

Hospital Abel Santamaría Cuadrado

Pinar del Río

Cuba

Ganglio estelar versus plexo braquial en el dolor por tumor de Pancoast.

Autores:

Dra. María Elena Ortega Valdés¹ <http://orcid.org/0000-0002-6576-5472>
[maryov @infomed.sld.cu](mailto:maryov@infomed.sld.cu)

Dr. Omar López García² <http://orcid.org/0000-0002-4097-7161>
anestesialopez@gmail.com

Dr. Wilfredo Ravelo Llanio³ <https://orcid.org/0000-0002-4483-0968>

Dra. María Julia Fernández Martínez² <http://orcid.org/0000-0001-6554-3442>

yuly3855@gmail.com

1. Especialista de Primer Grado en Anestesiología y Reanimación.
Máster en Bioenergética y Medicina Natural y Tradicional.
Profesora Auxiliar de la Facultad de Ciencias Médicas ``Dr. Ernesto Che Guevara de la Serna
2. Residente de Anestesiología y Reanimación. Instructor no Graduado.
3. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral
Especialista de Primer Grado en Anestesiología y Reanimación.
Máster en Longevidad Satisfactoria.
Profesor Asistente de la Facultad de Ciencias Médicas ``Dr. Ernesto Che Guevara de la Serna

Resumen.

Introducción: El dolor sigue siendo un síntoma habitual en el paciente oncológico, el tumor de Pancoast es el crecimiento local de un tumor en el vértice del pulmón directamente en el plexo braquial, para lo cual los bloqueos pueden aliviar total o parcialmente el dolor. **Objetivo:** comparar la efectividad de la analgesia utilizando el bloqueo del plexo braquial por vía interescaléica y ganglio estelar en el tratamiento del dolor en pacientes con tumor de pancoast.

Método: Se realizó un estudio cuasiexperimental, comparativo, prospectivo y longitudinal, en pacientes con dolor por tumor de Pancoast en los cuales se aplicaron dos métodos de analgesia intervencionista, la muestra estuvo conformada por 22 pacientes los cuales fueron divididos en dos grupos (Grupo 1) Plexo braquial y (Grupo 2) Ganglio estelar. Se evaluó la calidad de la analgesia, el tipo de dolor predominante y la necesidad de analgesia de rescate con morfina. **Resultados:** ambas técnicas resultaron eficaces para el alivio del dolor durante el primer de tratamiento, en los pacientes que habían recibido terapia oncoespecífica el bloqueo de plexo braquial obtuvo mejores resultados, durante los meses posteriores con el bloqueo del ganglio estelar se obtuvo mejor calidad de la analgesia. El tipo de dolor más frecuente fue el neuropático y la analgesia de rescate fue más empleada en el grupo 1. **Conclusiones:** Ambos bloqueos regionales, del plexo braquial por vía interescalénica y el ganglio estelar son efectivos para el alivio del dolor por tumor de Pancoast.

Introducción

Cáncer es de los diagnósticos que más temen los pacientes escuchar. Además de la ansiedad que genera por tratarse de una enfermedad potencialmente letal, la asociación con un dolor inevitable genera angustia y sufrimiento en el paciente y su entorno. Junto a la enfermedad propiamente, el dolor altera la actividad social, el sueño y la capacidad de disfrutar de la vida. ⁽¹⁾

Pese a los avances de la medicina, el dolor sigue siendo un síntoma habitual en el paciente oncológico, cuya frecuencia e intensidad varía de acuerdo al tipo de tumor y al estadio en que se encuentra. Entre un 30 a 40% de los pacientes tiene dolor al momento del diagnóstico y en estadios avanzados su frecuencia se eleva a 60 -100%. ^(1,2)

En la actualidad, en el mundo ocurren 15 millones de casos nuevos de cáncer cada año y un 60% fallece por esta causa (7,4 millones de personas). La Organización Mundial de la Salud OMS, afirma que “El cáncer es un problema global creciente” ⁽²⁾

A nivel celular, las células tumorales liberan prostaglandinas, citoquinas y factores de crecimiento que atraen células inflamatorias y activan nociceptores. Si el tumor es de rápido crecimiento, se comprimen nervios o bien son lesionados por hipoperfusión o por proteólisis directa. En el caso de las metástasis óseas, el dolor se genera por liberación de prostaglandinas, bradiquinina, sustancia P e histamina junto con la ocupación del espacio por el tumor y la presión ejercida sobre el periostio. ^(1,3)

El tumor de pancoast es el resultado del crecimiento local de un tumor en el vértice del pulmón directamente en el plexo braquial. Usualmente estos tumores envuelven el primer y segundo nervio torácico y octavo nervio cervical provocando dolor en el miembro superior y en algunos pacientes aparece el síndrome de Horner. La destrucción de la primera y segunda costilla es común. El diagnóstico usualmente es retrasado pues los pacientes vienen con diagnósticos erróneos de radiculopatías cervical o bursitis de hombro. ⁽⁴⁾

Una inadecuada valoración del dolor del paciente es el mayor impedimento para una buena analgesia. El dolor, para ser tratado, debe ser identificado y valorado, lo que requiere de una buena evaluación. Junto con la medición de la

intensidad dolorosa, es imperativo establecer los tipos de dolor (nociceptivo, somático, visceral o dolor neuropático) para guiar la terapia. ^(1,5,6)

El Método Escalonado de la OMS para Aliviar el dolor es una manera simple, poco costosa y efectiva para controlar el dolor oncológico y que, bien llevado, puede otorgar alivio del dolor al 75 a 90% de los pacientes con cáncer. Aproximadamente un 10% de los pacientes con dolor oncológico no responden bien a las medidas analgésicas estandarizadas o bien presentan marcados efectos indeseables y por tanto, requieren de opciones intervencionistas de tratamiento, que algunos han definido como “un cuarto escalón” dentro del esquema analgésico de la OMS. ^(1,6)

La teoría del ascensor analgésico, propuesta en 2002 por Luis Miguel Torres Morera donde según el grado de dolor leve, moderado, severo o insoportable permite abordar las técnicas intervencionistas (4to escalón) ⁽⁶⁾

Los bloqueos con agentes farmacológicos reversibles como anestésico local, corticoides, opioides u otros que se colocan por única vez en forma de bolos en algún tegumento o bien a través de catéteres sobre nervios periféricos o autonómicos o cercano a la médula. Los bloqueos únicos con anestésico local y corticoide de depósito pueden aliviar total o parcialmente el dolor sobre un área o segmento determinado por un tiempo limitado. ⁽⁶⁾

El ganglio estelar es el más caudal de los tres ganglios del sistema simpático cervical localizado en la cara anterolateral de C7, en el confluye la información simpática de cabeza, cuello, parte superior del tórax y extremidad superior homolateral ⁽⁷⁾

También el bloqueo del plexo braquial con anestésico local bupivacaina y metilprednisolona también se ha utilizado en el tratamiento de la plexitis braquial en el síndrome por tumor de pancoast con alivio del dolor, ⁽⁴⁾ entre otras técnicas regionales que han resultado efectivas en mayor o menor medida.

Por lo que es objetivo de nuestro trabajo es comparar la efectividad de la analgesia utilizando el bloqueo del plexo braquial por vía interescalénica y ganglio estelar en el tratamiento del dolor en pacientes con tumor de pancoast.

Método

Se realizó un estudio cuasiexperimental, comparativo, prospectivo y longitudinal, en pacientes con dolor por tumor de Pancoast en los cuales se aplicaron dos métodos de analgesia intervencionista en la clínica del dolor del Hospital Abel Santamaría Cuadrado en el periodo comprendido de Marzo 2016 a Mayo 2019.

El universo estuvo constituido por todos los pacientes remitidos a la Clínica del Dolor de nuestra institución con diagnóstico de Tumor de Pancoast y dolor que requirieron alguna estrategia analgésica.

Criterios de Inclusión: Pacientes con dolor de Severa Intensidad, relacionado con la lesión primaria, y que **estuvieron** de acuerdo en formar parte del estudio.

Criterios de exclusión: Alergia a los anestésicos locales o a algunos de los medicamentos utilizados durante el proceder, extensión de la lesión primaria con metástasis a distancia, y que hayan recibido morfina previa al estudio para el tratamiento del dolor.

Criterios de salida: pacientes en los cuales no se pudo realizar el seguimiento tres meses después de la realización del proceder.

Se realizó un muestreo simple aleatorio, la muestra estuvo conformada por 22 pacientes (n=22) y se dividió en dos grupos de 11 pacientes cada uno

Grupo 1: Plexo braquial

Grupo 2: Ganglio estelar

Técnica empleada

A todos los pacientes se les realizó examen físico y se confeccionó historia clínica de dolor. En ambos grupos se inició tratamiento farmacológico oral con analgésicos menores e iguales pautas de administración: Metamisol sódico (tab 300mg) 600 mg y antidepresivos tricíclicos Amitriptilina (Tab 25mg) 25 mg cada 8 horas. En cada grupo se realizó un proceder intervencionista cada 7 días

durante el primer mes (4 sesiones) y cada 15 días durante el segundo mes (2 sesiones).

Grupo 1: El paciente está en decúbito supino con el cuello en posición neutra y la cabeza ligeramente flexionada en dirección opuesta al punto del bloqueo. En este momento, el anestesiólogo solicita al paciente que eleve la cabeza respecto al plano de la mesa para tensar el músculo esternocleidomastoideo y permitir la identificación de su borde lateral. Los dedos se deslizan sobre el vientre del músculo escaleno anterior y ulteriormente por el surco interescalénico. Esta maniobra se practicará en el plano horizontal a través del cartílago cricoides, es decir, a la altura de C6. Para deslizar los dedos de modo adecuado, el anestesiólogo se situará al lado del paciente.

Cuando se ha identificado el surco interescalénico y los dedos del anestesiólogo lo presionan con firmeza, se inserta una aguja en dirección ligeramente caudal y posterior. Si no se provoca una parestesia o una respuesta motora con la inserción, se avanza la aguja mientras se mantiene la misma angulación, en un plano que une el cartílago cricoides con la apófisis transversa de C6. Puesto que el plexo braquial atraviesa el cuello de modo virtual en ángulo recto a este plano, prácticamente están garantizadas una respuesta parestésica o motora si se practican en pequeños pasos de reinserción de la aguja, se administra bupivacaína 0.25 % 20 ml más metilprednisolona 36 mg.

Grupo 2: El paciente estará en decúbito supino con el cuello ligeramente en extensión. El anestesiólogo se colocará al lado del cuello del paciente e identificará el tubérculo de la sexta vértebra cervical por palpación. Para ello, se localizará el cartílago cricoides y se moverán los dedos en sentido lateral hasta contactar con el fácilmente palpable tubérculo vertebral.

Una vez se ha identificado el tubérculo de la sexta vértebra cervical, el anestesiólogo coloca el índice y el tercer dedo entre la arteria carótida lateralmente y la tráquea medialmente a la altura de C6. Se inserta una aguja corta de 22 o 25 G hasta contactar con la apófisis transversa de C6. A continuación se retira la aguja 1 a 2 mm y se inyectan 10 ml de Bupivacaina 0.25 % más Metil prednisolona 36 mg.

Se evaluó la calidad de la analgesia al mes de tratamiento y mensualmente hasta el tercer mes de realizado el proceder. Se utilizó la escala visual análoga (Fig. 1) clasificando el dolor en 3 categorías; 1 – 3 dolor leve, 4 – 6 dolor moderado, 7 – 9 dolor severo, 0 y 10 sin dolor y máximo dolor tolerable respectivamente, y se clasificó la analgesia en buena, regular y mala. (Tabla.1)

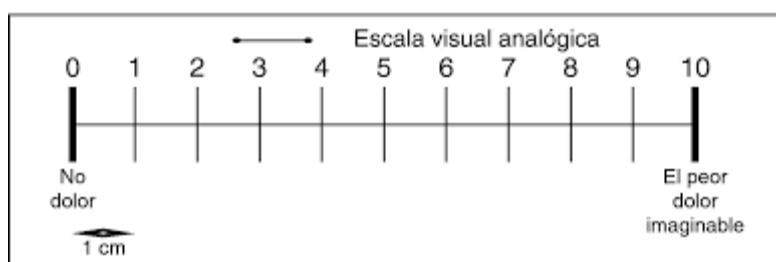


Fig. 1: Escala Visual análoga.

Tabla.1: Criterios de clasificación de la calidad de la analgesia.

Buena	<ul style="list-style-type: none"> • Sin dolor o de Intensidad leve • No se administró dosis analgésicas de rescate.
Regular	<ul style="list-style-type: none"> • Dolor de Intensidad Moderado • No se administró dosis analgésicas de rescate.
Mala	<ul style="list-style-type: none"> • Dolor de Intensidad Moderado con necesidad de analgesia de rescate • Dolor de Intensidad severo a máximo dolor tolerable.

Como variables accesorias se evaluó tipo de dolor predominante y necesidad de analgesia de rescate, determinada por la administración de **morfina** en los pacientes que presentaron dolor severo y de igual o peor intensidad que al inicio del tratamiento.

Análisis estadístico: Para el procesamiento estadístico se utilizó el sistema SPSS versión 24.0. Se realizaron medidas de resumen de los datos cualitativos empleando el cálculo de proporciones, frecuencia absoluta y relativa. Para las variables cuantitativas se utilizó la media y la desviación estándar (DS). En el contraste de hipótesis se empleó la prueba de chi cuadrado de Pearson (X^2) para las variables cualitativas independientes y test de Mantel y Hansel para el

análisis de variables confusoras, además del test de Student para muestras relacionadas en el caso de variables cuantitativas. En el análisis de supervivencia se empleó el método de Kaplan Meier. En todos los casos se consideró un valor $p < 0,05$. El intervalo de confianza fue del 95 %. En la investigación se tuvieron en consideración todos los aspectos de seguridad y éticos y se obtuvo la aprobación del comité científico y de ética de la institución además del consentimiento informado de los pacientes.

Resultados.

En ambos grupos hubo superioridad del sexo masculino 14 (63,6%) pacientes. La media de edad en el grupo I fue de 69 años ($\pm 8,97$) y en el Grupo II de 64 años ($\pm 9,61$), el rango que predominó en ambos grupos fue de 55 - 81 años sin diferencia estadística. ($p > 0,05$). Tampoco se observó diferencia en el tipo de lesión histológica, grado de diferenciación y estadio de la enfermedad. En ambos grupos predominó el dolor severo al inicio del estudio con una intensidad EVA media de 8 ($\pm 1,609$) y 7 ($\pm 1,809$) en el grupo I y II respectivamente sin ser estadísticamente significativo. ($p = 0,105$)

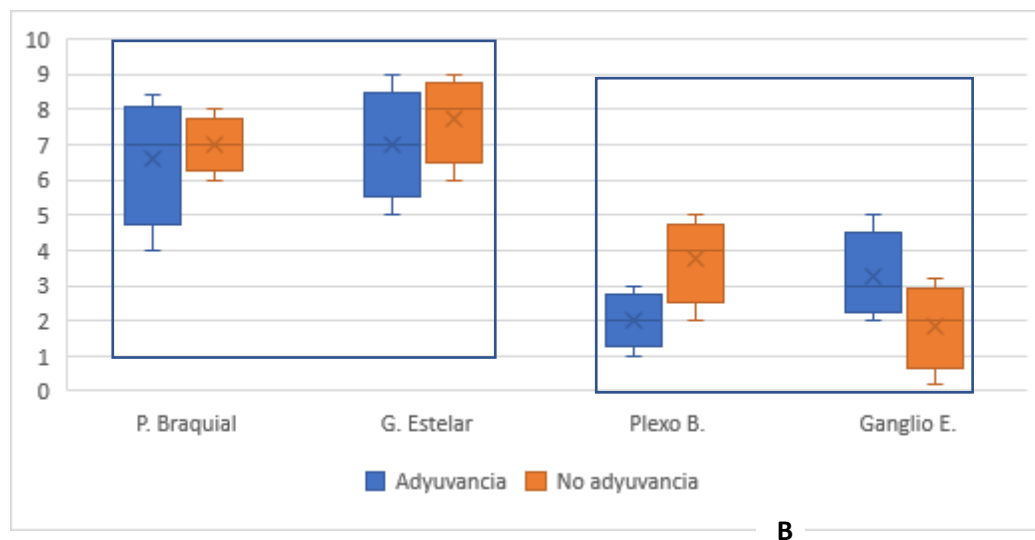


Fig. 2: Intensidad del dolor al primer mes de tratamiento según técnica analgésica empleada. **A** previo al procedimiento. **B** después del procedimiento intervencionista.

Durante el primer mes de tratamiento la intensidad del dolor en los dos grupos disminuyó según EVA a una media de 3 puntos, manifestándose para ambos casos dolor de leve intensidad, por lo que los dos esquemas de analgesia resultaron igual de efectivos sin diferencias entre ellos según la técnica empleada. $p = 0,268$ (**Fig. 2**)

El tipo de dolor presente en todos los casos fue mixto sin diferencias entre ambos grupos, $p=0,234$ no obstante, se observó el predominio de dolor neuropático sobre el visceral y el somático en los pacientes que tuvieron tratamiento adyuvante en cada uno de los grupos. $p=0,001$

En un análisis de homogeneidad de varianzas por estratos se evaluó la respuesta al tratamiento intergrupar en ambos grupos dividiendo los pacientes según la técnica empleada y si habían recibido tratamiento adyuvante o no.

Hubo diferencias en la calidad de la analgesia durante el primer mes de tratamiento. Los pacientes a los cuales se les administró tratamiento adyuvante oncoespecífico presentaron mayor alivio del dolor que los que no habían recibido terapia oncológica, $p=0,012$ y de los que recibieron tratamiento, el bloqueo de plexo braquial resultó más efectivo para el alivio del dolor $p= 0,023$ sin embargo, los pacientes sin tratamiento oncológico mostraron mayor calidad de la analgesia con el bloqueo de ganglio estelar. $p= 0,037$

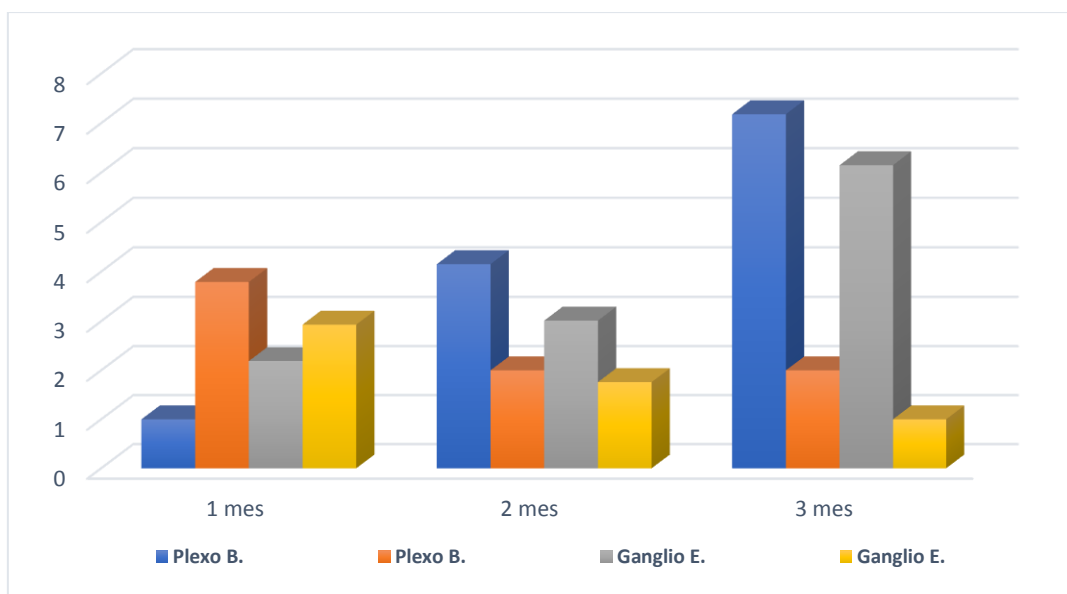


Fig. 3: Evolución de la intensidad del dolor según técnica empleada y tratamiento adyuvante

Ambos grupos mostraron diferencias en la evolución de la intensidad del dolor. En el segundo mes de tratamiento los pacientes que no habían sido sometidos a terapia adyuvante mostraron mejor calidad de la analgesia $p= 0,01$ y en los dos grupos el bloqueo del ganglio estelar resultó ser mas efectivo que el bloqueo de plexo braquial. $p= 0,02$ Durante el tercer mes se obtuvieron iguales resultados pero con mayor diferencia estadística. **(Fig. 3)**

La necesidad de analgesia de rescate (**Tabla # 1**) mediante el empleo de morfina tuvo diferencias significativas, fue mayor en el grupo con bloqueo de plexo braquial siendo necesaria en el 82% de los pacientes, los cuales al tercer mes presentaron dolor de igual o mayor magnitud que al inicio del estudio. En el grupo de ganglio estelar fue necesaria la administración de morfina solo en el 36% de los casos ($p=0,012$) no obstante es necesario señalar que en ambos casos las dosis fueron mínimas (media 5mg im) y con un intervalo de administración de 24 horas.

Tabla # 1: Necesidad de Morfina según técnica analgésica empleada

Técnica empleada	Uso de Morfina	No uso de Morfina	P valor	Total
Plexo B.	9 (82%)	2 (18%)	0,012	11
Ganglio E.	4 (36%)	7 (64%)		11
Total	13 (59%)	9 (81%)		22

Discusión

El tumor de Pancoast se caracteriza por dolor que se irradia a la región supraescapular y extremidad superior inicialmente interesa el plexo braquial por crecimiento del tumor causando dolor en parte superior del tórax y el dermatoma cervical. Puede aparecer hombro congelado y si la enfermedad progresa a síndrome de Horner ⁽⁴⁾

Las intervenciones terapéuticas, como los bloqueos nerviosos permiten que aquellos pacientes refractarios a todas las estrategias convencionales o limitados por los efectos secundarios alcancen un adecuado control del dolor. Estas técnicas se consideran el cuarto escalón de la escalera analgésica propuesta por la Organización Mundial de la Salud, sin embargo, en pacientes con cáncer, la aplicación anticipada de estos métodos intervencionistas ofrece ventajas ^(8,5)

A grandes rasgos podemos dividirlos en no-destructivos y destructivos. En el primer caso se encuentran los bloqueos con agentes farmacológicos reversibles como anestésico local, corticoides, opioides u otros que se colocan por única vez en forma de bolos en algún tegumento o bien a través de catéteres sobre nervios periféricos o autonómicos o cercano a la médula.

Los bloqueos únicos con anestésico local y corticoide de depósito pueden aliviar total o parcialmente el dolor sobre un área o segmento determinado por un tiempo limitado⁽¹⁾

El dolor neuropático está presente en 40% de los pacientes con cáncer como resultado de la enfermedad o el tratamiento. Los mecanismos fisiopatológicos del dolor neuropático son complejos. El daño neurítico puede inducir cambios a nivel central que contribuyen a la persistencia del dolor. Las fibras aferentes y las estructuras centrales se sensibilizan como efecto de la activación nociceptiva, inflamación o lesión tisular. En pacientes que han recibido taxanos, el dolor neuropático es habitual.⁽⁵⁾

Los corticosteroides reducen la inflamación, disminuye la activación de nociceptores y disminuye la intensidad del dolor. Se considera el esteroide una de las más efectivas estrategias en el tratamiento del dolor por inflamación. La reducción del edema peritumoral es responsable la terapia con esteroides, mejora el dolor cuando hay metástasis y reduce el dolor neuropático. Los corticosteroides pueden modular los receptores GABA (gamma amino butírico), NMDA y P2X (adenosin trifosfato o bifosfato) juegan un importante papel en la regulación del dolor.⁽⁹⁾

Corticoides más efectivos cuando existe un componente inflamatorio asociado al dolor. Además de los potentes efectos antiinflamatorios los corticoides pueden disminuir la hiperexcitabilidad neuronal mediante su acción directa sobre las membranas; lo que explicaría parcialmente su utilidad en el tratamiento del dolor neuropático.⁽¹⁰⁾

El bloqueo de plexo braquial con anestésico local y esteroides provee excelente analgesia para el tratamiento del dolor por tumor de Pancoast. El empleo de bupivacaína asociada a Metilprednisolona ha demostrado ser una excelente combinación para este fin.⁽⁴⁾

El bloqueo del ganglio estelar es útil para inhibir el efecto de las fibras simpáticas en el dolor visceral, en extremidad superior, cara, cuando hay lesión de nervio periférico y en el dolor maligno mediado por el simpático.⁽¹¹⁾

El efecto de los opioides en la progresión tumoral está relacionado con la habilidad que tienen de interferir con la integridad de la barrera hematoencefálica, su potencial angiogénico en las células tumorales y su efecto inmunosupresor directo.⁽¹²⁾

No obstante su uso en este tipo de pacientes es muchas veces el esquema final de tratamiento para el dolor oncológico. El empleo de opioides está relacionado con la progresión de la lesión tumoral primaria y el estadio de la enfermedad.

No obstante, el uso en dosis amplias, progresivas y por periodos prolongados como ocurren en los pacientes con cáncer conllevan a la aparición de efectos adversos con mayor frecuencia y sobre todo a la disminución de su efecto analgésico este último explicado por el mecanismo de hiperalgesia inducida por opioides, tolerancia y dependencia, lo que avala la necesidad de una adecuada pauta de administración y estrategia de rotación para los opioides en este tipo de pacientes.⁽¹³⁾ por lo que las técnicas regionales son métodos efectivos para el manejo integral del dolor en este tipo de pacientes.

Conclusiones

Ambos bloqueos regionales, del plexo braquial por vía interescalénica y el ganglio estelar son efectivos para el alivio del dolor por tumor de Pancoast, en pacientes a los cuales se ha administrado tratamiento oncoespecífico con radioterapia previo al tratamiento el plexo braquial resulta más efectivo para la analgesia. El dolor mixto es el de mayor incidencia no obstante en aquellos con tratamiento previo el componente neuropático es superior. Con la progresión de la lesión tumoral y la invasión a estructuras vecinas el dolor aumenta y en estos estadios avanzados el bloqueo del ganglio estelar resulta más óptimo para lograr mayor alivio del dolor.

Conflicto de intereses.

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Contribución de los Autores.

Autor 1: Trabajo de campo o asistencial, revisión, análisis y selección bibliográfica, aplicación de encuestas, realización de entrevistas o consultas a expertos, procesamiento estadístico, confección del informe final y revisión y corrección del informe.

Autor 2: Trabajo de campo o asistencial, revisión, análisis y selección bibliográfica, aplicación de encuestas, realización de entrevistas o consultas a expertos, confección del informe final, revisión y corrección del informe y revisión y aprobación final.

Autor 3: Trabajo de campo o asistencial, revisión, análisis y selección bibliográfica y aplicación de encuestas, realización de entrevistas o consultas a expertos.

Autor 4: Trabajo de campo o asistencial, revisión, análisis y selección bibliográfica y aplicación de encuestas, realización de entrevistas o consultas a expertos.

Referencias bibliográficas

- 1- Hernan R G L. Manejo del dolor en cáncer. Rev. Med. Clin. Condes. 2013; 24(4) 661-666
- 2- GUÍA CLÍNICA ALIVIO DEL DOLOR POR CÁNCER AVANZADO Y CUIDADOS PALIATIVOS. Serie guías clínicas minsal. Gobierno de Chile. 2011
- 3- Tratado de dolor
- 4- Steven D. Waldman. Atlas of common pain syndromes 3rd ed Chapter 23 Pancoast's tumor syndrome 2012 pag 72-76 : <http://www.elsevier.com>
- 5- Allende Perez S. et al Consejo mexicano del manejo del dolor por cáncer. Gaceta mexicana de oncología. 2016; 15(1): 3-34. <http://www.elsevier.es>
- 6- M^a del Carmen Vera García LA DECADENCIA DE LA ESCALERA ANALGÉSICA FRENTE A LA EFECTIVIDAD DEL ASCENSOR ANALGÉSICO Rev. enferm. CyL Vol 6 - N° 1 (2014)
- 7- Guía de buena práctica clínica en geriatría. Dolor oncológico en el anciano. Gregorio P.G. Perez Cajaraville J. 2013 p 99. WWW.segg.es
- 8- María Margarita Viteri-Toro Pontificia Universidad Javeriana, Colombia María Camila Viteri-Toro Pontificia Universidad Javeriana, Colombia Diego Alberto Moreno-Martínez Hospital Universitario San Ignacio, Colombia Colocación de

- 9- Toth C, Moulin DE. Neuropatic pain. Cambridge university new york. Leppert W. The managemen to neuropathic pain in cáncer patients. 2013 Cap 16 pag 191-204 [http// www.cambridge.org/9781107023710](http://www.cambridge.org/9781107023710)
- 10- Toth C, Moulin DE. Neuropatic pain. Cambridge university new york. Leppert W. The managemen to neuropathic pain in cáncer patients. 2013 Cap 16 pag 191-204 [http// www.cambridge.org/9781107023710](http://www.cambridge.org/9781107023710)
- 11- [Gliniecki R. Stellate ganglion block.](#)
- 12-Correa C J, Figuerroa JD, Castaño R, Madrid J,Mauricio C ,Sanabria A. Principios de cirugía oncológica. Rev Colomb Cir . 2016;31:185-96:
Disponible en: <https://www.redalyc.org/html/3555/355547646006/>
- 13-A. Gil Martín, M. Moreno García, J. Sánchez-Rubio Ferrández y T. Molina García, Rev Soc Esp Dolor, 2014; 21(5): 259-269, Hiperalgnesia asociada al tratamiento con opioides