicación en el que se defina el circuito de avisos y alertas previos para preparar anticipadamente todo el operativo del traslado y recepción del paciente con COVID-19. Se deben implementar en la medida de lo posible circuitos exclusivos, contemplando escenarios posibles a/desde: ingreso a urgencias; planta; servicios de emergencias sanitarias; Unidad de Cuidados Intensivos; quirófano; etc. siguiendo medidas de protección y control de la infección necesarias para tratar de evitar la diseminación.

Se recomienda para el traslado intrahospitalario que el vehículo de transporte cuente con una cabina o cámara de conducción aislada. Siguiendo medidas de aislamiento, protección individual y desinfección establecidas entre el personal y el paciente antes de ingresar en una habitación aislada con presión negativa, si se dispone de ella.

Cada hospital deberá establecer su propio procedimiento específico de aislamiento.

Durante su traslado e ingreso a sala, el paciente debe usar una mascarilla facial. Durante la intervención las puertas de quirófano permanecerán herméticamente cerradas, permaneciendo en su interior sólo el personal mínimo requerido, el cual llevará el EPP correspondiente.

### **Traslado del paciente a sala de quirófano**

El traslado al quirófano se realizará con las medidas de precaución descritas para el personal sanitario (EPP) utilizando circuitos de traslado exclusivos o con poco tránsito.

Pasos a seguir:

1. El cirujano se comunicará con el personal de quirófano para dar instrucciones claras del procedimiento a realizar y/o alternativas con el fin de contar con todos los insumos necesarios en el acto quirúrgico, minimizando los movimientos lo máximo posible. Asimismo, el equipo de anestesiología se comunicará con el personal de enfermería en quirófano para informar cuál es el material necesario para la realización de la técnica anestésica.
2. Se preparará todo el material necesario para el traslado (monitor de traslado, ventilador portátil, de preferencia circuito doble ramal y de un solo uso con filtros inspiratorios y espiratorios de alta eficiencia, medicación y material de emergencia).
3. Se prepara el quirófano específicamente destinado a estos pacientes con lo necesario para el procedimiento.
4. La transferencia del paciente a la sala de quirófano estará a cargo de las enfermeras de la unidad de origen de éste y del personal del servicio de camillería, así como

el médico a cargo del paciente, todos con el EPP correspondiente (gorro, bata impermeable de aislamiento desechable, protección respiratoria FFP2 o FFP3, si se dispone, protección ocular y/o máscara facial desechable, guantes desechables). Para los pacientes que vienen de cuidados intensivos bajo ventilación mecánica, se utilizará un ventilador de transporte de uso exclusivo para estos pacientes. Debe permanecer el humidificador/filtro inmediatamente posterior al tubo endotraqueal.

5. El inicio del traslado intrahospitalario se comunicará al servicio receptor.
6. Si es necesario el ascensor, éste quedará bloqueado para la realización del traslado y su posterior desinfección. Se recomienda designar un ascensor de uso exclusivo.
7. El personal de seguridad precederá al equipo de traslado a la distancia de seguridad recomendada para desalojar la zona desde la unidad de origen hasta el quirófano, portando mascarilla quirúrgica.
8. El personal de limpieza tras el paso del equipo de traslado realizará la desinfección de las zonas transitadas durante el mismo.
9. Se entregará al paciente en su cabina de aislamiento al personal receptor de quirófano. Una vez finalizado el traslado, los operadores (médico, enfermería y camillero) procederán a retirar la camilla de traslado y luego de retirarse el EPP en el lugar designado, procederá la limpieza de la camilla por el personal de limpieza.
10. El paciente será recibido por el equipo de anestesiología, equipo de enfermería de la sala de quirófano y camillero dentro del quirófano por la entrada designada (transfer), quienes pasarán a colocar al paciente en sala. Dentro del quirófano permanecerán solamente el personal imprescindible:
  - Dos o tres anestesiólogos: permaneciendo uno o dos dentro de la sala y el tercer anestesiólogo permanecerá fuera del quirófano observando y apoyando al equipo de anestesia que se encuentre dentro (registros, trámites, etcétera).Si el paciente viene con ventilación mecánica, para evitar la aerolización, en el momento de conectarlo al ventilador de la máquina de anestesia, el flujo de gas se cierra y el tubo endotraqueal se sujeta con pinzas durante el cambio de ventiladores dentro del quirófano. Durante el procedimiento, personal del equipo de enfermería circulante externo y personal del equipo de anestesiología externo se encontrarán fuera del quirófano, si se necesitan medicamentos o equipos adicionales; este proceso se utiliza para enviar muestras de sangre, gases, etcétera.
11. El resto del personal esperará vestido con el EPP correspondiente fuera del quirófano hasta salir el paciente. El

tercer anestesiólogo y personal del servicio de traslado (camillero) permanecerán fuera de la sala. El camillero permanecerá dentro de quirófano hasta que la cirugía haya empezado o hasta que ya no sea necesaria su presencia. En este momento se sacará la camilla del paciente sin ropa y se dejará en la puerta del quirófano para su desinfección.

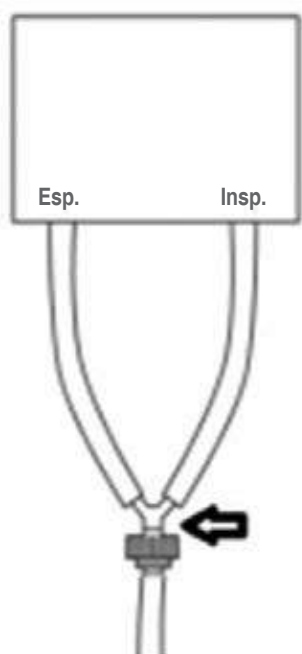
### **Traslado del paciente de sala de quirófano a unidad de destino**

1. Al finalizar la intervención quirúrgica, siguiendo las recomendaciones, la recuperación del paciente se realizará en quirófano (evitando estancia en otro lugar); una vez cumplido el tiempo de permanencia necesario para garantizar la seguridad del paciente durante el traslado y estancia en piso, se proseguirá a realizar el traslado. Cuando el paciente está listo para el alta, se despeja nuevamente por seguridad la ruta a la sala de aislamiento destino. Se planifica un mínimo de una hora para permitir que el personal de quirófano envíe al paciente de vuelta a la sala de destino, y se realice la descontaminación de las superficies.
2. La enfermera circulante comunicará al servicio correspondiente de destino del paciente, y el material con el que se traslada (ambú, equipos de bomba intravenosa, medicamentos, etc.) para que se tenga listo al momento de su llegada.
3. Para evitar circulación excesiva e innecesaria, se avisará al camillero con su EPP correspondiente para entrar al quirófano por el paciente y se realizará el traslado directamente al servicio correspondiente (hospitalización, urgencias, UCI).
4. El traslado del paciente debe ir acompañado por un camillero; el anestesiólogo correspondiente (anestesiólogo que permaneció fuera de sala y/o segundo anestesiólogo operador dentro de sala); enfermera circulante (que permaneció fuera de sala), todos con su EPP adecuado.
5. Se entregará al paciente en la unidad de destino. El personal de traslado (camillero, anestesiólogo, enfermería) regresarán de forma inmediata sin realizar paradas al quirófano para la retirada del EPP en el área designada, siempre bajo la supervisión de otra persona y de uno en uno.
6. Para el traslado del paciente bajo ventilación mecánica, el médico a cargo del traslado (anestesiólogo), se hará cargo de la vía aérea al momento del traspaso. Una vez posicionado sobre la cama en terapia intensiva, hospitalización, urgencias, etc., y conectado a un monitor multiparamétrico se deben retirar los operadores con EPP (enfermería y camillero). Posteriormente se procederá al paso de la ventilación mecánica desde el ventilador de traslado al ventilador de la unidad. Pausando la ventilación del ventilador de tras-

lado, pinzamiento del tubo orotraqueal, desconexión de la tubería a la altura del tubo Y, previo al filtro y se conecta a el ventilador de la unidad.

En la protección del personal sanitario es prioritario disponer del equipo de protección necesario durante su traslado. Si se generaron aerosoles durante la cirugía (corte de hueso, etc.): se recomienda al personal de traslado uso de mascarillas FFP2 o FFP3. En el paciente que precise de oxigenoterapia durante su traslado, se debe evitar el uso de aerosoles, gafas nasales de alto flujo o ventilación no invasiva en la medida de lo posible. Se le pondrá una mascarilla quirúrgica por encima de la mascarilla facial utilizada o cánulas nasales de oxígeno para su oxigenoterapia. Por último, se realizará un registro de cada uno de los profesionales que han entrado en contacto con el paciente, a efectos de control y seguimiento.

Sitio de desconexión de tubería para traslado



#### Equipo necesario para el traslado.

Equipo	Descripción
	Equipo de vía aérea (bolsa-máscara, caja de traslado)
	Tanque de O <sub>2</sub> lleno (en zona verde)
	Medicamentos de resucitación y sedación (en caja de traslado)
	Fluidos para infusión IV
	Bombas adecuadas para traslado
	Ventilador de traslado
	Cabina o cámara aislante de traslado (recomendable)

### Cuidados durante el traslado

Los operadores deben procurar evitar cualquier contacto con superficies ajenas al paciente, camilla y dispositivos de traslado (botones, ascensor, puertas). El personal de seguridad responsable de despejar las áreas será el indicado para seleccionar el piso de acuerdo a la ruta de traslado establecida. El camillero debe permanecer en el extremo contrario a la cabecera del paciente (ver diagrama en la siguiente página).

### RECONVIRTIENDO EL QUIRÓFANO DURANTE LA PANDEMIA DE COVID-19

*Dr. Mario Suárez-Morales,*  
*Dra. Cecilia Úrsula Mendoza-Popoca*

El SARS-CoV-2 (COVID-19) se disemina por la transmisión de humano a humano a través de la exposición a microgotas provenientes del aparato respiratorio infectado o mediante transferencia por contacto con superficies contaminadas (fómites).

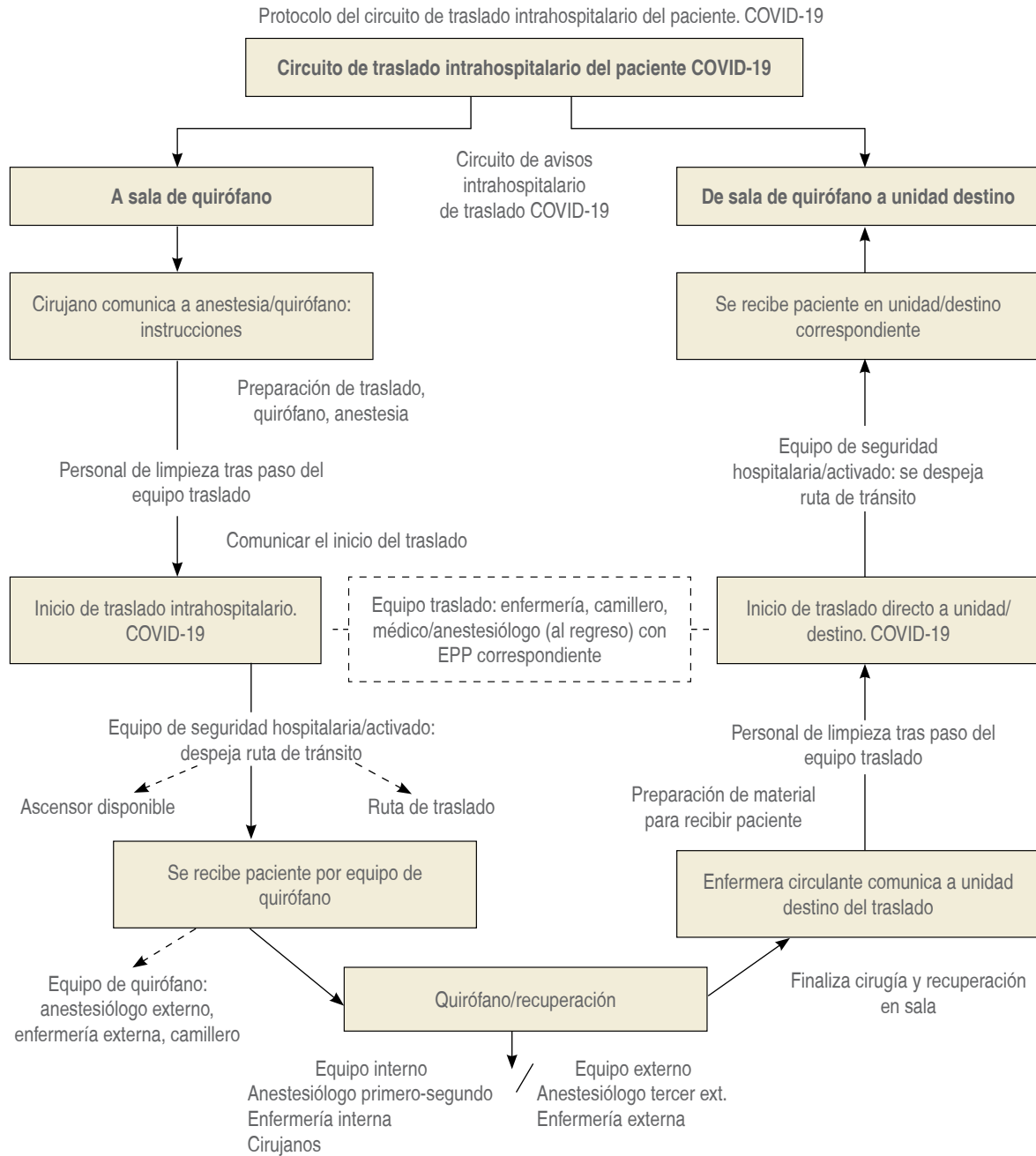
El virus puede permanecer en diferentes superficies de dos a ocho horas (aluminio) hasta cinco días (cerámica y teflón).

La posibilidad de tomar las precauciones necesarias para que entre los trabajadores de la salud en general y los anestesiólogos en particular se logre limitar la transmisión e infección por el virus es una tarea prioritaria y de máxima importancia.

Una de las consideraciones más importantes cuando se presenta la necesidad de intervenir quirúrgicamente a un paciente con sospecha o diagnóstico de COVID-19 es prevenir a toda costa la aparición de infecciones cruzadas en la sala de quirófono mediante la implementación de procedimientos de control de infecciones.

A continuación, se enuncian las recomendaciones propuestas para conseguir este objetivo:

- Idealmente se debe contar con una sala quirúrgica (SQ) con aislamiento de infección por vía aérea. Las SQ por defecto y lineamientos establecidos para su planeación deben contar con filtros tipo HEPA (*High Efficiency Particulate Arresting*) de alta eficiencia, los cuales son capaces de extraer del aire partículas  $> 0.3 \mu\text{m}$  de diámetro con una eficiencia de 99.97%.
- Una SQ ya existente se puede convertir en este tipo de sala aislada (Sala COVID-19) mediante la creación de presión negativa con el fin de reducir la diseminación del virus. Lo anterior se logra extrayendo, por el ducto de salida de aire, más aire que el que se suministra. Debe ser a la vez sellada para que no haya escape de aire por otras vías. Lo



anterior tendrá que ser efectuado por el personal de Ingeniería Biomédica o quien se encargue de la regulación de estos parámetros.

- Los sistemas de ventilación con los que se provee a las SQ están diseñados para que por lo menos brinden 10 recambios de aire por hora. Con el fin de optimizar la seguridad en la SQ la ventilación debe llevarse a una frecuencia de cuando menos 12 recambios de aire por hora e idealmente 20. El primer recambio de aire desaloja aproximadamente 63% del virus, después del

segundo permanece en la SQ 14%, mientras que cuando se alcanza el quinto recambio queda < 1% de la carga viral original.

- Si es posible, se aconseja hacer una antesala adyacente a la entrada de la SQ lo más hermética posible, proveyéndola de una puerta que debe cerrarse antes de abrir la de la SQ. Ésta debe contar con presión positiva con respecto a la SQ.
- La entrada de la SQ debe ser señalada claramente como: Sala COVID-19.

- El control de tráfico de entrada y salida de la sala debe disminuirse al máximo y las puertas deben mantenerse cerradas en el curso de la cirugía.
- Debe realizarse desinfección y esterilización de la máquina de anestesia y de toda la SQ utilizando soluciones de hipoclorito de sodio a 1,000 ppm.
- El mobiliario quirúrgico debe reducirse a lo mínimo indispensable.
- Se debe limitar al máximo posible la cantidad de personas dentro de la SQ. Se propone el siguiente personal: dos anestesiólogos, una enfermera instrumentista, una enfermera circulante y cirujanos mínimos necesarios. Debe restringirse la presencia de médicos residentes.
- Afuera del quirófano y en espera, se encontrará un tercer anestesiólogo quien hará los registros pertinentes, apuntes o llamadas telefónicas que sean necesarias.
- Se preferirá siempre el uso de equipo desechable cuando sea posible.
- Los monitores, la máquina de anestesia, el equipo de ultrasonido, y las mesas se cubrirán con una envoltura de plástico lo más hermética posible.
- Al término de la cirugía se desecha todo el equipo de cobertura y de uso único. El resto de los instrumentos se envían a proceso de descontaminación y esterilización.
- Colocar un segundo filtro al final de la rama espiratoria en la conexión a la MA y de ser posible agregar otro filtro a la rama inspiratoria.
- En caso de sospecha de alguna disfunción de los filtros anteriormente mencionados se deberán limpiar y desinfectar con hipoclorito de sodio al 0.5% o alcohol isopropílico al 70%, las válvulas direccionales, la válvula de sobrepresión, el contenedor del canister y el sistema respiratorio de la MA.
- Los fuelles respiratorios una vez desmontados junto con su empaque pueden ser desinfectados con glutaraldehído al 2%.
- Usar siempre que sea posible circuito desechable y con mínimo espacio muerto.
- Administrar el mínimo volumen corriente.
- Cambiar la trampa de agua del capnógrafo y su sistema acompañante.
- Ante la sospecha y/o confirmación de un paciente COVID-19 cambiar todo, incluida la cal sodada para la absorción de CO<sub>2</sub>.
- Los monitores, cables y sensores deben limpiarse con alcohol isopropílico (70-99%).
- Si se siguen los lineamientos anteriores con respecto a la protección de la MA se minimizan al máximo posible el riesgo de infectar a pacientes subsecuentes.

Los participantes en la cirugía deben bañarse inmediatamente después.

- Si el paciente no necesita ser trasladado a la UCI se quedará en el quirófano en el postoperatorio inmediato recuperándose alrededor de una hora de donde pasará directamente a su habitación por la ruta de pasillos señalada para este efecto.
- Se ha establecido la necesidad de esperar al menos una hora entre casos con el fin de descontaminar todas las superficies, pantallas, teclados, monitores y la máquina de anestesia.
- Además de la limpieza manual de la SQ se recomienda fuertemente el uso de un vaporizador de peróxido de hidrógeno.

### **SANITIZACIÓN DE LA MÁQUINA DE ANESTESIA DURANTE LA PANDEMIA DE COVID-19**

*Dr. Mario Suárez-Morales,  
Dra. Cecilia Úrsula Mendoza-Popoca*

- Para evitar la contaminación de la máquina de anestesia (MA) se debe colocar un filtro viral de alta calidad entre el circuito y la vía aérea del paciente, de preferencia HME (*Heat and Moisture Exchange*).
- Si no se dispone de HME, usar el filtro disponible, pero con flujos bajos.

### **PAPEL DEL ANESTESIÓLOGO EN LA REORGANIZACIÓN DEL QUIRÓFANO DURANTE LA PANDEMIA DE COVID-19**

*Dr. José Adolfo Islas-Velasco*

Próximamente se espera un alza importante en el número de casos infectados, por lo que el anestesiólogo debe estar preparado en la reorganización del quirófano para abordar a este tipo de pacientes tanto en casos de cirugía electiva como en emergencias quirúrgicas, así como ser un experto en el manejo de la VA (vía aérea) puede requerirse para apoyar otras áreas críticas como el Servicio de Urgencias o la UCI.

Es esencial en estos momentos establecer guías o protocolos para el manejo en anestésico-quirúrgico de estos pacientes en quirófano y crear un comité para definir, comunicar responder e implementar el mejor manejo en el hospital donde desarrollamos nuestras actividades, de acuerdo a los recursos disponibles. El objetivo es actuar oportuna y profesionalmente para cuidar y proteger a los pacientes y al personal intrahospitalario involucrado. Hoy en día nos vemos beneficiados de las lecciones y experiencias de otros grupos alrededor del mundo para planear nuestro desempeño en quirófano.

#### **Protocolo anestésico en quirófano**

**Factor humano:** el personal hospitalario que interviene en el traslado y durante la intervención quirúrgica debe ser



el mínimo posible para disminuir el riesgo de contagio. Se requiere el menor número posible de cirujanos necesarios para la intervención. Un médico anesthesiólogo responsable de la anestesia, el cuál permanecerá en contacto más próximo con el paciente, administra medicamentos y es el profesional más experimentado en el manejo de la VA, además de una enfermera o un TTR de apoyo, sin contacto con el paciente, que le asistirá continuamente, cargando los medicamentos necesarios, preparando el equipo de intubación completo y el ventilador, o en su caso el equipo de bloqueo regional. Se recomienda utilizar un videolaringoscopio. Habrá una enfermera circulante y una instrumentista. Fuera del área de quirófano podrá estar otra enfermera más auxiliando en las necesidades de abasto que puedan surgir.

**El quirófano:** debe quedar cerrado durante toda la intervención, y tiene que estar preparado con antelación para recibir a este tipo de pacientes. El personal debe retirar todo tipo de elementos innecesarios en esos momentos. Señalar en las puertas que el acceso está prohibido. Se requieren contenedores específicamente diseñados y protegidos con solución desinfectante para depósito de material reciclable (cubrebocas, batas, *goggles*, caretas, etc.). Colocar el carro de medicación fuera del quirófano. Es básico proteger la máquina de anestesia y los aparatos de monitorización o quirúrgicos, con cubiertas con fundas de plástico transparente que permitan su empleo sin contacto directo. Asegurar la disponibilidad de soluciones de gel alcoholadas, y colocar filtros biológicos en las ramas inspiratoria y espiratoria del circuito anestésico, el vaporizador lleno, la cal sodada limpia, y en caso necesario solicitar cualquier sistema de monitorización extra según el paciente.

**Manejo de la vía aérea:** la protección personal es prioritaria. Se deben extremar las precauciones para el manejo del paciente, el aislamiento y el contacto, antes de iniciar el manejo de la VA. Se necesitan dos personas para la intubación. Limitar el número de participantes. El equipo personal de protección especial (PPE) es obligatorio. El personal implicado debe estar capacitado en la adecuada colocación y retiro del equipo de protección según el protocolo preestablecido de 10 pasos. El equipo de protección personal consta de: mascarilla de alta protección (N95), protección ocular integral (*goggles*), y/o protector facial completa (carea), uso de doble guante, botas y bata impermeable desechable. Se recomienda preparar y tener disponible un kit completo con el material necesario para la intubación y la protección de las dos personas involucradas en el proceso.

Todo el equipo usado en el manejo de la VA y el material de protección personal (PPE) debe considerarse altamente contaminante, y tiene que ser desechado de manera correcta al finalizar la intubación o el acto anestésico. Al final de la cirugía se procederá a la limpieza del quirófano, y del área y estructuras donde se haya realizado la intubación según el protocolo habitual hospitalario de desinfección.

La ASA ha recomendado para el manejo anestésico en quirófano de pacientes con COVID-19, reducir o posponer las cirugías o procedimientos intervencionistas electivos, priorizar los casos de coronavirus, adecuar correctamente el ambiente de trabajo haciendo énfasis en el manejo de la VA y en el mantenimiento de las máquinas de anestesia, también recomienda no usarlas en pacientes en terapia intensiva, a menos que se vea rebasada la capacidad instalada de ventiladores en el hospital. El empleo de una técnica neuroaxial se hará con la protección adecuada para el paciente y para el personal involucrado. Se insiste constantemente en la importancia de utilizar el equipo personal de protección (PPE).

## IMPLICACIONES BIOÉTICAS EN ANESTESIOLOGÍA DURANTE LA PANDEMIA DE COVID-19

*Dra. Maricruz Pérezamador-del Cueto*

La Organización Mundial de la Salud declara la pandemia de COVID-19 el 11 de marzo de 2020 debido a la propagación del virus en 114 países. Recomienda que: «todos los países deben buscar un buen equilibrio entre proteger la salud, minimizar los efectos adversos en la economía y la sociedad y respetar los derechos humanos» en situación grave o crítica.

Hay un desequilibrio entre los recursos sanitarios disponibles y la cantidad de enfermos que los requieren. En una emergencia de salud el objetivo es tratar al mayor número de pacientes y salvar la mayor cantidad de vidas.

La escasez de recursos y la falta de tratamiento específico nos enfrenta a dilemas éticos como la asignación justa de los ventiladores mecánicos, el retiro de medidas de soporte y seguridad del personal de salud.

Aceptar los límites de la medicina es uno de los mayores dilemas éticos.

Es lícito renunciar a medidas desproporcionadas y cambiarlas por medidas de confort.

Es lícito interrumpir los tratamientos cuando resultan fútiles o desproporcionados.

Es útil orientarse por algunos puntos a evaluar antes de iniciar o suspender un tratamiento:

1. Determinar los fines que se buscan y con qué medios se harán, considerando los riesgos y evaluando lo que es deseable contra lo que es posible, lo que es seguro contra lo que es probable.
2. Evaluar los efectos positivos del tratamiento en cuanto a resultados, así como las potenciales secuelas o desenlace.
3. Analizar cuál es el mal menor o la decisión correcta entre dos situaciones igualmente buenas o igualmente malas.
4. Realizar la acción si el resultado es bueno o indiferente y con la intención de mitigar el mal.

Toda persona tiene autonomía y cuando se encuentra en alguna situación de incapacidad intelectual o en estado de inconsciencia su autonomía radica en su tutor o representante legal. Se debe respetar la autonomía de los pacientes que ingresan por COVID-19 manteniendo la integridad y seguridad del equipo tratante. La intervención debe ser de acuerdo a lo autorizado en el consentimiento informado, que es la decisión libre y voluntaria que acepta las acciones diagnósticas o terapéuticas sugeridas por sus médicos, fundada en la comprensión de la información revelada respecto a riesgos y beneficios que pueden ocasionar (Ley General de Salud artículos 100, 323 y 324). El médico debe informar de una manera clara el diagnóstico, pronóstico, posibles riesgos y beneficios (NOM-168-SSA-1998). Todo sujeto es dueño y responsable de su salud y las decisiones que tome son de su incumbencia exclusiva, siempre que no afecte a terceros. Es recomendable que el paciente que no acepta un tratamiento firme su decisión.

La voluntad anticipada es la decisión que toma una persona de ser sometida o no a medios, tratamientos o procedimientos médicos que pretendan prolongar su vida cuando se encuentre en una etapa terminal y por razones médicas sea imposible mantenerla de forma natural, protegiendo en todo momento la dignidad de la persona. Posiblemente estamos en un momento de hacerla de uso habitual para facilitar las decisiones médicas y evitar el ensañamiento terapéutico en esta situación de emergencia.

## IMPLICACIONES LEGALES EN LA ATENCIÓN Y MANEJO ANESTÉSICO DE PACIENTES CON COVID-19

*Dra. Ruth Martínez-Isarraraz*

*Dr. Manuel Alejandro Vázquez-Flores*

### Introducción

La pandemia de COVID-19 tiene su importancia en el ámbito médico, deriva de su alta contagiosidad debido a su medio de transmisión por aerosoles al ser inhalados o al tener contacto con superficies contaminadas, actualmente es un problema de salud pública.

Derivado de lo anterior el personal de salud encargado de la atención de estos pacientes son la parte más vulnerable de adquirir esta enfermedad, por lo que requieren de equipos de protección adecuados para su protección personal y disminuir el riesgo de contagio y diseminación en el personal de salud y la población.

### Desarrollo

El médico anestesiólogo forma parte del personal de salud en mayor riesgo de contagio, ya que está expuesto al manejo de la

vía aérea y los aerosoles emanados dentro y fuera de quirófano, por lo que debe contar con el equipo necesario, suficiente y de buena calidad para su protección, el cual es obligación del patrón, ya sea institucional o no, quien debe proporcionárselo al anestesiólogo, con el objetivo de salvaguardar la integridad del médico anestesiólogo y del personal de salud.

Lo anterior tiene fundamento legal en la Norma Oficial Mexicana NOM-170-SSA1-1998 para la Práctica de la Anestesiología en el punto 7.2 a 7.5<sup>1</sup> donde hace mención de que «Los establecimientos prestadores de servicios de salud, para la práctica de la anestesiología, deberán contar con el equipo mínimo obligatorio para la práctica en condiciones razonables de seguridad», debiendo contar como mínimo con lo que menciona el Apéndice A de esta norma: «guantes especiales, cubrebocas con mica o lentes protectores oculares». La empresa o institución deberá contar además con el equipo de protección personal, con las instalaciones adecuadas para garantizar la seguridad de los trabajadores<sup>2</sup> y más aún en enfermedades infectocontagiosas, ya que es obligación de la institución y del Estado garantizar la salud de todos sus gobernados (Artículo 4 Constitucional, Párrafo 4º).<sup>3</sup>

De no cumplir con la normativa para evitar el riesgo de contagio en el personal de salud, el patrón estaría obligado a la indemnización del anestesiólogo en caso de contagio de COVID-19 de ser adquirido por motivo o en ejercicio de su

<sup>1</sup> 7.2 En la práctica de la anestesiología, será el responsable del establecimiento quien supervise la aplicación de la presente Norma Oficial en gabinetes de diagnóstico con la participación del médico anestesiólogo y con el equipamiento mínimo indispensable.

7.3 Los establecimientos prestadores de servicios de salud donde se realiza la práctica de la anestesiología, deberán contar con el equipo mínimo obligatorio para la práctica en condiciones razonables de seguridad y que se describen en el apéndice A.

7.4 Todo el equipo médico deberá estar sujeto a mantenimiento preventivo, correctivo y sustituido de acuerdo a los estándares obligatorios.

7.5 Independientemente del equipo listado, los establecimientos prestadores de servicios de salud donde se practique la anestesiología deberán contar con todo el equipo que se especifica en el apéndice A de la presente Norma Oficial Mexicana que se acota a continuación: equipo de protección para anestesiólogo en el manejo de pacientes infectocontagiosos (guantes especiales, cubreboca con mica, o lentes protectores oculares).

<sup>2</sup> Artículo 123 constitucional apartado A fracciones XV. El patrón estará obligado a observar, de acuerdo con la naturaleza de su negociación, los preceptos legales sobre higiene y seguridad en las instalaciones de su establecimiento, y a adoptar las medidas adecuadas para prevenir accidentes en el uso de las máquinas, instrumentos y materiales de trabajo, así como a organizar de tal manera éste, que resulte la mayor garantía para la salud y la vida de los trabajadores, y del producto de la concepción, cuando se trate de mujeres embarazadas. Las leyes contendrán, al efecto, las sanciones procedentes en cada caso.

Ley Federal de trabajo. Artículo 475 Bis.- El patrón es responsable de la seguridad e higiene y de la prevención de los riesgos en el trabajo, conforme a las disposiciones de esta ley, sus reglamentos y las normas oficiales mexicanas aplicables. Es obligación de los trabajadores observar las medidas preventivas de seguridad e higiene que establecen los reglamentos y las normas oficiales mexicanas expedidas por las autoridades competentes, así como las que indiquen los patrones para la prevención de riesgos de trabajo.

<sup>3</sup> Artículo 4º constitucional, párrafo 4to. que cita: «Toda persona tiene derecho a la protección de la salud».

profesión<sup>4</sup> así como sus complicaciones como la neumonía viral, que se especifica en la Ley Federal de Trabajo, Art. 512E.<sup>4</sup>

Asimismo, en caso de extrema urgencia de salud, el Presidente de la República deberá dictar las medidas necesarias para la preservación de la salud.<sup>5</sup> Teniendo en cuenta que en estos casos los encargados directos de la atención de los pacientes deberán tener todas las medidas pertinentes necesarias<sup>6</sup> para salvaguardar su salud y su vida en primera instancia para poder dar la atención indiscriminada a los pacientes y la preservación de la salud comunitaria.<sup>7</sup>

Por lo que se establece en la Ley General de Salud que el profesional de la salud, en este caso el anestesiólogo, deberá

dar la atención requerida o prestar auxilio si es solicitado por las autoridades sanitarias en ejercicio de acción extraordinaria, o si existe algún riesgo que ponga en peligro la vida del paciente con COVID-19.<sup>8</sup> De no realizarlo competente a su profesión será motivo de sanción legal de no existir una causa que lo justifique.

## Conclusiones

El manejo de pacientes infectados con COVID-19 en la actualidad representa una urgencia sanitaria, por lo que se colige que:

- Si bien es cierto, la obligación del profesional de la salud es la de otorgar el apoyo a la atención médica, sin discriminación a estos pacientes, y que en caso de no hacerlo podemos ser sancionados tanto administrativa como penalmente.
- Empero, por otro lado, no se debe dejar de atender que la institución (patrón) o bien, el Estado está obligado a otorgar todo el equipo de protección necesario para que el profesional de salud realice sus actividades y salvaguarde su vida, evitando cualquier riesgo de trabajo.
- Al ser la vida de la persona parte de los derechos fundamentales del hombre así como un Derecho Humano, reconocido tanto por la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos como a nivel internacional, por medio del acatamiento a los Tratados Internacionales, como lo mandata el artículo 133 de este supremo ordenamiento legal, resulta que efectivamente, el médico sí está obligado a atender a los pacientes con COVID 19 en estado de gravedad y posible muerte, con la salvedad de que no debe dejar de observarse que la protección de su propia vida está por encima de cualquier acto profesional, por lo que siempre y en todo momento, sin excepción, deberá tener todas las medidas pertinentes para la protección de su integridad, y en este caso, por ende, la de su entorno.

## SALUD MENTAL E INTERVENCIÓN EN CRISIS DEL ANESTESIÓLOGO QUE ATIENDE PACIENTES CON SARS-COV2/COVID-19

*Mtra. en Psic. Adriana Carapia-Sadurni*

La pandemia por SARS-CoV-2 (COVID-19) presenta un efecto estresante sin precedentes para los pacientes y los sistemas de atención médica en todo el mundo. Frente a esta situación, los trabajadores de la salud, quienes atienden de manera directa en el diagnóstico, tratamiento y cuidado de los pacientes con COVID-19 están en mayor riesgo de desarrollar estrés y otros síntomas que alteran la salud mental.

<sup>4</sup> Artículo 512-E. La Secretaría del Trabajo y Previsión Social establecerá la coordinación necesaria con la Secretaría de Salud y con el Instituto Mexicano del Seguro Social para la elaboración de programas y el desarrollo de campañas tendientes a prevenir accidentes y enfermedades de trabajo. 136. Virosis (hepatitis, enterovirus, rabia, psitacosis, neumonías a virus, mononucleosis infecciosa, poliomielitis y otras).

<sup>5</sup> Art. 73 fracción XVI 1a. El Consejo de Salubridad General dependerá directamente del Presidente de la República, sin intervención de ninguna Secretaría de Estado, y sus disposiciones generales serán obligatorias en el país. 2a. En caso de epidemias de carácter grave o peligro de invasión de enfermedades exóticas en el país, la Secretaría de Salud tendrá obligación de dictar inmediatamente las medidas preventivas indispensables, a reserva de ser después sancionadas por el Presidente de la República.

<sup>6</sup> Ley General de Salud. Artículo 142.

<sup>7</sup> Ley General de Salud. Art 10 Bis. El Personal médico y de enfermería que forme parte del Sistema Nacional de Salud, podrá ejercer la objeción de conciencia y excusarse de participar en la prestación de servicios que establece esta ley. Cuando se ponga en riesgo la vida del paciente o se trate de una urgencia médica, no podrá invocarse la objeción de conciencia, en caso contrario se incurrirá en la causal de responsabilidad profesional.

Artículo 27. Para los efectos del derecho a la protección de la salud, se considerarán servicios básicos de salud los referentes a: II. La prevención y el control de las enfermedades transmisibles de atención prioritaria.

Artículo 51. Los usuarios tendrán derecho a obtener prestaciones de salud oportunas y de calidad idónea y a recibir atención profesional y éticamente responsable, así como trato respetuoso y digno de los profesionales, técnicos y auxiliares.

Artículo 142. Los profesionales, técnicos y auxiliares de la salud, al tener conocimiento de un caso de enfermedad transmisible, están obligados a tomar las medidas necesarias, de acuerdo con la naturaleza y características del padecimiento, aplicando los recursos a su alcance para proteger la salud individual y colectiva.

<sup>8</sup> Ley General de Salud. Artículo 468. Al profesional, técnico o auxiliar de las disciplinas para la salud, que sin causa legítima se rehúse a desempeñar las funciones o servicios que solicite la autoridad sanitaria en ejercicio de la acción extraordinaria en materia de salubridad general, se le aplicará de seis meses a tres años de prisión y multa por el equivalente de cinco a cincuenta días de salario mínimo general vigente en la zona económica de que se trate.

Artículo 469. Al profesional, técnico o auxiliar de la atención médica que sin causa justificada se niegue a prestar asistencia a una persona, en caso de notoria urgencia, poniendo en peligro su vida, se le impondrá de seis meses a cinco años de prisión y multa de cinco a ciento veinticinco días de salario mínimo general vigente en la zona económica de que se trate y suspensión para ejercer la profesión hasta por dos años. Si produjere daño por la falta de intervención, podrá imponerse, además, suspensión definitiva para el ejercicio profesional, a juicio de la autoridad.

Código Penal del Distrito Federal Artículo 324. Se impondrán prisión de seis a doce años, de cien a trescientos días multa y suspensión para ejercer la profesión, por un tiempo igual al de la pena de prisión, al médico en ejercicio que: I. Estando en presencia de un lesionado o habiendo sido requerido para atender a éste, no lo atiende o no solicite el auxilio de la institución adecuada; o II. Se niegue a prestar asistencia a un enfermo cuando éste corra peligro de muerte o de una enfermedad o daño más grave y, por las circunstancias del caso, no pueda recurrir a otro médico ni a un servicio de salud. Si la víctima u ofendido de este delito es una niña, niño, menor de edad, adolescente o persona inimputable, incapaz, adulto mayor o integrante o miembro de una comunidad o pueblo indígena, las sanciones previstas en este artículo se triplicarán.

Las respuestas psicológicas y conductuales adversas a los brotes de enfermedades infecciosas son comunes e incluyen insomnio, sentimientos de seguridad reducidos, mayor consumo de alcohol y tabaco, síntomas somáticos (síntomas físicos, como falta de energía, dolores y molestias generales). Sentimientos de vulnerabilidad o pérdida de control, preocupaciones sobre la salud de uno mismo, la propagación del virus, la salud de la familia y otros, cambios en el trabajo y el aislamiento.

En un estudio transversal de 1,257 trabajadores de la salud (493 médicos y 764 enfermeras) en 34 hospitales equipados con clínicas de fiebre o salas para pacientes con COVID-19 en múltiples regiones de China se encontró que 50.4% informaron síntomas de depresión, 44.6% informaron ansiedad, 34.0% tenían insomnio y 71.5% reportaron angustia.

Proteger a los trabajadores de la salud es un componente importante de las medidas de salud pública para abordar la epidemia de COVID-19. Las intervenciones especiales para promover el bienestar mental en los trabajadores de la salud expuestos a COVID-19 deben implementarse de inmediato, y las mujeres, las enfermeras y los trabajadores de primera línea requieren atención especial. Esto pone a los anestesiólogos, intensivistas y enfermeras en un riesgo significativo, lo cual hace que se incremente el estrés al que están sometidos de manera cotidiana.

Por ello es de suma importancia la asistencia psicológica a estos profesionales de manera cercana, la cual puede ser a través de llamadas telefónicas o bien por videollamada, con el fin de **prestar atención a las posibles reacciones en situación de estrés intenso**; algunas de las recomendaciones que se pueden realizar de manera inmediata y que pueden paliar las emociones son las siguientes:

**Satisfaga las necesidades básicas:** comer, dormir regularmente para optimizar su capacidad de cuidarse a sí mismo y a los demás.

**Tome descansos:** el descanso y las actividades relajantes pueden proporcionar una distracción útil.

**Manténgase conectado:** dar y recibir apoyo de familiares, amigos y colegas puede reducir los sentimientos de aislamiento.

**Manténgase actualizado:** confíe en fuentes confiables de información. Participe en reuniones de trabajo donde se proporciona información relevante.

**Auto check-in:** vigilarse a sí mismo en busca de signos de mayor estrés. Hable con un familiar, amigo, compañero o supervisor si es necesario.

**Servicio de honor:** recuérdese a usted mismo (y a otros) el importante trabajo que está haciendo. Reconozca a sus colegas por su servicio siempre que sea posible.

Prestar atención y expresión de sus emociones

*Y no olvide que...*

*Somos humanos y, por tanto, nos podemos ver afectados emocionalmente de la misma manera que el resto de personas*

## **RECOMENDACIONES PARA LA CONDUCTA A SEGUIR EN LA INTUBACIÓN TRAQUEAL EN PACIENTES ADULTOS CON COVID-19**

*Dra. Idoris Cordero-Escobar*

La intubación endotraqueal es en especial riesgosa en pacientes con COVID-19, dado el contacto cercano que tienen los profesionales de la salud con las vías respiratorias y las secreciones del paciente.

Por ello, la protección personal es una prioridad; antes de iniciar la intubación, debemos extremar las precauciones de aislamiento de la vía aérea y por contacto. Este equipo de protección personal (EPP) debe constar de: una mascarilla de alta eficacia (N95, FFP2 O FFP3), una protección ocular de armadura integral o un protector facial completo, un par de guantes, botas y una bata impermeable desechable. Para la intubación, el personal implicado debe estar entrenado en la adecuada colocación y retirada del equipo de protección personal. Para realizar la intubación se requieren dos personas: el que realiza la intubación y el ayudante que alcanzará el tubo endotraqueal una vez que confirmó el correcto funcionamiento del manguito neumotaponador, insuflará el mismo, realizará maniobras de Sellick en caso necesario y acoplará el tubo endotraqueal al circuito. Una vez terminada la intubación, recogerá en bolsa plástica el laringoscopio/videolarinoscopio y programará el ventilador.

En aquellos pacientes con COVID-19 que requieren intubación endotraqueal, sea para ventilación o para cualquier tipo de intervención quirúrgica, se recomienda que la realice el profesional más experimentado, buscando minimizar el número de intentos y el riesgo de transmisión de la enfermedad.

Hasta donde sabemos, el SARS-CoV-2 parece propagarse por grandes gotas respiratorias. Es probablemente un procedimiento generador de aerosol de partículas pequeñas (menos de 5 µm), lo que aumenta el riesgo de transmisión al intubador. Si la intubación es planificada, se debe realizar preoxigenación con oxígeno al 100%, usando una mascarilla facial durante un período mínimo de cinco minutos.

Se recomienda seguir un protocolo de inducción de secuencia rápida con succinilcolina o con rocuronio. El asistente debe saber ejercer la presión cricoidea. Se sugiere evitar, si es posible, la ventilación manual antes de la intubación. Si fuera necesario, debemos realizarla con volúmenes corrientes bajos, a expensas de aumentar la frecuencia respiratoria.



A menos que se considere imprescindible, debemos evitar la intubación en pacientes despiertos. Ante una vía aérea difícil, podemos considerar como dispositivo de intubación el *videolaringoscopio*. También podemos prever el uso de una guía de Eschmann.

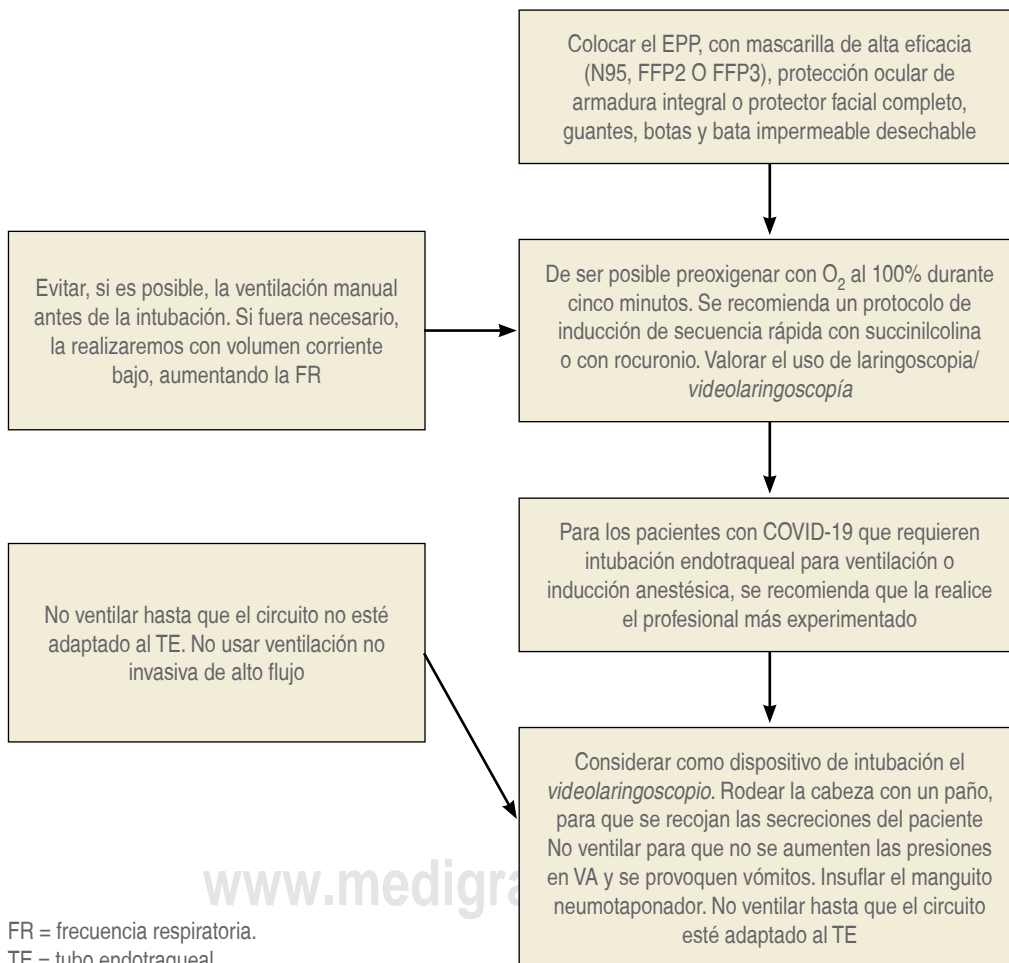
Debemos valorar el uso de laringoscopia/*videolaringoscopia* desechable. En entornos donde la *videolaringoscopia* esté disponible y el personal sea experto, se sugiere utilizarlo en lugar de la laringoscopia directa para que, de esta manera, se maximicen las posibilidades de éxito. Se sabe que no todos los centros tienen acceso a *videolaringoscopios* o usuarios expertos, por lo que en esos casos se recomienda que esta indicación sea condicional.

Para recoger las secreciones del paciente, se debe rodear la cabeza con un paño. No debemos ventilar para no aumentar las presiones en las vías respiratorias y con ello provocar vómitos. Mientras esto sucede, el ayudante insuflará el manguito neumotaponador.

No se debe ventilar hasta que el circuito esté adaptado al tubo endotraqueal, así como no se recomienda no ventilar con presión positiva, ni emplear altos flujos si se utilizará ventilación mecánica no invasiva de alto flujo.

Cabe recordar que al término de la intubación, es necesario que retiremos cuidadosamente el EPP en un lugar predeterminado para esta cuestión.

### Árbol de decisión para abordar la tráquea en pacientes adultos con COVID-19



**BIBLIOGRAFÍA**

- **SARS-CoV-2/COVID-19 consideraciones generales**
  - Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506.
  - [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200401-sitrep-72-covid-19.pdf?sfvrsn=3dd8971b\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200401-sitrep-72-covid-19.pdf?sfvrsn=3dd8971b_2).
  - <https://coronavirus.gob.mx/datos/> [Información consultada 10 de mayo del 2020]).
  - Tyrrell DAJ, Myint SH. Coronaviruses. In: Baron S, editor. *Medical Microbiology*. 4th ed. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996. Chapter 60. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7782/>.
  - Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray J, Pfeffer S, Solomon S. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with COVID-19. *NEJM*. 2020. doi: 10.1056/NEJMSr2005760.
  - Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382:1199-1207.
  - Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
  - Jin YH, Cai L, Cheng ZS, Cheng H, Deng T, Fan YP et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res*. 2020;7:4. Available in: <https://doi.org/10.1186/s40779-020-0233-6>.
  - Lane HC, Marston HD, Fauci AS. Conducting clinical trials in outbreak settings: points to consider. *Clin Trials*. 2016;13:92-95.
- **Equipo de protección personal**
  - Fowler RA, Guest CB, Lapinsky SE, Sibbald WJ, Louie M, Tang P, et al. Transmission of severe acute respiratory syndrome during intubation and mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:1198-1202. (Accessed 2010 Oct 29) Available: <http://ajrcm.atsjournals.org/cgi/reprint/169/11/1198>.
  - Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva CL, Conly J. Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. *PLoS One*. 2012;7:e35797.
  - Raboud J, Shigayeva A, McGeer A, Bontovics E, Chapman M, Gravel D, et al. Risk factors for SARS transmission from patients requiring intubation: a multicenter investigation in Toronto, Canada. *PLoS One*. 2010;5:e10717.
  - Chen X, Liu Y, Gong Y, Guo X, Zuo M, et al. Perioperative management of patients infected with the novel coronavirus: Recommendation from the Joint Task Force of the Chinese Society of Anesthesiology and the Chinese Association of Anesthesiologists. *Anesthesiology*. 2020. <https://www.asahq.org/about-asa/newsroom/news-releases/2020/03/update-the-use-of-personal-protective-equipment-by-anesthesia-professionals-during-the-covid-19-pandemic>.
  - Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim Infection Prevention and Control Recommendations for Patients with Suspected or Confirmed Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Healthcare Settings. Updated March 10, 2020. [Accessed 22 March 2020].
  - Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Strategies for optimizing the supply of N95 respirators: crisis/alternate strategies. Updated March 17, 2020. [Accessed 22 March 2020].
  - Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Checklist for Healthcare Facilities: Strategies for Optimizing the Supply of N95 Respirators during the COVID-19 Response. Updated March 5, 2020. (Accessed 22 March 2020).
  - Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommended Guidance for Extended Use and Limited Reuse of N95 Filtering Facepiece Respirators in Healthcare Settings. Updated March 28, 2018. [Accessed 22 March 2020].
  - FDA Press Release: Coronavirus (COVID-19) Update: FDA and CDC take action to increase access to respirators, including N95s, for health care personnel. Updated March 2, 2020. [Accessed 22 March 2020].
  - Canelli R, Connor CW, Gonzalez M, Nozari A, Ortega R. Barrier enclosure during endotracheal intubation. *N Engl J Med*. 2020; <https://doi.org/10.1056/NEJMc200758>.
  - Chan MT, Chow BK, Lo T, Ko FW, Ng SS, Gin T, et al. Exhaled air dispersion during bag-mask ventilation and sputum suctioning—Implications for infection control. *Scientific Reports*. 2018;8:1-8. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18614-1>.
  - Fowler RA, Guest CB, Lapinsky SE, Sibbald WJ, Louie M, Tang P, et al. Transmission of severe acute respiratory syndrome during intubation and mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:1198-1202.
  - Hsien YL. Aerosol Box. 2020; Retrieved from: <https://sites.google.com/view/aerosolbox/home?authuser=0>.
  - Madani A, Gallix B, Pugh CM, Azagury D, Bradley P, Fowler D, Aggarwal R. Evaluating the role of simulation in healthcare innovation: Recommendations of the Simnovate Medical Technologies Domain Group. *BMJ Simulation and Technology Enhanced Learning*. 2017;3:S8-S14. <https://doi.org/10.1136/bmjstel-2016-000178>.
- **Manejo de la vía aérea en el paciente con COVID-19**
  - Cook TM, El-Boghdady K, McGuire B, McNarry AF, Patel A, Higgs A. Consensus guidelines for managing the airway in patients with COVID-19. *Anaesthesia*. 2020; doi: 10.1111/anae.15054.
  - Lingzhong M, Qiu H, Wan L, Yuhang A, Xue Z, Guo Q, et al. Intubation and ventilation amid the COVID-19 outbreak: wuhan's experience. *Anesthesiology*. 2020; 10.1097/ALN.0000000000003296.
  - Chen X, Liu Y, Gong Y, Guo X, Zuo M, et al. Perioperative management of patients infected with the novel coronavirus: recommendation from the joint task force of the Chinese Society of Anesthesiology and the Chinese Association of Anesthesiologists. *Anesthesiology*. 2020; 26;10.1097/ALN.0000000000003301.
- **Por qué posponer las cirugías electivas y no las urgentes o emergentes durante la pandemia de COVID-19**
  - Rajan N, Joshi GP. The COVID-19: Role of ambulatory surgery facilities in this global pandemic. *Anesth Analg*. 2020; PMID: 32243288. doi: 10.1213/ANE.0000000000004847.
  - Besnier E, Tuech JJ, Schwarz L. We asked the experts: COVID-19 outbreak: Is there still a place for scheduled surgery? "Reflection from pathophysiological data". *World J Surg*. 2020; PMID: 32246185. doi: 10.1007/s00268-020-05501-6.
  - Lei S, Jiang F, Sua W, Chen C, Chen J, Mei W, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients undergoing surgeries during the incubation period of COVID-19 infection. *E Clinical Medicine*. 2020;5:100331. PMID: 32292899. PMCID: PMC7128617. doi: 10.1016/j.eclim.2020.100331.
  - Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020;21:335-337. PMID: 32066541. PMCID: PMC7159000. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6.
  - Xia LJ, Li W, Zhai JC, Yan CW, Chen JB, Yang H. Significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, lymphocyte-to-monocyte ratio and prognostic nutritional index for predicting clinical outcomes in T1-2 rectal cancer. *BMC Cancer*. 2020;20:208. PMID: 32164623. PMCID: PMC7066735. doi: 10.1186/s12885-020-6698-6.



• **Recomendaciones para cirujanos ante la pandemia de COVID-19**

- Gobierno de España. Ministerio de Sanidad. Dirección General de salud pública, calidad e innovación. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Procedimiento de Actuación frente a casos de Infección por el nuevo coronavirus (SARS-CoV-2). (Actualizado a 11 de marzo de 2020).
- Shaoqing L, Fang J, Wating S, Chang C, Jingli C, Wei M, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients undergoing surgeries during the incubation period of COVID-19 infection. *E Clinical Medicine*. 2020; <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100331>.
- Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology*. 2020. pii: S0016-5085(20)30281-X. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.054.
- Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020; 10.1056/NEJMoa2002032.
- Kwak HD, Kim SH, Seo YS, Song KJ. Detecting hepatitis B virus in surgical smoke emitted during laparoscopic surgery. *Occup Environ Med*. 2016;73:857-863.
- COVID 19: Considerations for Optimum Surgeon Protection Before, During, and After Operation. American College of Surgeons 2020. [https://www.facs.org/-/media/files/covid19/considerations\\_optimum\\_surgeon\\_protection.ashx](https://www.facs.org/-/media/files/covid19/considerations_optimum_surgeon_protection.ashx).
- Romaguera R, Cruz-González I, Ojeda S, Jiménez-Candil J, Calvo D, García SJ, et al. Consensus document of the Interventional Cardiology and Heart Rhythm Associations of the Spanish Society of Cardiology on the management of invasive cardiac procedure rooms during the COVID-19 coronavirus outbreak. *REC Interv Cardiol*. 2020.
- Updated Intercollegiate General Surgery Guidance on COVID-19. Royal College of Surgeons 2020; <https://www.rcseng.ac.uk/coronavirus/joint-guidance-for-surgeons-v2>.
- Resources for smoke and gas evacuation during open, laparoscopic, and endoscopic procedures. 2020 by SAGES Webmaster. <https://www.sages.org/resources-smoke-gas-evacuation-during-open-laparoscopic-endoscopic-procedures>.
- COVID-19. Elective Surgical Procedure Guidance: <http://www.dph.illinois.gov/topics-services/diseases-and-conditions/diseases-a-z-list/coronavirus/health-care-providers/elective-procedures-guidance>.
- Kwak HD, Kim SH, Seo YS, Song KJ. Detecting hepatitis B virus in surgical smoke emitted during laparoscopic surgery. *Occup Environ Med*. 2016;73:857-863.

• **Anestesia regional en los pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19**

- Chen R, Zhang Y, Huang L, Cheng B, Xia Z, Meng Q. Safety and efficacy of different anesthetic regimens for parturients with COVID-19 undergoing Cesarean delivery: a case series of 17 patients. *Can J Anesth*. 2020. PMID: 32180175. PMCID: PMC7090434. doi: 10.1007/s12630-020-01630-7.
- Xia H, Zhao S, Wu Z, Luo W, Zhou C, Chen X. Emergency Caesarean delivery in a patient with confirmed coronavirus disease 2019 under spinal anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2020; PMID: 32192711. PMCID: PMC7118662. doi: 10.1016/j.bja.2020.02.016.
- Zhong Q, Liu YY, Luo Q, Zou YF, Jiang HX, Li H, et al. Spinal anaesthesia for patients with coronavirus disease 2019 and possible transmission rates in anaesthetists: retrospective, single centre, observational cohort study. *Br J Anaesth*. 2020. PMID: 32234250. doi: 10.1016/j.bja.2020.03.007.
- Lie SA, Wong SW, Wong LT, Wong TGL, Chong SY. Practical considerations for performing regional anaesthesia: lessons learned from the COVID-19 pandemic. *Can J Anesth*. 2020; PMID: 32212103. PMCID: PMC7095295. doi: 10.1007/s12630-020-01637-0.

• **Anestesia en pacientes embarazadas con SARS-CoV-2/COVID-19**

- Interim Considerations for Obstetric Anesthesia Care related to COVID19: Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology; 2020 [Cited 15 April 2020 cuando se realiza esta revisión] Se encuentra disponible y reactualizándose. Available from: <https://soap.org/education/provider-education/expert-summaries/interim-considerations-for-obstetric-anesthesia-care-related-to-covid19/>.
- Chen R, Zhang Y, Huang L, Cheng BH, Xia ZY, Meng QT. Safety and efficacy of different anesthetic regimens for parturients with COVID-19 undergoing Cesarean delivery: a case series of 17 patients. *Can J Anaesth*. 2020. doi: 10.1007/s12630-020-01630-7.
- Brownfoot FC, Gagliardi DI, Bain E, Middleton P, Crowther CA. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(8):CD006764. doi: 10.1002/14651858.CD006764.
- Protocolo Coronavirus (COVID-19) y gestación embarazo versión 5.5/4/2020 [Cited 2020 March 29]. Disponible en: <https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologiamaternaobstetrica/covid19-embarazo.html>.
- Favre G, Pomar L, Qi X, Nielsen-Saines K, Musso D, Baud D. Guidelines for pregnant women with suspected SARS-CoV-2 infection. *Lancet Infect Dis*. 2020. doi: 10.1016/s1473-3099(20)30157-2.
- Ksiezakowska K, Laszczyk M, Wilczynski J, Nowakowska D. SARS-CoV infection and pregnancy. *Ginekol Pol*. 2008;79:47-50.
- Liu D, Li L, Wu X, Zheng D, Wang J, Yang L, et al. Pregnancy and perinatal outcomes of women with coronavirus disease (COVID-19) pneumonia: a preliminary analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2020:1-6. doi: 10.2214/AJR.20.23072.
- Lineamiento para la atención de pacientes por COVID-2019: 14 de febrero de 2020. Secretaría de Salud; 2020 <https://www.cecyt3.ipn.mx/banner/Lineamiento clinico COVID-19 CCINSHAE.pdf>.
- Mullins E, Evans D, Viner RM, O'Brien P, Morris E. Coronavirus in pregnancy and delivery rapid review. *Ultrasound Obst Gynecol*. 2020. doi: 10.1002/uog.22014.
- Manejo de la mujer embarazada y el recién nacido con COVID-19 Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia; 2020 [Citado 29 Marzo 2020]. [https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Documento\\_manejo\\_embarazo\\_recien\\_nacido.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Documento_manejo_embarazo_recien_nacido.pdf).
- Society for Maternal-Fetal Medicine and Society for Obstetric and Anesthesia and Perinatology Labor and Delivery COVID-19 Considerations. [https://s3.amazonaws.com/cdn.smfm.org/media/2277/SMFM SOAP\\_COVID\\_LD\\_Considerations\\_3-27-20\\_\(final\)\\_PDF.pdf](https://s3.amazonaws.com/cdn.smfm.org/media/2277/SMFM SOAP_COVID_LD_Considerations_3-27-20_(final)_PDF.pdf).

• **Anestesia en pacientes pediátricos con SARS-CoV-2/COVID-19**

- Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang F, Tong S. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics*. 2020. doi: 10.1542/peds.2020-0702.
- Matava CT, Kovatsis PG, Summers JL, Castro P, Denning S, Yu J, et al. Pediatric airway management in Covid-19 patients - Consensus Guidelines from the Society for Pediatric Anesthesia's Pediatric Difficult intubation collaborative and the Canadian Pediatric Anesthesia Society. *Anesthesia & Analgesia*. 2020. doi: 10.1213/ANE.0000000000004872.
- Sanz MH, Ferreras R, Sánchez A, Prada GM, Gálvez I, Fernández MI, et al. Documento consenso recomendaciones anestesia pediátrica sección anestesia pediátrica [https://www.sedar.es/images/site/NOTICIAS/coronavirus/2020\\_Ped\\_Covid19\\_recomendaciones\\_final.pdf](https://www.sedar.es/images/site/NOTICIAS/coronavirus/2020_Ped_Covid19_recomendaciones_final.pdf).
- Uppal A, Sondekoppam RV, Lobo CA, Kolli S, Kalagara H. Practice recommendations on neuraxial anaesthesia and peripheral nerve blocks during the COVID-19 pandemic A joint statement by the American Society of Regional Anesthesia and pain medicine (ASRA) and European society of regional anaesthesia and pain therapy (esra) ASRA/ESRA COVID-19 Guidance for Regional Anesthesia (March 31 2020).

- **Anestesia en pacientes oncológicos con SARS-CoV-2/COVID-19**

- Passaro A, Peters S, Mok TSK, Attili I, Mitsudomi T, de Marinis F. Testing for COVID-19 in lung cancer patients. *Ann Oncol*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.002>.
- World Health Organization, Coronavirus Disease 2019 (COVID19) Situation Report 87. (16 April 2020) retrieved from: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200416-sitrep-87-covid-19.pdf?sfvrsn=9523115a\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200416-sitrep-87-covid-19.pdf?sfvrsn=9523115a_2).
- The Lancet Oncology. COVID-19: global consequences for oncology. *Lancet Oncol*. 2020;21:467. doi: [10.1016/S1470-2045\(20\)30175-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30175-3).
- Desai A, Sachdeva S, Parekh T, Desai R. COVID-19 and cancer: lessons from a pooled meta-analysis. *JCO Glob Oncol*. 2020;6:557-559. doi: [10.1200/GO.20.00097](https://doi.org/10.1200/GO.20.00097).
- American society of clinical oncology. ASCO: COVID-19 Patient Care Information [Internet]. [Consultado abril 2020]. Disponible en: <https://www.asco.org/asco-coronavirus-information/care-individuals-cancer-during-covid-19>.
- Liang W, Guan W, Chen R, et al: Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: A nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020;21:335-337.
- Kim R. Effects of surgery and anesthetic choice on immunosuppression and cancer recurrence. *J Transl Med*. 2018;16:8. <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1389-7>.
- ASCO 2020, COVID 19 patient care information, Cancer Type Especific Guidance, retrieved from: <https://www.asco.org/asco-coronavirus-information/care-individuals-cancer-during-covid-19>.
- ESMO 2020, Guidelines, Cancer Patient Management During the COVID 19 Pandemic, retrieved from: <https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic?page=1>.
- Goh WJ, Tan QY, Lie Z, Tay SA, Ng YC. Preparing for a COVID-19 pandemic: a review of operating room outbreak response measures in a large tertiary hospital in Singapore. *Canadian Journal of Anesthesia*. 2020. <https://doi.org/10.1007/s12630-020-01620-9>.
- Balibrea JM, Badia JM, Rubio PI, Martín AE, Álvarez PE, García BS, et al Manejo quirúrgico de pacientes con infección por COVID-19. Recomendaciones de la Asociación Española de Cirujanos. *Cirugía Española*. 2020;1-9. <https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2020.03.001>.
- Montero A, Maseda E, Bartolomé A, Aguilar R, González de Castro G, Gómez-Herreras R, et al. Practical recommendations for the perioperative management of the patient with suspicion or serious infection by coronavirus SARS-CoV. *Rev Esp Anest Reanim*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.redar.2020.03.003>.
- Lie SA, Wong SW, Wong LT, Wong TGL, Chong SY. Practical considerations for performing regional anesthesia: lessons learned from the COVID-19 pandemic. *Can J Anesth*. 2020. doi: [10.1007/s12630-020-01637-0](https://doi.org/10.1007/s12630-020-01637-0).
- Bartlett DL, Howe JR, Chang G, et al. Management of Cancer Surgery Cases During the COVID-19. *Ann Surg Oncol*. 2020. <https://doi.org/10.1245/s10434-020-08461-2>.

- **Anestesia en pacientes cardiopatas con SARS-CoV-2/COVID-19**

- He H, Zhao S, Han L, Wang Q, Xia H, Huang X, et al. Anesthetic management of patients undergoing aortic dissection repair with suspected severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infection. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2020.03.021>.
- Augoustides JG. Extracorporeal membrane oxygenation-crucial considerations during the coronavirus crisis. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2020.03.060>.
- Augoustides JG. Cardiovascular Consequences and Considerations of Coronavirus Infection-perspectives for the cardiothoracic

anesthesiologist and intensivist during the coronavirus crisis. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2020; doi: <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2020.04.001>.

- He Y, Wei J, Bian J, Guo K, Lu J, Mei W, et al. Chinese Society of Anesthesiology Expert Consensus on anesthetic management of cardiac surgical patients with suspected or confirmed coronavirus disease 2019. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2020. 1-5. Article in press.
- Haft JW, Atluri P, Alawadi G, Engelman D, Grant MC, Hassan A, et al. Adult cardiac and vascular surgery, adult cardiac surgery during the COVID-19 pandemic: a tiered patient triage guidance statement. *Ann Thorac Surg*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2020.04.003>.
- Alhazzani W, Hylander MM, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) European Society of Intensive Care Medicine and the Society of Critical Care Medicine. doi: [10.1007/s00134-020-06022-5](https://doi.org/10.1007/s00134-020-06022-5).

- **Anestesia en procedimientos endoscópicos en pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19**

- Thompson C, Shen L. Letter to the editor: COVID-19 in endoscopy: time to do more? *Gastrointest Endosc*. 2020.
- D'Amico F, Baumgart DC, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Diarrhea during COVID-19 infection: pathogenesis, epidemiology, prevention and management. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.001>.
- Philip M, Lakhtakia S, Aggarwal R, Madan K, Saraswat V, Makharia G. Joint Guidance from SGEI, ISG and INASL for Gastroenterologists and Gastrointestinal Endoscopist on the Prevention, Care and Management of patients with COVID-19. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2020.04.001>.
- Sultan S, Lim JK, Altayar O, Davitkov P, Feuerstein JD, Siddique SM, et al. AGA Institute rapid recommendations for gastrointestinal procedures during the COVID-19 pandemic. *Gastroenterology*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.072>.

- **Sedación en pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19**

- Zhang HF, Bo L, Lin Y, Li FX, Sun S, Lin HB, Meng L. Response of Chinese Anesthesiologists to the COVID-19 Outbreak. *Anesthesiology*. 2020.
- Sanz MA, Hernández-Tejedor A, García AE, Rivera JJ, de Molina Ortiz FJ, Camps AS, et al. Recomendaciones de “hacer” y “no hacer” en el tratamiento de los pacientes críticos ante la pandemia por coronavirus causante de COVID-19 de los Grupos de Trabajo de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). *Medicina Intensiva*. 2020.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020. doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
- Porcalla A, Barshteyn N, Snyder S, Bhattacharya M. An innovative, collaborative and strategic approach to proactively evaluate and update drug interactions based on prescribing information of newly approved medicinal products. *Ther Innov Regul Sci*. 2017;51:780-786.
- Meng L, Qiu H, Wan L, Ai Y, Xue Z, Guo Q, et al. Intubation and Ventilation amid the COVID-19 Outbreak: Wuhan's Experience. *Anesthesiology*. 2020. doi: [10.1097/ALN.0000000000003296](https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003296).
- Hayhurst CJ, Pandharipande PP, Hughes CG. Intensive Care Unit delirium. A review of diagnosis, prevention and treatment. *Anesthesiology*. 2016;125:1229-1241.
- Nikoobe R, Neufeld KJ, Oh ES, Wilson LM, Zhang A, Robinson KA, et al. Antipsychotics for treating delirium in hospitalized adults: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2019. doi: [10.7326/M19-1860](https://doi.org/10.7326/M19-1860).

- Feijoo M, Maseda E, Bartolomé A, Aguilar G, González de Castro R, Gómez-Herreras JI, et al. Practical recommendations for the perioperative management of the patient with suspicion or serious infection by coronavirus SARS-CoV. *Rev Esp Anest Rean.* 2020.
- **Traslado intrahospitalario del paciente con SARS-CoV-2/COVID-19**
  - Montero FA, Maseda E, Adalia BR, Aguilar G, González de Castro R, Gómez-Herreras JI, et al. Recomendaciones prácticas para el manejo perioperatorio del paciente con sospecha o infección grave por coronavirus SARS-CoV-2. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación.* 2020. Obtenido de: <https://doi.org/10.1016/j.redar.2020.03.003>.
  - Calvo RC, García LM, De Ceano M, Tomás RJ, Baquero FA, Navarro ML, et al. Manejo clínico del COVID-19: unidades de cuidados intensivos. España: Gobierno de España. Ministerio de Sanidad. 2020.
  - Mose BJ, Mose BJ, Rubio PI, Antona E, Álvarez PE, García BS, Álvarez GM, et al. Manejo quirúrgico de pacientes con infección por COVID-19. Recomendaciones de la Asociación Española de Cirujanos. *Cirugía Española.* 9. [17 de marzo de 2020]. Obtenido de: <https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2020.03.001>.
  - Ti LK, Ang LS, Foong TW, Wei BS. What we do when a COVID-19 patient needs an operation: operating room preparation and guidance. *Can J Anesth.* 2020. Obtenido in: <https://doi.org/10.1007/s12630-020-01617-4>.
  - Liao X, Wang B, Kang Y. Novel coronavirus infection during the 2019-2020 epidemic: Preparing intensive care units-the experience in Sichuan Province, China. *Intensive Care Med.* 2020;360. Obtenido in: <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-020-05954-2>.
  - Castellanos AM. Uso de optimización de recursos. Plan de contingencia para los servicios de medicina intensiva frente a la pandemia COVID-19. *Sociedad Española de Enfermería Intensiva y Unidades Coronarias.* 2020;73: Obtenido de: [https://www.semicyuc.org/covid19\\_files/Plan\\_de\\_Contingencia\\_COVID-19.pdf](https://www.semicyuc.org/covid19_files/Plan_de_Contingencia_COVID-19.pdf).
  - Bouadma LL. Severe SARS-CoV-2 infections: practical considerations and management strategy for intensivists. *Intensive Care Med.* 2020;46:579-582. doi: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05967-x>.
- **Reconvirtiendo el quirófano durante la pandemia de COVID-19**
  - Offeddu V, Yung, CF, Low MSF, Tam CC. Effectiveness of masks and respirators against respiratory infections in healthcare workers: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2017;65:1934-1942.
  - Shaw LF, Chen IH, Chen CS, Wu HH, Lai LS, Chen YY, Wang FD. Factors influencing microbial colonies in the air of operating rooms. *BMC Infect Dis.* 2018;18:4.
  - Cook TM. Personal protective equipment during the COVID-19 pandemic: a narrative review. *Anaesthesia.* 2020. doi: 10.1111/anae.15071.
  - Ti LK, Ang LS, Foong TW. What we do when a COVID-19 patient needs an operation: operating room preparation and guidance. *Can J Anesth.* 2020; doi: [org/10.1007/s12630-020-01617-4](https://doi.org/10.1007/s12630-020-01617-4). Published online 06 March 2020.
- **Sanitización de la máquina de anestesia durante la pandemia de COVID-19**
  - Anesthesia Safety Foundation. Anesthesia machine use, protection, and decontamination during COVID-19 pandemic. 2020.
  - CLASA. Guías de seguridad intraoperatoria. Atención pacientes con enfermedad COVID-19. Versión 27.3.2020. 2020.
- **Papel del anestesiólogo en la reorganización del quirófano durante la pandemia de COVID-19**
  - World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. [Accessed January 30, 2020] & [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected) (Actualización 28/01/2020- Acceso el 08/02/2020).
  - [https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Procedimiento\\_2019-nCoV.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Procedimiento_2019-nCoV.pdf) (Actualización 06/02/2020 - Acceso el 08/02/2020).
  - COVID-19: American Society of Anesthesiologists (ASA). Recommendations for Anesthesia Management <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S105307702030197X>.
  - ASA & APSF <https://www.asahq.org/about-asa/governance-and-committees/asa-committees/committee-on-occupational-health/coronavirus/clinical-faqs> & <https://www.apsf.org/news-updates/perioperative-considerations-for-the-2019-novel-coronavirus-covid-19/>.
  - Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>. [Accessed January 30, 2020].
  - Zhao S, Ling K, Yan H, Zhong L, Peng X, Yao S, Huang J, Chen X. Anesthetic management of patients with COVID 19 infections during emergency procedures. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020;34:1125-1131. doi: 10.1053/j.jvca.2020.02.039. Epub 2020 Feb 28.
  - Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395:497-506.
  - Radonovich LJ, Simberkoff MS, Bessesen MT et al. N95 respirators vs medical masks for preventing influenza among health care personnel: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2019;322: 824-833.
- **Implicaciones bioéticas en anestesiología durante la pandemia de COVID-19**
  - Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature Medicine.* 2020;26:450-452. doi 10.1038/s41591-020-0820-9.
  - Molina C, Moya D, Molina P, Astudillo Y, Morales A. COVID-19. Emergencia y emergentes: desafíos éticos de la investigación y atención desde los contextos del Sur. *Práctica Familiar Rural.* 2020;5: doi: /10.23936/pfr.v5i1.151.
  - Ley General de Salud. Artículos LGS a 100, 323 y 324.
  - Ley general de salud Cd Mx publicada el 7 de enero de 2008. Actualización el 27-08-2012.
- **Implicaciones legales en la atención y manejo anestésico de pacientes con COVID-19**
  - Norma Oficial Mexicana NOM-170-SSA1-1998, Para la Práctica de la Anestesiología.
  - Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos.
  - Ley Federal de Trabajo.
  - Ley General de Salud.
  - Secretaría del Trabajo y Previsión Social.
  - Consejo de Salubridad General.
  - Tratados internacionales.
- **Salud mental e intervención en crisis del anestesiólogo que atiende pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19**
  - Organización Mundial de la Salud. Brote de enfermedad por Coronavirus (COVID-19). [Accedido 17 Abril 2020] Disponible en: <https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
  - Jianbo L, Simeng M, Ying W, Zhongxiang C, Jianbo H, Wei N, et al. Factors associated with mental health outcomes among health care workers exposed to coronavirus disease 2019. *JAMA Netw Open.* 2020;3:e203976. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.3976.

- Chan-Yeung M. Severe acute respiratory syndrome (SARS) and healthcare workers. *Int J Occup Environ Health*. 2004;10:421-427. doi: 10.1179/oeh.2004.10.4.421
- Lee AM, Wong JG, McAlonan GM, Cheung V, Cheung C, Sham PC, et al. Stress and psychological distress among SARS survivors 1 year after the outbreak. *Can J Psychiatry*. 2007;52:233-240. doi: 10.1177/070674370705200405.
- Bai Y, Lin CC, Lin CY, Chen JY, Chue CM, Chou P. Survey of stress reactions among health care workers involved with the SARS outbreak. *Psychiatr Serv*. 2004;55:1055-1057. doi: 10.1176/appi.ps.55.9.1055.
- Maunder R, Hunter J, Vincent L, Bennett J, Peladeau N, Leszcz M, et al. The immediate psychological and occupational impact of the 2003 SARS outbreak in a teaching hospital. *CMAJ*. 2003;168:1245-1251.
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *Journal of the American Medical Association*. 2020. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
- Zucco L, Levy N, Ketchandji D, Aziz M, Ramachandran SK. Consideraciones perioperatorias para el nuevo coronavirus 2019 (COVID-19). <https://www.apsf.org/es/news-updates/consideraciones-perioperatorias-para-el-nuevo-coronavirus-2019-covid-19/>.
- Consejo General de la Psicología de España: El Colegio de Psicología de Navarra elabora una guía para psicólogos que atienden telefónicamente durante la pandemia del COVID-19. [Accedido 16 Abril 2020] [http://www.infocop.es/view\\_article.asp?id=8688](http://www.infocop.es/view_article.asp?id=8688).
- Consejo General de la Psicología de España: Decálogo de Recomendaciones para profesionales del ámbito sanitario para un afrontamiento psicológico eficaz ante el malestar generado por el brote de Coronavirus-COVID-19. [Accedido 16 Abril 2020] [http://www.infocop.es/view\\_article.asp?id=8678](http://www.infocop.es/view_article.asp?id=8678)
- **Recomendaciones para la conducta a seguir en la intubación traqueal en pacientes adultos con COVID-19**
- Confederación Latinoamericana de Sociedades de Anestesiología (CLASA) [sitio web]. Protocolo COVID-19 [consultado: 20 de marzo de 2020]. <http://anestesioclasa.org/guia-pacientes-covid-19/>.
- Aranda F, Aliste J, Altermatt F, Alvarez JP, Bernucci F, Bruhn A. Recomendaciones para el manejo de pacientes con COVID-19 con indicación terapéutica de ventilación mecánica que eventualmente son conectados a máquinas de anestesia *Rev Chil Anest* 2020;3:49 DOI: 10.25237/revchilanestv49n03.09
- American Society of Anesthesiologists ASA y la Anesthesia Patient Safety Foundation APSF [sitio web]. Guía APSF/ASA sobre el uso de las máquinas de anestesia como ventiladores de UCI Documento original en inglés. [consultado: 20 abril de 2020]. <https://www.asahq.org/in-the-spotlight/coronavirus-covid-19-information/purposing-anesthesia-machines-for-ventilators>.
- World Health Organization. Statement on the second meeting of the International Health Regulations. Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV) [sitio web]. 2020 [consultado: 22 de marzo de 2020]. [https://www.who.int/newsroom/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/newsroom/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov)).
- Sociedad Española de Anestesiología y Reanimación (SEDAR). Recomendaciones para el manejo de la vía aérea en pacientes infectados por coronavirus [monografía en Internet]. 2020. [consultado 1 de mayo 2020]. [Manejo-vía-aérea-paciente-con-coronavirus-SEDAR.pdf](https://www.sedar.es/documentos/manejo-via-aerea-paciente-con-coronavirus-sedar.pdf).
- Dirección General de Salud Pública, Calidad y Consumo de España [sitio web.] Información científica-técnica. Enfermedad por coronavirus, COVID-19. Actualización 4 abril 2020. [Consultado: 25 de abril de 2020]. [https://www.msccbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/20200404\\_ITCoronavirus.pdf](https://www.msccbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/20200404_ITCoronavirus.pdf).
- Herman JA, Urits I, Kaye AD. COVID-19: general anesthesia precautions. *J Clinical Anesth*. 2020. doi.org/10.1016/j.jclinane.2020.109840.
- Aranda F, Aliste J, Altermatt F, Alvarez JP, Bernucci F, Cabrera MC. Recomendaciones para el manejo de pacientes con COVID-19 en el perioperatorio. *Rev Chil Anest*. 2020;49:196-202. doi.org/10.25237/revchilanestv49n02.03
- Wax RS, Christian MD. Practical recommendations for critical care and anesthesiology teams caring for novel coronavirus (2019-nCoV) patients. *Can J Anesth*. 2020;67:568-576. doi.org/10.1007/s12630-020-



Artículo original

doi: 10.35366/99138

## Rupturas del tendón del supraespinoso: correlación entre RMN y hallazgos quirúrgicos

### *Supraspinatus tendon ruptures: correlation between MRI and surgical findings*

Salinas-Vela LE,\* Aguirre-Rodríguez VH,† Palmieri-Bouchan RB,\* Encalada-Díaz MI,‡ Mejía-Terrazas GE,§ Valero-González FS¶

Clínica de Reconstrucción Articular Hombro y Codo. Hospital Ángeles Pedregal. CDMX.

**RESUMEN. Introducción:** En la ruptura del manguito de los rotadores, el tendón del supraespinoso ocupa el primer lugar en frecuencia. La resonancia magnética es el estudio de elección para el diagnóstico y planificación preoperatoria. El objetivo de este estudio fue evaluar la concordancia entre los hallazgos observados con la IRM y los hallazgos transoperatorios en pacientes con ruptura del tendón del supraespinoso. **Material y métodos:** Se realizó un análisis retrospectivo de Enero de 2014 a Enero de 2020. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, con IRM y reporte de ruptura del tendón del supraespinoso. Se realizó un análisis de  $\chi^2$  para la sensibilidad, especificidad, valores predictivos y certeza diagnóstica utilizando los hallazgos quirúrgicos como referencia. Se utilizó el índice de Kappa para mostrar la concordancia entre IRM y hallazgos transoperatorios. **Resultados:** Un total de 79 pacientes se incluyeron en el estudio, 45 masculinos y 34 femeninos. La edad promedio fue de 52.14 años. La IRM diagnosticó correctamente 60.76% de las rupturas del supraespinoso, mostró una sensibilidad de 74% y especificidad de 96% para rupturas completas. Para rupturas parciales mostró una sensibilidad de 96% y una especificidad de 33%. El índice de Kappa mostró una concordancia de 0.90 para rupturas totales y de 0.53 para rupturas parciales. **Conclusiones:** La resonancia magnética

**ABSTRACT. Introduction:** In rotator cuff rupture, the supraspinatus tendon ranks first in frequency. MRI is the study of choice for preoperative diagnosis and planning. The objective of this study was to assess the concordance between findings observed with MRI and transoperative in patients with supraspinatus tendon rupture. **Material and methods:** A retrospective analysis was conducted from January 2014 to January 2020. Including patients over the age of 18, with MRI and supraspinatus tendon rupture report. A  $\chi^2$  analysis was performed for sensitivity, specificity, predictive values and diagnostic certainty using surgical findings as a reference. The kappa index was used to show the concordance between MRI and transoperative findings. **Results:** A total of 79 patients were included in the study, 45 male and 34 female. The average age was 52.14 years. MRI correctly diagnosed 60.76% of supraspinatus ruptures, showing 74% sensitivity and 96% specificity for complete ruptures. For partial ruptures I show a sensitivity of 96%, a specificity of 33%. The kappa index showed a match of 0.90 for total ruptures and 0.53 for partial. **Conclusions:** MRI demonstrated good sensitivity and specificity for diagnosing complete ruptures, with good match to surgical findings. MRI proved to be a non-

### Nivel de evidencia: IV, Estudio retrospectivo.

\* Alumno del Curso de Alta Especialidad en Cirugía de Reconstrucción Articular Hombro y Codo.

‡ Profesor Asociado del Curso de Alta Especialidad en Cirugía de Reconstrucción Articular Hombro y Codo.

§ Servicio de Anestesiología y Clínica del Dolor, Hospital Ángeles México.

¶ Profesor Titular del Curso de Alta Especialidad en Cirugía de Reconstrucción Articular Hombro y Codo.

Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle-Hospital Ángeles Pedregal-GASS.

### Correspondencia:

Dr. Fernando Sergio Valero González

Camino a Santa Teresa Núm. 1055-970, Col. Héroes de Padierna, C.P. 10700. Alcaldía Magdalena Contreras, CDMX.

E-mail: shoulder.elbow@gmail.com

**Citar como:** Salinas-Vela LE, Aguirre-Rodríguez VH, Palmieri-Bouchan RB, Encalada-Díaz MI, Mejía-Terrazas GE, Valero-González FS. Rupturas del tendón del supraespinoso: correlación entre RMN y hallazgos quirúrgicos. Acta Ortop Mex. 2020; 34(6): 399-402. <https://dx.doi.org/10.35366/99138>



ca demostró una buena sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de rupturas completas, con una buena concordancia con los hallazgos quirúrgicos. La IRM demostró ser un estudio poco específico para la identificación de rupturas parciales, lo cual genera que estas lesiones estén sobrediagnosticadas.

**Palabras clave:** Resonancia magnética, manguito de los rotadores, rupturas completas, rupturas parciales, supraespinoso.

specific study for the identification of partial ruptures, which causes these lesions to be overdiagnosed.

**Keywords:** Magnetic resonance imaging, rotator cuff, complete ruptures, partial ruptures, supraspinatus.

## Introducción

El hombro doloroso puede causar discapacidad hasta para realizar actividades de la vida diaria; se estima que tiene una prevalencia de 16-26% y es la tercera causa más común de consulta musculoesquelética.<sup>1</sup> La causa más frecuente de hombro doloroso son las afecciones del manguito de los rotadores (MR), se puede presentar de manera aguda debido a traumatismo directo al hombro o bien puede ser crónica secundaria al proceso degenerativo de los tendones del MR, causando pérdida de la estructura y función de los mismos. La ruptura del manguito de los rotadores (RMR) afecta aproximadamente a 40% de la población adulta > 60 años,<sup>2</sup> causando un impacto económico de \$3,000 millones de dólares por año en costos de atención y pérdida de productividad en EUA.<sup>3</sup> De los cuatro tendones que conforman el MR, el tendón del músculo supraespinoso es el más frecuentemente afectado.

Dentro de la ruta diagnóstica de los pacientes con ruptura del tendón del músculo supraespinoso, la realización de una imagen de resonancia magnética (IRM) es clave para decidir el plan de tratamiento.<sup>4</sup> La IRM parece ser el estudio ideal para evaluar la patología del MR, específicamente la ruptura del tendón músculo supraespinoso, ya que ha demostrado tener una sensibilidad (90-95%) y especificidad (85-90%) alta, con una adecuada relación costo-efectividad, no emite radiación y no es invasivo.<sup>5,6,7</sup> Provee información sobre la extensión, el tamaño, la retracción y la configuración de la ruptura del tendón e identifica si la ruptura es parcial o completa.<sup>4,8</sup>

A pesar de lo anterior, en ocasiones nos encontramos con rupturas que pasaron inadvertidas en la imagen o bien se sobrediagnostica la ruptura del tendón del músculo supraespinoso, ambas situaciones producen una alteración del plan quirúrgico.<sup>9</sup>

El objetivo del estudio fue evaluar la concordancia diagnóstica de la IRM con los hallazgos quirúrgicos en pacientes con rupturas del tendón del músculo supraespinoso.

## Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo donde se revisaron expedientes clínicos y reportes radiológicos de Enero de

2014 a Enero de 2020 de la Clínica de Reconstrucción Articular de Hombro y Codo de nuestro hospital.

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, de ambos géneros, que contaran con estudio de IRM, el cual tuviera una realización máxima de seis meses previos a la cirugía. Se tomaron en cuenta los diagnósticos de ruptura parcial o completa del tendón del músculo supraespinoso, se tomaron los diagnósticos emitidos por el radiólogo especialista y que subsecuentemente fueran tratados de manera quirúrgica. Todos los procedimientos quirúrgicos fueron realizados por el mismo equipo quirúrgico, los hallazgos transquirúrgicos se recabaron de la nota postoperatoria. Los hallazgos transoperatorios se correlacionaron con el diagnóstico establecido por el médico radiólogo.

Se excluyeron pacientes con cirugía de hombro realizada en otra institución, cirugía de revisión, diagnósticos de tendinitis calcificada del supraespinoso, artritis glenohumeral avanzada así como pacientes que reportaron en la imagen de resonancia magnética rupturas intrasustancia del supraespinoso.

Para definir quirúrgicamente las rupturas como completas o parciales se usó la clasificación de Ellman.<sup>10</sup>

La IRM utilizada cuenta con secuencias en los tres planos (coronal, sagital y axial), en T1, T2, saturación grasa y densidad protónica. Todos los hallazgos fueron reportados por un radiólogo especialista en patología musculoesquelética y fueron clasificados como rupturas parciales y rupturas completas del supraespinoso. El criterio para definir las rupturas completas del supraespinoso fueron áreas focales, bien definidas de incremento de señal en T1 y T2 que se extendieran desde la superficie bursal hasta la articular. Una ruptura parcial se define cuando no hay comunicación entre la articulación glenohumeral y el espacio subacromial.

**Análisis estadístico:** se realizó un análisis descriptivo de las variables demográficas. Se realizó un análisis con  $\chi^2$  para evaluar la sensibilidad, especificidad, valores predictivos negativos y positivos y la certeza diagnóstica. Se consideró una  $p < 0.05$  como estadísticamente significativa. La prueba de Kappa se utilizó para valorar la concordancia entre los hallazgos de la resonancia magnética y los hallazgos transoperatorios. Los valores de k fueron interpretados de la siguiente manera: 0.81-100 muy buena concordancia; 0.61-0.80 buena concordancia; 0.41-0.60 concordancia mode-



rada; 0.21-0.40 concordancia débil; y 0.00-0.20 mala concordancia. Se utilizó el Software SPSS® versión 16 (SPSS Inc., Chicago, IL) para todos los cálculos.

## Resultados

En el estudio se evaluó un total de 732 expedientes, donde se incluyó un total de 79 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión, de los cuales 45 fueron masculinos (56.96%) y 34 femeninos (43.04%) con una relación 1.3:1. La edad promedio fue de 52.14 años con un rango de 22-78 ( $\pm$  13.14). Se operaron 48 hombros derechos y 31 hombros izquierdos. El lado dominante estuvo afectado en 63.29% de los casos.

De los 79 pacientes incluidos en el estudio, 60 de ellos (75.95%) fueron diagnosticados con ruptura parcial del supraespinoso y 19 (24.05%) con ruptura completa del supraespinoso por IRM. Los hallazgos transoperatorios reportaron 25 rupturas parciales (31.64%), 23 rupturas completas (29.11%) y 31 pacientes presentaron un tendón normal (39.24%). En general la resonancia magnética sólo fue capaz de diagnosticar correctamente 60.76% (48/79) de las rupturas del supraespinoso.

Para rupturas parciales, la IRM diagnosticó correctamente 25 de 60 casos (41.67%) y para rupturas completas diagnosticó 19 de 23 casos, la correlación entre IRM y hallazgos quirúrgicos se muestra en la *Tabla 1*. Al realizar la concordancia con el índice Kappa, se encontró que para las rupturas parciales fue de 0.53, lo que es una concordancia moderada y para las rupturas completas la concordancia fue de 0.90, la cual se considera muy buena.

## Discusión

Dentro de la patología del hombro, la RMR ocupa un lugar importante por su frecuencia, controversia en su tratamiento y pronóstico, el tendón del supraespinoso es el que más frecuentemente se lesiona.<sup>11</sup> De forma similar al estudio de Yamamoto y colaboradores en el cual se reportó que las rupturas del manguito rotador están asociadas con la edad avanzada, población masculina y en extremidad dominante,<sup>12</sup> en nuestro estudio la ruptura de supraespinoso por resonancia fue más común en pacientes del género masculino en una relación 1.3:1. El hombro derecho así como el hombro dominante fueron afectados con mayor frecuencia. Encontramos que la mayoría de las rupturas de supraespinoso estaban presentes en pacientes mayores de 40 años. La edad avanzada es un factor de riesgo de degeneración tendinosa, la cual predispone a ruptura.<sup>13</sup>

En nuestro estudio las rupturas parciales se observaron en 31.64% pacientes y las rupturas totales en 29.11% pacientes, el restante 39.24% de los pacientes presentaron un tendón normal usando los hallazgos quirúrgicos como referencia. Se observó una alta sensibilidad y especificidad de la IRM para rupturas completas y una alta sensibilidad, pero una baja especificidad para rupturas parciales. Existen estudios en los que la sensibilidad y especificidad en las rupturas completas son equiparables con los resultados de nuestra investigación como el estudio de Jesus JO y colaboradores, el cual menciona que la resonancia magnética tiene buena sensibilidad y especificidad para la detección de rupturas completas.<sup>14</sup> Tuite y su equipo evaluaron la sensibilidad y especificidad de la resonancia magnética para detectar rupturas de supraespinoso en secuencias de T2 y en supresión de grasa y demostraron una sensibilidad y especificidad de 90 y 91% respectivamente.<sup>15</sup>

Rafii y colaboradores<sup>16</sup> demostraron una sensibilidad y especificidad altas, 89 y 85% respectivamente para rupturas parciales. En nuestro estudio se observó una alta sensibilidad, pero baja especificidad, diferente a lo evidenciado en el estudio de Reinus y su equipo,<sup>17</sup> el cual demostró una baja sensibilidad (57%) y en el estudio de Jesus JO y colaboradores, donde se observó una sensibilidad y especificidad de 64 y 92% respectivamente.

Nuestro estudio evidenció una certeza diagnóstica de 90% para rupturas totales muy similar al estudio de Sharma y colegas, el cual demostró una certeza diagnóstica de 91.1% para rupturas totales. La IRM es eficaz para la detección de rupturas completas, por lo que el uso de manera preoperatoria puede ayudar a determinar el patrón de ruptura y planificar el mejor método de reparación,<sup>9,18</sup> no así en las rupturas parciales donde la resonancia tuvo una certeza diagnóstica de 53%.

La razón de la baja identificación de lesiones parciales por resonancia magnética aún no es clara, lo que refleja su incapacidad para distinguir áreas de mayor señal debido al proceso inflamatorio derivado de los desgarramientos parciales.<sup>19</sup> Raffi y colaboradores señalaron una falta de intensidad de la señal en las secuencias en T2 al nivel de lesión en 50% de las lesiones parciales.<sup>20</sup> Algunos autores han observado que las lesiones de la superficie de la bursa eran superficiales y podían interpretarse como degeneración parcial del tendón o como lesiones degenerativas, mientras que las lesiones intrasustancia pueden aparecer como fisuras dentro de áreas degeneradas o infiltradas del tendón reemplazadas por tejido conectivo.<sup>21</sup>

Tabla 1: Correlación de resonancia magnética con hallazgos quirúrgicos. N = 79.

	Sensibilidad	Especificidad	Falsos positivos	Falsos negativos	VPP	VPN	p	Certeza diagnóstica	Kappa
Rupturas completas (%)	74	96	4	26	89	90	<0.001	90	0.90 (muy buena)
Rupturas parciales (%)	96	33	67	4	40	95	0.005	53	0.53 (moderada)

Llama la atención el alto porcentaje de pacientes a quienes se les etiquetó con un desgarro parcial del supraespinoso y los hallazgos quirúrgicos lo descartaron, lo que nos lleva a pensar que las consideraciones hechas por Naqvi y colaboradores y Zlatin MB y su equipo<sup>19,20,21,22</sup> no son tomadas en cuenta al momento de llevar a cabo la elaboración del reporte de la IRM en los casos de desgarro del supraespinoso y por tanto, se sobrediagnostica esta patología.

Entre las fortalezas del estudio destaca que todos los procedimientos quirúrgicos fueron realizados por el mismo equipo quirúrgico, excluyendo cualquier diferencia con la técnica quirúrgica. El estudio analizó la concordancia de la imagen de resonancia magnética con la ruptura del tendón del músculo supraespinoso únicamente, lo cual lo hace más específico a esta patología.

Dentro de las limitaciones tenemos que es un estudio retrospectivo, sin cálculo de muestra, los estudios de resonancia magnética fueron realizados en diferentes centros de imagen, con diferentes radiólogos, por lo que el criterio podría haber variado al momento de interpretar las imágenes.

## Conclusiones

La resonancia magnética en rupturas completas del tendón del músculo supraespinoso demuestra una buena sensibilidad y especificidad, un alto porcentaje de certeza diagnóstica, además de una muy buena concordancia con los hallazgos quirúrgicos. En las rupturas parciales no presenta la misma sensibilidad ni especificidad, además tiene una concordancia moderada, lo cual genera que estas lesiones estén sobrediagnosticadas.

## Referencias

- Dinnes J, Loveman E, McIntyre L, Waugh N. The effectiveness of diagnostic tests for the assessment of shoulder pain due to soft tissue disorders: a systematic review. NIHR Health Technology Assessment programme. *Health Technol Assess*. 2003; 7(29): 1-166.
- Vitale MA, Vitale MG, Zivin JG, Braman JP, Bigliani LU, Flatow EL. Rotator cuff repair: an analysis of utility scores and cost-effectiveness. *J Shoulder Elbow Surg*. 2007; 16(2): 181-7.
- Van Kampen DA, Van den Berg T, Van der Woude HJ, Castelein RM, Terwee CB, Willems WJ. The diagnostic value of the combination of patient characteristics, history and clinical shoulder test for the diagnosis of rotator cuff tear. *J Orthop Surg Res*. 2014; 9: 70.
- Hapani H, Sood M, Trivedi A. Ultrasound, MRI and arthroscopic correlation of rotator cuff tears. *International Journal of Contemporary Medical Reserch*. 2017; 4(3): 77-83.
- Bhatnagar A, Bhonsle S, Mehta S. Correlation between MRI and arthroscopy in diagnosis of shoulder pathology. *J Clin Diagn Res*. 2016; 10(2): RC18-21.
- Youssef MA, Teima AH, Abduo YE, Salem LN. Ultrasonographic and MR diagnosis of rotator cuff disorders & shoulder joint instability. *Egypt J Radiol Nucl Med*. 2013; 44(4): 835-44.
- Abd-ElGawad EA, Ibraheem MA, Fouly EH. Evaluation of supraspinatus muscle tears by ultrasonography and magnetic resonance imaging in comparison with surgical findings. *Egypt J Radiol Nucl Med*. 2013; 44(4): 829-34.
- Abdulsahib HA, Abdelraoof MM. Role of MRI of diagnosis of rotator cuff tears. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*. 2018; 71(2): 2573-80.
- Davidson JF, Burkhart SS, Richards DP, Campbell SE. Use of preoperative magnetic resonance imaging to predict rotator cuff tear pattern and method of repair. *Arthroscopy*. 2005; 21(12): 1428.
- Ellman H, Kay SP, Wirth M. Arthroscopic treatment of full-thickness rotator cuff tears: 2- to 7-year follow-up study. *Arthroscopy*. 1993; 9(2): 195-200.
- Collin P, Yoshida M, Delarue A, Lucas C, Jossaume T, Ladermann A. Evaluating postoperative rotator cuff healing: prospective comparison of MRI and ultrasound. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2015; 101(6 Suppl): S265-8.
- Yamamoto A, Takagishi K, Osawa T, Yanagawa T, Nakajima D, Shitara H, et al. Prevalence and risk factors of a rotator cuff tear in the general population. *J Shoulder Elbow Surg*. 2010; 19(1): 116-20.
- Eljabu W, Klinger HM, Von Knoch M. The natural history of rotator cuff tears: a systematic review. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2015; 135(8): 1055-61.
- De Jesus JO, Parker L, Frangos AJ, Nazarian LN. Accuracy of MRI, MR arthrography, and ultrasound in the diagnosis of rotator cuff tears: a meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2009; 192(6): 1701-7.
- Tuite MJ, Yandow DR, DeSmet AA, Orwin JF, Quintana FA. Diagnosis of partial and complete rotator cuff tears using combined gradient echo and spin-echo imaging. *Skeletal Radiol*. 1994; 23(7): 541-5.
- Rafii M, Firooznia H, Sherman O, Minkoff J, Weinreb J, Golimbu C, et al. Rotator cuff lesions: signal patterns at MR imaging. *Radiology*. 1990; 177(3): 817-23.
- Reinus W, Shady K, Mirowitz TW. MR diagnosis of rotator cuff tears of the shoulder: value using T2-weighted fat-saturated images. *AJR Am J Roentgenol*. 1995; 164(6): 1451-5.
- Sharma G, Bhandary S, Khandige G. MR Imaging of rotator cuff tears: correlation with arthroscopy. *J Clin Diagn Res*. 2017; 11(5): TC24-7.
- Naqvi GA, Jadaan M, Harrington P. Accuracy of ultrasonography and magnetic resonance imaging for detection of full thickness rotator cuff tears. *Int J Shoulder Surg*. 2009; 3(4): 94-7.
- Zlatin MB, Dlinka MK, Kressel HY. Magnetic resonance imaging of the shoulder. *Magn Reson Q*. 1989; 5(1): 3-22.
- Zlatin MB, Dalinda MK. The glenohumeral joint. *Top Magn Reson Imaging*. 1989; 1(3): 1-13.
- Gumina S. *Rotator cuff tear: pathogenesis, evaluation and treatment*. Cham: Springer International Publishing. 2017, 169-83.



## Review Article

## Hypothyroidism and isolated hypothyroxinemia in pregnancy, from physiology to the clinic



Eunice López-Muñoz<sup>a,\*</sup>, Leovigildo Mateos-Sánchez<sup>b</sup>, Gabriel Enrique Mejía-Terrazas<sup>a</sup>, Sharon Esperanza Bedwell-Cordero<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Gineco Obstetricia No. 4, Luis Castelazo Ayala, Instituto Mexicano del Seguro Social, Río Magdalena 289, 6° Piso, Laboratorio K, Colonia Tizapan San Ángel, Alcaldía Álvaro Obregón, C.P. 01090, Ciudad de México, Mexico

<sup>b</sup> Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 4, Luis Castelazo Ayala, Instituto Mexicano del Seguro Social, Río Magdalena 289, 6° Piso, Laboratorio K, Colonia Tizapan San Ángel, Alcaldía Álvaro Obregón, C.P. 01090, Ciudad de México, Mexico

## ARTICLE INFO

## Article history:

Accepted 17 July 2019

## Keywords:

Pregnancy  
Isolated hypothyroxinemia  
Overt hypothyroidism  
Subclinical hypothyroidism  
Offspring

## ABSTRACT

Many changes occur in the physiology of the maternal thyroid gland to maintain an adequate level of thyroid hormones (THs) at each stage of gestation during normal pregnancy, however, some factors can produce low levels of these hormones, which can alter the onset and progression of pregnancy. Deficiency of THs can be moderate or severe, and classified as overt or clinical hypothyroidism, subclinical hypothyroidism, and isolated hypothyroxinemia. Overt hypothyroidism has been reported in 0.3–1.9% and subclinical hypothyroidism in approximately 1.5–5% of pregnancies. With respect to isolated hypothyroxinemia, the frequency has been reported in approximately 1.3% of pregnant women, however it can be as high as 25.4%. Worldwide, iodine deficiency is the most common cause of hypothyroidism, however, in iodine-sufficient countries like the United States, the most common cause is autoimmune thyroiditis or Hashimoto's thyroiditis. The diagnosis and timely treatment of deficiency of THs (before or during the first weeks of gestation) can significantly reduce some of the related adverse effects, such as recurrent pregnancy loss, preterm delivery, gestational hypertension, and alterations in the offspring. However, so far there is no consensus on the reference levels of thyroid hormones during pregnancy to establish the diagnosis and there is no consensus on universal screening of women during first trimester of pregnancy to identify thyroid dysfunction, to give treatment and to reduce adverse perinatal events, so it is necessary to carry out specific studies for each population that provide information about it.

© 2019 Taiwan Association of Obstetrics & Gynecology. Publishing services by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introduction

The most frequent thyroid alteration observed in pregnancy is hypothyroidism with subclinical hypothyroidism being more common than overt hypothyroidism [1,2]. However, the prevalence of hypothyroidism during pregnancy is variable, since it depends on the upper reference limit and method used to quantify thyroid stimulating hormone (TSH) [1]. Due to importance of making the diagnosis and monitoring of pregnant women with hypothyroidism, this review addresses molecular, epidemiological aspects, clinical presentation, diagnosis, treatment and prognosis of overt

and subclinical hypothyroidism, as well as isolated hypothyroxinemia.

## Thyroid hormones during pregnancy

## The pregnant woman

Many changes occur in the physiology of the maternal thyroid gland to maintain an adequate level of thyroid hormones (THs) at each stage of gestation during normal pregnancy [1,3,4]:

- (1) THs are transported in serum by the thyroxin binding globulin (TBG), transthyretin and albumin [4–6]. During pregnancy, the concentration of TBG is increased two to three times. This increase produces an elevation of total thyroxin (T4) and triiodothyronine (T3) levels, and reduction in TSH

\* Corresponding author.

E-mail address: [astridkaryme2001@yahoo.com.mx](mailto:astridkaryme2001@yahoo.com.mx) (E. López-Muñoz).

levels [6]. Transthyretin and albumin in conjunction with  $\alpha$ -1-antitrypsin y  $\beta$ -1-acid glycoprotein are secreted into the maternal and fetal circulation. These proteins can locally regulate the maternal-fetal hormonal transport, alter the reuptake of THs and deiodination [4]. Transthyretin impedes active deiodination of maternal THs in the placenta, allowing it to reach high concentrations and passing THs to the fetal circulation [4]. Albumin has low affinity but high capacity for binding to THs and has been found in the trophoblast glycocalyx, where it can participate in the recapture and protection of THs or act as a transporter of the hormone in the fetal circulation [7].

- (2) The iodothyronine deiodinases are mediators of the action of THs and are found throughout the body [8]. The deiodinases can modify the signaling of THs in target cells to regulate the reservoir of cytoplasmic T3, the nuclear concentration of T3 and the saturation of THs receptors, all of this independently of circulating THs levels [6]. During pregnancy, changes in the expression of deiodinases occur in the uterus, type III deiodinase being the most expressed at the beginning of pregnancy and type II deiodinase the most expressed in the first trimester. Since THs can reach the fetus through the placenta, the amniotic fluid and the umbilical cord, the deiodinases are ubiquitously expressed in the fetus, as their activation or inactivation is crucial to protect the product from exposure to inappropriate THs [8].
- (3) The increase in renal clearance of iodine, secondary to increased glomerular filtration rate, causes a decreased concentration of circulating iodine during pregnancy, which constitutes a stimulus for the maternal thyroid with an increased risk of hypothyroidism and goiter due to iodine deficiency [4,6]. It is noteworthy that iodine is transported in the thyroid follicle and through the placental tissue by a similar mechanism involving the capture of iodine through the sodium-iodide symporter in the thyrocytes and their release into the thyroid follicle for THs synthesis through pendrin, an ion transporter. Both sodium-iodide symporter and pendrin are expressed in the placenta, which appears to allow the transport of iodine from the mother to the fetal circulation [9].
- (4) The human chorionic gonadotropin  $\beta$ -subunit has mild thyrotropic activity, and in pregnancy it levels is elevated, with increase in free THs and decreased levels of TSH [2,4,6].
- (5) Thyroglobulin often rises during pregnancy and has been associated with increased volume of the thyroid gland in goiter of pregnancy (5–15% of cases) [6].
- (6) The action of THs in target tissue requires their active transport across the plasma membrane. In the placenta, the expression of at least six different types of membrane THs transporters has been demonstrated: MCT8, MCT10, LAT1, LAT2, Oatpla2 and Oatp4al [10]. These proteins contribute to the maternal-fetal exchange of THs in the first weeks of pregnancy and apparently are involved in the regulation of trophoblast activity (equilibrium apoptosis/cellular proliferation) [10].

By the other hand, environmental factors can cause alterations in thyroid function during pregnancy, for example: environmental pollutants, such as dioxins (polychlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans) and polychlorinated biophenyls (compounds that accumulate in the food chain) may affect thyroid function in pregnancy [11–13], and cigarette smoking has been associated with changes in maternal thyroid function throughout the pregnancy and in fetal thyroid function [14,15].

### Offspring

Maternal THs can be identified in the embryo at approximately four weeks of gestation [16,17], however, nuclear receptors of THs are present in the fetal brain at eight to nine weeks of gestation reaching adult levels at 18 weeks of gestation (Fig. 1) [17].

In the first half of pregnancy, the THs involved in the development of the fetal central nervous system come only from the mother. At approximately six weeks of gestation, the participation of maternal free thyroxine (FT4) initiates neuronal proliferation and neuronal migration in the fetal cerebral cortex, the hippocampus, and the fetal medial ganglionic eminence. At the start of the second trimester, the fetal thyroid starts producing its own hormones, with a total development of the hypothalamic-pituitary-thyroid system at 18–20 weeks of gestation [16]. THs are also involved in neurogenesis, neuronal migration, axonal growth, dendritic branching and synaptogenesis, glial differentiation and migration, as well as the onset of myelination [17].

Finally, the maternal THs and those produced by the offspring are involved in neurodevelopment until birth, when the fetal thyroid reaches full maturity [17].

### Hypothyroidism and hypothyroxinemia during pregnancy

#### Definition

Hypothyroidism is a condition characterized by insufficient production of THs by the thyroid gland (primary), by the decrease of the pituitary (secondary), or hypothalamic (tertiary) stimulus [18].

Deficiency of THs can be moderate or severe, called overt or clinical hypothyroidism when TSH is above the upper limit of normal and FT4 is lower than the range of reference [18], while subclinical hypothyroidism is when the level of TSH levels are above the upper limit of normal and FT4 is within the reference range. Isolated hypothyroxinemia is defined as a normal maternal TSH concentration and FT4 concentration is lower than the range of reference [19].

#### Epidemiology

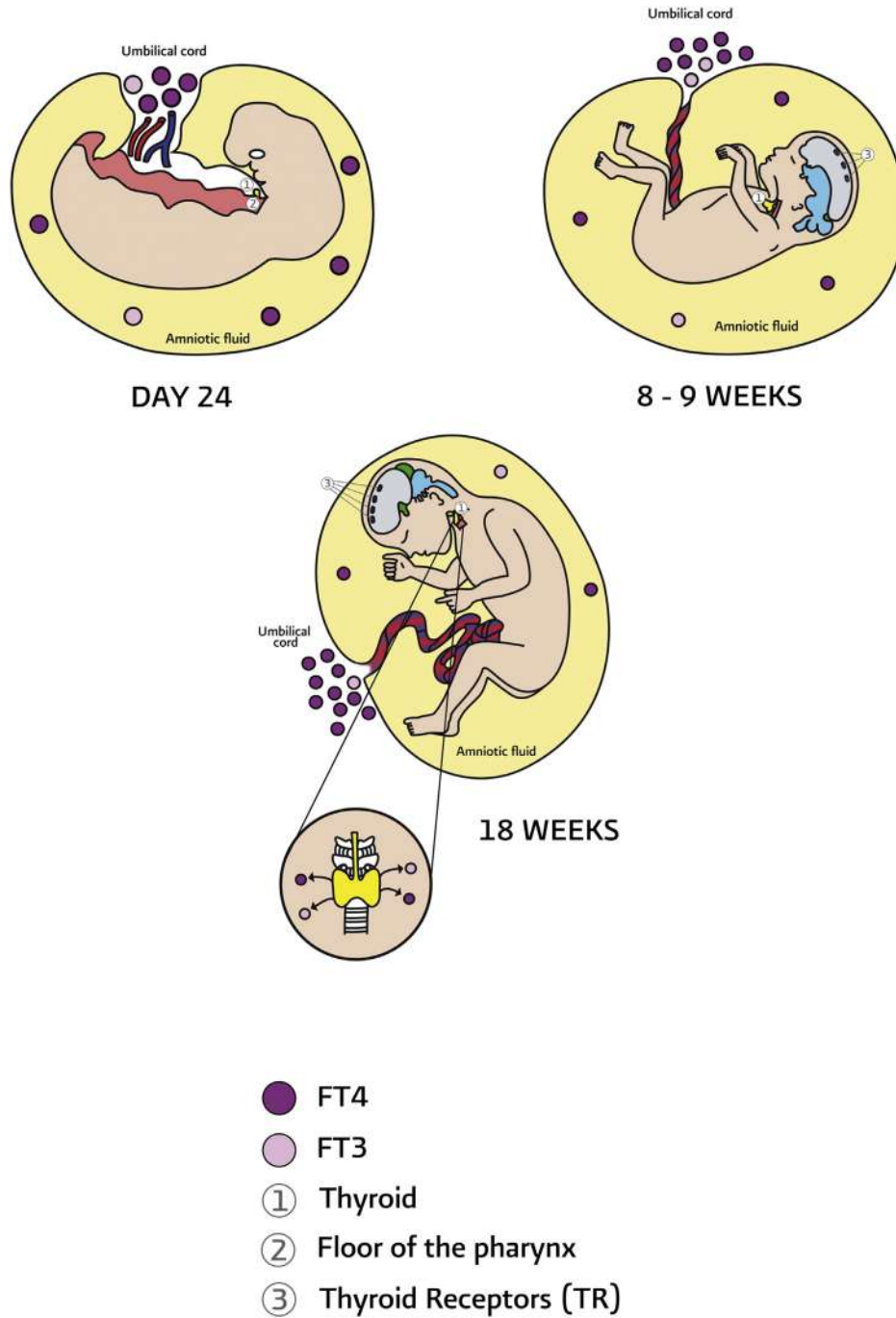
Overt hypothyroidism, has been reported in 0.3–1.9% of pregnant women [1,2,20–22], whereas the subclinical hypothyroidism has been reported in approximately 1.5–5% of pregnancies [1,2,23–26]. Since the American Thyroid Association (ATA) recommended in 2011 to use the upper limit of TSH 2.5 mIU/ml in the first trimester, an increase in the prevalence of hypothyroidism during pregnancy was observed [27]. With respect to isolated hypothyroxinemia, the frequency has been reported in approximately 1.3% of pregnant women, however it can be as high as 25.4% [4]. Apparently these differences are related to maternal iodine intake, diagnostic criteria, trimester of pregnancy or the measurement method of FT4 [2,25].

#### Etiology

Worldwide, iodine deficiency is the most common cause of hypothyroidism, however, in iodine-sufficient countries like the United States, the most common cause is autoimmune thyroiditis or Hashimoto's thyroiditis [28]. Marginal dietary iodine deficiency is one of the most common causes of isolated hypothyroxinemia [2].

On the other hand, other risk factors for the development of hypothyroidism during pregnancy have now been defined (Table 1).





**Fig. 1. Development of the thyroid gland on the 24th day of gestation:** It is the first endocrine gland that appears in the developing embryo. It begins to form at approximately 24 days of gestation from the medial endodermal thickening in the floor of the primitive pharynx. The thyroid hormones (THs) are identified in the embryo from the 28th day of gestation. They come exclusively from the mother through the umbilical cord and the amniotic fluid. **Development of the thyroid gland at 8–9 weeks of gestation:** As the embryo grows, the thyroid gland descends through the neck, in front of the hyoid bone and laryngeal cartilages. For a short period, the thyroid gland is connected to the tongue by the thyroglossal duct. At seven weeks of gestation, the thyroid gland takes its final form and reaches its final location and the thyroglossal duct degenerates and disappears. Thyroid hormones (TH) come from the mother through the umbilical cord and amniotic fluid. The nuclear receptors of thyroid hormones are already present in the fetal brain. **Development of the thyroid gland at 18 weeks gestation:** The fetal thyroid gland is in its final position and initiates the production of thyroid hormones by the fetus, with the total development of the hypothalamic-pituitary-thyroid system. Thyroid hormones come from the mother and fetus [16].

*Diagnosis*

*Clinical picture*

Isolated hypothyroxinemia and subclinical hypothyroidism often be asymptomatic, whereas overt hypothyroidism may occur with highly nonspecific symptoms, such as weakness,

lethargy, slurred speech, memory impairment, intolerance to cold, coarse hair, eyelid edema, facial and peripheral edema, macroglossia, goiter, cardiomegaly, bradycardia, constipation, decreased osteotendonous reflexes, pale, cold, dry, thick skin, decreased sweating and inappropriate weight gain for gestational age [18].

**Table 1**  
Risk factors for thyroid dysfunction during pregnancy [4,22–24].

• Age >30 years
• Personal history of thyroid dysfunction
- History of goiter
- History of positive antithyroid antibodies
• Personal history of thyroid surgery
• Family history of thyroid illness
• Clinical symptoms or signs suggestive of hypo-hyperthyroidism
• Diabetes mellitus type 1
• History of recurrent loss of pregnancy or preterm childbirth
• History of infertility
• Autoimmune disease (vitiligo, adrenal insufficiency, hypoparathyroidism, atrophic gastritis, pernicious anemia, systemic sclerosis, systemic lupus erythematosus, Sjögren's syndrome, rheumatoid arthritis, among others)
• History of radiation in the head or neck
• Morbid obesity (body mass index $\geq 40$ kg/m <sup>2</sup> )
• Age greater than 30 years
• History of treatment with Amiodarone, Lithium, Interferon- $\alpha$ (IFN- $\alpha$ ), Sorafenib or Sunitinib
• History of exposure to iodine contrast media in the last 6 weeks
• $\beta$ -Thalassemia or pernicious anemia
• Hyperprolactinemia
• Dyslipidemia
• Depression
• Turner's Syndrome
• Down Syndrome
• History of cardiac failure
• Residing in an area moderate to severe iodine deficiency

#### Laboratory diagnosis

Due increased metabolic needs during pregnancy, thyroid function test results of healthy pregnant women differ from those of healthy nonpregnant women, the ATA in 2012 proposed pregnancy-specific and ideally trimester specific reference intervals for TSH and FT4 [19]. However, recent studies have shown that the TSH reference limit should be so strict, for example studies in Asia, India and Netherlands have been demonstrated only a modest reduction in the TSH upper reference limit [1]. Actually, primary overt hypothyroidism during pregnancy is defined by a TSH value greater than the upper limit expected during gestation ( $>4.0$  mIU/L) and decreased serum FT4 concentration, or TSH levels of 10.0 mIU/L or above, irrespective of their FT4 levels [1]. Subclinical hypothyroidism in pregnancy is defined as a serum TSH value between 4.0 and 10 mIU/L with a normal FT4 levels [1]. Isolated hypothyroxinemia in pregnancy is defined as a normal TSH value in conjunction with FT4 concentrations in the lower 2.5th - 5th percentile of the reference range [1].

In view of the significant geographic and ethnic diversity in TSH concentrations of pregnancy, the new guideline of the ATA recommend calculating optimal reference range in each population, hospital, or laboratory, but if these are not available, in the first trimester a TSH upper reference limit of 4.0 mIU/L, with a gradual return towards the TSH range in thyroid disease-free non-pregnant individuals (0.45–4.5 mIU/L) [18,20] in the second and third trimester [1].

Interpretation of FT4 levels depends on the type of assay used for measurement, and the amount of iodine intake in each patient. The recommended method to assess FT4 is dialysate or ultrafiltrate of serum samples employing online solid phase extraction-liquid chromatography/tandem mass spectrometry [1,19,29].

Thyroid antibodies (TAb) can be detected in approximately 30–60% of pregnant women with an elevated TSH concentration, and thyroid peroxidase antibodies (TPOAb) positive women may be at increased risk for adverse events in comparison to TPOAb negative [30]. For this reason, ATA recommends assessment of TPOAb to make treatment decisions [4].

#### Treatment

Nonpregnant women or women who are planning pregnancy, should intake 150  $\mu\text{g}$  ( $\mu\text{g}$ ) daily of iodine (potassium iodide) (dietary and supplement) and pregnant and lactating women should intake 250  $\mu\text{g}$  [1].

Overt hypothyroidism should be treated before conception with levothyroxine as the first choice with a goal of TSH less than 2.5 mIU/L in women planning to become pregnant [2]. During pregnancy, there is a gradual increase in the requirements of T4 from four to six weeks to 16–20 weeks of gestation. As T4 requirements remain high until the end of pregnancy, monitoring of TSH and FT4 levels should be performed and appropriate adjustments in treatment made [31].

An increase of two doses per week (29% increase) immediately after a suspected pregnancy for women who before pregnancy remained euthyroid with a daily dose of levothyroxine (regardless of amount), is recommended, but it is important to take into account that both the etiology of maternal hypothyroidism as well as the preconception TSH levels may modify the requirements for levothyroxine [1,2,19]. Monitoring of TSH levels during pregnancy must be performed approximately every four weeks during the first half of pregnancy, and at least once between 26 and 32 weeks of gestation [32].

For women whose overt hypothyroidism is diagnosed in pregnancy, treatment with levothyroxine should be started immediately to normalize as soon as possible the thyroid function test. The re-evaluation of thyroid function should be performed within 30–40 days, and then every four to six weeks; based on this, adjust the dose of levothyroxine should be adjusted [2].

After the termination of pregnancy, the dose of levothyroxine should be further adjusted and reduced with monitoring of serum TSH levels six weeks later; however it must be taken into account that more than 50% of women with Hashimoto's thyroiditis required an increase in the pregestational THs dose in the postpartum period [1,19,33].

For women with subclinical hypothyroidism, only when TPOAb positive are present, treatment with levothyroxine is recommended to maintain the TSH level in the normal range for pregnancy [1,19,34], however, Italian Society of Endocrinology (ISE) and the Italian Thyroid Association (ITA) even suggest treating patients with TSH ranging from 2.5 to 4.0 mIU/L and positive TPOAb, particularly in the first trimester of pregnancy, because levothyroxine is not harmful and likely prevents further increases in serum TSH levels [35]. In the case of subclinical hypothyroidism with negative antibodies, levothyroxine therapy should be considered in accordance with recommendations of the ATA in 2017 [1], however, ISE and ITA suggested giving treatment with levothyroxine since negative test for TPOAb are found in a consistent proportion of patients with chronic autoimmune thyroiditis due to immune suppressive status in pregnancy and the disease also may occur in the absence of positive test for TPOAb (serum-negative autoimmune thyroiditis) [35]. If levothyroxine is prescribed for subclinical hypothyroidism, thyroid function should be reassessed after pregnancy to confirm whether continuation is necessary [36]. Levothyroxine therapy is not recommended for women with TPOAb negative with a normal TSH.

In the case of isolated hypothyroxinemia, in addition to iodine supplementation, there is insufficient evidence to recommend the use of levothyroxine [1,2,26].

#### Complications

Iodine deficiency and low concentrations of maternal THs are risk factors for some obstetric complications and are related to alterations in fetal growth and neurodevelopment.



**(1) Women euthyroid with positive thyroid antibodies:**

Some studies have reported increased risk of abortion [37], premature delivery [38], perinatal death [39], postpartum thyroid dysfunction [40], postpartum depression [41], neonatal respiratory distress syndrome [42] and delayed psychomotor and intellectual development in their offsprings [43].

**(2) Women with overt hypothyroidism:**

They have increased risk of abortion, anemia in pregnancy, arterial hypertension and preeclampsia, abruptio placentae, threatened preterm labor, preterm delivery, postpartum hemorrhage, cardiac insufficiency, low birthweight, increased neonatal respiratory distress, and stillbirth [26]. Restriction of intrauterine growth, which is usually linked with placental insufficiency, has been associated with mild deficits in neurodevelopment, and has been partially related with decreased circulating THs in the fetus and decreased cerebral expression of THs receptors [44]. The deficiency of iodine and maternal THs in early gestational ages has been associated with changes in behavior and decreased cognitive abilities in the offspring, particularly problems in attention and visual processing as well as changes in gross motor skills [38,45]. Untreated women with hypothyroidism in pregnancy, it has been associated with delayed psychomotor development, language and attention disorders and a decrease of approximately seven points in the intellectual development of the offsprings in comparison with those of euthyroid women [19,46,47].

**(3) Women with subclinical hypothyroidism:**

It has been reported that they have increased risk of loss of pregnancy, premature delivery, preeclampsia, breech delivery, and increase fetal mortality [23,24,48–50]. Also, subclinical hypothyroidism in pregnant women can adversely affect the performance on neuropsychological tests and vision development of their children [16,19,47,50,51]. However, other studies have not shown association of subclinical hypothyroidism with a consistent pattern of adverse outcomes [34].

**(4) Women with isolated hypothyroxinemia:**

Some studies have reported increased risk of premature delivery and premature rupture of membranes and higher mean birth weight [52]. Other study have shown that diagnosis in the first 20 weeks of gestation has been associated in some cases with increased risk of fetal distress (based on fetal heart rate variability analysis), musculoskeletal malformations and small for gestational age [50]. If the diagnosis is realized in the first 12 weeks, it has been associated with delayed psychomotor development at one to two years of age, a high risk of expressive language delay at 18–30 months of age [48,51]. However, other studies have reported no increased risk of alteration in the offsprings of women with isolated hypothyroxinemia [49,53].

Due high levels of TSH in women during pregnancy have been associated with adverse outcomes and impaired cognitive development in their offspring [54], randomized trial have evaluated the impact of levothyroxine treatment in women with subclinical hypothyroidism. It has been reported that levothyroxine treatment in women with TSH >2.5 mIU/L and TAb positive improves pregnancy outcome [25] and reduces the frequency of preterm delivery [34], but has not been reported significant effect of treatment on child intellectual development at 3.5 [55] and five years of age, however the results were limited by the late treatment initiated at an average of 17 weeks of gestation [56].

**Screening**

The decision whether or not to perform pregestational or in the first trimester of pregnancy universal screening should be based only on the possibility of identifying alterations in maternal thyroid hormone levels or the association that these alterations have with the higher frequency of adverse obstetric outcomes and offspring cognitive outcomes, but in the effect that the treatment of these alterations has on the frequency of adverse outcomes, so at present it is still controversial to universal screen for TSH and TAb. Therefore, studies that evaluate the effect of levothyroxine treatment from the first trimester of gestation on perinatal outcomes and on child intellectual development are necessary.

The American Association of Clinical Endocrinologists in 2002 recommended TSH routine screening for all women before pregnancy or in the first trimester [57]. By other hand, in 2017 the ATA recommended TSH testing in pregnant women only when they are considered high risk (Table 1) [4,18,19], however testing only high risk pregnant women, would miss about one third of women with hypothyroidism [49].

**Newborns**

In newborns TSH rises after birth, stimulating the thyroid gland to produce high concentrations of FT4 in the first postnatal week, where the synthesis of THs depends mainly on adequate prenatal and postnatal supplemental iodine [58].

Neonatal hypothyroidism has been reported with an incidence of one in 3000–4000 births and includes the temporary and permanent forms. Transient hypothyroidism can be caused by iodine deficiency or excess (paradoxical effect), use of anti-thyroid drugs and goitrogens during pregnancy, transplacental passage of maternal TAb that block the neonatal thyroid stimulating hormone receptors (TSHR), very low birthweight for gestational age and prematurity. However, even transient hypothyroidism can cause adverse outcomes, particularly alteration of neurological development in infants, so early diagnosis and treatment is widely recommended [58].

Pregnant women with autoimmune thyroid disease, including Hashimoto's thyroiditis, are at increased risk of fetal and neonatal complications. The clinical and hormonal picture in newborns depends on the type and amount of TAb that cross the placenta [58]. There is evidence of the relation between maternal autoimmune thyroid disease and transient congenital neonatal hypothyroidism. Close monitoring of newborns with TSH and FT4 at 48 h of life is recommended, with a repeat measurement between the 2nd and 4th week for those in whom an initial TSH >6 mUI/L has been reported, particularly in the case of mothers with autoimmune thyroid disease [58,59].

**Conclusion**

It is of paramount importance to understand the mechanisms of action of the THs, as well as the modifications during various stages of gestation that maintain adequate levels of these hormones, that participate not only in processes related to the implementation and progression of pregnancy, but also in key moments in the development of the embryonic, fetal and neonatal nervous system.

The ATA has suggested the use of specific benchmarks for each population, to establish the diagnosis of hypothyroidism. When using TSH reference points stricter than those used in nonpregnant women, there is the possibility of diagnosing an increased incidence of thyroid dysfunction during pregnancy. Some authors have even suggested universal screening to identify thyroid dysfunction for all women during the first trimester of pregnancy. Although this

measure would increase health care costs, it could permit the identification of hypothyroid women, and with timely provision of treatment and the reduction of perinatal and neonatal adverse events, this would result in health and economic benefits.

It is noteworthy that there is no consensus on the impact of universal screening in reducing adverse perinatal events. However, specific studies for each population could provide important information on the cost-benefit ratio of thyroid function evaluation, not only for women considered at risk. Also, it is crucial to evaluate the effect of early treatment with levothyroxine (before 16–20 weeks gestation) in the obstetrical and offspring risk, since the available evidence is limited to the late treatment initiation (after 17 weeks gestation, when the thyroid becomes functional).

### Conflicts of interest statement

The authors have no conflicts of interest relevant to this article.

### Acknowledgements

The authors would like to thank Douglas C Nance (Professor-Associated C Researcher TC, Universidad de la Sierra Sur, Instituto de Investigación sobre la Salud Pública, Miahuatlán de Porfirio Díaz, Oaxaca, México; an native speaker of English) for technical English assess; and Manuel Méndez Montes (Graphic Designer, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 Luis Castelazo Ayala, Instituto Mexicano del Seguro Social, Mexico City) for digital imaging.

### References

- Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid* 2017;27:315–89.
- Teng W, Shan Z, Patil-Sisodia K, Cooper DS. Hypothyroidism in pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013;1:228–37.
- Colicchia M, Campagnolo L, Baldini E, Baldini E, Ulisse S, Valensise H, et al. Molecular basis of thyrotropin and thyroid hormone action during implantation and early development. *Hum Reprod Update* 2014;20:884–904.
- Yazbeck CF, Sullivan SD. Thyroid disorders during pregnancy. *Med Clin N Am* 2012;96:235–56.
- Refetoff S. Serum transport proteins of thyroid hormone. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, et al., editors. *Endotext* [Internet]. NCBI bookshelf. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc; 2000.
- Fantz CR, Dagogo-Jack S, Ladenson JH, Gronowski AM. Thyroid function during pregnancy. *Clin Chem* 1999;45:2250–8.
- Lambot N, Lybaert P, Boom A, Delogne-Desnoeck J, Vanbellinghen AM, Graff G, et al. Evidence for a clathrin-mediated recycling of albumin in human term placenta. *Biol Reprod* 2006;75:90–7.
- Dentice M, Marsili A, Zavacki A, Larsen PR, Salvatore D. The deiodinases and the control of intracellular thyroid hormone signaling during cellular differentiation. *Biochim Biophys Acta* 2013;1830:3937–45.
- Degrelle SA, Guibourdenche J, Galland F, Bidart JM, Fournier T, Evain-Brion D. Iodide transporters expression in early human invasive trophoblast. *Placenta* 2013;34:29–34.
- Loubière LS, Vasilopoulou E, Bulmer JN, Taylor PM, Stieger B, Verrey F, et al. Expression of thyroid hormone transporters in the human placenta and changes associated with intrauterine growth restriction. *Placenta* 2010;31:295–304.
- Koopman-Esseboom C, Morse DC, Weisglas-Kuperus N, Lutkeschipholt IJ, Van der Paauw CG, Tuinstra LG, et al. Effects of dioxins and polychlorinated biphenyls on thyroid hormone status of pregnant women and their infants. *Pediatr Res* 1994;36:468–73.
- Yrjänheikki E, editor. Levels of PCBs, PCDDs, and PCDFs in breast milk: results of WHO-Coordinated interlaboratory quality control studies and analytical field studies. *Environmental Health, Series 34*. Copenhagen: World Health Organization, Regional Office for Europe by FADL; 1989.
- Morse DC, Groen D, Veerman M, Van Amerongen CJ, Koëter HBWM, Smits Van Prooije AE, et al. Interference of polychlorinated biphenyls in hepatic and brain thyroid hormone metabolism in fetal and neonatal rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1993;122:27–33.
- Shields B, Hill A, Bilous M, Knight B, Hattersley AT, Bilous RW, et al. Cigarette smoking during pregnancy is associated with alterations in maternal and fetal thyroid function. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:570–4.
- Männistö T, Hartikainen AL, Väärämäki M, Bloigu A, Surcel HM, Pouta A, et al. Smoking and early pregnancy thyroid hormone and anti-thyroid antibody levels in euthyroid mothers of the Northern Finland Birth Cohort 1986. *Thyroid* 2012;22:944–50.
- de Escobar GM, Obregón MJ, del Rey FE. Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol* 2004;18:225–48.
- Williams GR. Neurodevelopmental and neurophysiological actions of thyroid hormone. *J Neuroendocrinol* 2008;20:784–94.
- Brenta G, Vaisman M, Sgarbi JA, Bergoglio LM, Andrada NC, Bravo PP, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2013;57:265–91.
- Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 2011;21:1081–125.
- Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:489–99.
- Lazarus JH. Screening for thyroid dysfunction in pregnancy: is it worthwhile? *J Thyroid Res* 2011;2011:397012.
- Diéguez M, Herrero A, Avello N, Suárez P, Delgado E, Menéndez E. Prevalence of thyroid dysfunction in women in early pregnancy: does it increase with maternal age? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016;84:121–6.
- Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, Williams JR, Mitchell ML, Hermos RJ, et al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *J Med Screen* 2000;7:127–30.
- Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2005;105:239–45.
- Negro R, Mestman JH. Thyroid disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol* 2011;25:927–43.
- Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. European Thyroid Association Guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J* 2014;3:76–94.
- Li C, Shan Z, Mao J, Wang W, Xie X, Zhou W, et al. Assessment of thyroid function during first-trimester pregnancy: what is the rational upper limit of serum TSH during the first trimester in Chinese pregnant women? *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:73–9.
- Ban Y, Greenberg DA, Davies TF, Jacobson E, Concepcion E, Tomer Y. Linkage analysis of thyroid antibody production: evidence for shared susceptibility to clinical autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3589–96.
- Sapin R, DHerbomez M, Schlienger JL. Free thyroxine measured with equilibrium dialysis and nine immunoassays decreases in late pregnancy. *Clin Lab* 2004;50:581–4.
- Korevaar TI. Evidence-based tightrope alking: the 2017 guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid* 2017;27:309–11.
- Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, Jarolim P, Fischer GA, Larsen PR. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Engl J Med* 2004;351:241–9.
- Yassa L, Marqusee E, Fawcett R, Alexander EK. Thyroid hormone early adjustment in pregnancy (the THERAPY) trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:3234–41.
- Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot RH, De Groot LJ, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(Suppl 8):S1–47.
- Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Simbar M, Tohidi M, Alavi Majd H, Azizi F. Effects of levothyroxine treatment on pregnancy outcomes in pregnant women with autoimmune thyroid disease. *Eur J Endocrinol* 2017;176:253–65.
- Rotondi M, Chiovato L, Pacini F, Bartalena L, Vitti P. Management of subclinical hypothyroidism in pregnancy: a comment from the Italian society of Endocrinology and the Italian thyroid association to the 2017 American thyroid association guidelines- “the Italian way”. *Thyroid* 2018;28:551–5.
- Shields BM, Knight BA, Hill AV, Hattersley AT, Vaidya B. Five-year follow-up for women with subclinical hypothyroidism in pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:E1941–5.
- Stagnaro-Green A, Roman SH, Cobin RH, el-Harazy E, Alvarez-Marfany M, Davies TF. Detection of at-risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid autoantibodies. *JAMA* 1990;264:1422–5.
- Glinoe D, Soto MF, Bourdoux P, Lejeune B, Delange F, Lemone M, et al. Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities: maternal and neonatal repercussions. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:421–7.
- Männistö T, Väärämäki M, Pouta A, Hartikainen AL, Ruokonen A, Surcel HM, et al. Perinatal outcome of children born to mothers with thyroid dysfunction or antibodies: a prospective population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:772–9.
- Premawardhana LD, Parkes AB, John R, Harris B, Lazarus JH. Thyroid peroxidase antibodies in early pregnancy: utility for prediction of postpartum thyroid dysfunction and implications for screening. *Thyroid* 2004;14:610–5.
- Groer MW, Vaughan JH. Positive thyroid peroxidase antibody titer is associated with dysphoric moods during pregnancy and postpartum. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2013;42:E26–32.

- [42] Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Thyroid antibody positivity in the first trimester of pregnancy is associated with negative pregnancy outcomes. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E920–4.
- [43] Li Y, Shan Z, Teng W, Yu X, Li Y, Fan C, et al. Abnormalities of maternal thyroid function during pregnancy affect neuropsychological development of their children at 25–30 months. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;72:825–9.
- [44] Chan SY, Franklyn JA, Pemberton HN, Bulmer JN, Visser TJ, McCabe CJ, et al. Monocarboxylate transporter 8 expression in the human placenta: the effects of severe intrauterine growth restriction. *J Endocrinol* 2006;189:465–71.
- [45] Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 2002;12(1):63–8.
- [46] Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Rey F. Role of thyroid hormone during early brain development. *Eur J Endocrinol* 2004;151(Suppl 3):U25–37.
- [47] Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Eng J Med* 1999;341:549–55.
- [48] Pop VJ, Brouwers EP, Wijnen H, Oei G, Essed GG, Vader HL. Low concentrations of maternal thyroxin during early gestation a risk factor of breech presentation? *BJOG* 2004;111:925–30.
- [49] Casey BM, Dashe JS, Spong CY, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham GF. Perinatal significance of isolated maternal hypothyroxinemia identified in the first half of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007;109:1129–35.
- [50] Su PY, Huang K, Hao JH, Xu YQ, Yan SQ, Li T, et al. Maternal thyroid function in the first twenty weeks of pregnancy and subsequent fetal and infant development: a prospective population-based cohort study in China. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3234–41.
- [51] Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vulsma T, van Baar AL, de Vijlder JJ. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;53:282–8.
- [52] León G, Murcia M, Rebagliato M, Álvarez-Pedrerol M, Castilla AM, Basterrechea M, et al. Maternal thyroid dysfunction during gestation, preterm delivery, and birthweight. The infancia y medio ambiente cohort, Spain. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2015;29:113–22.
- [53] Craig WY, Allan WC, Kloza EM, Pulkkinen AJ, Waisbren S, Spratt DJ, et al. Mid-gestational maternal free thyroxine concentration and offspring neurocognitive development at age two years. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:E22–8.
- [54] Fan X, Wu L. The impact of thyroid abnormalities during pregnancy on subsequent neuropsychological development of the offspring: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29:3971–6.
- [55] Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, Paradise R, Maina A, Rees R, et al. Antenatal thyroid screening childhood cognitive function. *N Engl J Med* 2012;366:493–501.
- [56] Casey BM, Thom EA, Peaceman AM, Varner MW, Sorokin Y, Hirtz DG, et al. Treatment of subclinical hypothyroidism or hypothyroxinemia in pregnancy. *N Eng J Med* 2017;376:815–25.
- [57] Baskin HJ, Cobin RH, Duick DS, Gharib H, Guttler RB, Kaplan MM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Pract* 2002;8:457–69.
- [58] Ozdemir H, Akman I, Coskun S, Demirel U, Turan S, Bereket A, et al. Maternal thyroid dysfunction and neonatal thyroid problems. *Int J Endocrinol* 2013;2013:987843.
- [59] Temboursy Molina MC, Rivero Martín MJ, de Juan Ruiz J, Ares Segura S. Maternal autoimmune thyroid disease: relevance for the newborn. *Med Clin (Barc)* 2015;144:297–303.