


Dolor neuropático oncológico en población pediátrica

Oncologic neuropathic pain in pediatric population

German W. Rangel J.¹, Karina Ortega A.², Karol N. Cabeza D.³, Camargo C. Anamaria⁴,
Diego F. Ordoñez T.^{5*} , Laura Fernanda Camargo Agon⁶

¹ Anestesiólogo, Fellow en intervencionismo en Dolor y Cuidados Paliativos, Fundación Oftalmológica de Santander (FOSCAL). Colombia.

² Anestesióloga, Fellow en intervencionismo en Dolor y Cuidados Paliativos, Clínica de Dolor Aliviar. Colombia.

³ Residente Anestesiología, Universidad Autónoma de Bucaramanga. Colombia.

⁴ Fundación Oftalmológica de Santander (FOSCAL). Colombia.

⁵ Médico y Cirujano, Universidad Industrial de Santander. Colombia.

⁶ Residente de Pediatría, Universidad del Rosario. Colombia.

Fecha de recepción: 24 de abril de 2024 / Fecha de aceptación: 04 de junio de 2024

ABSTRACT

Neuropathic pain (NP) is defined by the Neuropathic Pain Special Interest Group (NeuPSIG) of the International Association for the Study of Pain (IASP) as "pain that arises as a direct consequence of an injury or disease affecting the somatosensory system." [1]. The pathophysiology suggests that first-order neurons can increase their activation with cellular damage, increasing the number of sodium channels. Ectopic discharges are the result of increased depolarization at certain fiber sites, causing spontaneous pain and movement-related pain. Inhibitory circuits may be affected at the level of the dorsal horn or brainstem (or both), allowing pain impulses to travel unopposed. In addition, there may be alterations in the central processing of pain, thus generating greater sensitivity of spinal neurons and reduced activation thresholds. Another theory supports the idea of sympathetically maintained neuropathic pain [2]. The purpose of this article is to carry out a narrative review of the literature available for the management of oncological neuropathic pain in the pediatric population, which represents a great challenge in clinical practice, because it is a clinical diagnosis that can be difficult, especially in younger children, due to the limitation in differentiating their characteristics; "burning", "tingling", "pins and needles", "pulling", "lancinating". In turn, it requires multiple therapeutic strategies, with great limitations for standardization of the therapeutic approach. In pediatric oncology, the most frequently used chemotherapeutic agents such as vincristine, cisplatin and paclitaxel can be causes of neuropathic pain that can become chronic for months and even years after therapy (3). Among other causes are solid structural lesions adjacent to nervous structures, post-surgical neuropathic pain, post-amputation phantom limb syndrome, autoimmune and degenerative neuropathic diseases. Likewise, patients in the end-of-life stage are usually related to complex circumstances and may include mixed nociceptive and neuropathic mechanisms [4],[5].

Key words: Cancer pain, pain management, opioids, neuropathic pain.

RESUMEN

El dolor neuropático (NP) surge de lesiones o enfermedades que afectan el sistema somatosensorial, con aumento de la activación neuronal y descargas ectópicas. En oncología pediátrica, puede deberse a agentes quimioterapéuticos, así como a lesiones estructurales, posquirúrgicas, síndrome de miembro fantasma, enfermedades autoinmunes y neuropáticas degenerativas. El diagnóstico en niños puede ser difícil debido a la variedad de síntomas y requiere de múltiples estrategias terapéuticas para su control. Los protocolos de tratamiento del dolor neuropático en niños siguen principios similares a los de adultos, pero las dosis suelen ser moderadas y raramente se incrementan al máximo para lograr la máxima efectividad. Se recomienda una estrategia escalonada de tratamiento farmacológico y tener en cuenta que las combinaciones de medicamentos resultan más efectivas. Se realizó una revisión independiente por parte de los diferentes autores en las bases de datos con una posterior reunión entre los autores donde se expusieron los artículos que se encontraron y se llegó a consensos sobre los artículos que se iban a incluir en la búsqueda con los cuales se construye esta herramienta. El objetivo de este artículo es llevar a cabo una revisión narrativa de la literatura existente sobre el tratamiento del dolor neuropático relacionado con el cáncer en la población pediátrica, lo cual es un desafío considerable en la práctica clínica.

Palabras clave: Dolor oncológico, manejo del dolor, opioides, dolor neuropático.

Diego Fernando Ordoñez
diegofernandordonez@gmail.com

*ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9972-787X>

ISSN: 0716-4076



Introducción

El dolor neuropático (NP) es definido por el Grupo de Interés Especial sobre Dolor Neuropático (NeuPSIG) de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) como "dolor que surge como consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta el sistema somatosensorial"[1]. La fisiopatología plantea que las neuronas de primer orden pueden aumentar su activación con el daño celular, aumentando la cantidad de canales de sodio. Las descargas ectópicas son el resultado de una mayor despolarización en ciertos sitios de la fibra, lo que provoca dolor espontáneo y dolor relacionado con el movimiento. Los circuitos inhibidores pueden verse afectados a nivel del asta dorsal o del tronco del encéfalo (o ambos), lo que permite que los impulsos del dolor viajen sin oposición. Además, puede haber alteraciones en el procesamiento central del dolor, generando así una mayor sensibilidad de las neuronas espinales y unos umbrales de activación reducidos. Otra teoría sostiene la idea del dolor neuropático mantenido simpáticamente[2].

El propósito de este artículo es realizar una revisión narrativa de la literatura disponible para el manejo del dolor neuropático oncológico en población pediátrica, lo cual representa un gran desafío en la práctica clínica, debido a que se trata de un diagnóstico clínico que puede ser difícil, especialmente en niños más pequeños, por la limitación en diferenciar las características del mismo; "ardor", "hormigueo", "agujas y alfileres", "tirones", "lancinante". A su vez, requiere múltiples estrategias terapéuticas, con grandes limitaciones para la estandarización del enfoque terapéutico. En oncología pediátrica el dolor neuropático resulta de diferentes lesiones que afectan el sistema somatosensorial. Los agentes quimioterapéuticos más frecuentemente utilizados como la vincristina, cisplatino y plaquitaxel pueden ser causas de dolor neuropático que puede cronificarse por meses e incluso años posterior a la terapia con los mismos[3]. Entre otras causas están las lesiones sólidas estructurales adyacentes a estructuras nerviosas, el dolor neuropático posquirúrgico, síndrome de miembro fantasma postamputación, enfermedades autoinmunes y neuropáticas degenerativas. De la misma forma, los pacientes en etapa de fin de la vida suele estar relacionada con circunstancias complejas y puede incluir mecanismos nociceptivos y neuropáticos mixtos[4],[5].

Metodología

El objetivo de esta publicación era lograr la creación de una revisión narrativa de la literatura disponible para el manejo del dolor neuropático oncológico en población pediátrica, creando así una herramienta sencilla y sintetizada para su uso en la práctica clínica. Con este fin, se realizó una revisión independiente por parte de los diferentes autores en las bases de datos PubMed, SCOPUS, GoogleScholar, Lilacs y AccessMedicine, así como repositorios universitarios, utilizando los términos claves: Dolor neuropático, pediatría, oncología, dolor oncológico, terapia farmacología, no farmacológica, agentes terapéuticos oncológicos.

Posterior a esto, se realizó una reunión entre los autores donde se expusieron los artículos que se encontraron y se llegó a consensos sobre los artículos que se iban a incluir en la búsqueda con los cuales se construye esta herramienta. Adicional-

mente, con la información disponible, se construye una imagen didáctica con el fin de ilustrar los mecanismos de neurotoxicidad asociados a dolor oncológico.

Resultados y Discusión

Agentes terapéuticos en oncología pediátrica y su relación con el dolor neuropático

En los mecanismos fisiopatológicos asociados al dolor neuropático vinculado con las terapias oncológicas en pediatría tradicionalmente se ha asignado un papel preponderante a los cambios presentados en las neuronas periféricas y a la influencia de los agentes quimioterapéuticos[6]. Se ha establecido como neuropatía periférica inducida por quimioterapia (CIPN, por sus siglas en inglés), como uno de los principales efectos adversos de este tipo de tratamientos, donde la sustancia quimioterapéutica causa daño al sistema nervioso periférico[7]. Las manifestaciones de la CIPN son principalmente sensitivas, pero pueden incluir síntomas motores y autonómicos[8],[9]. Es relevante señalar que, a pesar de que la mayoría de las manifestaciones sensitivas de la CIPN se clasifican como "dolor neuropático", muchos registros consultados no diferencian de manera explícita entre el "dolor neuropático" y las manifestaciones sensitivas de la CIPN[8],[10].

Según el Toxic Neuropathy Consortium de la Sociedad de Nervios Periféricos, la incidencia de la CIPN varía entre 2,8% y 100%, dependiendo del instrumento de medición, y reporta que la CIPN sensitiva tiene una incidencia de 12% a 28%, mientras que el dolor varía entre el 5,7% y el 44%[11]. Aunque la incidencia de CIPN es cercana a 100% con el uso de agentes quimioterapéuticos específicos a dosis altas, este amplio rango en su incidencia se debe a la falta de estandarización en las definiciones y métodos de evaluación de las polineuropatías periféricas, ya que algunas se basan exclusivamente en criterios clínicos, mientras que otras consideran estudios de conducción nerviosa, estudios de excitabilidad nerviosa o pruebas sensoriales cuantitativas para su diagnóstico[12].

Se han establecido como factores de riesgo para la CIPN sensitiva, derivados tanto de condiciones del paciente como de aspectos relacionados con el tratamiento. Entre los factores asociados a las condiciones del paciente se encuentran el diagnóstico de una neoplasia hematológica y alteraciones genéticas que pueden afectar el metabolismo de los fármacos o la presencia de genes de neuropatía periférica[10]. Asimismo, se han propuesto factores relacionados con el tratamiento, tales como el tipo de medicamento, su dosis acumulada, la duración del tratamiento y el uso concomitante de otros fármacos como azoles, nifedipina, ciclosporina, carbamazepina y fenitoína[9],[10].

Al igual que en otras neuropatías inducidas por fármacos, las CIPN tienen como hallazgo histomorfológico más común la degeneración axonal de fibras mielinizadas largas con un patrón de degradación walleriana[7],[8]. Los agentes quimioterapéuticos pueden afectar distintos componentes del sistema nervioso periférico, siendo las neuronas de axones más largos y el ganglio de la raíz dorsal los más susceptibles al daño neurotóxico. Esto se debe a la alteración de la función de los microtúbulos y la interrupción del proceso de transporte, así como a

una menor protección de las células estructurales y la barrera hemato-nerviosa periférica[13].

La mayoría de las formas de CIPN son dependientes de las dosis del fármaco utilizado y generan un patrón dependiente de la longitud de las neuronas[14]. Se ha planteado que el mecanismo de neurotoxicidad del nervio sensorial periférico puede estar vinculado con el efecto quimioterapéutico esperado en otro tipo de células, incluyendo lesión mitocondrial, generación de estrés oxidativo y múltiples mecanismos desencadenantes de la apoptosis[12].

No obstante, se han identificado mecanismos de neurotoxicidad no vinculados a la farmacodinámica de los agentes quimioterapéuticos. Entre estos se incluyen alteraciones en el proceso metabólico de las neuronas, cambios en los canales iónicos que resultan en hiperexcitabilidad neuronal, interrupciones en el transporte axonal y procesos neuroinflamatorios mediados por la expresión de citoquinas como IL-1 β , IL-6, IL-8, IFN- γ y TNF α , así como la activación de células gliales y de las células de Schwann[9],[13],[14],[15]. Independientemente del proceso etiológico que conduzca al daño axonal, la degradación walleriana puede resultar en una remodelación anómala distal a la lesión de la membrana axonal de los nervios periféricos, lo cual contribuye a explicar la fisiopatología de los síntomas sensitivos y el dolor neuropático[13].

La predisposición al daño neurotóxico de estos elementos del sistema nervioso periférico explica en gran medida los síntomas neuropáticos asociados y su distribución anatómica simétrica en media o guante. Sin embargo, otro punto a considerar en la fisiopatología de la CIPN es el empeoramiento progresivo de los síntomas después de la quimioterapia. Este fenómeno,

conocido como "coasting", es resultado de un transporte anterógrado más lento y deficiente en los nervios periféricos más largos, lo cual retrasa la distribución del fármaco hasta las partes más distales del axón y su efecto neurotóxico secundario[16]. Es por esta razón que los síntomas sensitivos pueden presentarse hasta después de 3 a 6 meses del cese de la quimioterapia[17], con una prevalencia de 68% a un mes de finalizada la quimioterapia, 60% a los 3 meses y 30% a los 6 meses o más[18].

Aunque hasta el momento la mayor cantidad de evidencia se ha centrado en la alteración del sistema nervioso periférico como etiología de la sintomatología sensitiva y el dolor neuropático en los tratamientos oncológicos, investigaciones recientes han explorado el papel del sistema nervioso central en la fisiopatología de estos síntomas. Estudios que correlacionan la CIPN con imágenes cerebrales en modelos animales, primates no humanos y humanos sugieren como mecanismos fisiopatológicos centrales: a) la hiperactividad cerebral en la corteza somatosensorial y la ínsula; b) una inhibición GABAérgica reducida en el tálamo y en la sustancia gris periacueductal dorsolateral; c) neuroinflamación de la sustancia gris periacueductal dorsolateral y d) la sobreactivación de las vías GPCR/MAPK[19].

A continuación, se presentan los mecanismos específicos de neurotoxicidad, datos epidemiológicos y características clínicas de la neuropatía de los principales agentes quimioterapéuticos relacionados con CIPN (Figura 1).

Alcaloides de vinca

Los alcaloides de vinca, como la Vincristina, son conocidos por provocar el tipo más severo CIPN[14]. Esta se caracteriza

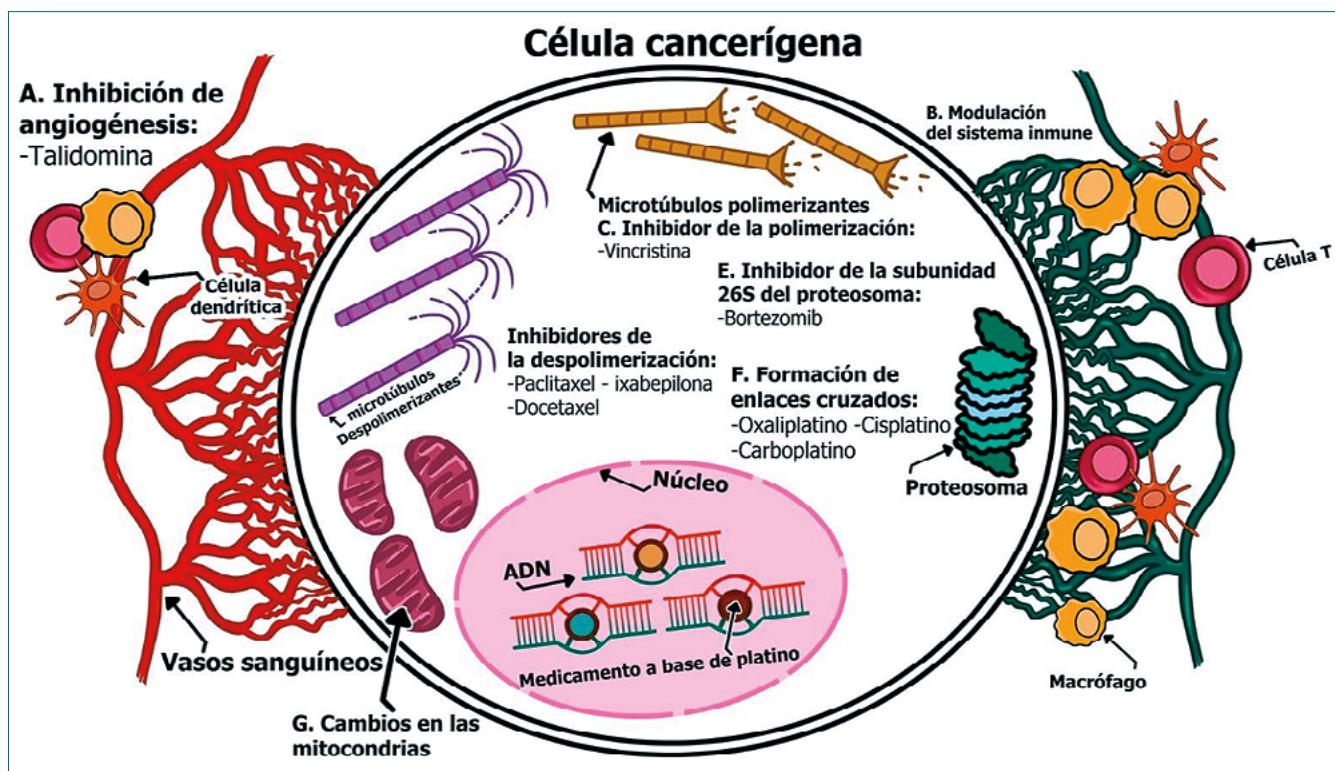


Figura 1. Mecanismos específicos de neurotoxicidad.

por ser mixta[10], con predominio de afectación sensitiva, además de ser dosis-dependiente[20]. Los primeros síntomas suelen presentarse con dosis de 1,4 mg/m² por semana, mientras que la afectación motora puede aparecer al superar dosis de 6 - 8 mg/m²[21]. Los mecanismos fisiopatológicos que conducen a la neurotoxicidad por Vincristina se derivan de la alteración en los microtúbulos, lo que resulta en un transporte axonal anómalo, bloqueo de la división celular, activación del sistema inmunitario y cambios en la homeostasis del calcio; los cuales contribuyen a la degeneración axonal y la pérdida de grandes fibras mielinizadas[12],[14],[22].

Los síntomas sensitivos son los más predominantes y generalmente comienzan entre 4 y 5 semanas después del inicio del tratamiento[14]. Estos síntomas suelen manifestarse con dolor localizado en manos y pies, así como con sensaciones de entumecimiento distal y hormigueo como síntomas tempranos[21]. Según la Escala de la OMS para los grados de CIPN, la incidencia de cualquier grado de neuropatía asociada al tratamiento con Vincristina varía entre el 78% - 100%, mientras que para los grados 3 - 4 oscila entre el 10% - 52%[9].

Análogos del platino

Los mecanismos que generan neurotoxicidad derivada de los análogos del platino comienzan con un daño selectivo por platinación del ADN en los núcleos de los ganglios de la raíz dorsal, ya que no están protegidos por la barrera hematoencefálica[22]. Esta lesión al ADN celular induce cambios en la síntesis de ARN ribosómico, lo que afecta su actividad metabólica[20], además de provocar cambios en la señalización celular y en la homeostasis del calcio, aumento del estrés oxidativo, disfunción mitocondrial e inducción de apoptosis[12].

Las manifestaciones clínicas de la neuropatía periférica inducida por análogos del platino, la cual es predominantemente sensitiva[10], dependen del fármaco específico utilizado en la quimioterapia, pero en general producen menos dolor neuropático que otras formas de CIPN[14]. En el caso del Oxaliplatino, la CIPN resultante en fases agudas se presenta en más del 90% de los pacientes, mientras que la incidencia de las manifestaciones crónicas en cualquier grado varía entre el 37% - 50% para los grados 1 - 2, y del 3 - 8% para los grados 3 - 4 según la Escala de la OMS para los grados de CIPN[9]. Por lo general, los síntomas disminuyen en el transcurso de 4 a 6 meses y se resuelven entre 6 y 8 meses en el 40% de los pacientes después de suspender el tratamiento[17].

En cuanto al Cisplatino, que es menos neurotóxico en comparación con el Oxaliplatino[9], la neuropatía es dependiente del tiempo y de la dosis administrada[12]. El inicio de los síntomas es variable, pero se ha informado que es más común después de 12 ciclos de tratamiento. La CIPN por Cisplatino se presenta al superar dosis acumuladas de 350 mg/m², con un desarrollo de síntomas más severos de hormigueo, entumecimiento e hiperalgesia mecánica al superar dosis acumuladas de 500 - 600 mg/m². La persistencia de síntomas después de 12 meses de finalizado el tratamiento se ha descrito entre el 5% - 20% de los pacientes[21].

Agentes anti-microtúbulos

La incidencia de neuropatía periférica inducida por taxanos es

variable, rondando entre 11% - 87%, siendo más frecuente y con síntomas más duraderos en tratamientos con Paclitaxel[21]. Aunque su fisiopatología aún no está completamente establecida, se incluye el deterioro de los microtúbulos y sus implicaciones en el transporte neuronal retrógrado y anterógrado, junto con cambios neuroinflamatorios y disfunción mitocondrial que resultan en pérdida de fibras periféricas, desmielinización y degeneración axonal[12],[20]. Se ha propuesto que el dolor neuropático en estas neuropatías es resultado de la hiperexcitabilidad neuronal causada por el aumento en el número de canales iónicos, cambios en la señalización del calcio y la neuroinflamación[16].

En comparación con la CIPN causada por agentes del platino, las neuropatías inducidas por taxanos presentan prevalencias similares y su compromiso también es principalmente sensitivo[5], pero los síntomas tienden a tener una duración más corta, entre 1 y 3 años, con una duración máxima reportada de 4,75 años después de suspender la terapia[16],[21]. Aunque los síntomas generalmente se desarrollan semanas después de iniciar el tratamiento, los taxanos pueden inducir un tipo de neuropatía dolorosa aguda tan solo 3 días después de la infusión del medicamento[12]. En el caso del Paclitaxel, el taxano con manifestaciones más severas, se ha descrito que la neuropatía periférica inducida inicia con dosis acumuladas de 300 mg/m², pero la intensificación de los síntomas comienza posteriormente, después de dosis acumuladas de 1.400 a 1.500 mg/m²[12],[14]. Su síntoma cardinal es un dolor ardiente con una distribución en forma de guantes y medias[9], el cual suele persistir hasta 6 meses después de finalizado el tratamiento[14].

Inhibidores del proteasoma

La neuropatía periférica inducida por Bortezomib se ha caracterizado como una neuropatía sensitiva dolorosa[10], crónica, distal y simétrica, en la cual el dolor neuropático puede persistir durante períodos prolongados tras la suspensión del tratamiento[22]. Se han propuesto dos mecanismos fisiopatológicos. El primero implica la degradación intracelular de proteínas, lo que conduce a la acumulación citoplasmática de restos proteicos y neurofilamentos, afectando el transporte y metabolismo neuronal. El segundo mecanismo implica la neuroinflamación secundaria mediada por células T y la respuesta humoral contra la mielina de los nervios periféricos y la vasa nervorum[20],[21], lo que genera desmielinización e isquemia principalmente de tres tipos de fibras aferentes pequeñas: A β , A δ y C, que están implicadas en el desarrollo del dolor neuropático característico[12],[17].

La incidencia general de esta neuropatía sensorial dolorosa es del 34% de los pacientes tratados[22], con una incidencia de los grados 3-4 de la Escala de la OMS de CIPN de hasta el 13%. La neurotoxicidad suele manifestarse en el quinto ciclo de dosis de 30 mg/m²[7], y su recuperación tiende a ser rápida, con una duración máxima reportada de 18 meses[17].

Finalmente, cabe destacar que la radioterapia también se ha descrito como una causa de dolor neuropático secundario a tratamientos oncológicos en pediatría. La neuropatía periférica inducida por radiación, conocida como RIPN por sus siglas en inglés, puede dar lugar a manifestaciones tanto sensoriales como motoras, aunque es más frecuente observar manifestaciones

sensitivas como parestesias y anestesia, en lugar de dolor. Estos síntomas suelen presentarse de manera tardía y varían según el volumen irradiado, la radiosensibilidad del tejido irradiado y la región anatómica involucrada[21].

Aunque la fisiopatología de la RIPN no está completamente definida, se han identificado efectos tanto directos como indirectos en la etiología del daño neural. Los efectos directos comprenden el daño a las células de Schwann, que conlleva a la desmielinización axonal, así como el daño a la microvasculatura que resulta en isquemia localizada. Además, los cambios en la matriz extracelular secundarios a la radiación pueden ocasionar fibrosis y procesos inflamatorios, los cuales pueden causar compresión nerviosa y daño axonal directo[21].

Estrategias terapéuticas farmacológicas

1. Opioides

El manejo de dolor neuropático en la población pediátrica con opioides está indicado cuando es de moderado a severo[5]. Los opioides, incluidos la morfina, el fentanilo, la hidromorfona, oxicodona y metadona, desempeñan un papel clave en el tratamiento eficaz del dolor y la disnea en niños con enfermedades graves y avanzadas[23].

El tramadol, un opioide débil cuyo mecanismo de acción es el agonismo del receptor Mu e inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina ha demostrado ser efectivo y bien tolerado en población pediátrica[24]. Está indicado en pacientes pediátricos con dolor neuropático que presentan disfunción neurológica. Sin embargo, se ha relacionado con aumento del riesgo de convulsiones idiopáticas en pacientes con factores de riesgo de producir convulsiones o que se encuentran tomando anticonvulsivantes[5].

Los opioides potentes pueden producir efectos secundarios, los cuales se pueden mitigar realizando una rotación de opioide potente según la dosis equivalente. La metadona es útil para el manejo de dolor neuropático por su acción combinada como agonista del receptor Mu, antagonista del receptor de N-methyl- D-aspartate (NMDA) e inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina. Las ventajas son su vida media larga, hasta de 48 h, alta eficacia en condiciones de dolor complejas, menor incidencia de estreñimiento, ausencia de metabolitos activos y uso seguro en falla renal y en enfermedad hepática[23]. En un estudio retrospectivo con 41 pacientes pediátricos con diagnóstico de enfermedad oncológica o hematológica manejados con metadona[1] las indicaciones fueron: dolor nociceptivo sin respuesta a opioides, dolor neuropático y manejo del dolor en cuidado paliativo. La eficacia analgesica alcanzó en 52,9% en pacientes con dolor nociceptivo y 40% en pacientes con dolor neuropático con dosis (0,03 mg/kg/dosis -0,04 mg/kg/dosis). Los riesgos que se deben tener en cuenta al iniciar manejo con metadona incluyen conducción cardíaca prolongada, prolongación del QT y el riesgo de puntas torcidas[3].

2. Gabapentinoides

Los gabapentinoides; la pregabalina y gabapentina son anticonvulsivantes considerados como primera línea en el manejo del dolor neuropático. Su mecanismo de acción es la inhibición de la liberación de neurotransmisores mediada por el calcio mediante efectos sobre las subunidades $\alpha 2\delta$ -1. Inhibiendo el tráfico directo de $\alpha 2\delta$ -1 desde el ganglio de la raíz dorsal y

su reciclaje de los compartimentos endosomales, los procesos mediados por trombospondina estimulan la captación de glutamato por parte de EAAT[25]. Dentro de la evidencia que soporta su uso se encuentran reportes de caso, no existen ensayos clínicos aleatorizados respecto a su uso en población pediátrica, sin embargo, en los casos reportados se demuestra que son fármacos bien tolerados y con un buen perfil de seguridad. Se recomienda el aumento progresivo de dosis para evaluar tolerancia.

Basados en la literatura disponible, la gabapentina se inicia a dosis de 10 mg/kg/día la cual puede ascender hasta la dosis segura máxima reportada que es de 50 mg/kg. Dentro de las precauciones a tener en cuenta con este grupo de fármacos se encuentra la reducción de dosis basada en el aclaramiento de creatinina en caso de insuficiencia renal. Los efectos adversos más frecuentes son el mareo y la somnolencia, los cuales son dosis dependientes. La dosificación de pregabalina en la literatura se ha extrapolado de su uso inicial como anticonvulsivante, se reportan dosis de 10-15 mg/kg. Un estudio piloto incluyó 30 pacientes pediátricos oncológicos con tumores sólidos y leucemias, que habían desarrollado dolor neuropático periférico, se utilizaron dosis de 75 mg/día hasta 150 -300 mg/día de pregabalina, encontrando una mejoría significativa de los síntomas dolorosos[26].

3. Antidepresivos

3.1 Antidepresivos tricíclicos

Los antidepresivos tricíclicos han demostrado eficacia en el dolor neuropático. La amitriptilina y nortriptilina son las que extensamente se han estudiado por su mecanismo de acción como inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina participando en las vías descendentes del dolor a su vez modulando y bloqueando el receptor de NMDA. La dosis recomendada es igual para la amitriptilina y la nortriptilina. Se debe iniciar a 0,1 mg/kg en la noche y se puede incrementar hasta 0,4-0,5 mg/kg con una dosis máxima de 25 mg en la noche. Presentan un inicio de acción analgesica en alrededor de 1-2 semanas. Dentro de los efectos adversos presentan efectos anticolinérgicos y antihistamínicos como boca seca, constipación, retención urinaria, visión borrosa y sedación. Sin embargo, la nortriptilina ha demostrado ser mejor tolerada debido a la menor aparición de efectos secundarios anticolinérgicos. Debido a su asociación con arritmias cardíacas, se debe realizar un electrocardiograma antes de administrar antidepresivos tricíclicos para descartar una prolongación del QT o síndrome de Wolff-Parkinson-White[27].

3.2 Antidepresivos inhibidores Selectivos de la recepción de serotonina y noradrenalina (SNRI)

Los SNRIs provocan un aumento en la serotonina y la noradrenalina, que funcionan de dos formas, de manera presináptica para reducir la transmisión nociceptiva o de manera postsináptica para aumentar la inhibición espinal endógena. Los SNRI no se pueden recomendar como tratamientos de primera elección en la población pediátrica, sin embargo, son considerados como agentes de segunda línea en caso de contraindicación o fracaso de los antidepresivos tricíclicos o de los gabapentinoides. Los SNRIs no deben usarse en combinación con un antidepresivo tricíclico debido al riesgo de síndrome serotoninérgico[28].

4. Anestésicos locales

Existen múltiples estudios que demuestran la eficacia del uso de anestésicos locales en el manejo del dolor neuropático frente a otras alternativas terapéuticas farmacológicas como los AINES y los antidepresivos[29]. Especialmente en el dolor oncológico de este tipo, la lidocaína ha sido fundamental en el manejo, llegando a demostrar una disminución del dolor hasta en el 100% de los pacientes en los cuales fue administrada de manera intravenosa[30], sin embargo, existen otras vías de administración que podrían beneficiar a grupos etarios específicos (como la tópica en edades pediátricas) pero no cuentan con la misma evidencia que soporte su eficacia[31],[32]. Entre sus contraindicaciones se encuentran la disfunción cardíaca o hepática severa y entre sus reacciones adversas más comunes se destacan el compromiso neurológico y cardiovascular cuando la vía de administración es sistémica; así como irritación de la piel en el caso de la alternativa tópica[32],[33].

El efecto analgésico de la lidocaína y sus derivados se da gracias a los canales de sodio NaV1.8 y NaV1.9, los cuales tienen un papel fundamental en la transmisión de las señales neurales periféricas. Sin embargo, se cree que existen numerosos mecanismos que tienen efecto en la modulación del dolor, como interacción directa o indirecta con diferentes tipos de receptores nociceptivos (muscarínicos, opioides endógenos, adenosina trifosfato, etc)[30],[31].

5. AINES

Los AINES son un grupo heterogéneo de compuestos que comparten efectos antipiréticos, analgésicos y antiinflamatorios, su mecanismo de acción es mediante la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Actúan reduciendo la biosíntesis de prostaglandinas mediante la inhibición en el sitio COX del PGHS. Las dos formas principales de esta enzima son la PGHS-1 constitutiva (y COX-1) y la PGHS-2 inducible (COX-2).

Su uso en dolor neuropático no cumple un rol protagónico en su manejo[34],[35], sin embargo, siguen siendo alternativa terapéutica en casos especiales, cuando se busca una analgesia multimodal, especialmente en el manejo de dolor mixto y asociación de un componente nociceptivo y neuropático preexistente[36]; o en los pacientes pediátricos oncológicos cuyo dolor es leve y se controla bajo el esquema terapéutico de "simple analgesia"[37]. Igualmente, no hay evidencia de ensayos clínicos aleatorizados de que los AINES sean eficaces en el dolor crónico oncológico en niños y adolescentes[38].

6. Ketamina

La ketamina posee un mecanismo de acción mixto agonista opioide/antagonista NMDA, adicionalmente, presenta interacciones con los canales de calcio y sodio, e inhibición de la recaptación de noradrenalina y serotonina. Puede administrarse por vía oral, parenteral, tópica, intranasal y por vía intratecal o epidural para el manejo de dolor neuropático. Como analgésico, la ketamina se ha utilizado ampliamente en el dolor oncológico y el dolor neuropático refractario. Los efectos secundarios incluyen efectos psicomiméticos desagradables, confusión, disforia, alucinaciones, taquicardia, hipertensión, y elevación de enzimas hepáticas[27]. La ketamina media la analgesia principalmente a través de antagonismo no competitivo en el receptor NMDA en la médula espinal. Las infusiones de ketamina intravenosa son efectivas para manejo

de dolor neuropático de diferentes orígenes, incluido el SDRC en pediatría[39].

7. Cannabis medicinal

El cannabis representa una opción farmacológica relativamente nueva como parte del tratamiento multimodal para el manejo de dolor neuropático[28]. En la actualidad, no hay evidencia suficiente para apoyar su eficacia en dolor neuropático en pediatría[40]. Los efectos adversos incluyen mareo, sedación, euforia, disforia, confusión e hipotensión, hace falta evidencia que soporte su uso en población pediátrica, sin embargo, representan una alternativa prometedora a futuro. La calidad de la evidencia en este campo se ha visto limitada por la corta duración de los estudios, los reducidos tamaños de las muestras, la falta de grupos de control y la existencia de sesgos en la mayoría de los estudios revisados.

Intervencionismo analgesico

El grave impacto del control inadecuado del dolor en la calidad de vida de la población pediátrica ha provocado un interés creciente en el uso de métodos multidisciplinarios para abordar el dolor, siendo el intervencionismo analgesico una estrategia importante en el manejo multimodal del dolor oncológico. Se ha demostrado que para lograr un control exitoso del dolor, se requieren técnicas intervencionistas en aproximadamente el 15% de los casos de pacientes ingresados en el Servicio de Cuidados Paliativos (PCS). Dentro de las diferentes alternativas revisaremos las más utilizadas en población pediátrica:

1. Bloqueos simpáticos y periféricos

Con los bloqueos periféricos se busca la administración de anestésicos locales acompañados de coadyuvantes como corticoides o alfa-2 agonistas en los nervios periféricos, apuntando hacia un bloqueo sensitivo duradero y eficaz[41]. Existen numerosas localizaciones para estos bloqueos que incluyen bloqueos de plexo braquial, nervio ciático, femoral, ilioinguinal, iliohipogástrico entre otros[42]. Con lo que respecta a su eficacia, los bloqueos periféricos muestran una disminución considerable en la necesidad de uso de opioides en los pacientes, tanto a corto como a mediano plazo, especialmente en pacientes en tratamiento por resección de tumores óseos[41],[43]. Una revisión reciente de la literatura evaluó el uso anestesia regional en el contexto del control del dolor en niños en cuidados paliativos y reveló varios casos de utilización eficaz de analgesia a largo plazo a través de catéteres tunelizados de nervios periféricos[44],[45].

Por otro lado, los bloqueos simpáticos son una estrategia intervencionista de uso relativamente reciente en el campo del dolor oncológico, siendo comúnmente usados en otro tipo de condiciones como el síndrome doloroso regional complejo o el dolor por síndrome de miembro fantasma. El bloqueo del plexo celíaco también es un bloqueo simpático, frecuentemente utilizado para el manejo de dolor oncológico abdominal, proporciona un beneficio según la literatura de hasta a 70%-90% de mejoría de dolor, dentro de sus efectos adversos más comunes se encuentran la diarrea y la hipotensión ortostática, en raras ocasiones puede conllevar a paraplejía y hemorragia retroperitoneal[41],[46]. Con respecto a su efectividad, la duración del bloqueo se relaciona con diferentes factores como la pro-

gresión de la malignidad y el recrecimiento nervioso[47],[48]. Lastimosamente, la literatura sobre el bloqueo de plexo celíaco en la población pediátrica es escasa y limitada en su mayoría a reportes de caso de pacientes con patologías tales como hepatocarcinomas y neuroblastomas, en todos ellos, obteniéndose resultados positivos en términos de dolor[45],[49],[50].

Finalmente, el dolor de rebote posterior al bloqueo nervioso es una entidad descrita relativamente nueva, presente en alrededor del 67% de los pacientes que recibieron un bloqueo, por esta razón, es de suma importancia la identificación de factores de riesgo, cómo el uso preoperatorio de corticoides, tipo de cirugía y uso de AINES, así cómo las estrategias preventivas que pueden disminuir la incidencia de este desenlace[41],[51].

2. Neurolisis de plexos

Este tipo de técnicas buscan hacer irreversible la acción de los anestésicos locales con sustancias denominadas neurolítics. Los neurolítics destruyen de manera temporal o definitiva, a modo de una sección del nervio, las fibras conductoras del dolor especialmente las fibras sensitivas y con predominio en la fibra de tipo C[52]. Existe una larga lista de neurolítics entre los que se encuentran alcoholes, sales de amonio, glicerol y otras sustancias neurotóxicas, las cuales, en relación con su concentración generan alteraciones axonales importantes y degeneración walleriana[52],[53]. Es de suma importancia hacer la diferenciación entre bloqueos o neurolisis de las estructuras, ya que, aunque suelen usarse indistintamente, el primero se refiere al uso de esteroides y/o anestésicos locales con el objetivo de inhibir de forma temporal las funciones del plexo, mientras que el segundo hace referencia a las técnicas que inyectan sustancias neurotóxicas. Existen diferentes tipos de bloqueos neurolítics clasificados principalmente por la región objetivo a manejar:

- *Plejo hipogástrico*: Se describe como una técnica segura, con baja incidencia de complicaciones, y mediante la cual se puede obtener una mejoría significativa en la percepción del dolor y un menor consumo de opioides[54]. Está principalmente indicado en patologías cómo el dolor pélvico crónico relacionado o no a patologías oncológicas, existiendo varios abordajes, sin tener ninguno mayor evidencia de resultados satisfactorios. Cómo cualquier procedimiento, no es de obviar las claras complicaciones con las que pueden cursar los pacientes que incluyen infecciones, hematomas, daño nervioso, parestias y daño vascular.
- *Plejo celíaco*: El plexo celíaco suministra fibras aferentes simpáticas, parasimpáticas y viscerales a las vísceras abdominales superiores, que incluyen el páncreas, el hígado, el tracto biliar, la vesícula biliar, el bazo, las glándulas suprarrenales, los riñones, el mesenterio, el estómago y los intestinos delgados y gruesos proximales al colon transversal.

El bloqueo de plexo celíaco es indicado para el tratamiento del dolor oncológico que se origina en las vísceras del abdomen superior. La mayoría de la literatura publicada sobre el bloqueo del plexo celíaco se concentra en la población adulta. La comunicación del dolor que permite el plexo celíaco es la del páncreas y de la mayoría de vísceras abdominales, excepto el colon izquierdo, recto y órganos pelvianos. Al igual que el plexo hipogástrico, existen diferentes abordajes para esta

técnica principalmente percutáneos o quirúrgicos guiados por ultrasonografía, teniendo la técnica percutánea menor incidencia de complicaciones pero sin evidencia significativa de mayor eficacia. Estos también presentan una mejoría significativa en la percepción del dolor y un menor consumo de opioides[55].

3. Analgesia epidural

La analgesia epidural lumbar cuenta de una alta calidad analgésica a la intervención y al período posoperatorio del paciente pediátrico, con escasos riesgos en la práctica[56]. Su principal rol es en el dolor oncológico secundario a infiltración refractario al uso de opioides[41]. La técnica se basa en la introducción de un catéter, colocando la punta del mismo en el espacio metamérico a bloquear, administrando de manera continua o única de anestésicos locales u opioides[41],[56]. La relación riesgo-beneficio de la aplicación de la técnica deberá siempre estar ponderada y consensuada por el equipo responsable de la atención al niño[57]. Existen contraindicaciones absolutas bien descritas para esta técnica y sus principales complicaciones son la hipotensión arterial, la inyección intravascular del anestésico local, la punción dural no intencionada, el dolor de espalda, el bloqueo motor extenso, la migración del catéter epidural, la cefalea postpunción dural, los hematomas, infecciones, el síndrome de la arteria espinal, el síndrome de cauda equina, entre otras[58].

4. Terapias intratecales

La terapia intratecal consiste en la implantación de un dispositivo que libera fármacos directamente en el líquido cefalorraquídeo con lo que se aseguran concentraciones óptimas de los fármacos (anestésicos locales y opioides) con menos efectos adversos por las bajas dosis que se requieren para llegar a las mismas[59]. Existen diferentes terapias que se engloban en esta categoría como los catéteres, bombas de dolor implantadas y la neurolisis. Las dos primeras suelen ser alternativas menos agresivas y están disponibles para pacientes con mala tolerancia o respuesta al tratamiento analgésico escalonado. La neurolisis es una opción para los pacientes oncológicos refractarios que busca atacar las fibras nerviosas y la transmisión de las señales nerviosas del dolor, sin embargo, poca es la evidencia disponible para su aplicación en pacientes pediátricos, por su alto riesgo de complicaciones como parálisis, paresias y disfunción de esfínteres[41].

- El bloqueo neurolítico intratecal es un procedimiento intervencionista para el manejo del dolor refractario de origen oncológico. Consiste en aplicación de sustancias químicas en el espacio subaracnoideo para la degeneración de las fibras nerviosas[60]. Aunque las indicaciones para el bloqueo neurológico han sido descritas desde su introducción en 1931, sus aplicaciones en la población pediátrica han sido limitadas[61] y la literatura se limita a 3 casos reportados. Shogo Tashiro et al.[60], reportaron el caso de una paciente de 10 años con diagnóstico de osteosarcoma en el ilion derecho con extensión al fémur derecho con dolor oncológico de características nociceptivo y neuropático refractario a manejo farmacológico multimodal. Después del bloqueo neurológico, la calidad de vida de la paciente mejoró y presentó disminución significativa del dolor. Patt, Richard B. et al.[61], reportaron el caso de un paciente de 3 años con diagnóstico de neuroblastoma estadio IV con

dolor severo en la extremidad inferior izquierda, en quien se había intentado previamente el manejo farmacológico sin adecuada respuesta y al titular al alta el manejo farmacológico cursó con efectos sedantes, por lo que fue llevado a bloqueo neurolítico con respuesta favorable y disminución en el consumo de opioides.

De la misma forma, Mutsuhisa Shimazaki et al.[62], presentaron el caso de un paciente de 13 años que experimentaba dolor severo en el glúteo y pierna derecha secundario a un osteosarcoma. A pesar del tratamiento con antiinflamatorios no esteroides, morfina, infusión continua de ketamina y bloqueo epidural lumbar continuo, su dolor aumentaba progresivamente. Por lo tanto, se realizó un bloqueo neurolítico. Posterior al bloqueo, su dolor mejoró notablemente. Los bloqueos neurolíticos intratecales requieren una evaluación meticolosa del contexto del paciente y del riesgo-beneficio que pueda acarrear ya que se relaciona a complicaciones graves, como la paresia/parálisis y disfunción vesical/intestinal.

5. Cordotomía

Es un procedimiento por el cual se utiliza cirugía percutánea para desactivar las vías del dolor en la médula espinal de las vías espinotalámicas y espinoreticulares, teniendo baja morbimortalidad con un promedio de 7,4% de los pacientes con alguna alteración posterior a la realización del procedimiento[63],[64]. Al igual que el resto de las intervenciones analgésicas, se usa como alternativa para los pacientes de mala respuesta al manejo tradicional y mínimamente invasivo y en pacientes terminales[41]. Se han reportado complicaciones a corto plazo como infecciones, depresión respiratoria, ataxia, paresias y complicaciones a largo plazo como el dolor postcordotomía que se caracteriza por dolor neuropático de novo contralateral al dolor original[41],[63]. Poca evidencia se encuentra con respecto al uso de esta técnica en la población pediátrica.

6. Ablación por radiofrecuencia

La ablación por radiofrecuencia es un tipo prevalente del manejo del dolor que consiste en la aplicación de corrientes eléctricas para generar calor y disminuir el tamaño de estructuras como nervios o uniones neuroespinales[41]. Sin embargo, es importante distinguir el origen del dolor ya que la destrucción de nervios periféricos puede causar aumento de la percepción del dolor por eliminación de estímulos en el dolor de origen central (espinal y supraespinal)[65]. Complicaciones importantes y comunes de este procedimiento son necrosis térmica, infecciones y la exposición a la radiación. De igual forma, poca información en su uso para la población pediátrica, sin embargo, en algunos estudios se muestra como una opción para el tratamiento del dolor en tumores óseos[41].

- Radiofrecuencia de la raíz dorsal: induce la inhibición de las respuestas excitadoras de la fibra C y la reducción global de la actividad sináptica evocada. No se han confirmado los efectos de la RF pulsada aplicada al nervio periférico. Varios estudios informaron que las acciones antinociceptivas inducidas por la RF pulsada son la mejora de las vías inhibitorias del dolor descendentes noradrenérgicas y serotoninérgicas

y la inhibición de las fibras C excitadoras[66],[67]. A partir de la evidencia disponible, la PRF parece tener efectos biológicos genuinos en la morfología celular, transmisión sináptica y señalización del dolor, que probablemente sean independientes de la temperatura[68]. La literatura disponible sobre radiofrecuencia pulsada del ganglio de la raíz dorsal para el tratamiento del dolor neuropático oncológico es en adultos. Las técnicas analgésicas intervencionistas han ido evolucionando a lo largo de los años con el objetivo del manejo de dolor intratable con mínimos efectos adversos.

Referencias

1. R. A. Cruciani MJN. Fisiopatología y tratamiento del dolor neuropático: avances más recientes. Revista de la Sociedad Española del Dolor [Internet]. 2006; Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-8046200600050000
2. Svokos KG. The Pathophysiology of Neuropathic Pain. Med Central [Internet]. 2011; Available from: <https://www.medcentral.com/pain/chronic/pathophysiology-neuropathic-pain>
3. Stefan J Friedrichsdorf 1 APN. Management of neuropathic pain in children with cancer. r Opin Support Palliat Care [Internet]. 2023 Jun; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23635878/>
4. Maritza Velasco V. Dolor neuropático. Revista Médica Clínica Las Condes [Internet]. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(14\)70083-5](https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-dolor-neuropatico-S0716864014700835#:~:text=El%20dolor%20neurop%C3%A1tico%2C%20es%20definido,sistema%20somatosensorial%E2%80%9D%20)
5. Snaman JM, Baker JN, Ehrentraut JH, Angheliescu DL. Pediatric Oncology: Managing Pain at the End of Life. Paediatr Drugs. 2016 6;18(3):161–80. [PubMed: 26951239]
6. Burgess J, Ferdousi M, Gosal D, Boon C, Matsumoto K, Marshall A, et al. Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Epidemiology, Pathomechanisms and Treatment. Oncol Ther. 2021 Dec;9(2):385–450. <https://doi.org/10.1007/s40487-021-00168-y> PMID:34655433
7. Jones MR, Urits I, Wolf J, Corrigan D, Colburn L, Peterson E, et al. Drug-Induced Peripheral Neuropathy: A Narrative Review. Curr Clin Pharmacol. 2020;15(1):38–48. <https://doi.org/10.2174/221239380TU5DODQITcVY> PMID:30666914
8. Kandula T, Farrar MA, Kiernan MC, Krishnan AV, Goldstein D, Horvath L, et al. Neurophysiological and clinical outcomes in chemotherapy-induced neuropathy in cancer. Clin Neurophysiol. 2017 Jul;128(7):1166–75. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.04.009> PMID:28511129
9. Tay N, Laakso EL, Schweitzer D, Endersby R, Vetter I, Starobova H. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in children and adolescent cancer patients. Front Mol Biosci. 2022 Oct;9:1015746. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.1015746> PMID:36310587
10. Kandula T, Park SB, Cohn RJ, Krishnan AV, Farrar MA. Pediatric chemotherapy induced peripheral neuropathy: A systematic review of current knowledge. Cancer Treat Rev. 2016 Nov;50:118–28. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.09.005>

- PMID:27664395
11. Smith EM, Kuisell C, Cho Y, Kanzawa-Lee GA, Gilchrist LS, Park SB, et al.; Toxic Neuropathy Consortium of the Peripheral Nerve Society. Characteristics and patterns of pediatric chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review. *Cancer Treat Res Commun.* 2021;28(100420):100420. <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2021.100420> PMID:34225104
 12. Starobova H, Vetter I. Pathophysiology of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Front Mol Neurosci.* 2017 May;10:174. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00174> PMID:28620280
 13. Eldridge S, Guo L, Hamre J 3rd. A Comparative Review of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in In Vivo and In Vitro Models. *Toxicol Pathol.* 2020 Jan;48(1):190–201. <https://doi.org/10.1177/0192623319861937> PMID:31331249
 14. Cioroiu C, Weimer LH. Update on Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017 Jun;17(6):47. <https://doi.org/10.1007/s11910-017-0757-7> PMID:28421360
 15. Fumagalli G, Monza L, Cavaletti G, Rigolio R, Meregalli C. Neuroinflammatory Process Involved in Different Preclinical Models of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Front Immunol.* 2021 Feb;11:626687. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.626687> PMID:33613570
 16. Andersen Hammond E, Pitz M, Shay B. Neuropathic Pain in Taxane-Induced Peripheral Neuropathy: Evidence for Exercise in Treatment. *Neurorehabil Neural Repair.* 2019 Oct;33(10):792–9. <https://doi.org/10.1177/1545968319860486> PMID:31342880
 17. Gupta R, Bhaskar A. Chemotherapy-induced peripheral neuropathic pain. *BJA Educ.* 2016;16(4):115–9. <https://doi.org/10.1093/bjaed/mkv044>.
 18. Colvin LA. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): where are we now? *Pain.* 2019; 160 Suppl 1(Suppl 1): S1-S10.
 19. Omran M, Belcher EK, Mohile NA, Kesler SR, Janelins MC, Hohmann AG, et al. Review of the Role of the Brain in Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Front Mol Biosci.* 2021 Jun;8:693133. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.693133> PMID:34179101
 20. Pro S, Vinti L, Boni A, Mastronuzzi A, Scilipoti M, Velardi M, et al. Peripheral Nervous System Involvement in Non-Primary Pediatric Cancer: From Neurotoxicity to Possible Etiologies. *J Clin Med.* 2021 Jul;10(14):3016. <https://doi.org/10.3390/jcm10143016> PMID:34300182
 21. Was H, Borkowska A, Bagues A, Tu L, Liu JY, Lu Z, et al. Mechanisms of Chemotherapy-Induced Neurotoxicity. *Front Pharmacol.* 2022 Mar;13:750507. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.750507> PMID:35418856
 22. Zajackowska R, Kocot-Kopska M, Leppert W, Wrzosek A, Mika J, Wordliczek J. Mechanisms of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Int J Mol Sci.* 2019 Mar;20(6):1451. <https://doi.org/10.3390/ijms20061451> PMID:30909387
 23. Friedrichsdorf SJ. From Tramadol to Methadone: Opioids in the Treatment of Pain and Dyspnea in Pediatric Palliative Care. 2019; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30985399/>
 24. Doralina L. Anghelescu. And Jessica Michala Tesney. Neuro-pathic Pain in Pediatric Oncology – A Clinical Decision Algorithm [Internet]. *Paediatr Drugs.* <https://doi.org/10.1007/s40272-018-00324-4>.
 25. Chincholkar M. Analgesic mechanisms of gabapentinoids and effects in experimental pain models: a narrative review. *British Journal of Anaesthesia* [Internet]. 2018; Available from: [https://www.bjanaesthesia.org/article/S0007-0912\(18\)30234-4/pdf](https://www.bjanaesthesia.org/article/S0007-0912(18)30234-4/pdf) <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.02.066>.
 26. Donald Mann 1, Jing Liu, Marci L Chew, Howard Bockbrader, Christine W Alvey, Elizabeth Zegarac, John Pellock, Verne W Pitman. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of pregabalin in children with refractory partial seizures: a phase 1, randomized controlled study. 2014; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25377429/>
 27. Friedrichsdorf SJ, Nugent AP. Management of neuropathic pain in children with cancer. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2013 Jun;7(2):131–8. <https://doi.org/10.1097/SPC.0b013e3283615e8e> PMID:23635878
 28. Patrick J. McGrath (Editor), Bonnie J. Stevens (Editor), Suellen M. Walker (Editor). *Oxford Textbook of Paediatric Pain* (Oxford Textbook in Anaesthesia). 2013.
 29. Challapalli V, Tremont-Lukats IW, McNicol ED, Lau J, Carr DB. Administración sistémica de agentes anestésicos locales para aliviar el dolor neuropático. 30 *Cochrane* [Internet]. octubre de 2015; Disponible en: https://www.cochrane.org/es/CD003345/SYMPT_administracion-sistemica-de-agentes-anestésicos-locales-para-aliviar-el-dolor-neuropático#:~:text=La%20lidoca%C3%ADna%20intravenosa%20y%20derivados,enfermedad%20en%20el%20sistema%20nervioso
 30. Danny Steven Castiblanco-Delgado Daniela Seija-Butnar Bilena Margarita Molina-Arteta. Intravenous lidocaine in cancer-related neuropathic pain: case series. *Colombian Journal of Anesthesiology* [Internet]. Disponible en: <https://www.revcolanest.com.co/index.php/rca/article/view/1004/2108>
 31. Derry S. corresponding author Philip J Wiffen, R Andrew Moore, Jane Quinlan. Topical lidocaine for neuropathic pain in adults. *Cochrane library* [Internet]. julio de 2014; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6540846/>
 32. Daniel Bates MD, Carsten Schultheis B. MD, PhD, Michael C Hanes, MD, Suneil M Jolly, MD, Krishnan V Chakravarthy, MD, PhD, Timothy R Deer, MD, Robert M Levy, MD, PhD, and Corey W Hunter. A Comprehensive Algorithm for Management of Neuropathic Pain. *Pain Med* [Internet]. junio de 2019; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6544553/>
 33. Asociación Española de Pediatría. Lidocaína. Asociación Española de Pediatría; 2020.
 34. Ayala A-EG. Dolor neuropático. *Farmacia Profesional.* marzo de 2015;
 35. Samantha-Su Taylor. Nazir Noor, correspondin, Ivan Urits, Antonella Paladini, Monica Sri Sadhu, Clay Gibb, Tyler Carlson, Dariusz Myrcik, Giustino Varrassi, Omar Viswanath. Complex Regional Pain Syndrome: A Comprehensive Review. *Pain Ther* [Internet]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8586273/>
 36. Romero RG. Propuesta de nueva Escalera Analgésica para el dolor neuropático. *Revista de la Sociedad Española del Dolor* [Internet]. agosto de 2016; Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462006000600001
 37. Stefan J Friedrichsdorf 1 APN. Management of neuropathic pain in children with cancer. *Curr Opin Support Palliat Care.* junio de 2013
 38. Cooper et al., 2017b; Eccleston et al., 2017

39. Sheehy KA, Muller EA, Lippold C, Nourai M, Finkel JC, Quezada ZM. Subanesthetic ketamine infusions for the treatment of children and adolescents with chronic pain: a longitudinal study. *BMC Pediatr*. 2015 Dec;15(1):198. <https://doi.org/10.1186/s12887-015-0515-4> PMID:26620833
40. Wong SS, Wilens TE. Medical Cannabinoids in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2017 Nov;140(5):e20171818. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-1818> PMID:29061872
41. Le-Short C, Katragadda K, Nagda N, Farris D, Gelter MH. Inter-ventional pain management for the pediatric cancer patient: literature review. *Children (Basel)* [Internet]. marzo de 2022; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35327761/> <https://doi.org/10.3390/children9030389>.
42. Anatoli Stav M. D Leonid Reytman, M.D., Michael-Yohay Stav, Isaak Portnoy, Alexander Kantarovsky, Offer Galili, Shmuel Luboshitz, Roger Sevi, Ahud Sternberg. Comparison of the Supraclavicular, Infraclavicular and Axillary Approaches for Ultrasound-Guided Brachial Plexus Block for Surgical Anesthesia. *Rambam Maimonides Med J* [Internet]. abril de 2016; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4839540/>
43. Yo TT, Nakaho T, Takigawa C, Higuchi A, Suga A, Tajima T, et al. Treatment efficacy of neural blockade in specialized palliative care services in Japan: a multicenter audit survey. *J Pain Symptom Manage* [Internet]. mayo de 2018; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18504097/>
44. Le-Short C, Katragadda K, Nagda N, Farris D, Gelter MH. Inter-ventional Pain Management for the Pediatric Cancer Patient: A Literature Review. *Children (Basel)*. 2022 Mar;9(3):389. <https://doi.org/10.3390/children9030389> PMID:35327761
45. Rork JF, Berde CB, Goldstein RD. Regional anesthesia approaches to pain management in pediatric palliative care: a review of current knowledge. *J Pain Symptom Manage*. 2013 Dec;46(6):859–73. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2013.01.004> PMID:23541741
46. Ginès GF. Neurólisis del plexo celiaco guiada por ultrasonografía endoscópica en pacientes con patología pancreática y dolor resistente al tratamiento médico. *Gastroenterología y Hepatología* [Internet]. marzo de 2005; Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-neurolisis-del-plexo-celiaco-guiada-13072010#:~:text=La%20neur%C3%B3lisis%20o%20bloqueo%20del,de%20otra%20localizaci%C3%B3n%20intraabdominal%20>
47. Enrique Canser Blanca Martínez-Serrano Azahara Sancho Alberto Alonso-Babarro Yolanda Vilches Eduardo Alonso-Yanci Elena Gredilla Fernando Gilsanz. Invasive techniques for pain management in palliative care: a single center experience. *Pain Pract* [Internet]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24313989/>
48. Aron Chary AF. Celiac Plexus Cryoneurolysis. *Interventional Radiology* [Internet]. junio de 2022; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9246493/>
49. Baek SW, Erdek MA. Time-dependent change in pain threshold following neurolytic celiac plexus block [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]. *Pain Manag (Lond)*. 2019 Nov;9(6):543–50. <https://doi.org/10.2217/pmt-2019-0021> PMID:31729281
50. Anghelescu DL, Guo A, Morgan KJ, Frett M, Prajapati H, Gold R, et al. Pain Outcomes After Celiac Plexus Block in Children and Young Adults with Cancer. *J Adolesc Young Adult Oncol*. 2018 Dec;7(6):666–72. <https://doi.org/10.1089/jayao.2018.0035> PMID:30113244
51. Admassie BM, Tegegne BA, Alemu WM, Getahun AB. Magnitude and severity of rebound pain after resolution of peripheral nerve block and associated factors among patients undergoes surgery at university of gondar comprehensive specialized hospital northwest, Ethiopia, 2022. Longitudinal cross-sectional study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022 Nov;84:104915. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.104915> PMID:36536717
52. Díaz DZ. Orlando Rodríguez Salazar Dra. Mabel Salazar Die Dr. Orlando Rodríguez Hernández. ALGUNOS AGENTES NEUROLÍTICOS. CONSIDERACIONES GENERALES. *Revista Archivo Médico de Camagüey* [Internet]. enero de 2007; Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552007000100017
53. De la Osa J Insausti Valdivia J Pérez-Cajaraville MHTAM. Revisión de los procedimientos intervencionistas neurolíticos en el dolor asociado al cáncer de páncreas. Propuesta de algoritmo. *Revista de la Sociedad Española del Dolor* [Internet]. diciembre de 2019; Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462019000600007
54. Yaiza Bayarri Alonso, Robert Blasco Mariño, Ángela Mesas Idáñez, Anna Server Salvà, Rosa D. Antúnez Elvir. Neurólisis del plexo hipogástrico superior para el manejo del dolor pélvico oncológico. *Dolor, investigación, clínica y terapéutica* [Internet]. Disponible en: https://www.dolor.es/frame_esp.php?id=1164
55. Ginès GF. Neurólisis del plexo celiaco guiada por ultrasonografía endoscópica en pacientes con patología pancreática y dolor resistente al tratamiento médico. *Gastroenterología y Hepatología* [Internet]. marzo de 2005; Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-neurolisis-del-plexo-celiaco-guiada-13072010>
56. Moreno y A. Ramírez-Navarro JCL-GJCM. Anestesia multimodal infantil: analgesia epidural. *Revista de la Sociedad Española del Dolor* [Internet]. noviembre de 2004; Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462004000700004
57. Gunter JB. Benefit and risks of local anesthetics in infants and children. *Paediatr Drugs*. 2002;4(10):649–72. <https://doi.org/10.2165/00128072-200204100-00003> PMID:12269841
58. Fonet y N. Arce MCFGFPI. Estudio observacional de la analgesia epidural para trabajo de parto. Complicaciones de la técnica en 5.895 embarazadas. *Revista de la Sociedad Española del Dolor* [Internet]. abril de 2005; Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462005000300005#:~:text=Entre%20las%20complicaciones%20que%20se,motor%20extenso%2C%20el%20bloqueo%20demasiado
59. Pérez C. La terapia intratecal muestra “eficacia altísima” para el dolor oncológico. *Redacción Médica* [Internet]. febrero de 2022; Disponible en: <https://www.redaccionmedica.com/secciones/tecnologia/la-terapia-intratecal-muestra-eficacia-altisima-para-el-dolor-oncologico-3104>
60. Tashiro S, Godai K, Daitoku Y, Sato T, Enohata K, Kiyonaga N, et al. Successful intrathecal neurolytic block for the management of cancer pain in a 10-year-old child: a case report. *JA Clin Rep*. 2021 Apr;7(1):33. <https://doi.org/10.1186/s40981-021-00438-8> PMID:33846858
61. Patt RB, Payne R, Farhat GA, Reddy SK. Subarachnoid neurolytic block under general anesthesia in a 3-year-old with

- neuroblastoma. *Clin J Pain*. 1995 Jun;11(2):143–6. <https://doi.org/10.1097/00002508-199506000-00010> PMID:7549171
62. Shimazaki M, Egawa H, Motojima F, Fujimaki K, Hamaguchi S, Okuda Y, Kitajima T. [Intrathecal phenol block in a child with cancer pain--a case report]. *Masui*. 2003 Jul;52(7):756-8. Japanese. PMID: 12910978.
63. Munch J. Cordotomía guiada por imágenes para el dolor oncológico. MD Anderson Cancer Center [Internet]. agosto de 2018; Disponible en: <https://www.mdanderson.org/es/publicaciones/oncolog/agosto-2018/cordotomia-guiada-por-imagenes-para-el-dolor-oncologico.html>
64. Klériga E, de Anda S, Rivas JM, Mateos Gómez JH. Cordotomía percutánea para el tratamiento del dolor. *Rev méd IMSS* [Internet]. agosto de 1985; Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-26835>
65. Mekhail LK. Radiofrequency ablation for chronic pain control. *Curr Pain Headache Rep* [Internet]. diciembre de 2001; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11676886/>
66. Hagiwara S, Iwasaka H, Takeshima N, Noguchi T. Mechanisms of analgesic action of pulsed radiofrequency on adjuvant-induced pain in the rat: roles of descending adrenergic and serotonergic systems. *Eur J Pain*. 2009 Mar;13(3):249–52. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2008.04.013> PMID:18539061
67. Racz GB, Ruiz-Lopez R. Radiofrequency procedures. *Pain Pract*. 2006;6:46–50.
68. Chua NH, Vissers KC, Sluijter ME. Pulsed radiofrequency treatment in interventional pain management: mechanisms and potential indications-a review. *Acta Neurochir (Wien)*. 2011 Apr;153(4):763–71. <https://doi.org/10.1007/s00701-010-0881-5> PMID:21116663