



ARCHIVOS DE MEDICINA UNIVERSITARIA

Especial PID n.1 (mayo 2019)





Comité editorial: Víctor Ruiz del Valle, Mario Rivera Izquierdo y Antonio Jesús Láinez Ramos-Bossini

Diseño del interior y maquetación: Juan Carlos Gil Berrozpe (tutor), Mirian Cuesta Molina (estudiante), Daniel Ruiz Sánchez (estudiante), Ana Sánchez Castillo (estudiante), Inés María Villa Bulnes (estudiante) y Nuria Calvo Cano (estudiante)

Diseño de la portada y de la contraportada: Mirian Cuesta Molina

Organizadores del PID Medicina-Traducción: Antonio Jesús Láinez Ramos-Bossini, Mario Rivera Izquierdo, Ángela Rivera Izquierdo y Juan Carlos Gil Berrozpe

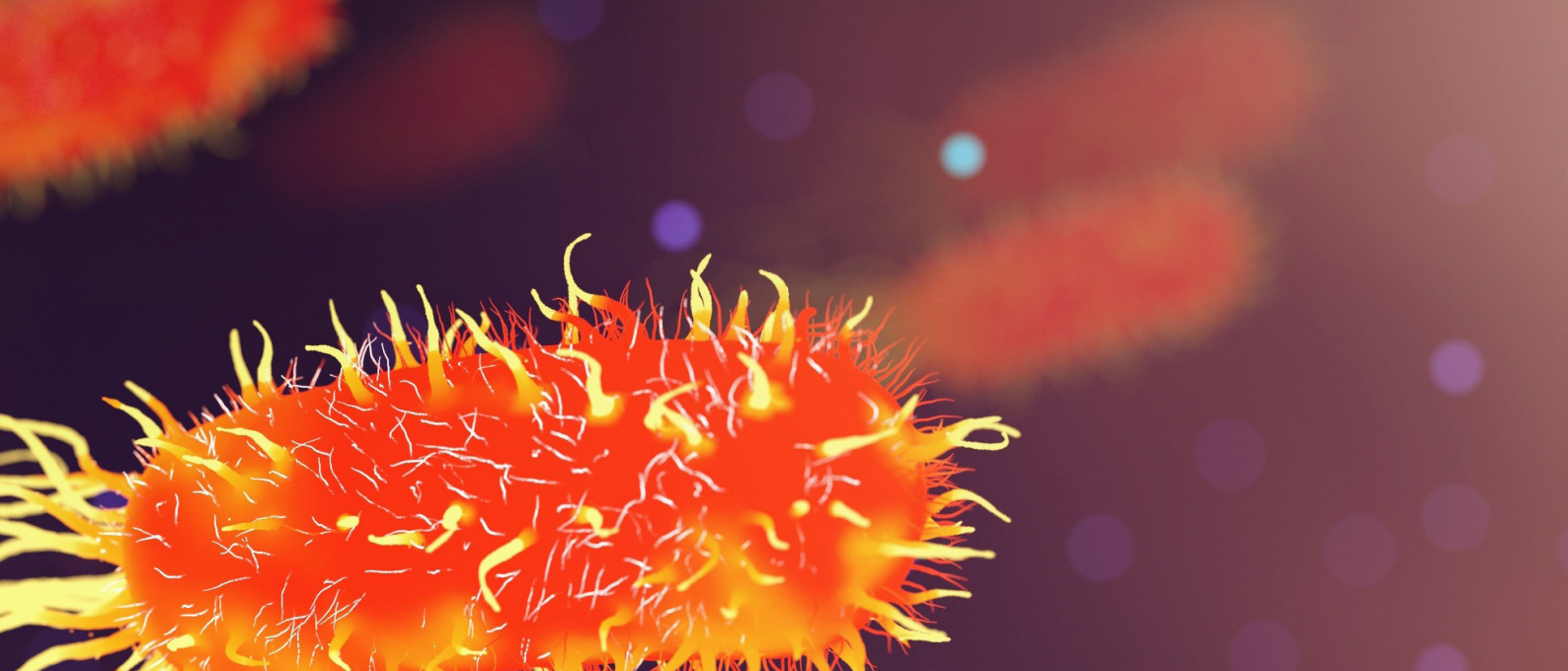
Archivos de Medicina Universitaria es una publicación científica de ámbito nacional español sin ánimo de lucro, creada y gestionada por y para estudiantes de Medicina y ciencias afines.

ISSN: 2341-0361

Depósito legal: GR-171-2014

Contacto: archivosmedicinauniversitaria@gmail.com

Archivos de Medicina Universitaria (AMU) ©2013



ÍNDICE DE CONTENIDO

4	♦♦♦♦♦♦♦♦	PREFACIO
6	♦♦♦♦♦♦♦♦	LISTA DE PARTICIPANTES
8	♦♦♦♦♦♦♦♦	MUSICOTERAPIA Y ESTIMULACIÓN MUSICAL EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO EN LAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES
14	♦♦♦♦♦♦♦♦♦♦	MUSIC THERAPY AND MUSICAL STIMULATION IN PRETERM INFANTS IN NEONATAL INTENSIVE CARE UNITS
20	♦♦♦♦♦♦♦♦♦♦	علاج الأطفال الخدج بالموسيقى والتحفيز الموسيقي في وحدات العناية المركزة لحديثي الولادة
30	♦♦♦♦♦♦	ESQUIZOFRENIA Y CANNABIS: UNA REVISIÓN NO SISTEMÁTICA
36	♦♦♦♦♦♦♦♦♦♦	SCHIZOPHRENIA AND CANNABIS: A NON-SYSTEMATIC REVIEW
42	♦♦♦♦♦♦♦♦♦♦	علاقة الاضطراب الفصامي بالقنب الهندي: مراجعة عامة
50	♦♦♦♦♦♦	ACTUACIONES TERAPÉUTICAS Y TERAPIA GÉNICA EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON
56	♦♦♦♦♦♦♦♦♦♦	THERAPEUTIC ACTION AND GENE THERAPY FOR PARKINSON'S DISEASE
62	♦♦♦♦♦♦	PRESENTE Y FUTURO EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR NEUROPÁTICO: UNA REVISIÓN ACTUALIZADA
70	♦♦♦♦♦♦♦♦♦♦	AN UPDATED REVIEW OF NEUROPATHIC PAIN TREATMENT: STATE OF ART AND FUTURE PROSPECTS
78	♦♦♦♦♦♦	AMIANTO Y CÁNCER GASTROINTESTINAL: ¿UNA RELACIÓN POR DETERMINAR?
84	♦♦♦♦♦♦♦♦♦♦	ASBESTOS AND GASTROINTESTINAL CANCER: AN ASSOCIATION TO BE ESTABLISHED
90	♦♦♦♦♦♦♦♦♦♦	الأسبست وسرطان الجهاز الهضمي: علاقة يجب تحديدها؟
98	♦♦♦♦♦♦	MINDFULNESS Y DOLOR CRÓNICO: REVISIÓN SOBRE CAMBIOS COGNITIVOS, NEUROLÓGICOS Y CONDUCTUALES RELACIONADOS CON EL DOLOR
106	♦♦♦♦♦♦♦♦♦♦	MINDFULNESS AND CHRONIC PAIN: A REVIEW ON COGNITIVE, NEUROLOGICAL AND BEHAVIORAL CHANGES RELATED TO PAIN
114	♦♦♦♦♦♦	LAS FRONTERAS DE LA METFORMINA: ENTRE LA DIABETES Y EL CÁNCER DE PRÓSTATA
122	♦♦♦♦♦♦♦♦♦♦	THE FRONTIERS OF METFORMIN: FROM DIABETES TO PROSTATE CANCER
128	♦♦♦♦♦♦	DOLOR NEUROPÁTICO LOCALIZADO: UNA REVISIÓN NARRATIVA
136	♦♦♦♦♦♦♦♦♦♦	LOCALIZED NEUROPATHIC PAIN: A NARRATIVE REVIEW



En el panorama actual, resulta cada vez más evidente la superespecialización de los distintos ámbitos de conocimiento. Por ello, creemos que generar espacios de intersección entre disciplinas complejas y llenas de matices es un privilegio formativo, tanto para los profesores como para los alumnos. Como médico y traductor, acojo este número de *Archivos de Medicina Universitaria* (AMU) con una mezcla de alegría, orgullo y admiración, pues en él recogemos el fruto del esfuerzo de muchísimos alumnos y docentes que creemos en una enseñanza práctica y de utilidad, vertebrada por un eje transdisciplinar.

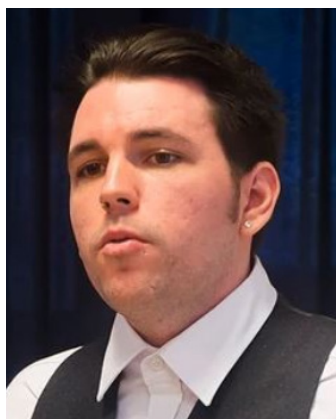
A lo largo de este curso, hemos tenido la oportunidad de trabajar conjuntamente en las facultades de Medicina y de Traducción e Interpretación de nuestra universidad, y el vínculo entre ambas facultades resplandece en este número más que nunca. Sabedores de que, para algunos, puede dar la impresión de que la medicina y la traducción constituyen ámbitos muy dispares y difícilmente complementarios, hemos tenido la oportunidad de demostrar lo erróneo de esta asunción. En las próximas páginas está la prueba de ello.

Los organizadores del proyecto estamos plenamente satisfechos con su desarrollo en esta entrega. Con toda probabilidad, constituye la primera de muchas otras en las que médicos y traductores nos seguiremos dando la mano para colaborar y aprender unos de otros. El resultado, a la vista está, es sobresaliente. Nuestra más sincera gratitud y enhorabuena a todos los participantes.

Desde la creación de *Archivos de Medicina Universitaria* en el año 2013, numerosos estudiantes de medicina y de otras ciencias biosanitarias han utilizado esta plataforma para publicar sus primeros trabajos y aproximarse de manera práctica al mundo de la publicación científica. Sin embargo, gracias al Proyecto de Innovación Docente y al Curso del Centro Mediterráneo realizados durante este curso 2018-2019, hemos hecho realidad un sueño que teníamos en mente desde hace mucho tiempo.

No solo apostamos por la aproximación del estudiante del Grado en Medicina al mundo de la publicación, sino que también apostamos por una traducción de calidad que evite excesivas correcciones de los editores y revisores. Hemos visto cómo colaboran los estudiantes de dos de los grados más importantes de la Universidad de Granada. Medicina, una de las carreras con mayor nota de corte del ámbito de las ciencias, y Traducción e Interpretación, una de las carreras con mayor nota de corte del ámbito de las letras, han demostrado que sus estudiantes saben trabajar codo con codo, establecer redes de contactos entre sí para futuros proyectos laborales y generar un producto de calidad, que mostramos en el presente número de la revista.

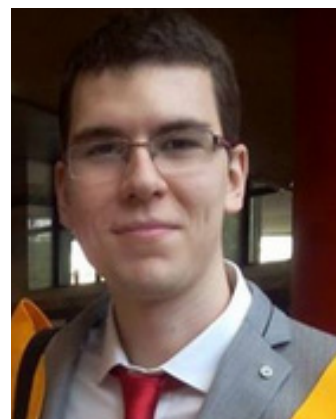
Este número, sin duda, es muy especial por el trabajo, la coordinación y la multidisciplinariedad que lo sustenta. Por todo esto, para mí supone la guinda que encumbra todos estos años de trabajo. Esperemos que sea la primera piedra de un camino marcado por artículos y traducciones de calidad, y que desde AMU sigamos teniendo el privilegio de vivir estas experiencias.



**ANTONIO JESÚS LÁINEZ
RAMOS-BOSSINI**

Estudiante de Doctorado
(Departamento de Radiología)

Médico Interno Residente del
Servicio de Radiodiagnóstico
(Hospital Universitario
Virgen de las Nieves)



MARIO RIVERA IZQUIERDO

Estudiante de Doctorado
(Departamento de Medicina
Preventiva y Salud Pública)

Médico Interno Residente del
Servicio de Medicina Preventiva
(Hospital Clínico San Cecilio)



La revista que tenéis entre manos es el reflejo de que las ciencias biomédicas y las humanidades no son disciplinas reñidas, sino que por medio de la colaboración y la multidisciplinariedad pueden hermanarse, dando como resultado una enriquecedora experiencia académica y profesional para el alumnado y profesorado.

El Proyecto de Innovación Docente que ha permitido llevar a cabo este trabajo tenía como objetivo fundamental iniciar en la investigación a los estudiantes de ciencias biomédicas y presentar un encargo de traducción relativamente realista al alumnado de traducción e interpretación, aproximándolos al mundo laboral. Por otro lado, buscábamos que se establecieran vínculos y, por qué no, amistad entre estudiantes de ambos campos del conocimiento. Los encuentros conjuntos y el curso de formación del Centro Mediterráneo, así como el contacto entre los estudiantes, han posibilitado la elaboración de artículos y traducciones de calidad. Esto no habría sido posible sin la colaboración de los docentes que tan amable y desinteresadamente han decidido participar en este proyecto pero, sobre todo, tampoco habría sido posible sin el entusiasmo de los estudiantes, cuyo esfuerzo e ilusión simbolizan el verdadero espíritu universitario.

Personalmente, como estudiante de doctorado y docente en formación, no puedo expresar con palabras lo que este proyecto significa para mí. Desde las aulas, primero como estudiantes y posteriormente como docentes, mis compañeros y yo hemos soñado y apostado por una educación de calidad, horizontal y cercana, tratando de minimizar los efectos de la jerarquía profesor-alumno. Si algo puedo decir es que he aprendido muchísimo del alumnado y deseo que disfruten tanto como yo del resultado de su esfuerzo.

Estas páginas son el fruto del esfuerzo de más de un centenar de alumnos y de más de una decena de docentes que decidimos abordar con ilusión un proyecto caracterizado por la interdisciplinariedad y por la cooperatividad. No en vano, uno de los principales objetivos del Proyecto de Innovación Docente que ha permitido la elaboración de esta revista era romper con la verticalidad de las aulas y crear un espacio de colaboración horizontal entre los alumnos participantes y los tutores. A día de hoy, creo que podemos afirmar que lo hemos conseguido.

A nivel personal, verme implicado en esta aventura ha sido una de las experiencias más gratificantes que hasta ahora he tenido la suerte de vivir en mi breve carrera como docente universitario. Si hay algo que nos caracteriza a las futuras generaciones de docentes, es precisamente tratar de reducir cada vez más la distancia entre el alumnado y el profesorado, y eso es un factor que ayuda a humanizar esta disciplina y a que no se vea la docencia como algo meramente instrumental. Sin embargo, esta armonía no habría sido posible sin la actitud tan positiva mostrada por el alumnado participante en el proyecto y por el fuerte compromiso con el trabajo y compañerismo que todos ellos mostraron incluso desde antes de comenzar el trabajo. En los artículos, en sus correspondientes traducciones y en la maquetación de la revista se puede vislumbrar la pasión que hay detrás de cada párrafo, de cada oración y de cada palabra.

Que este primer número especial de AMU sirva como piedra angular de un marco de cooperación entre profesores y alumnos, y entre médicos y traductores. A todos los participantes en el proyecto: esta es también vuestra revista.

— ORGANIZADORES DEL PID (TRADUCCIÓN) —



ÁNGELA RIVERA IZQUIERDO

Estudiante de Doctorado
(Departamento de Filologías
Inglesa y Alemana)

Personal docente-investigador
en formación predoctoral
(Facultad de Filosofía y Letras)

JUAN CARLOS GIL BERROZPE

Estudiante de Doctorado
(Departamento de Traducción
e Interpretación)

Personal docente-investigador
en formación predoctoral
(Facultad de Traducción
e Interpretación)



PRODUCCIÓN DE ARTÍCULOS BIOMÉDICOS

TUTORES Y ORGANIZADORES

Gálvez López, Regina
Láinez Ramos-Bossini, Antonio Jesús
Martín de los Reyes, Luis Miguel
Martínez Ruiz, Virginia
Rivera Izquierdo, Mario

PROFESORADO COLABORADOR

Abadía Molina, Ana Clara
Cárdenas Cruz, Antonio
Gálvez Mateos, Rafael
Gutiérrez Martínez, Blanca
Jiménez Moleón, José Juan

AUTORES DE LOS ARTÍCULOS

Álvarez Garrido, Roy Nicolás
Astasio García, Natalia
Campos Moreno, Cynthia
De Luis Pareja, Cristina
Díaz García, Alejandra
Díaz Gómez, Álvaro
Domingo López, Javier
Domingo López, Paula
Durán Ávila, José Javier
Girona Torres, Alberto
González Díez, Manuel
Jiménez Gutiérrez, Carmen Elena
Lizana Serrano, Ana Elena
López Pérez, Carmen María
Mateos Granados, José
Morato Gabao, Cristina
Moya Barquero, Raquel
Murillo Hermosilla, Clara Isabel
Navares López, David
Navas Rutete, Raúl
Perea García, Cristina
Pérez del Rincón, Marina
Pérez Martínez, Rosa
Querol Carranza, Eloi
Redruello Guerrero, Pablo
Reina Reina, Ismael
Reyes Molina, Araceli
Rocabado Pozo, Mychelly Yanay
Rodríguez Camacho, Marta
Rodríguez Martínez, Cristina
Rodríguez Rodríguez, Marta Presentación
Romero de los Reyes, Laura
Rosado Gutiérrez, Elena
Ruiz Medina, María
Sánchez Arés, Amanda
Serrano Herrera, Adela
Sola Montijano, Pablo
Solier López, Lucía
Soriano Mateos, Andrés
Stoelers, Tom
Toral López, Ana María
Ureña Paniego, Clara Amanda

TRADUCCIÓN DE ARTÍCULOS BIOMÉDICOS

TUTORES Y ORGANIZADORES

Gil Berrozpe, Juan Carlos
Rivera Izquierdo, Ángela

PROFESORADO COLABORADOR

Baya Essayahi, Moulay-Lahssan
Haidar Atik, Larosi
Mahyub Rayaa, Bachir
Sánchez Cárdenas, Beatriz
Tercedor Sánchez, María Isabel

TRADUCTORES DE LOS ARTÍCULOS

INGLÉS

Barberá Rodríguez, Isabel
Camacho Martí, María Auxiliadora
Carrasco Barrios, Claudia
Casillas Sánchez, Alba
Castillo del Águila, José Luis
Cervilla Carrión, Julia
Company Campos, Elena
Darroch, Gavin
De la Torre Sánchez, Cristina
Fernández Basallo, Marina
Fernández Fuentes, José Manuel
Fernández Gamarra, Celia
García Canteli, Ana
García Navarro, María
Giménez Polo, Marta
Gómez Patiño, Alicia
González Cuenca, Julia
González Moreno, Esperanza
Hermán Carvajal, Antonio
Iribar Revuelta, Ígor
Manzano Cruz, Celia
Martín Manzano, Andrea
Martín Vázquez, María Luisa
Martínez López, José Aimar
Martínez Vázquez, Begoña
McCullough, Amy
Morales García, Celia
Morata Garrido, Natalia
Moreno Cuadrado, Beatriz
Palomino Tirado, Gudrun
Pérez Cortés, Beatriz
Pineda Cantos, María
Repiso Núñez, María

Rodríguez González, Paola
Ruiz Escrivá, María
Ruiz López-Ocón, Elena
Saldaña Martínez, Javier
Salmerón Borja, Carmen
Sánchez Rodríguez, Jesús
Sillero Romero, Miguel
Sobrino Cano, Carolina
Soto García, Rocío
Sword, Kathryn
Torregrosa Parra, Pablo Diego
Torres Martínez, Irene
Trujillos Yébenes, Lorena
Ureña Pérez, Lourdes
Vadillo Ucea, Nuria

ÁRABE

Abdessadak, Zakaría
Akash Akash, Abdulfattah Shaaba
Atouilaa Belaouina, Chayma
Calvo Cano, Nuria
El Hachimi, Leila
El Haddouti Ait Haddou, Ilham
El Kenfaoui, Khitam
El Khattat Rodríguez, Azmán
Grandal Galeote, Alba
Hamdi, Abdelghani
Haourigui, Doae
Hayaoui Aomar, Sonia
Maldonado García, Laura
Metaich, Hasnae
Nabhan Khilaili, Nur
Oukkal, Fadila
Gamhiyeh Halboni, Ola
Sánchez Sánchez, Ana Belén

MAQUETADORES DE LOS ARTÍCULOS

Calvo Cano, Nuria
Cuesta Molina, Mirian
Ruiz Sánchez, Daniel
Sánchez Castillo, Ana
Villa Bulnes, Inés María

Musicoterapia y estimulación musical en recién nacidos pretérmino en las unidades de cuidados intensivos neonatales

Carmen Jiménez-Gutiérrez¹, Marina Pérez-del-Rincón², Pablo Reduello-Guerrero², Marta Presentación Rodríguez-Rodríguez², Ana María Toral-López², Clara Amanda Ureña-Paniego²

¹Estudiante del Grado en Enfermería de la Universidad de Granada (UGR)

²Estudiante del Grado en Medicina de la Universidad de Granada (UGR)

Resumen

Cada año, se producen más de 15 millones de partos prematuros, de los cuales, una fracción considerable es ingresada en la unidad de cuidados intensivos neonatales. La conjunción de un período crítico en el desarrollo neurocognitivo, el aislamiento parental y un entorno hostil hacen de estos pacientes una población vulnerable a diferentes discapacidades de tipo cognitivo, motor, lingüístico, comportamental y socio-económico, que también afecta a su entorno. Por ello, se proponen la musicoterapia y la terapia musical como alternativas no invasivas en aras de mejorar las variables relacionadas con nutrición, respuestas de dolor y estrés, parámetros fisiológicos del neonato, así como de lactancia materna.

Palabras clave: música, sonido, parto pretérmino, unidad cuidados intensivos neonatales, no invasivo, revisión.

1. Introducción

Se define al recién nacido prematuro como a todo aquel “que nace antes de completar la semana 37 de gestación” (1). Cada año, se producen más de 15 millones de partos prematuros, constituyendo 1 de cada 10 nacimientos. La tasa de partos prematuros presenta una tendencia ascendente a nivel mundial (2). A pesar de que las mejoras tecnológicas están incrementando la supervivencia de esta población. Un parto prematuro puede afectar al desarrollo cognitivo, motor, lingüístico, comportamental y socio-económico del infante, así como al estado de salud mental de la familia, especialmente de la madre (3). Una proporción importante de estos infantes precisan de cuidados intensivos para sobrevivir fuera del entorno intrauterino. Es por ello que la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) se convierte en la fuente de los primeros estímulos para estos prematuros. Estas unidades se caracterizan por el alto número de procedimientos invasivos (y por consiguiente, dolorosos y estresantes) así como por el aislamiento parental a los que se ven sometidos los pacientes (4). Estos sucesos acontecen durante una época de desarrollo cerebral temprano, que se caracteriza por la formación de conexiones sinápticas, desarrollo de espinas dendríticas, mielinización axonal y plegamiento neocortical (5,6). Diversos estudios apuntan a que el sistema del infante prematuro posee ya capacidad anatómica y neuroquímica de la percepción del dolor (4), por lo que los prematuros ingresados en la UCIN parecen un grupo especialmente susceptible para la disrupción de estos hitos del neurodesarrollo. A esto se le suma la activación de la respuesta de estrés por medio del eje hipotálamo hipofisario adrenal y del siste-

ma simpático, que condicionan respuestas fisiológicas representativas de la reacción dual de “lucha o huida”. Entre éstas, se encuentra el aumento de la frecuencia cardíaca y respiratoria y el aumento del cortisol, respuestas cuya puesta en marcha desvían recursos energéticos del sistema nervioso en formación (6). Asimismo, la leche humana se considera en la actualidad como uno de los factores claves en la mejora del paciente pretérmino durante su hospitalización en la UCIN, así como el estándar de cuidado en esta misma unidad (7). Desafortunadamente, la hospitalización en la UCIN supone para los padres un evento potencialmente traumático. La importancia de este hecho deriva de la asociación indefectible entre estrés físico y mental y reducción de la eyección de leche por disminución de los niveles de oxitocina durante la lactancia (8).

Bajo la premisa de numerosos estudios que demuestran que la música puede mejorar de manera no invasiva el desenlace de estos infantes, se contempla la utilización de la musicoterapia y la terapia musical como instrumentos no invasivos para la mejora de estos resultados (6). En la presente revisión se distinguirá entre los conceptos de terapia musical (TM) y estimulación musical (EM). Según la Asociación Americana de Musicoterapia, la primera se define como “aquellas intervenciones clínicas y basadas en la evidencia que hacen uso de la música para alcanzar metas individuales en el contexto de una relación terapéutica realizada por un profesional acreditado” (9). Por otro lado, la EM la constituyen “aquellas intervenciones desarrolladas por un sanitario o los padres del infante”. Esta revisión narrativa persigue examinar los beneficios de la MT y la EM sobre las funciones vitales del pre-

maturo como son la nutrición y estado general de salud, reflejado en duración de la estancia hospitalaria y parámetros fisiológicos, así como indicadores de dolor y lactancia materna.

2. Nutrición del infante pretérmino

En cuanto a la alimentación, se ha observado que la MT ayuda a los niños prematuros en la UCIN a sustituir progresivamente la alimentación por vía intravenosa a alimentación por vía oral. El uso de un reproductor de música con canciones cantadas por la madre favorece de forma significativa el cambio de alimentación. Se vio que en el 94 % de los niños a los que se les estimuló con un reproductor con grabaciones de voz materna se consiguió una alimentación completa por vía oral en al menos 7 días antes que en los niños a los que se les ponía un tranquilizante estándar o que escuchaban la voz de la madre solo en algunas ocasiones (10). No obstante, no se encontraron diferencias significativas en cuanto al aumento de peso entre el grupo de intervención y el grupo control. Cabe resaltar que otros estudios apuntan a que la estimulación oral presenta mejores resultados en la mejora de la alimentación del prematuro que la estimulación auditiva (con canciones de cuna). No obstante, los prematuros que tenían estimulación auditiva mejoraron más que los del grupo control a los que no se le aplicaba ninguna intervención a excepción de los cuidados rutinarios (11). Las diferencias en estos grupos fueron significativas, encontrándose que el grupo con estimulación oral alcanzaba la alimentación por vía oral completa en un periodo más corto de tiempo que los que recibieron la estimulación auditiva. Finalmente, los niños del grupo control que no tuvieron intervención fueron los que más tiempo tardaron en alcanzar este tipo de alimentación de forma completa. En relación con estos datos, también se encontraron diferencias en la capacidad de succión de los distintos grupos, la cual iba relacionada con la mejora de la alimentación por vía oral.

En algunas revisiones se consideraron las posibles diferencias en los resultados obtenidos en función de si se realizaba una exposición a música en vivo o una exposición con un reproductor musical. Se apunta a que ambos tipos de TM aumentan la capacidad de succión de los recién nacidos prematuros y disminuyen el tiempo necesario para alcanzar una alimentación por vía oral completa (3). Otros estudios apuntan a que la música en vivo ayuda al prematuro a conciliar un sueño más profundo que el uso de un reproductor musical (12). El tipo de música también influye en la mejora de los neonatos prematuros. Se ha visto que las canciones de cuna ayudan a mejorar la alimentación por vía oral y también a aumentar la ingesta calórica diaria del infante. Además, el uso

de reproductores musicales con canciones cantadas por la madre aumenta de forma considerable la alimentación por vía oral frente a otros métodos de EM (13).

La figura I resume los hallazgos más representativos de la TM y EM sobre la nutrición neonatal en pretérminos.

3. Comportamientos de dolor y estrés

Los prematuros, principalmente aquellos que ingresan en UCIN, suelen encontrarse durante su estancia hospitalaria en un ambiente estresante y sobreestimulante. Además, son expuestos a numerosos procedimientos dolorosos, tanto diagnósticos como terapéuticos. Todo esto acarrea consecuencias adversas para su posterior desarrollo neurológico y del sistema de percepción del dolor, así como alteraciones fisiológicas negativas (6,14-15). Los efectos negativos de algunos analgésicos y su mal uso junto a la en ocasiones excesiva duración de sus efectos hacen que los métodos no farmacológicos como la MT sean una alternativa cada vez más usada (16). Aunque hay muchos estudios referentes a la musicoterapia en neonatos y prematuros, suelen centrarse en el comportamiento y la estimulación del desarrollo, y pocos de ellos investigan la respuesta al dolor (14) y el estrés, a pesar de que algunos valoran parámetros relacionados con ambos. En algunos ensayos aleatorizados controlados, todos referentes a la "prueba del talón", se observó un descenso del dolor medido en las escalas Neonatal Infant Pain Scale (NIPS) y Neonatal Facial Coding System (NFCS), y FR, aumento de la presión parcial de oxígeno transcutánea (TcPaO₂) y efectos significativos en el comportamiento. Los neonatos con más de 31 semanas de vida podrían beneficiarse más de estos efectos, sobre todo en los momentos posteriores al procedimiento (17). La razón, según señalan algunos autores podría estar en su mayor desarrollo, que permitiría una mayor respuesta al estímulo musical (14).

En cuanto al tipo y la forma de aplicación de la música, solo se han estudiado grabaciones, siendo estas de música clásica, pulsos maternos intrauterinos con música relajante, nanas, incluyendo PAL. La música clásica no ha tenido resultados positivos significativos, ni ha conseguido mejorar el efecto beneficioso del amamantamiento, así como la PAL no ha tenido efecto en el dolor, solo en el estrés y el comportamiento. Las nanas se recomiendan por tener menores variaciones en su melodía, y se aconseja también el uso de música en vivo. No hay resultados comparables acerca del volumen de la música, si bien se pueden seguir algunas recomendaciones sobre ruido en UCIN no concretadas en la MT, como evitar superar los 45dB. Se ha sugerido

también que la aplicación conjunta con otros métodos no farmacológicos, como la sucrosa o la succión no nutritiva, tendría mayores efectos positivos que la aplicación aislada de musicoterapia, a excepción del amamantamiento como se ha mencionado anteriormente.

Como conclusión, la musicoterapia podría tener efectos beneficiosos en el manejo del dolor procedural de prematuros en UCI y puede ser usada para este fin, pero hay muy pocos estudios al respecto, con poca muestra y con variables muy heterogéneas, como para establecer indicaciones prácticas concretas al respecto. En relación al estrés, si bien se han demostrado mejoras en los parámetros fisiológicos, sería necesario hacer más estudios con mediciones objetivas de la activación del sistema hipotálamo-pituitaria-adrenal (6).

4. Parámetros fisiológicos

Tras diversos estudios realizados en distintas partes del mundo (España entre ellas) se ha demostrado el impacto de la TM en los nacidos prematuramente en sus parámetros fisiológicos. En este apartado se comentarán múltiples estudios realizados con distintos tamaños de muestra. En el primer caso a estudiar se analizan 12 prematuros tratados con TM, 8 de los cuales obtienen resultados beneficiosos en varios aspectos fisiológicos. Evaluando individualmente, se extraen las siguientes conclusiones:

- En 3 de ellos se constata que la música mejora a corto plazo la frecuencia cardíaca (FC) y la saturación de oxígeno (SpO₂).
- En 5 casos de neonatos se usó la música clásica, siendo concretamente la música de Mozart la más efectiva. También se evalúa la respuesta con la voz materna, obteniendo en 2 infantes una mejora de los niveles de SpO₂ (13).

En la revisión sistemática elaborada por van der Heijden y colaboradores (18) se revisaron 20 estudios, en los que se valoraron distintas categorías de resultados. De éstos, 14 evaluaban el efecto de la TM y la EM sobre la FC, la frecuencia respiratoria (FR), la SpO₂ y los niveles de cortisol. De este análisis se extrae que en 7 de los 12 casos que utilizaron música grabada, no hubo diferencias significativas. Sin embargo, entre el resto podemos encontrar diferencias significativas en:

- Aumento de la SpO₂.
- Disminución de la FC y FR durante y después de la TM.

Por último, en cuatro estudios, en los que se midió el efecto de la música en directo, los revisores

concluyeron que se producen diferencias significativas en dos de ellos en cuanto a la reducción de la FC, pero no significativas en los otros dos.

Otra investigación consistió en un análisis de diferentes parámetros en neonatos en dos hospitales españoles, antes y tras la intervención de 20 minutos de música relajante, 3 veces al día durante 3 días consecutivos. Este estudio concluyó que la utilización de música relajante mejora parámetros fisiológicos durante la hospitalización, sin efectos negativos. El grupo de intervención obtiene mejoras en FC y FR, mientras que no hubo cambios significativos en la SpO₂ y presión sanguínea (19). De igual forma, diversos estudios parecen señalar a mejoras en los parámetros fisiológicos de los neonatos prematuros hospitalizados causadas por TM. En uno de ellos se especifica que el tratamiento con música en dichos neonatos reduce 3.91 respiraciones por minuto. Con respecto a la FC no se consideró el resultado como significativo, aunque el autor lo atribuye al alto sonido de las grabaciones utilizadas en la evaluación de la intervención (20).

Como conclusión de todos los estudios realizados en distintos casos, se observa la notable mejora general de la FC y FR del nacido de manera precoz, así como aumentos en la SpO₂, tras intervenciones de TM y EM en prematuros hospitalizados (3). Los hallazgos más relevantes del metaanálisis contemplado quedan resumidos en la figura I.

5. Lactancia materna

La lactancia materna supone un gran beneficio para los recién nacidos ya que es un alimento natural que cubre todas sus necesidades nutricionales en sus primeros meses de vida. Está compuesta por las cantidades adecuadas de hidratos de carbono, proteínas, grasas, minerales, vitaminas, enzimas digestivas, hormonas y anticuerpos. Es por ello que este acontecimiento adquiere más importancia en los infantes pretérmino, debido a que nacen más inmaduros por la reducción del período gestacional, lo que incrementa el riesgo de padecer diversas enfermedades. Además, los ingresados en la UCIN necesitan un aporte nutricional de calidad superior al recién nacido a término. Por este motivo, es necesario que sus madres se encuentren en las óptimas condiciones para amamantarlos. La realidad, no obstante, muestra que el alto nivel de estrés al que se ven sometidas las madres en la UCIN junto con las dificultades fisiológicas derivadas de un desarrollo incompleto de los mecanismos de lactancia maternos, reduce la calidad y cantidad de leche que la madre es capaz de expulsar.

Es necesario que los servicios sanitarios lleven a cabo medidas de apoyo a la lactancia enfocadas, por

ejemplo, desde la MT. Este tipo de terapias durante las sesiones de lactancia ayudan a reducir el estrés que sufren estas madres influyendo en la mejora de la producción tanto del contenido en grasa como del volumen de leche materna, aunque no hay evidencia de que afecte a los niveles de oxitocina (21). Por otro lado, sí que se ha demostrado que la TM disminuye los niveles de cortisol, marcador del estrés así como la FR, presión arterial y de la temperatura de los dedos así como la relajación percibida en el lactante (22-23). Las técnicas de relajación acompañadas de imágenes de sus recién nacidos provocan en la madre una mejora de la actividad secretora, constituyendo una técnica que no es invasiva para madre ni para el infante, constituyendo la TM uno de los mecanismos más accesibles (21). Asimismo, este tipo de terapias tienen el beneficio de poderse realizar tras el alta médica y no supone un alto coste. También, la elección por parte de las madres de la música escuchada ha podido evidenciar una mejora en la producción de la leche al igual que su implicación en alguna actividad con la música. A su vez, compaginar la musicoterapia con el yoga, la relajación muscular progresiva, imágenes guiadas y otras ha dado mejores resultados en la reducción del estrés de la madre y como consecuencia en la mejora de la lactancia (21,23-24).

En conclusión, y tal y como recogen las figuras II y III, así como las tablas I y II, la lactancia supone para el infante (aún más siendo pretérmino) como para la madre amplios beneficios tanto psicológicos como físicos. Así que, es importante que, junto con la educación sanitaria para favorecer la lactancia, se proporcionen a las madres actividades e intervenciones como la TM con el propósito de reducir su estrés, ayudar a mejorar la producción y calidad de la leche y favorecer la diada madre-hijo en situaciones tan delicadas como el ingreso del recién nacido en la UCIN.

6. Conclusión

El objeto de esta revisión era examinar los resultados publicados hasta la fecha sobre TM y EM y su impacto en la salud de infantes prematuros y lactancia en el entorno de la UCIN. La mayor parte de los estudios y revisiones parecen indicar que la TM y la EM afectan de manera positiva a parámetros de alimentación, de dolor y estrés, fisiológicos y de lactancia. No obstante, debido a la gran heterogeneidad de intervenciones, metodología, análisis de datos y evaluaciones de resultados encontradas, así como la ausencia de un seguimiento consistente y a largo plazo, se recomienda cautela a la hora de aceptar la validez de los resultados arrojados. Asimismo, se ha observado como factor común que la MT y EM pueden actuar sinérgicamente a otros

procedimientos y técnicas de relajación, por lo que futuras investigaciones podrían explorar la eficacia de intervenciones combinadas comparadas con las intervenciones individuales.

Independientemente de la significación clínica o no de los efectos de estas terapias, su inocuidad y bajo coste hacen de la TM y la EM una herramienta innovadora y con indicios prometedores a la hora de mejorar la calidad de los prematuros ingresados en la UCIN, así como la de sus familias. La hospitalización y estancia de infantes pretérmino en estas unidades constituye una situación crítica que exige los mejores cuidados posibles y la ciencia más rigurosa.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Referencias

1. Rellan Rodríguez S, García de Ribera C, Aragón García MP. El recién nacido prematuro. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2008 [acceso 15 de marzo de 2019]. Disponible en: http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/8_1.pdf
2. P Howson, MV Kinney, JE Lawn. Born Too Soon: The Global action report on preterm Birth. March of Dimes, PMNCH, Save the children, WHO. Disponible en: https://www.who.int/pmnch/media/news/2012/201204_bornotoosoon-report.pdf.
3. Palazzi A, Nunes CC, Piccinini CA. Music therapy and musical stimulation in the context of prematurity: A narrative literature review from 2010–2015. *J Clin Nurs*. 2018; 27(1–2):1–20.
4. Cong X, Wu J, Vittner D, Xu W, Hussain N, Galvin S, et al. The Impact of Cumulative Pain/Stress on Neurobehavioral Development of Preterm Infants in the NICU. *Early Hum Dev*. 2017; 108: 1–21.
5. Dubois J, Benders M, Cachia A, Lazeyras F, Ha-Vinh Leuchter R, Sizonenko S V., et al. Mapping the Early Cortical Folding Process in the Preterm Newborn Brain. *Cereb Cortex*. 2008; 18(6):1444–1454.
6. Anderson DE, Patel AD. Infants born preterm, stress, and neurodevelopment in the neonatal intensive care unit: might music have an impact? *Dev Med Child Neurol*. 2018; 60(3):256–66.
7. Wight NE. Breastfeeding the NICU Infant. *Clin Obstet Gynecol*. 2015; 58(4):840–854.
8. Dewey KG. Symposium: Human Lactogenesis II: Mechanisms, Determinants and Consequences Maternal and Fetal Stress Are Associated with Impaired Lactogenesis in Humans 1. *J. Nutr*. 2001; 131(11):3012–3015.
9. Dobrzynska E, Cesarz H, Rymaszewska J. Music Therapy - History, definitions and application. *Arch. Psychiatry Psychother*. 2006; 8(1): 48–52.
10. Chorna OD, Slaughter JC, Wang L, Stark AR, Maitre NL, MacDonald N, et al. A pacifier-activated music player with mother's voice improves oral feeding in preterm infants. *Pediatrics*. 2014; 133(3):462–468.
11. Yildiz A, Arikian D, Gözümlü S, Taştekin A, Budancamanak İ. The Effect of the Odor of Breast Milk on the Time Needed for Transition From Gavage to Total Oral Feeding in Preterm Infants. *J Nurs Scholarsh*. 2011; 43(3).
12. Haslbeck FB. The interactive potential of creative music therapy with premature infants and their parents: A qualitative analysis. *Nord J Music Ther*. 2014;23(1):36–70.
13. O'Toole A, Francis K, Pugsley L. Does music positively impact preterm infant outcomes? *Adv Neonatal Care*. 2017; 17(3):192–202.
14. Pölkki T, Korhonen A. The effectiveness of music on pain among preterm infants in the neonatal intensive care unit: a systematic review. *JBIS Lib Syst Rev [Internet]*. 2012; 10(58):4600–4609.
15. Mangat A, Oei J-L, Chen K, Quah-Smith I, Schmölzer G. A Re-

- view of Non-Pharmacological Treatments for Pain Management in Newborn Infants. *Children*. 2018; 5(10):130.
16. Cignacco E, Hamers JPH, Stoffel L, Lingen RA, Gessler P, McDougall J, et al. The efficacy of non-pharmacological interventions in the management of procedural pain in preterm and term neonates. *Eur J Pain*. 2007; 11(2):139–52.
 17. Butt ML, Kisilevsky BS. Music modulates behaviour of premature infants following heel lance. *Can J Nurs Res*. 2000; 31(4):17–39.
 18. Van der Heijden MJE, Oliai Araghi S, Jeekel J, Reiss IKM, Hunink MGM, van Dijk M. Do Hospitalized Premature Infants Benefit from Music Interventions? A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. Thompson Coon J, editor. *PLoS One* [Internet]. 2016;11(9).
 19. Caparros-Gonzalez RA, de la Torre-Luque A, Diaz-Piedra C, Vico FJ, Buéla-Casal G. Listening to Relaxing Music Improves Physiological Responses in Premature Infants: A Randomized Controlled Trial. *Adv Neonatal Care* [Internet]. 2018; 18(1):58–69.
 20. Bieleninik ucja, Ghetti C, Gold C. Music Therapy for Preterm Infants and Their Parents: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2016; 138(3):1–17.
 21. Keith DR, Weaver BS, Vogel RL. The Effect of Music-Based Listening Interventions on the Volume, Fat Content, and Caloric Content of Breast Milk–Produced by Mothers of Premature and Critically Ill Infants. *Adv Neonatal Care*. 2012; 12(2):112–119.
 22. Jayamala AK, Preethi BL, Pradeep GCM, Jaisri G. Impact of Music Therapy on Breast Milk Secretion in Mothers of Premature Newborns. *J Clin Diagnostic Res*. 2015; 9(4):CC4–CC6.
 23. Yu J, Wells J, Wei Z, Fewtrell M. Randomized Trial Comparing the Physiological and Psychological Effects of Different Relaxation Interventions in Chinese Women Breastfeeding Their Healthy Term Infant. *Breastfeed Med*. 2018; 14(1):33–8.
 24. Vianna MNS, Barbosa AP, Carvalhaes AS, Cunha AJLA. Music therapy may increase breastfeeding rates among mothers of premature newborns: a randomized controlled trial. *J Pediatr (Rio J)*. 2011; 87(3):206–212.

Anexo I: Tablas

Tabla I: Efecto de la TM y EM sobre parámetros de lactancia

	Niveles de oxitocina	Relajación percibida del lactante	Contenido en grasas	Contenido calórico	Volumen de leche	Frecuencia de tomas
Keith y col.	No suficiente evidencia	-	↑	No varía	↑	↑
Jayamala y col.	-	-	-	-	↑	↑
Yu y col.	-	↑	-	-	-	↑
Vianna y col.	-	-	-	-	-	↑

Temperatura (T^o); la presente tabla resume los hallazgos de los cuatro manuscritos revisados para esta publicación y los efectos pertinentes en los parámetros de lactancia

Tabla II: Comparación de la cantidad de leche expresada en mL con TM o sin TM

PARÁMETROS	SIN TM (mL)	CON TM (mL)	VALOR-P
Día 1	6.56	7.04	0.024
Día 2	6.26	6.71	0.001
Día 3	6.55	6.85	0.0001
Día 4	7.34	7.86	0.0001

Tomada de Jayamala y col. (2015)

Anexo II: Figuras

Figura I: Efectos a corto plazo de la TM en infantes y padres con un intervalo de confianza de 95%

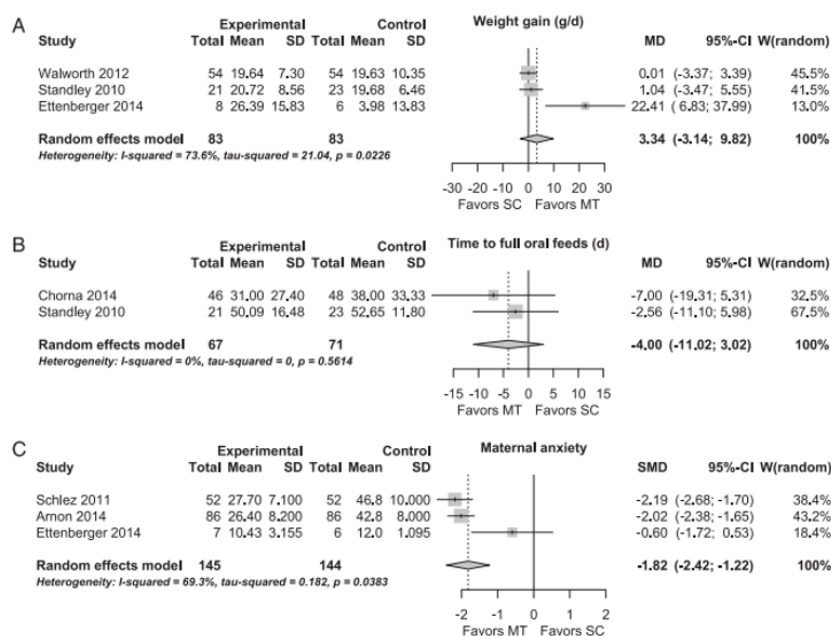


Figura II: Efectos de la estimulación auditiva (TM y EM) en parámetros de nutrición

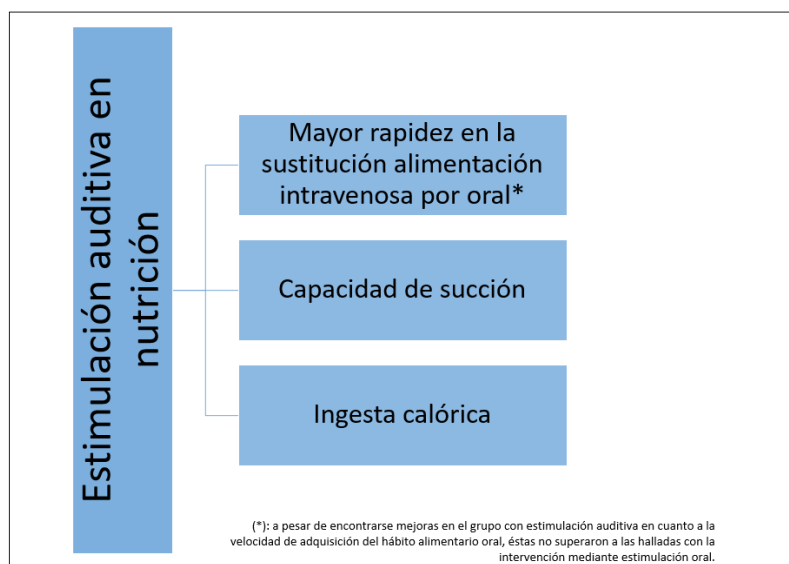
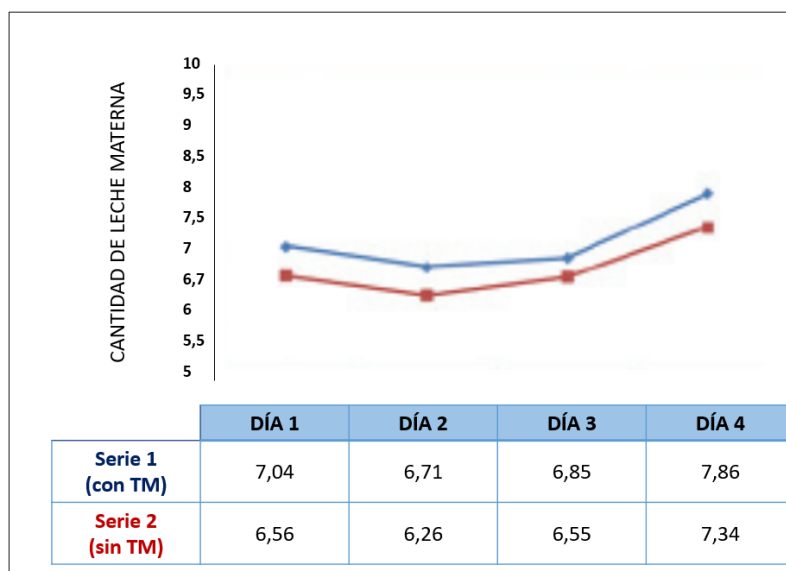


Figura III: Comparación de la cantidad de leche expresada en mL con TM o sin TM



Tomada de Jayamala y col. (2015)

Music Therapy and Musical Stimulation in Preterm Infants in Neonatal Intensive Care Units

Carmen Jiménez-Gutiérrez¹, Marina Pérez-del-Rincón², Pablo Reduello-Guerrero², Marta Presentación Rodríguez-Rodríguez², Ana María Toral-López², Clara Amanda Ureña-Paniego²

¹Student of the BSc in Nursery at the University of Granada (UGR)

²Student of the BSc in Medicine at the University of Granada (UGR)

TRANSLATED BY:

Celia Morales-García³, María Auxiliadora Camacho-Martí³, Kathryn Sword³, Gudrun Palomino-Tirado³, Pablo Diego Torregrosa-Parra³, Elena Company-Campos³

³Student of the BA in Translation and Interpreting at the University of Granada (UGR)

Abstract

Every year, more than 15 million preterm infants are born of which a significant number is admitted to the Neonatal Intensive Care Unit. The combination of a critical period in neurocognitive development, parental isolation and a hostile environment makes these patients particularly vulnerable to various cognitive, motor, linguistic, behavioral and socio-economic disabilities. Therefore, music therapy is proposed as a non-invasive alternative to improve variables related to nutrition, pain and stress response, the physiological parameters of the newborn and breastfeeding.

Keywords: music, sound, preterm birth, neonatal intensive care unit, non-invasive, review.

1. Introduction

A preterm infant is baby born before the 37th week of gestation (1). Every year, more than 15 million preterm infants are born, which amounts to 1 in 10 births. Despite technological improvements increasing the survival of these infants, the rate of preterm births is rising on a worldwide scale (2). Preterm birth can affect the cognitive, motor, linguistic, behavioral and socio-economic development of the infant, as well as the family's mental health, especially that of the mother (3). A significant number of these infants requires intensive care to survive outside the intrauterine environment and, therefore, the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) becomes the source of their first stimuli.

These units are characterized by parental isolation and the high number of invasive procedures (and thus painful and stressful) to which patients are subjected (4). These events occur during a period of early brain development, characterized by the formation of synaptic connections, the development of dendritic spines, axonal myelination and neocortical folding (5,6).

Several studies suggest the system of preterm infants possesses both the anatomical and neurochemical capabilities of pain perception (4), so those admitted to the NICU appear to be a particularly susceptible group for the potential disruption of these neurodevelopmental milestones. Furthermore,

re, the stress response is activated by means of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis and the sympathetic system, which determine physiological responses to the fight-or-flight response. These responses include an increase in heart and respiratory rates and an increase in cortisol. The implementation of these responses diverts energy resources from the forming nervous system (6).

2. Preterm infant nutrition

In terms of feeding, it has been observed that music therapy (MT) helps preterm infants in the NICU to gradually substitute intravenous feeding with oral feeding. The use of a music player with songs sung by the mother significantly favors oral feeding. It was found that 94% of the infants stimulated with a music player with mother's voice recordings were successfully fed orally at least 7 days earlier than those who were given a standard tranquilizer or listened to the mother's voice only occasionally.

There were no significant differences regarding weight gain between the intervention and control groups. It should be noted that other studies suggest that oral stimulation has better results in improving oral feeding in preterm infants than the auditory stimulation (with lullabies). However, preterm infants who had auditory stimulation improved more than those in the control group, who had no intervention except for routine care (11). The differences between these groups were significant,

finding that the group that received oral stimulation reached full oral feeding in a shorter period of time than those who received the auditory stimulation.

Finally, infants in the control group who had no intervention took longer to reach full oral feeding. Based on these data, differences in the suction capacity of the different groups were also found. This capacity was associated with the improvement of the oral feeding.

In some reviews, differences in the results obtained were considered depending on whether infants were exposed to live or recorded music. It is suggested that both types of MT improve the suction capacity of the premature infants and the time required to achieve full oral feeding (3). Other studies suggest that live music helps the premature infant to sleep more deeply than recorded music (12). The type of music also influences the amount of improvement. It has been observed that lullabies help improve oral feeding and increase the daily caloric intake of the infant. Additionally, the use of music players with songs sung by the mother significantly improves oral feeding when compared to other MS methods (13).

Figure 1 outlines the most representative findings of MT and MS on preterm neonatal nutrition.

3. Pain and stress response

Preterm infants, mainly those who are admitted to the NICU, are usually in a stressful and over-stimulating environment during their hospital stay. Furthermore, they are exposed to numerous painful procedures, both diagnostic and therapeutic. All this has adverse consequences for their neurological development and pain perception system, as well as negative physiological alterations (6, 14-15). The negative effects of some analgesics, their misuse, and the (sometimes excessive) duration of their effects make non-pharmacological methods such as MT a widely used alternative (16).

Although many studies have been conducted on the effects of MT on newborns and preterm infants, these tend to focus on behavior and stimulation for development. Few studies investigate the response to pain (14) and stress, although some of them consider parameters related to both. In some randomized controlled trials, all referring to the newborn blood spot test, a decrease in respiratory rate (RR) and pain measured in the Neonatal Infant Pain Scale (NIPS) and Neonatal Facial Coding System (NFCS). An increase in transcutaneous partial pressure of oxygen (TcPO₂) and significant effects on behavior were also observed. Infants older than 31 weeks benefited the most from this, especially

right after the procedure (17). According to some authors, this could be due to their greater development, which allows for a better response to musical stimulation (14).

Regarding the type and form of application of the music, only recordings have been studied, these being classical music, intrauterine maternal pulse rates with relaxing music and lullabies, including Pacifier Activated Lullaby (PAL). Classical music had no significant positive results, nor did it managed to improve the benefits of breastfeeding. Likewise, PAL had no effect on pain, but on stress and behavior. Lullabies are recommended due to small variations in their melody, and so is live music. There are no comparable results for music volume, although some NICU recommendations on noise can be followed, such as not exceeding 45dB. It has also been suggested that joint implementation with other non-pharmacological methods, such as sucrose or non-nutritive sucking, could have greater positive effects than the application of MT alone, with the exception of breastfeeding (as mentioned above).

In conclusion, MT could have beneficial effects in the management of procedural pain in preterm infants in the NICU. However, there are very few studies on this subject, with little sample and very heterogeneous variables as to establish concrete practical indications to that effect. In relation to stress, although improvements in physiological parameters have been observed, it would be necessary to conduct further studies with objective measures of the activation of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis (6).

4. Physiological parameters

Several studies conducted in different parts of the world (including Spain), demonstrate the impact of MT on the physiological parameters of those born prematurely. In this section, multiple studies conducted with different sample sizes will be discussed. In the first case, MT produced beneficial physiological outcomes for 8 of the 12 preterm infants treated. After, individual evaluation, the following conclusions were drawn:

- In 3 cases, music is confirmed to improve short-term heart rate (HR) and oxygen saturation (SpO₂).
- In 5 cases, classical music was used, Mozart being the most effective. The response to recordings of the mother's voice was also evaluated, obtaining an improvement of SpO₂ levels in 2 infants (13).

In the systematic review written by Van der Heijden et al. (18), 20 studies were reviewed, in which different categories of results were assessed. Of these, 14 evaluated the effect of MT and MS on HR, RF, SpO₂ and cortisol levels. They found that in 7 of the 12 cases in which recorded music was used, there were no significant differences. Nevertheless, among the remaining cases, significant differences were observed. These were:

- An increase in SpO₂.
- A decrease in HR and RR during and after MT.

Lastly, in four studies which measure the effect of live music, the reviewers concluded that significant differences could be observed in just two studies in terms of HR reduction.

Another study analyzed different parameters in newborns in two Spanish hospitals. Those parameters were measured before and after a 20-minute intervention of relaxing music three times a day, for three consecutive days. This study concluded that the use of relaxing music improves physiological parameters during hospitalization without any negative effects. The intervention group showed obtained improvement in HR and RR, with no significant changes in SpO₂ and blood pressure (19). Similarly, various studies point to improvements in the physiological parameters of newborns treated with MT. One of these studies specifies that MT reduced infants' RR by 3.91 breaths per minute. The result of HR was not significant – however, the authors attributed this result to the high volume of the recordings used (20).

In conclusion, all studies show an overall improvement of HR and RR, as well as an increase in SpO₂ after MT and MS interventions in hospitalized newborns (3). Figure 1 shows the most relevant findings of this meta-analysis.

5. Breastfeeding

Breastfeeding is beneficial for newborns as it provides them with all the nutrients they need during their first months of life. It contains the optimal amount of carbohydrates, proteins, fats, minerals, vitamins, digestive enzymes, hormones and antibodies. Thus, breastfeeding is important in preterm infants, as they are more immature due to a shorter gestation period and are at risk of suffering from different illnesses. Furthermore, preterm infants in the NICU require a higher quality nutritional intake than term infants. For this reason, their mothers need to be in the best conditions to breastfeed them. Nonetheless, mothers in the NICU experience high levels of stress and face physiological difficulties derived from an incomplete development of their

breastfeeding mechanism. All this reduces the quality and quantity of the mother's milk.

Health services should take measures to improve breastfeeding, such as the use of MT. This therapy helps reduce stress during breastfeeding sessions, improving the volume and fat content of breast milk. However, there is no evidence that it affects oxytocin levels (21).

On the other hand, it has been proved that MT lowers cortisol levels, which is a stress marker. It also decreases RR, arterial pressure, while changing fingertip temperature and perceived relaxation (22-23). Moreover, relaxation techniques that use images of the newborns improve the mother's secretory activity, in addition to being a non-invasive procedure (21). MT constitutes one of the most accessible therapies as it can be being after discharge at a low cost. The choice of the music by the mothers, together with their involvement in music-based activities, has also revealed an improvement in milk production. At the same time, combining MT with yoga, progressive muscle relaxation, or guided imagery has given a better result in reducing maternal stress thus favorably affecting breastfeeding (21, 23-24).

In conclusion, as indicated in Figures 2 and 3 and Tables 1 and 2, breastfeeding provides physical and psychological benefits to both the mother and the infant (especially for preterms). Therefore, it is not only important to encourage breastfeeding through health education, but to provide activities and interventions like MT. This may help reduce maternal stress, improving the volume and quality of milk and strengthening the mother-child in such delicate situations as the newborn's admission to the NICU.

6. Conclusion

The purpose of this review was to examine the results published to date on MT and MS, and their impact on the health of preterm infants and breastfeeding in the NICU. Most studies and reviews seem to indicate that both MT and MS have positive effects on pain, stress, breastfeeding and physiological parameters. However, due to the great heterogeneity of interventions, methodology, data analysis and evaluation of the results, as well as the lack of a consistent and long-term follow-up, these results must be interpreted with caution. Likewise, it has been observed that MT and MS can be used together with other procedures and relaxation techniques. Future investigations may explore the efficiency of combined interventions. Regardless of the clinical significance of these therapies, their harmlessness and low cost make them an innovative strategy to improve the quality of infants admitted to the NICU infant and their families. Their admis-

sion of preterm infants to the NICU represents a critical situation that demands the best possible care and the most rigorous scientific work.

Conflicts of interest statement

The authors declare that there are no conflicts of interest in this article.

References

- Rellan Rodríguez S, García de Ribera C, Aragón García MP. El recién nacido prematuro. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2008 [Last accessed 15 March 2019]. Available at: http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/8_1.pdf
- P Howson, MV Kinney, JE Lawn. Born Too Soon: The Global action report on preterm Birth. March of Dimes, PMNCH, Save the children, WHO. Available at: https://www.who.int/pmnch/media/news/2012/201204_borntoosoon-report.pdf.
- Palazzi A, Nunes CC, Piccinini CA. Music therapy and musical stimulation in the context of prematurity: A narrative literature review from 2010–2015. *J Clin Nurs*. 2018; 27(1–2):1–20.
- Cong X, Wu J, Vittner D, Xu W, Hussain N, Galvin S, et al. The Impact of Cumulative Pain/Stress on Neurobehavioral Development of Preterm Infants in the NICU. *Early Hum Dev*. 2017; 108: 1–21.
- Dubois J, Benders M, Cachia A, Lazeyras F, Ha-Vinh Leuchter R, Sizonenko S V., et al. Mapping the Early Cortical Folding Process in the Preterm Newborn Brain. *Cereb Cortex*. 2008; 18(6):1444–1454.
- Anderson DE, Patel AD. Infants born preterm, stress, and neurodevelopment in the neonatal intensive care unit: might music have an impact? *Dev Med Child Neurol*. 2018; 60(3):256–66.
- Wight NE. Breastfeeding the NICU Infant. *Clin Obstet Gynecol*. 2015; 58(4):840–854.
- Dewey KG. Symposium: Human Lactogenesis II: Mechanisms, Determinants and Consequences Maternal and Fetal Stress Are Associated with Impaired Lactogenesis in Humans 1. *J. Nutr*. 2001; 131(11):3012–3015.
- Dobrzynska E, Cesarz H, Rymaszewska J. Music Therapy - History, definitions and application. *Arch. Psychiatry Psychother*. 2006; 8(1): 48–52.
- Chorna OD, Slaughter JC, Wang L, Stark AR, Maitre NL, MacDonald N, et al. A pacifier-activated music player with mother's voice improves oral feeding in preterm infants. *Pediatrics*. 2014; 133(3):462–468.
- Yildiz A, Arikian D, Gözümlü S, Taştekin A, Budancamanak İ. The Effect of the Odor of Breast Milk on the Time Needed for Transition From Gavage to Total Oral Feeding in Preterm Infants. *J Nurs Scholarsh*. 2011; 43(3).
- Haslbeck FB. The interactive potential of creative music therapy with premature infants and their parents: A qualitative analysis. *Nord J Music Ther*. 2014;23(1):36–70.
- O'Toole A, Francis K, Pugsley L. Does music positively impact preterm infant outcomes? *Adv Neonatal Care*. 2017; 17(3):192–202.
- Pölkki T, Korhonen A. The effectiveness of music on pain among preterm infants in the neonatal intensive care unit: a systematic review. *JBI Libr Syst Rev [Internet]*. 2012; 10(58):4600–4609.
- Mangat A, Oei J-L, Chen K, Quah-Smith I, Schmölzer G. A Review of Non-Pharmacological Treatments for Pain Management in Newborn Infants. *Children*. 2018; 5(10):130.
- Cignacco E, Hamers JPH, Stoffel L, Lingen RA, Gessler P, McDougall J, et al. The efficacy of non-pharmacological interventions in the management of procedural pain in preterm and term neonates. *Eur J Pain*. 2007; 11(2):139–52.
- Butt ML, Kisilevsky BS. Music modulates behaviour of premature infants following heel lance. *Can J Nurs Res*. 2000; 31(4):17–39.
- Van der Heijden MJE, Oliai Araghi S, Jeekel J, Reiss IKM, Hunink MGM, van Dijk M. Do Hospitalized Premature Infants Benefit from Music Interventions? A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. Thompson Coon J, editor. *PLoS One [Internet]*. 2016;11(9).
- Caparros-Gonzalez RA, de la Torre-Luque A, Diaz-Piedra C, Vico FJ, Buéla-Casal G. Listening to Relaxing Music Improves Physiological Responses in Premature Infants: A Randomized Controlled Trial. *Adv Neonatal Care [Internet]*. 2018; 18(1):58–69.
- Bieleninik ucja, Ghatti C, Gold C. Music Therapy for Preterm Infants and Their Parents: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2016; 138(3):1–17.
- Keith DR, Weaver BS, Vogel RL. The Effect of Music-Based Listening Interventions on the Volume, Fat Content, and Caloric Content of Breast Milk–Produced by Mothers of Premature and Critically Ill Infants. *Adv Neonatal Care*. 2012; 12(2):112–119.
- Jayamala AK, Preethi BL, Pradeep GCM, Jaisri G. Impact of Music Therapy on Breast Milk Secretion in Mothers of Premature Newborns. *J Clin Diagnostic Res*. 2015; 9(4):CC4–CC6.
- Yu J, Wells J, Wei Z, Fewtrell M. Randomized Trial Comparing the Physiological and Psychological Effects of Different Relaxation Interventions in Chinese Women Breastfeeding Their Healthy Term Infant. *Breastfeed Med*. 2018; 14(1):33–8.
- Vianna MNS, Barbosa AP, Carvalhaes AS, Cunha AJLA. Music therapy may increase breastfeeding rates among mothers of premature newborns: a randomized controlled trial. *J Pediatr (Rio J)*. 2011; 87(3):206–212.

Annex I: Tables

Table I: Effect of the MT and MS over breastfeeding parameters

	Oxytocin levels	Perceived relaxation of the infant	Fat content	Caloric content	Volume of milk	Frequency of feedings
Keith y col.	-	-	↑	=	↑	↑
Jayamala y col.	-	-	-	-	↑	↑
Yu y col.	-	↑	-	-	-	↑
Viannna y col.	-	-	-	-	-	↑

This table sums up the findings and the relevant effects in breastfeeding parameters of the four manuscripts revised for this publication

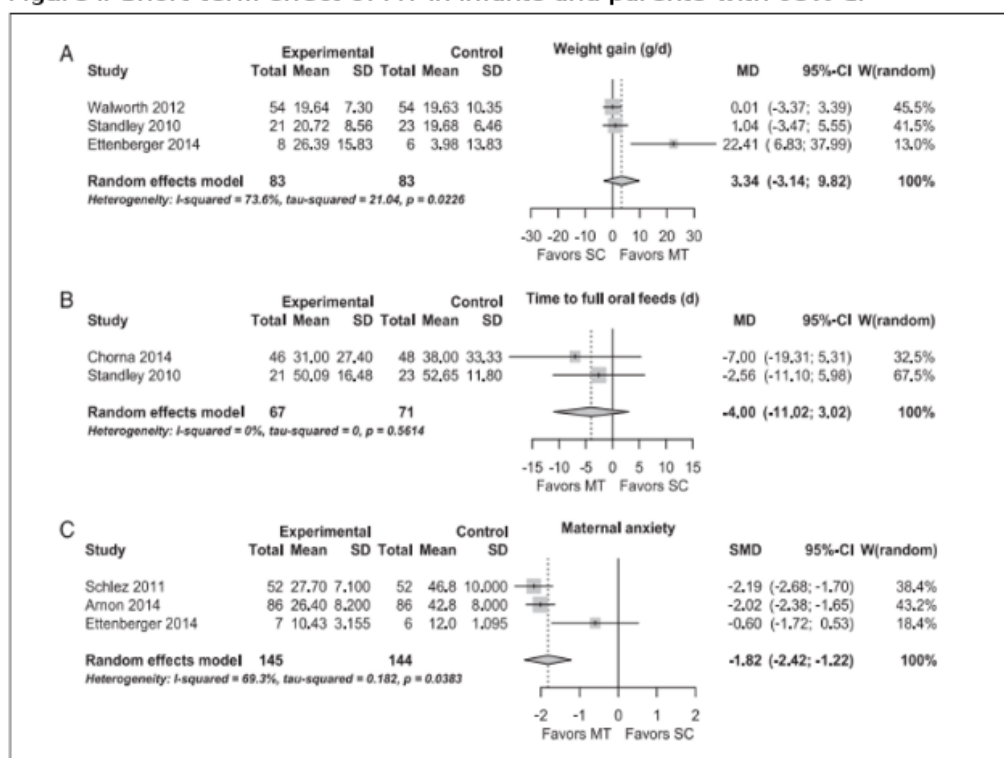
Table II: Comparison of the volume of milk in mL with or without MT

Parameters	Without MT	With MT	P-Value
First day	6.56	7.04	0.024
Second day	6.26	6.71	0.001
Third day	6.55	6.85	0.0001
Fourth day	7.34	7.86	0.0001

Taken from Jamala et al. (2015).

Annex II: Figures

Figure I: Short-term effect of MT in infants and parents with 95% CI



Taken from Bieleninik et al. (2016)

Figure II: Effects of auditory approach (MT and MS) in nutrition parameters

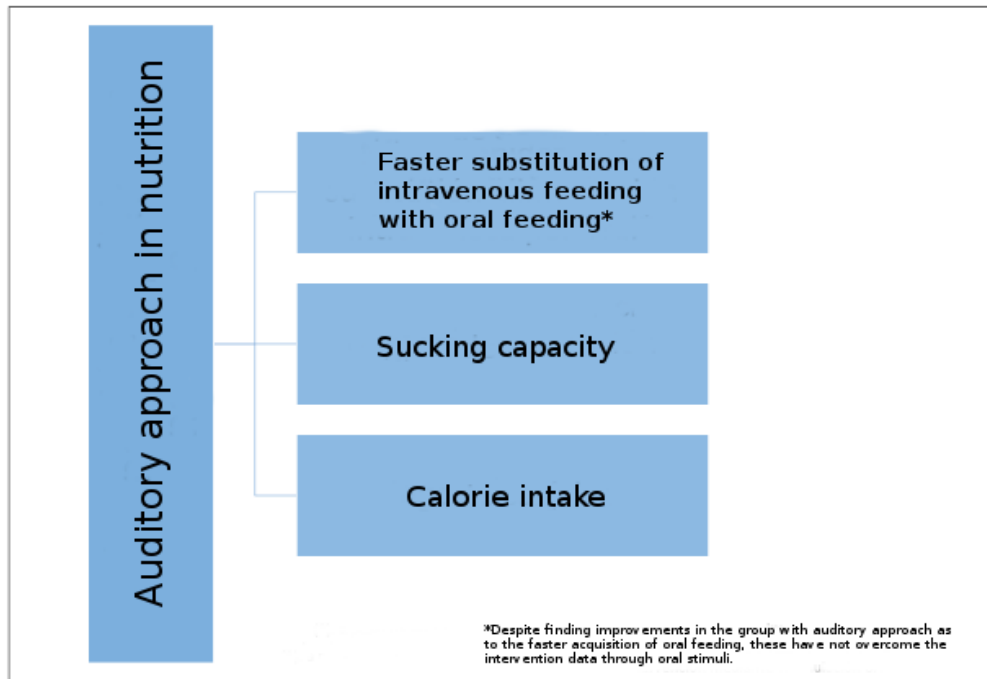
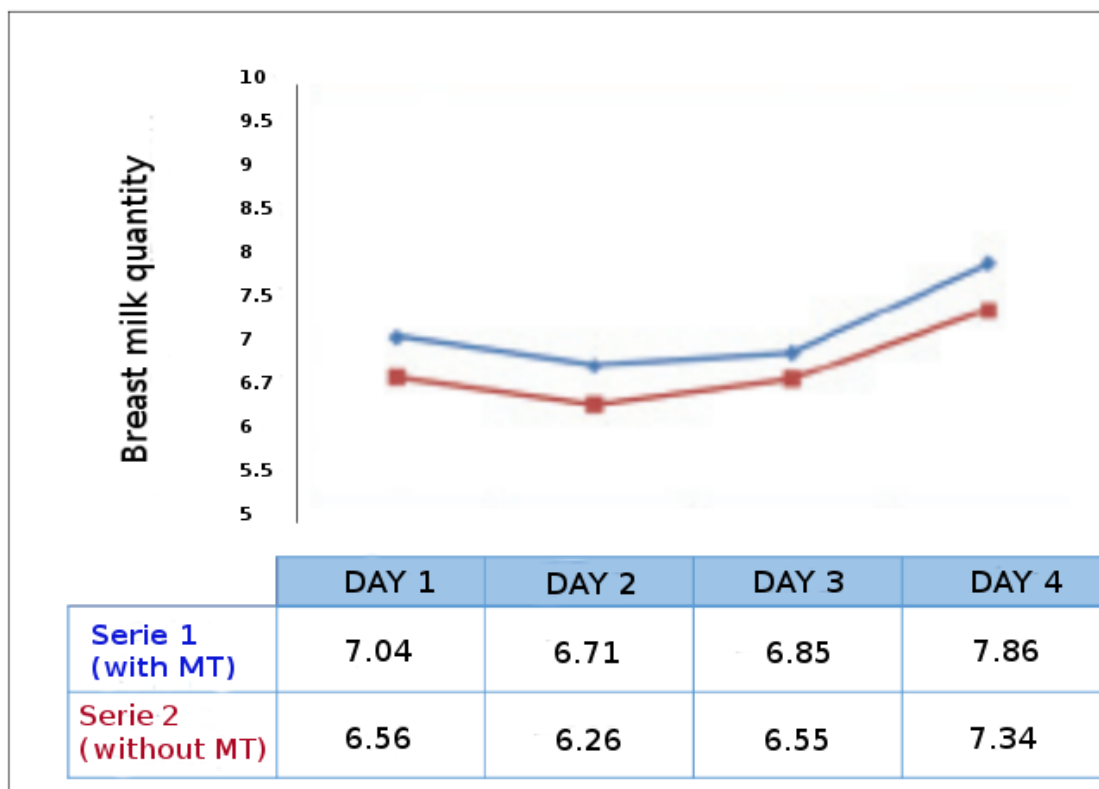


Figure III: Comparison between breast milk quantity expressed in mL with or without MT



Taken from Jayamala et al. (2015)

علاج الأطفال الخدج بالموسيقى والتحفيز الموسيقي في وحدات العناية المركزة لحديثي الولادة

Carmen Jiménez-Gutiérrez¹, Marina Pérez-del-Rincón², Pablo Reduello-Guerrero², Marta Presentación Rodríguez-Rodríguez², Ana María Toral-López², Clara Amanda Ureña-Paniego²

¹ طالبة في كلية التمريض بجامعة غرناطة (إسبانيا).
² طالب/ة في كلية الطب بجامعة غرناطة (إسبانيا).

ترجم هذه المقالة:

Nuria Calvo-Cano³, Zakaría Abdessadak³, Doae Haourigui³, Sonia Hayaoui-Aomar³, Khitam El-Kenfaoui³, Paula Bulpe-Nieto³

³ طلبة الترجمة التحريرية والشفوية في جامعة غرناطة.

الملخص

تحدث في كل عام أكثر من 15 مليون ولادة مبكرة، يتم قبول جزء كبير منها في وحدة العناية المركزة لحديثي الولادة. إنّ الجمع بين فترة حرجة في تطور الإدراك العصبي والعزلة الوالدية والبيئة المعادية، يجعل هؤلاء المرضى عرضة لمختلف الإعاقات الإدراكية والحركية واللغوية والسلوكية والاجتماعية الاقتصادية، والتي تؤثر أيضاً على بيئتهم. لهذا السبب، يُقترح العلاج بالموسيقى والعلاج الموسيقي كبديلين غير جراحيين لتحسين المتغيرات المتعلقة بالتغذية، والاستجابات للألم والإجهاد، والقياسات الفسيولوجية لحديثي الولادة، وكذلك الرضاعة الطبيعية.

الكلمات المفتاحية: الموسيقى، الصوت، الولادة المبكرة، وحدة العناية المركزة لحديثي الولادة، الإجراء غير التوغلي، مقالة مراجعة.

1. تقديم

على قيد الحياة خارج الرحم، مما يجعل من وحدة العناية المركزة لحديثي الولادة المصدر المحفز الأول لهؤلاء الخدج. تتميز هذه الوحدات بعدد كبير من الإجراءات الجراحية التوغلية (وبالتالي فهي مؤلمة ومرهقة) وكذا بالعزلة الوالدية التي يعاني منها الرضع (4). وتتوالى هذه الأحداث خلال فترة مبكرة من نمو الدماغ وتتميز بتكون التشابكات العصبية ونمو العمود الفقري الشجري وتكون الميالين المحوري وطي القشرة المخية الحديثة (5،6). وتشير العديد من الدراسات إلى أن نظام الرضع الخدج يملك بالفعل القدرة التشريحية والكيميائية العصبية لإدراك الألم (4)، لذلك فإن المواليد السابقين لأوانهم الراقدين في وحدة العناية المركزة يمثلون مجموعة حساسة للغاية

يعرف المولود المزداد قبل أوانه بـ «الخدج» وهو الذي «يولد قبل الأسبوع السابع والثلاثين من الحمل» (1). وتحدث كل عام أكثر من 15 مليون ولادة مبكرة، تشكل 1 من كل 10 ولادات. وتعرف معدلات الولادات المبكرة ارتفاعاً ملحوظاً على الصعيد العالمي (2)، على الرغم من التقدم التكنولوجي الذي يساهم بشكل متزايد في بقاء هذه الفئة من السكان على قيد الحياة. بإمكان الولادة المبكرة أن تؤثر على النمو المعرفي والحركي واللغوي والسلوكي والاجتماعي-الاقتصادي للرضع، فضلاً عن حالة الصحة العقلية للأسرة، وخاصة الأم (3). وتحتاج نسبة كبيرة من هؤلاء الأطفال إلى رعاية مكثفة للبقاء

2. تغذية الرضيع السابق لأوانه

ارتباطا بالنظام الغذائي، فقد لوحظ أن العلاج بالموسيقى يساعد الأطفال الخدج أثناء تواجدهم في وحدة العناية المكثفة الخاصة بهم على استبدال التغذية الوريدية بالتغذية عن طريق الفم بشكل تدريجي. فاستخدام مشغل موسيقى يحتوي على أغان ترددها الأم يحسن بشكل كبير تغيير النظام الغذائي. وقد تبين أنه في 94% من الأطفال الذين تم تحفيزهم بواسطة استخدام مشغل موسيقى مصحوب بتسجيلات صوتية للأمهات، تم تحقيق تغذية كاملة عبر الفم 7 أيام على الأقل قبل الأطفال الذين تلقوا مهدئا معتادا أو أنهم كانوا يستمعون إلى صوت الأم في بعض المناسبات فقط (10). ومع ذلك، لم يتم رصد اختلافات كبيرة فيما يتعلق بزيادة الوزن بين مجموعة التدخل ومجموعة المراقبة. تجدر الإشارة إلى أن دراسات أخرى أثبتت أن نتائج التحفيز اللفظي تعد أفضل في تحسين تغذية الرضيع من التحفيز السمعي (المصحوب بالتهويدات). لكن الرضع الخدج الذين خضعوا للتحفيز السمعي تحسّنوا بنسبة أكبر من أصحاب المجموعة المراقبة الذين لم يتلقوا أي تدخل باستثناء الرعاية الروتينية (11). وكان الفرق بين هذه المجموعتين كبيرا، حيث تبين أن مجموعة التحفيز اللفظي استفادت من التغذية الكاملة عن طريق الفم في فترة زمنية أقصر من أفراد مجموعة التحفيز السمعي. وفي الأخير، كان أطفال المجموعة المراقبة الذين لم يخضعوا لأي نوع من التدخل هم الذين احتاجوا لوقت أطول للاستفادة من هذا النوع من التغذية الكاملة. وبناء على هذه المعطيات، رُصدت اختلافات أيضا ذات الصلة بقدرة المجموعات المختلفة على الشفط، والتي كانت مرتبطة بتحسّن التغذية عن طريق الفم.

في بعض المراجعات، تم أخذ بعين الاعتبار الاختلافات المحتملة في ما يتعلق بالنتائج المحرزة اعتمادا على ما إذا كان قد تم التركيز على عرض الموسيقى الحية أو على مشغل موسيقى. وقد تبين من ذلك أن كلا النوعين من العلاج بالموسيقى يزيد من قدرة الرضع السابقين لأوانهم على الشفط ويقلل الوقت اللازم لتحقيق نظام غذائي كامل عبر الفم (3). وتبرز دراسات أخرى أن الموسيقى

معرضة للإصابة باضطرابات على مستوى النمو العصبي. وينضاف إلى ذلك تفعيل الاستجابة لحالة الإجهاد عن طريق المحور الوطائي-النخامي-الكظري والجهاز العصبي الودي، اللذين يؤثران على الاستجابات الفسيولوجية المتعلقة بردة فعل مزدوجة تعرف بـ «قتال أو فرار». ومن بين هذه الاستجابات يبرز ارتفاع معدل ضربات القلب ومعدل التنفس وزيادة في هرمون الكورتيزول، إذ يساعد تفعيل جميعها على تحويل مسار موارد طاقة الجهاز العصبي في طور التكوين (6).

علاوة على ذلك، يعتبر الحليب البشري أو حليب الأم في الوقت الحالي أحد العوامل الرئيسية لتحسين صحة الرضيع السابق لأوانه أثناء فترة تواجده داخل وحدة العناية المركزة، وأيضا معيار ومقياس الرعاية في الوحدة ذاتها (7). لسوء الحظ، فإن إدخال الرضيع إلى وحدة العناية المركزة يعد بالنسبة للأباء حدثا صادما ومؤلما، وتنبع أهمية هذا الواقع من الارتباط الشديد بين الإجهاد البدني والعقلي وانخفاض كمية إدرار الحليب في الثدي نتيجة تدني مستويات الأوكسيتوسين أثناء الرضاعة (8).

في ظل فرضية العديد من الدراسات التي تُظهر أن الموسيقى يمكنها تحسين الحالة الصحية لهؤلاء الأطفال بطريقة غير عدوانية، يتم التفكير في استخدام العلاج بالموسيقى كآلية غير مؤلمة وغير توغلية لتحسين هذه النتائج (6). في مراجعة هذه المقالة سوف نميز بين مفهومي العلاج بالموسيقى (MT) والتحفيز الموسيقي (MS). وتعرّف الجمعية الأمريكية للعلاج بالموسيقى المفهوم الأول بـ «تلك التدخلات السريرية القائمة على الأدلة والتي تستخدم الموسيقى لتحقيق أهداف فردية في سياق علاقة علاجية يؤديها محترف معتمد» (9). أما التحفيز الموسيقي فيتكون من «تلك التدخلات أو الإجراءات التي يقوم بها أحد أفراد الطاقم الصحي أو والدي الرضيع». تهدف هذه المراجعة السردية إلى دراسة فوائد العلاج بالموسيقى والتحفيز الموسيقي على الوظائف الحيوية للرضيع السابق لأوانه مثل التغذية والحالة الصحية العامة التي تتجلى طوال فترة الإقامة في المستشفى، فضلا عن القياسات الفسيولوجية، وكذلك مؤشرات الألم والرضاعة الطبيعية.

(TcPaO₂) وتأثيرات هامة على مستوى السلوك. يمكن أن يستفيد حديثي الولادة الذين تزيد أعمارهم عن ٣١ أسبوعاً من هذه الآثار، خاصة في اللحظات التي تلي العملية (17). وقد يعود ذلك، وفقاً لبعض الباحثين، إلى النمو الكبير، مما قد يتيح استجابة أكبر للحوافز الموسيقية (14).

فيما يتعلق بنوع الموسيقى وتطبيقها، فقد ركزت الدراسة على التسجيلات فقط، خاصة تلك المرتبطة بالموسيقى الكلاسيكية، ونبضات الأم داخل الرحم مع الموسيقى الهادئة، والتهويدات، بما في ذلك نظام PAL. ولم تحقق الموسيقى الكلاسيكية نتائج إيجابية هامة ولم تتمكن من تحسين التأثير المفيد للرضاعة الطبيعية، كما أن نظام PAL لم يكن له أي تأثير على الألم، وانحصر أدائه فقط على الإجهاد والسلوك. ويُستحب استخدام التهويدات لوجود اختلاف طفيف في اللحن ويُنصح باختيار الموسيقى الحية. ولا توجد نتائج قابلة للمقارنة بشأن قوة صوت الموسيقى، إلا أنه يمكن اتباع بعض التوصيات المتعلقة بالضوضاء داخل وحدات العناية المكثفة غير المحددة في العلاج بالموسيقى، مثل تجنب تجاوز ٥٤ ديسيبل. كما اقترح أيضاً أن التنفيذ المشترك المصحوب بطرق أخرى غير دوائية، مثل السكرورز أو الشفط غير المغذي، قد تكون له تأثيرات إيجابية أكبر من التطبيق المنفصل للعلاج بالموسيقى، باستثناء الرضاعة الطبيعية كما ذكر أعلاه.

في الختام، يمكن أن يكون للعلاج بالموسيقى آثاراً مفيدة على التحكم في الألم الإجرائي عند الرضع الخدج في وحدة العناية المركزة ويمكن استخدامه لهذا الغرض، إلا أن الدراسات والبحوث حول هذا الموضوع نادرة جداً، كونها تنحصر في عينات قليلة ومتغيرات غير متجانسة ومتباينة إلى حد كبير، ولا تسمح بوضع توجيهات عملية ملموسة في هذا الشأن. أما في ما يتعلق بالإجهاد، وعلى الرغم من التحسن الملحوظ المتعلق بالقياسات الفسيولوجية، إلا أنه قد يكون من الضروري توسيع الدراسات لتشمل قياسات موضوعية حول تفعيل النظام الوطائي-النخامي-الكظري (6).

الحية تساعد الخدج على الوقوع في النوم العميق أكثر من استخدام مشغل الموسيقى (12)، كما يؤثر نوع الموسيقى على تحسين حالة الرضع الخدج، ولوحظ أيضاً أن التهويدات تساعد على تحسين التغذية عن طريق الفم وكذلك تساعد على ارتفاع معدل كمية استهلاك السعرات الحرارية اليومية للرضيع. علاوة على ذلك، فإن استخدام مشغلات الموسيقى المصحوبة بأغان ترددتها الأم يزيد بشكل كبير من التغذية عبر الفم مقارنة بطرق التحفيز الموسيقي الأخرى (13).

يلخص الشكل الأول النتائج الأكثر أهمية للعلاج بالموسيقى والتحفيز الموسيقي على تغذية حديثي الولادة السابقة لأوانها.

3. سلوكيات الألم والإجهاد

عادة ما يجد الرضع الخدج، ولاسيما أولئك الذين يدخلون وحدة العناية المركزة، أنفسهم أثناء إقامتهم في المستشفى في بيئة يسودها الإرهاق والتحفيز الزائد. بالإضافة إلى ذلك، فهم يخضعون للعديد من الإجراءات المؤلمة، سواء كانت تشخيصية أو علاجية، وكل ذلك له عواقب وخيمة على نموه العصبي اللاحق ونظام إدراك الألم، فضلاً عن التغيرات الفسيولوجية السلبيهة (6، 14-15). كما أن الآثار السلبيهة لبعض المسكنات وسوء استخدامها، إضافة إلى المدة المفرطة، في بعض الأحيان، لآثارها، تجعل من الطرق غير الدوائية، مثل العلاج بالموسيقى، بديلاً أصبح يستخدم بشكل متزايد (16). على الرغم من وجود العديد من الدراسات المتعلقة بالعلاج الموسيقي عند حديثي الولادة والخدج، إلا أنها عادة ما تميل إلى التركيز على السلوك وحفز النمو، وقلة منها تبحث في مجال الاستجابة للألم (14) والإجهاد، رغم اهتمام بعضها بتقييم مؤشرات متعلقة بكليهما. وفي بعض التجارب العشوائية الموجهة، جميعها مرتبطة «باختبار الكعب»، لوحظ انخفاض في الألم المعبر عنه على المقاييس التالية: Neonatal In- fant Pain Scale (NIPS) و Neonatal Facial Coding System (NIPS) ومعدل التنفس (FR)، فضلاً عن زيادة في ضغط الأكسجين الجزئي عبر الجلد

4. القياسات الفسيولوجية

بعد العديد من الدراسات التي أجريت في أجزاء مختلفة من العالم (بما فيها إسبانيا)، تم إثبات تأثير العلاج بالموسيقى على الرضع الخدج فيما يتعلق بالقياسات الفسيولوجية الخاصة بهم. سنتطرق في هذا الجزء من المقالة إلى استعراض الدراسات المتعددة التي شملت أحجاماً مختلفة من العينات. في الحالة الأولى، جرى فحص 12 من الخدج خضعوا للعلاج بالموسيقى وكانت نتائج 8 منهم إيجابية في العديد من الجوانب الفسيولوجية. وبعد إجراء تقييم فردي، تم استخلاص النتائج التالية:

- في ثلاث حالات، يلاحظ أن الموسيقى تساعد على تحسين معدل ضربات القلب وتشبع الأكسجين (SpO2) على المدى القصير.

- في خمس حالات لحديثي الولادة، تم استخدام الموسيقى الكلاسيكية، وكانت موسيقى موزارت هي الأكثر فعالية. كما تم تقييم الاستجابة باستخدام صوت الأم، مما ساعد على تحسين مستويات SpO2 بالنسبة لإثنين من الأطفال الرضع (13).

في المراجعة المنهجية التي أعدها Van der Heijden وآخرون (18)، تم استعراض 20 دراسة، شملت تقييم فئات مختلفة من النتائج، وركزت 41 من هذه البحوث على تقييم تأثير العلاج بالموسيقى والتحفيز الموسيقي على معدل ضربات القلب ومعدل التنفس وتشبع الأكسجين ومستويات هرمون الكورتيزول. ويُستخلص من هذا التحليل أنه في 7 من الحالات الـ 21 التي استخدمت الموسيقى المسجلة، لم يسجل تباين كبير، إلا أنه في الحالات المتبقية يمكن رصد اختلافات هامة مثل:

- زيادة في مستويات SpO2.

- انخفاض في معدل ضربات القلب ومعدل التنفس أثناء العلاج بالموسيقى وبعده.

أخيراً، في أربع دراسات، تم فيها قياس تأثير الموسيقى الحية، خلّص المراجعون إلى وجود اختلافات كبيرة في اثنين منها فيما يتعلق بانخفاض معدل نبضات القلب، لكنها ليست هامة بالنسبة للدراستين الأخريين.

وتضمّن بحث آخر تحليلاً لمقاييس مختلفة عند الأطفال

حديثي الولادة في مستشفيات إسبانيين قبل وبعد استخدام موسيقى هادئة لمدة 20 دقيقة ثلاث مرات في اليوم خلال ثلاثة أيام متتالية. وخلصت هذه الدراسة إلى أن استخدام الموسيقى المهدئة يحسن القياسات الفسيولوجية أثناء الاستشفاء، دون ظهور آثار سلبية. وقد سجلت المجموعة المستهدفة تحسناً ملحوظاً في معدلي نبضات القلب والتنفس، في حين لم ترصد تغييرات كبيرة في قياس نسبة تشبع الأكسجين (SpO2) وضغط الدم (19). وفي نفس التوجه، يبدو أن العديد من الدراسات تشير إلى تسجيل تحسن في القياسات الفسيولوجية للخدج الراقدين في المستشفى بفضل العلاج الموسيقي، وتبرز واحدة منها أن العلاج بالموسيقى لدى هؤلاء حديثي الولادة خفض معدل التنفس إلى 3.91 نفس في الدقيقة. فيما يتعلق بضربات القلب لم تعتبر النتيجة مهمة، إلا أن المؤلف عزا ذلك إلى الصوت العالي للتسجيلات المستخدمة في تقييم عملية التدخل (20).

وكخلاصة لجميع الدراسات التي شملت حالات مختلفة، يلاحظ التحسن العام للموس في معدلي نبضات القلب والتنفس للأطفال المولودين قبل الأوان، فضلاً عن ارتفاع في نسبة تشبع الأكسجين، بعد استخدام العلاج بالموسيقى والتحفيز الموسيقي في حالة الخدج الراقدين في المستشفى (3). ونلخص في الشكل رقم (1) النتائج الأكثر أهمية للتحليل التلوي المشار إليه في الصفحات السابقة.

5. الرضاعة الطبيعية

للرضاعة الطبيعية فائدة كبيرة على صحة حديثي الولادة لأنها غذاء طبيعي يغطي جميع احتياجاتهم الغذائية في الأشهر الأولى من حياتهم، بحيث يوفر لهم هذا الغذاء الطبيعي الكميات المناسبة من الكربوهيدرات والبروتينات والدهون والمعادن والفيتامينات والأنزيمات الهضمية والهرمونات والأجسام المضادة. لذلك فإن هذا الحدث يكتسي أهمية كبيرة عند الخدج، لأنهم يولدون بأعضاء أقل نضجاً بسبب انخفاض فترة الحمل، مما يزيد من خطر الإصابة بأمراض مختلفة. بالإضافة إلى ذلك، يحتاج

(خاصة الخدج منهم)، كما بالنسبة للأم، فوائد نفسية وجسدية كثيرة. لذلك، فإنه من المهم، إلى جانب التثقيف الصحي لتعزيز الرضاعة الطبيعية، تزويد الأمهات بأنشطة وتدخلات مثل المعالجة الموسيقية من أجل الحد من الإجهاد، والمساعدة في تحسين إنتاج الحليب وجودته وتعزيز الرابطة بين الأم وطفلها في مثل هذه المواقف الحساسة مثل إدخال المولود الجديد في وحدة العناية المركزة لحديثي الولادة.

6. الخلاصة

كان الغرض من هذه المراجعة فحص النتائج المنشورة حتى الآن حول العلاج بالموسيقى والتحفيز الموسيقي وتأثيرهما على صحة الأطفال الخدج والرضاعة في محيط وحدة العناية المركزة لحديثي الولادة. يبدو أن معظم الدراسات والمراجعات تشير إلى أن العلاج بالموسيقى والتحفيز الموسيقي يؤثران إيجابياً على عوامل التغذية والألم والإجهاد وكذلك القياسات الفسيولوجية والرضاعة. مع ذلك، ونظراً لعدم التجانس الكبير في التدخلات والمنهجيات وتحليل البيانات وتقييم النتائج الموجودة، بالإضافة إلى غياب متابعة متسقة وطويلة الأجل، يوصى بتوخي الحذر عند قبول صحة النتائج التي تم التوصل إليها. كما لوحظ أن العلاج بالموسيقى والتحفيز الموسيقي، بصفتها عاملين مشتركين، بوسعهما أن يعملتا بشكل تآزري مع إجراءات وتقنيات استرخاء أخرى، مما يفسح المجال أمام أبحاث مستقبلية لاستكشاف مدى فعالية التدخلات المركبة مقارنة بالتدخلات الفردية.

بغض النظر عن وجود أو عدم وجود أهمية سريرية لتأثيرات هذه العلاجات، فإن سلامتها وتكلفتها المنخفضة تجعل العلاج بالموسيقى والتحفيز الموسيقي أداة مبتكرة ذات مؤشرات واعدة عندما يتعلق الأمر بتحسين جودة الأطفال الخدج الراقدين في وحدة العناية المركزة لحديثي الولادة وأسرهام على حد سواء. وتشكل إقامة الرضع الخدج في المستشفى وفي هذه الوحدات بوجه التحديد موقفاً حرجاً يتطلب أفضل الرعاية وأكثر العلوم دقة.

الراقدون في وحدة العناية المركزة لحديثي الولادة إلى كمية غذائية عالية الجودة مقارنة بحديثي الولادة الأصحاء، وعليه فإنه من الضروري أن تكون أمهاتهم في أفضل الظروف للرضاعة الطبيعية. ومع ذلك، فإن الواقع يظهر أن مستوى الإجهاد العالي الذي تواجهه الأمهات في وحدة العناية المركزة، فضلاً عن الصعوبات الفسيولوجية الناجمة عن التطور غير المكتمل لآليات الرضاعة الطبيعية، يقلل من نوعية وكمية الحليب الذي تقدر الأم على إفرازه. من الضروري أن تعمل الخدمات الصحية على تنفيذ تدابير داعمة للرضاعة الطبيعية وتركز، على سبيل المثال، على العلاج بالموسيقى. ويساعد هذا النوع من العلاج أثناء جلسات الإرضاع الطبيعي على تخفيف الضغط الذي تعاني منه هذه الأمهات عن طريق التأثير على تحسين إنتاج كل من محتوى الدهون وكمية حليب الثدي، على الرغم من عدم وجود دليل على أنه يؤثر على مستويات الأوكسيتوسين (21). من ناحية أخرى، فقد تبين أن العلاج بالموسيقى يقلل من مستويات الكورتيزول وعلامات الإجهاد وكذلك معدل التنفس وضغط الدم ودرجة حرارة الأصابع، فضلاً عن حالة الإسترخاء الظاهرة على الأم المرضعة (22-23). وتساعد تقنيات الاسترخاء المصحوبة بصور أطفال حديثي الولادة الأم على تحسين عملية إفراز الحليب من الثدي، إذ تعد تقنية غير توغلية للآم والرضيع على حد سواء، كما أن المعالجة الموسيقية تعد أيضاً أكثر الآليات توفراً ويسراً (21). بالإضافة إلى ذلك، يتميز هذا النوع من العلاجات بإمكانية الاستفادة منها بعد الخروج من المستشفى ولا تتطلب تكلفة عالية. ولقد كان أيضاً اختيار الأمهات الموسيقي التي تم الاستماع إليها دليلاً على التحسن في إنتاج الحليب، وكذلك مشاركتهن في بعض الأنشطة المرتبطة بالموسيقى. علاوة على ذلك، لقد أظهر الجمع بين العلاج بالموسيقى واليوغا والاسترخاء التدريجي للعضلات والصور الموجهة وغيرها نتائج جيدة في الحد من إجهاد الأم وبالتالي في تحسين الرضاعة (21-23-24).

ختاماً، وكما هو مبين في الشكلين الثاني والثالث وكذلك في الجدولين الأول والثاني، فإن للرضاعة بالنسبة للرضع

16. Cignacco E, Hamers JPH, Stoffel L, Lingen RA, Gessler P, McDougall J, et al. The efficacy of non-pharmacological interventions in the management of procedural pain in preterm and term neonates. *Eur J Pain*. 2007; 11(2):139-52.
17. Butt ML, Kisilevsky BS. Music modulates behaviour of premature infants following heel lance. *Can J Nurs Res*. 2000; 31(4):17-39.
18. Van der Heijden MJE, Oliai Araghi S, Jeekel J, Reiss IKM, Hunink MGM, van Dijk M. Do Hospitalized Premature Infants Benefit from Music Interventions? A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. Thompson Coon J, editor. *PLoS One* [Internet]. 2016;11(9).
19. Caparros-Gonzalez RA, de la Torre-Luque A, Diaz-Piedra C, Vico FJ, Buela-Casal G. Listening to Relaxing Music Improves Physiological Responses in Premature Infants: A Randomized Controlled Trial. *Adv Neonatal Care* [Internet]. 2018; 18(1):58-69.
20. Bieleninikucja, Ghetti C, Gold C. Music Therapy for Preterm Infants and Their Parents: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2016; 138(3):1-17.
21. Keith DR, Weaver BS, Vogel RL. The Effect of Music-Based Listening Interventions on the Volume, Fat Content, and Caloric Content of Breast Milk-Produced by Mothers of Premature and Critically Ill Infants. *Adv Neonatal Care*. 2012; 12(2):112-119.
22. Jayamala AK, Preethi BL, Pradeep GCM, Jaisri G. Impact of Music Therapy on Breast Milk Secretion in Mothers of Premature Newborns. *J Clin Diagnostic Res*. 2015; 9(4):CC4-CC6.
23. Yu J, Wells J, Wei Z, Fewtrell M. Randomized Trial Comparing the Physiological and Psychological Effects of Different Relaxation Interventions in Chinese Women Breastfeeding Their Healthy Term Infant. *Breastfeed Med*. 2018; 14(1):33-8.
24. Vianna MNS, Barbosa AP, Carvalhaes AS, Cunha AJLA. Music therapy may increase breastfeeding rates among mothers of premature newborns: a randomized controlled trial. *J Pediatr (Rio J)*. 2011; 87(3):206-212.

تضارب المصالح

يصرح مؤلفو هذا البحث بعدم وجود تضارب في المصالح.

المراجع

1. Rellan Rodríguez S, García de Ribera C, Aragón García MP. El recién nacido prematuro. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2008 [acceso 15 de marzo de 2019]. Disponible en: http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/8_1.pdf
2. P Howson, MV Kinney, JE Lawn. Born Too Soon: The Global action report on preterm Birth. March of Dimes, PMNCH, Save the children, WHO. Disponible en: https://www.who.int/pmnch/media/news/2012/201204_bornotoosoon-report.pdf.
3. Palazzi A, Nunes CC, Piccinini CA. Music therapy and musical stimulation in the context of prematurity: A narrative literature review from 2010-2015. *J Clin Nurs*. 2018; 27(1-2):1-20.
4. Cong X, Wu J, Vittner D, Xu W, Hussain N, Galvin S, et al. The Impact of Cumulative Pain/Stress on Neurobehavioral Development of Preterm Infants in the NICU. *Early Hum Dev*. 2017; 108: 1-21.
5. Dubois J, Benders M, Cachia A, Lazeyras F, Ha-Vinh Leuchter R, Sizonenko S V., et al. Mapping the Early Cortical Folding Process in the Preterm Newborn Brain. *Cereb Cortex*. 2008; 18(6):1444-1454.
6. Anderson DE, Patel AD. Infants born preterm, stress, and neurodevelopment in the neonatal intensive care unit: might music have an impact? *Dev Med Child Neurol*. 2018; 60(3):256-66.
7. Wight NE. Breastfeeding the NICU Infant. *Clin Obstet Gynecol*. 2015; 58(4):840-854.
8. Dewey KG. Symposium: Human Lactogenesis II: Mechanisms, Determinants and Consequences Maternal and Fetal Stress Are Associated with Impaired Lactogenesis in Humans 1. *J. Nutr*. 2001; 131(11):3012-3015.
9. Dobrzynska E, Cesarz H, Rymaszewska J. Music Therapy - History, definitions and application. *Arch. Psychiatry Psychother*. 2006; 8(1): 48-52.
10. Chorna OD, Slaughter JC, Wang L, Stark AR, Maitre NL, MacDonald N, et al. A pacifier-activated music player with mother's voice improves oral feeding in preterm infants. *Pediatrics*. 2014; 133(3):462-468.
11. Yildiz A, Arikan D, Gözümlü S, Taştekin A, Budancamanak İ. The Effect of the Odor of Breast Milk on the Time Needed for Transition From Gavage to Total Oral Feeding in Preterm Infants. *J NursScholarsh*. 2011; 43(3).
12. Haslbeck FB. The interactive potential of creative music therapy with premature infants and their parents: A qualitative analysis. *Nord J Music Ther*. 2014;23(1):36-70.
13. O'Toole A, Francis K, Pugsley L. Does music positively impact preterm infant outcomes? *Adv Neonatal Care*. 2017; 17(3):192-202.
14. Pölkki T, Korhonen A. The effectiveness of music on pain among preterm infants in the neonatal intensive care unit: a systematic review. *JB LibrSyst Rev* [Internet]. 2012; 10(58):4600-4609.
15. Mangat A, Oei J-L, Chen K, Quah-Smith I, Schmölder G. A Review of Non-Pharmacological Treatments for Pain Management in Newborn Infants. *Children*. 2018; 5(10):130.

المرفق 1: الجداول

تردد الإطعام	كمية حليب الثدي	محتوى السعرات الحرارية	محتوى الدهون	الإسترخاء الظاهر على الأم المرضعة	مستويات الأوكسيتوسين	
↑	↑	دون تغيير	↑	-	أدلة غير كافية	Keith y col.
↑	↑	-	-	-	-	Jayamala y col.
↑	-	-	-	↑	-	Yu y col.
↑	-	-	-	-	-	Vianna y col.

يلخص هذا الجدول نتائج المخطوطات الأربعة التي تمت مراجعتها لإعداد هذا المقال والأثار ذات الصلة بمقاييس الرضاعة

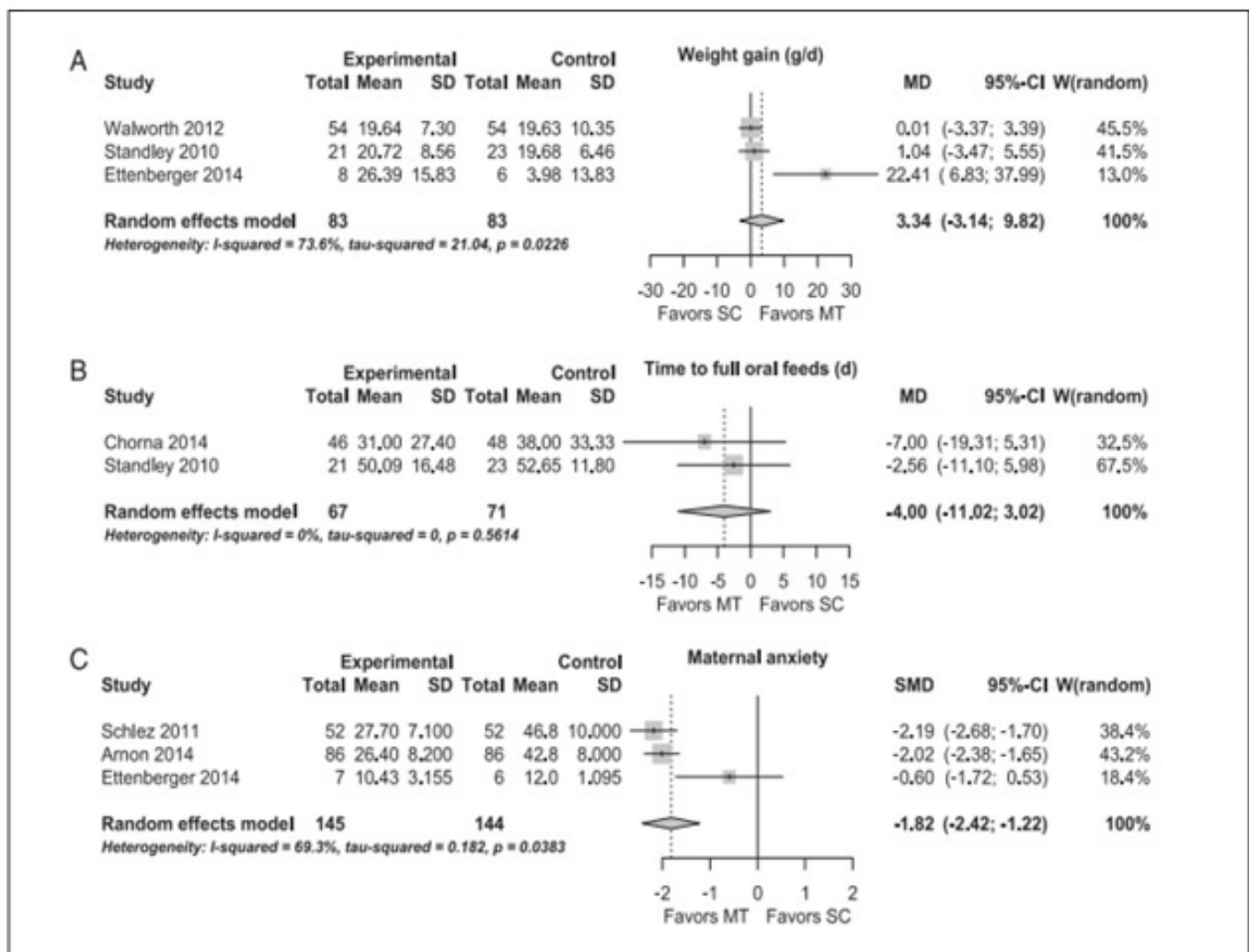
الجدول 1: تأثير العلاج بالموسيقى والتحفيز الموسيقي على قياسات الرضاعة الطبيعية

القياسات	بدون العلاج بالموسيقى (ملل)	بواسطة العلاج الموسيقي (ملل)	القيمة الاحتمالية (P)
اليوم 1	6.56	7.04	0.024
اليوم 2	6.26	6.71	0.001
اليوم 3	6.55	6.85	0.0001
اليوم 4	7.34	7.86	0.0001

الجدول 2: مقارنة بين كمية الحليب المعبر عنها بالمليلتر والعلاج بالموسيقى أو بدونه

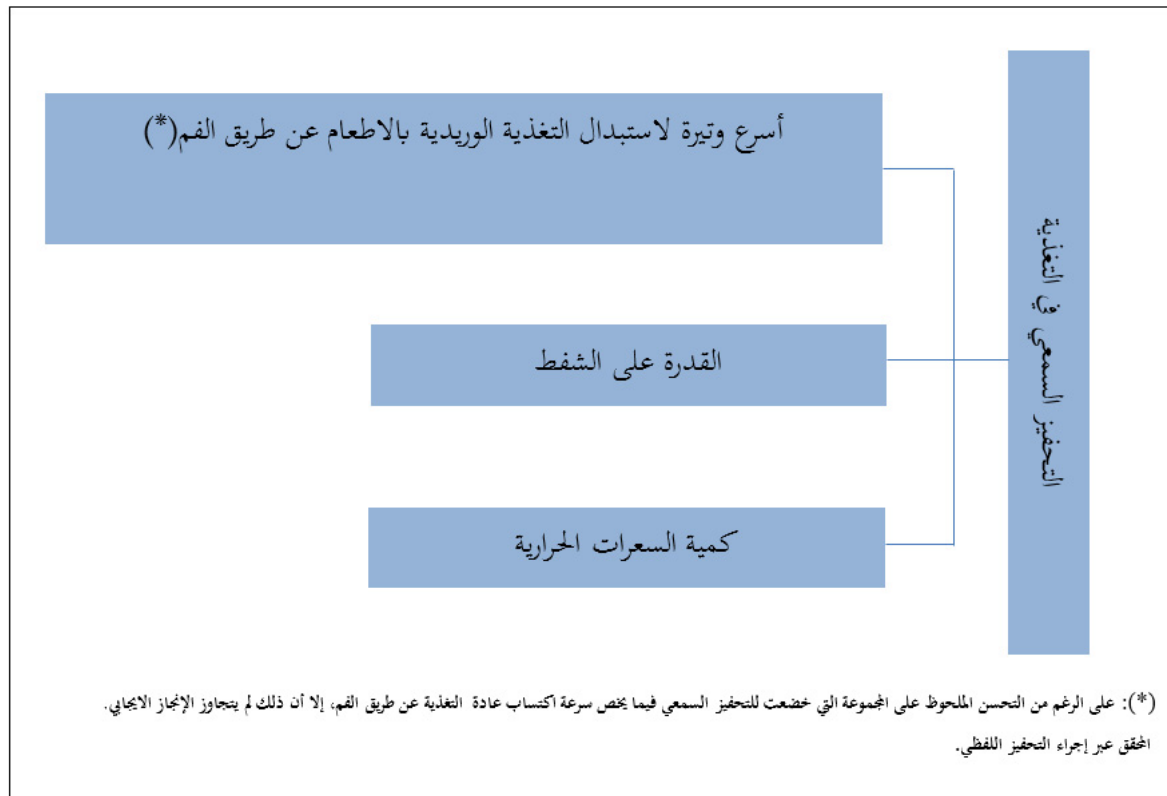
مأخوذ من Jayamala y col. (2015)

المرفق 2: الرسوم البيانية

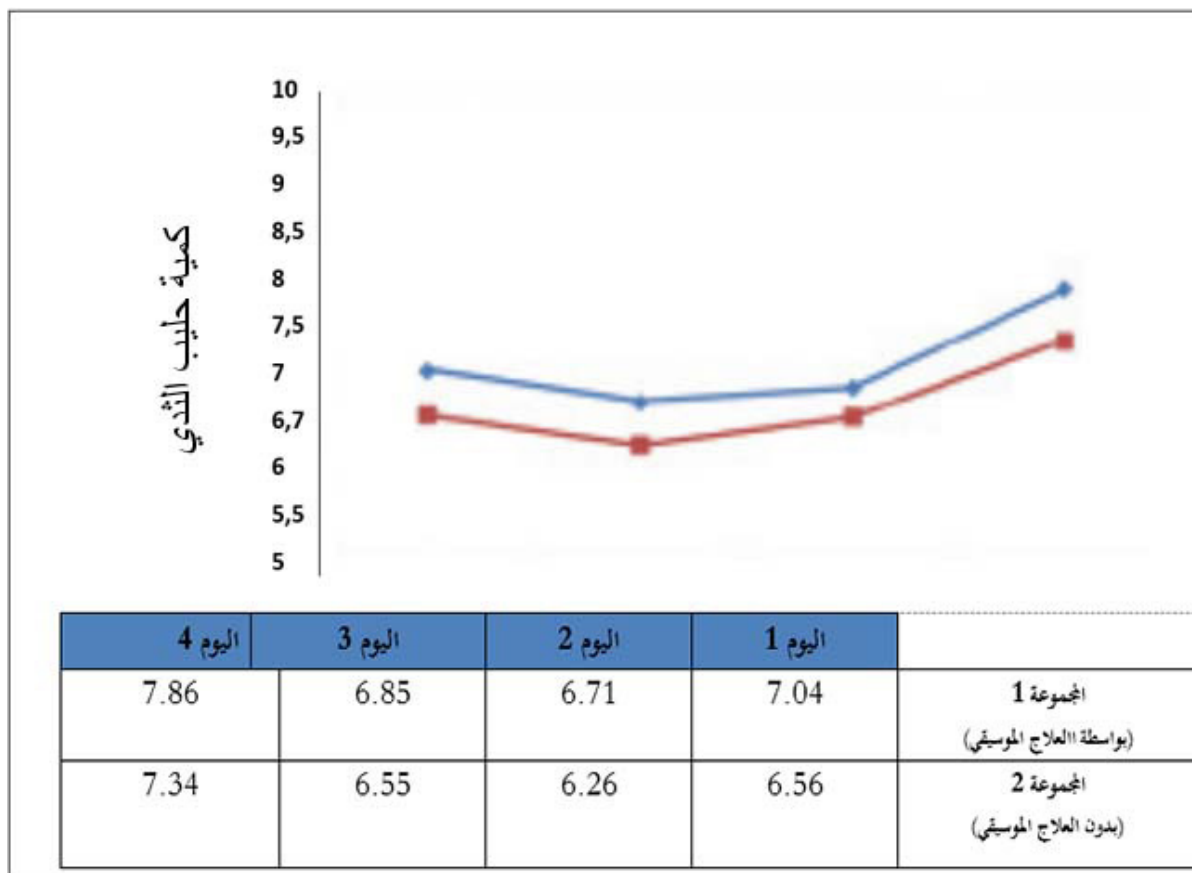


الشكل 1: آثار قصيرة الأجل للعلاج بالموسيقى على الأطفال الرضع وآبائهم بمجال ثقة نسبته 95%

مأخوذ من Bieleninik y col. (2016)



الشكل 2: أثار التحفيز السمعي (العلاج بالموسيقى والتحفيز الموسيقي) على قياسات التغذية



الشكل 3: مقارنة بين كمية الحليب المعبر عنها بالمليلتر والعلاج بالموسيقى أو بدونه

Esquizofrenia y cannabis: una revisión no sistemática

Tom Stoelers¹, Roy Nicolás Álvarez-Garrido¹, Raúl Navas-Rutete¹, Elena Rosado-Gutiérrez¹, Cristina De-Luis-Pareja¹, Natalia Astasio-García¹

¹Estudiante del Grado en Medicina de la Universidad de Granada (UGR)

Resumen

Introducción: La esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico con una posible relación con el consumo de cannabis.

Relación patogénica entre cannabis y esquizofrenia: Intervienen factores biológicos y ambientales. La fisiopatología de la esquizofrenia se caracteriza por alteraciones en el sistema nervioso central tanto fisiológicas como anatómicas. El cannabis provoca alteraciones en el sistema nervioso central, el sistema inmunitario y otros tejidos.

Factores que intervienen en la relación entre cannabinoides y esquizofrenia: La mutación en el gen que codifica la neuregulina 1 se podría relacionar con una mayor sensibilidad a la acción sedante de los cannabinoides y el desarrollo de mayores picos de ansiedad inducida por estrés, actuando así como un posible factor de riesgo. Otro posible factor de riesgo es la presencia de eventos vitales adversos, como puede ser desde una ruptura amorosa en la adolescencia, hasta pertenecer a una familia disfuncional. Pertenecer a un estatus socioeconómico de menor nivel podría estar relacionado con mayor frecuencia de consumo de drogas de abuso.

Discusión: Ante la evidencia que han demostrado algunos estudios de cohortes, se ha observado que el consumo de cannabis aumenta la probabilidad de experimentar síntomas psicóticos. Además, se ha observado que la población con enfermedad psiquiátrica no psicótica no es un buen referente para estudios de consumo de cannabis y su relación con el posible desarrollo de esquizofrenia. Una posible fuente de sesgo en este tipo de estudio es el uso de cuestionarios de consumo autorreferido no anónimo. Algunos factores de confusión que se deben tener en cuenta a la hora de analizar la posible relación causal entre esquizofrenia y el consumo de cannabis son los aspectos socioeconómicos, los aspectos psicológicos, el sexo, la edad y la etnia.

Conclusión: A pesar de que parece haber suficiente evidencia de que el cannabis puede tener relación causal con la aparición de esquizofrenia, se necesitaría intervenir a una muestra de 1300 individuos con riesgo de padecer esquizofrenia inducida por cannabis para evitar un caso de aparición de ésta. La conclusión que se extrae de la revisión es que existe relación causal entre el consumo de cannabis y el desarrollo de esquizofrenia o la agudización de ésta.

Palabras clave: esquizofrenia, cannabis, neuregulina 1, estrés, factor de riesgo, adolescencia, eventos vitales adversos.

1. Introducción

La esquizofrenia según el DSM-V (1) es un trastorno en el cual tienen que aparecer 2 o más de los síntomas siguientes, cada uno de ellos presente durante una parte significativa de tiempo durante un periodo de un mes (o menos si se trató con éxito). Estos síntomas son: delirios, alucinaciones, discurso desorganizado, comportamiento muy desorganizado o catatónico y/o síntomas negativos. Al menos uno de ellos tiene que ser de los 3 primeros. Para el diagnóstico de esquizofrenia, los signos han de persistir de forma continua durante un mínimo de 6 meses, y este periodo debe de contener el mes de síntomas (o menos, si se trató con éxito, ya mencionado anteriormente). Además, dicha enfermedad provoca una disminución del funcionamiento en uno o varios de los ámbitos vitales (trabajo, relaciones...). Actualmente se estima

una prevalencia del 0,3 al 0,7% a lo largo de la vida. No obstante, se han encontrado variaciones en la misma en función de diferentes factores, como por ejemplo el grupo étnico.

El otro tema que se va a tratar en esta revisión es el cannabis, debido al aumento de la posibilidad de sufrir un trastorno psicótico por consumo de esta sustancia. A lo largo de la historia, esta droga se ha ido haciendo cada vez más popular, convirtiéndose en la droga ilícita más usada en la Unión Europea. De hecho, se ha estimado que un 16% de la población entre los 15 y los 64 años de edad ha consumido cannabis alguna vez en su vida (2). Como se puede observar en la tabla 1, encontramos que desde el año 1994 ha habido un aumento de la prevalencia del consumo de cannabis en estudiantes de enseñanza secundaria españoles hasta el año 2004, donde alcanza su pico (indicado mediante los nú-

meros resaltados en rojo en la tabla), disminuyendo posteriormente. No obstante, fijándose en los datos de las últimas encuestas, se puede observar que esta prevalencia está volviendo a aumentar; mientras que la edad de inicio de consumo se mantiene bastante estable a lo largo de todas las encuestas.

Teniendo en cuenta la información expuesta, el objetivo de esta revisión es observar una posible relación causal entre el consumo de cannabis y el posterior diagnóstico de trastorno esquizofrénico mediante la revisión de la bibliografía existente.

2. Relación patogénica entre cannabis y esquizofrenia

2.1. Patogenia de la esquizofrenia

La patogenia de la esquizofrenia aún no está clara. Es una enfermedad compleja que resulta de la interacción entre factores genéticos y factores ambientales. Esto se determinó al observar la tasa de concordancia de esquizofrenia entre gemelos monocigóticos era del 40-50%, mientras que en gemelos dicigóticos era sólo del 10-15% (4). En base a los síntomas y signos de la esquizofrenia, se han elaborado las siguientes hipótesis neurofisiológicas sobre su fisiopatología:

- Hipótesis de la dopamina: se ha observado que en pacientes con esquizofrenia hay una alteración en la liberación de dopamina, habiendo una hiperactividad dopaminérgica en el cuerpo estriado, e hipofunción dopaminérgica en vías extraestriales (5).
- Hipótesis del glutamato: se ha observado que en pacientes con esquizofrenia hay una hipofunción de los receptores de glutamato (NMDA) (6).
- Hipótesis de la disfunción de interneuronas: se ha observado que en pacientes con esquizofrenia está disminuida la actividad de interneuronas de la corteza prefrontal dorsolateral. En concreto, están afectadas las interneuronas GABAérgicas que expresan parvalbumina. Estas interneuronas inhiben las neuronas piramidales (7).

También se han encontrado anomalías morfológicas en pacientes con esquizofrenia: el volumen cerebral, y en concreto el volumen del hipocampo, está reducido, y el volumen de los ventrículos está aumentado (8).

2.2. Fisiología del cannabis

La principal sustancia psicoactiva del cannabis es δ -9-tetrahidrocannabinol (THC). Esta sustancia es un agonista del receptor cannabinoide. El receptor

cannabinoide es un receptor acoplado a proteína G, que inhibe la adenilciclasa y estimula la conductancia de potasio. Hay dos tipos de receptores: CB1 y CB2.

- CB1: se encuentra en el sistema nervioso central (SNC). Inhibe la liberación de acetilcolina, L-glutamato, GABA, noradrenalina, dopamina y 5-hidroxitriptamina.
- CB2: se encuentra en tejidos del sistema inmunitario, terminaciones nerviosas periféricas y los conductos deferentes. Está involucrado en la regulación de la respuesta inmune e inflamatoria.

El THC tiene diversos efectos neuropsiquiátricos por su unión a CB1 en el SNC: produce un estado de euforia en el sujeto; reduce la ansiedad, alerta y tensión; disminuye el tiempo de reacción; y empeora la atención, concentración, memoria a corto plazo y la valoración de riesgo (9). También produce una reducción de la actividad colinérgica en el hipocampo y una reducción del flujo sanguíneo en el hipocampo (10).

2.3. Relación entre cannabis y esquizofrenia

Se han documentado casos de psicosis tras consumo de altas dosis de cannabis (11) y casos de pacientes con esquizofrenia controlada cuya psicosis se exacerbó tras el consumo de cannabis (12). Un estudio prospectivo de 45570 reclutas suecos encontró una relación dosis-dependiente entre la frecuencia del consumo de cannabis y el riesgo de diagnóstico de esquizofrenia en los siguientes 15 años (10). En la figura 1 y en la tabla 2 se observa cómo el aumento del consumo autorreferido de cannabis se asocia con el aumento de los casos de esquizofrenia entre los reclutas. En la esquizofrenia se encuentra alterada la actividad de la dopamina, del glutamato y del GABA; el THC altera la actividad de estos neurotransmisores por su acción agonista en CB1. Además, en la esquizofrenia el volumen del hipocampo está reducido, y el cannabis produce una reducción del flujo sanguíneo en el hipocampo. Visto estos puntos anteriores, parece haber mecanismos biológicos relacionando la exposición a THC con esquizofrenia.

3. Factores que intervienen en la relación entre cannabinoides y esquizofrenia

3.1. Factores genéticos

La neuregulina 1 (NRG1) tipo IV es una proteína relacionada con el desarrollo del sistema nervioso central y la embriogénesis. Esta proteína promueve la migración y diferenciación neuronal y se expresa en las vesículas sinápticas glutamatérgicas, actuando por la vía de los receptores NMDA en la expre-

sión y activación del glutamato y otros receptores como los del neurotransmisor GABA. El gen que la codifica es el gen de la NRG1 del cromosoma 8p. La NRG1 tipo IV ha sido solamente detectada en el cerebro y su alteración se ha relacionado con disminución de la materia gris y blanca, defectos de estructura en la materia blanca y aumento del volumen ventricular. En un estudio realizado en ratones se observó que aquellos que tenían la proteína NRG1 mutada presentaban mayor sensibilidad a la acción sedante de los cannabinoides y desarrollaban mayores picos de ansiedad inducida por estrés. Estudios de regiones extensas del genoma en población afroamericana determinaron que el NRG1 era similar a un gen de sensibilidad frente a cannabinoides. Los estudios en humanos no fueron uniformes en sus resultados respecto a la relación de una mutación en NRG1 con la esquizofrenia. Sin embargo, los datos obtenidos respecto a la asociación de mutaciones en NRG1 con una menor tolerancia al estrés y una mayor sensibilidad a cannabinoides hacen pensar que pueda estar influyendo como un factor de riesgo. Esto se debe a que los sujetos con esquizofrenia presentaron una mayor tasa de eventos vitales adversos y mayor consumo de drogas (tabaco, alcohol, cannabis, otros), tanto en ellos mismos como sus parientes (13).

3.2. Edad y género

Se ha observado asociación entre aquellas personas que comenzaron a tomar cannabis a edades más tempranas y el desarrollo posterior de trastornos mentales como la esquizofrenia. Sin embargo, en cohortes de pacientes que comenzaron su consumo con mayor edad, esa asociación no se ha observado (13). Respecto a la diferencia entre mujeres y hombres, en estudios sobre cohortes de adolescentes con vivencias estresantes, se determinó que las mujeres de la muestra se vieron más afectadas que los hombres por el estrés. Este hallazgo podría estar actuando como confusor al observar la relación entre vivencias estresantes y consumo de sustancias como el tabaco o drogas de abuso, donde no se han encontrado diferencias significativas entre ambos sexos (14,15).

3.3. Eventos vitales adversos

Aquellas personas que han vivido una mayor cantidad de eventos vitales adversos presentaron mayor tendencia al consumo de drogas, de inicio a menor edad y con mayor presencia de esquizofrenia en la edad adulta (13). El artículo publicado por Low et al. (16), que pretendía relacionar estrés de la vida diaria, estados de salud mental y consumo de sustancias en adolescentes, concluyó que existía significación estadística para la asociación entre estrés producido por rupturas románticas y el binomio

salud mental general y toma de sustancias (excepto para drogas ilícitas). También había significación al relacionar el estrés causado por pertenecer a una familia disfuncional con la presencia de síntomas depresivos y consumo de marihuana y tabaco.

3.4. Situación socioeconómica

En el artículo original de los autores Mariliis Vaht et al. (13) se observó que la asociación entre consumo de cannabis y el desarrollo posterior de esquizofrenia sólo aparecía en la cohorte de sujetos más jóvenes. Frente a estos resultados, los autores propusieron que la situación socioeconómica del país durante los años de desarrollo del estudio son un elemento a tener en cuenta a la hora de interpretar esta asociación. En la mayoría de países latinoamericanos, de forma similar que en países de ingresos más altos, los estudios existentes sobre la relación entre el estrato socioeconómico individual y la presencia de trastornos mentales mostraron resultados divergentes. No obstante, respecto a la toma de drogas ilegales como cocaína y marihuana, sí se ha observado una mayor frecuencia de consumo entre personas de menor nivel socioeconómico (17).

4. Discusión

4.1. Validez de los artículos

Se ha trabajado en su mayoría con estudios de cohortes y revisiones de estudios de cohortes. Varios de los trabajos usados en esta revisión informan de que sus resultados estarían limitados por el uso de información correspondiente solo al momento de reclutamiento (10,18) o se habrían visto obligados a trabajar con una información incierta y poco estandarizada (19). Esto supondría un sesgo de información.

Por otro lado, aunque el diagnóstico se hizo con cuestionarios estandarizados y oficiales, los de consumo de cannabis no lo eran. El uso de cuestionarios de consumo autorreferido no anónimo podría ser otra fuente de sesgo, siendo mayor en aquellos cuestionarios que presentan anonimato y habiendo un sesgo de información (10, 20). Además podría introducir un sesgo anamnésico, infraestimando el consumo en la población de pacientes no psicóticos.

En el estudio *Trends in cannabis use prior to first presentation with schizophrenia, in South-East London between 1965 and 1999* (21), el grupo control estaba compuesto por individuos que también presentaban una enfermedad psiquiátrica no psicótica, por lo que la muestra podría no haber sido representativa de la población general con respecto al consumo de cannabis. Se especula que este consumo podría haber estado infraestimado. Las revisiones usadas se basaron en grandes estudios de cohortes con un buen diseño de sus modelos (22-24).

4.2. Relación causa-efecto

La hipótesis de que el cannabis sea un factor causal de la esquizofrenia está actualmente cuestionada. A favor de esta hipótesis se ha encontrado gran cantidad de evidencia científica que señala la existencia de relación. No obstante, muchos autores indican que esta asociación estadística podría deberse a factores de confusión. Los grandes estudios de cohortes señalan que el cannabis podría tener un doble efecto, siendo la relación, en parte, de causalidad directa y que existan vulnerabilidades compartidas.

Con respecto a los factores de confusión, por un lado existen trabajos centrados en aspectos socioeconómicos y psicológicos de la población; mientras que otros se centran en variables propias del individuo como sexo, etnia y edad. En ambas situaciones, aunque variables como el sexo varón o la edad joven predisponían a un mayor abuso de drogas, la variable que más confusión introducía era, en varios trabajos, el diagnóstico de esquizofrenia en el reclutamiento. Aunque, una vez corregido su efecto, la relación entre cannabis y esquizofrenia seguía siendo significativa.

Los mecanismos biológicos del cannabis y la dopamina (22), así como los hallazgos que relacionan polimorfismo del gen NRG1 y abuso de drogas (13), indican un mecanismo biológico plausible que reforzaría la hipótesis. Además, en varios estudios se ha observado una relación dosis-efecto entre el cannabis y los efectos psicóticos de éste, y una secuencia temporal entre el previo consumo de cannabis y el desarrollo de esquizofrenia (23). Es posible que la esquizofrenia precoz suponga un aumento del consumo de cannabis (25), pero se ha visto que precisamente se da el fenómeno contrario (19).

Según el estudio *"What has research over the past two decades revealed about the adverse health effects of recreational cannabis use?"* (23) el consumo regular de cannabis multiplicaba por 2 la probabilidad de experimentar síntomas psicóticos, especialmente en aquellas personas con antecedentes personales y familiares, y en aquellos que comenzaron el consumo en la adolescencia. Sin embargo, es importante destacar que, a pesar del aumento de consumo de cannabis en las últimas décadas, los casos de esquizofrenia se han mantenido estables (19).

5. Conclusión

Actualmente la cuestión del papel del cannabis en el trastorno de esquizofrenia se ha explorado extensamente, principalmente por estudios de cohortes, o por estudios longitudinales, como se observa en la tabla 3 (26). Ante la vigencia del debate sobre la legalización del cannabis, es relevante señalar su papel en la patología de la esquizofrenia. Aunque

parece que hay suficiente evidencia para afirmar que el cannabis forma parte de algún mecanismo causal de la esquizofrenia, según el comentario de Grant S. (22), se ha estimado que para evitar un caso de psicosis inducida por cannabis se deberían intervenir a más de 1300 hombres de entre 20 a 24 años con riesgo de convertirse en consumidores habituales. En conclusión, podemos afirmar que existe una relación entre el consumo de cannabis y el desarrollo de esquizofrenia o la agudización de los episodios de dicha enfermedad.

Declaración de conflictos de interés

Los autores de este artículo declaran no tener conflictos de interés para la elaboración del mismo.

Referencias

1. Carpenter Jr WT et al. Espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos. En: Kupfer DJ, Regier DA, Narrow WE, Schultz SK, Kuhl EA, Blazer DG. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales: DSM-5. 5th ed. Madrid: Panamericana; 2016. p. 87-122.
2. Bobes J, Bascarán MT, González MP, Sáiz PA. Epidemiología del uso/abuso de cannabis. Adicciones 2000;12:31-40. doi: 10.20882/adicciones.671.
3. Álvarez E, Brime B, Llorens N, Molina M, Sánchez E, Sendino R. Estadísticas 2018 Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España Encuesta sobre uso de drogas en enseñanzas secundarias en España (ESTUDES), 1994-2016. [Internet]. Madrid: Ministerio de sanidad, consumo y bienestar; 2018. [2018; citado 20 marzo 2019]. Disponible en: http://www.pnsd.mscbs.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/pdf/ESTUDES_2018_Estadisticas.pdf
4. Fischer BA, Buchanan RW. Schizophrenia in adults: Epidemiology and pathogenesis [sede web]. Feb, 2019, Mar 13, 2019. Uptodate. <https://www.uptodate.com/>
5. Weinstein JJ, Chohan MO, Slifstein M, Kegeles LS, Moore H, Abi-Dargham A. Pathway-Specific Dopamine Abnormalities in Schizophrenia. Biol. Psychiatry. 2017;81(1): 31-42. doi:10.1016/j.biopsych.2016.03.2104.
6. Coyle JT. Glutamate and schizophrenia: beyond the dopamine hypothesis. Cell Mol Neurobiol. 2006;26(4-6):365-84. doi: 10.1007/s10571-006-9062-8.
7. Marín O. Interneuron dysfunction in psychiatric disorders. Nat Rev Neurosci. 2012;13(2):107-20. doi: 10.1038/nrn3155.
8. Steen RG, Mull C, McClure R, Hamer RM, Lieberman JA. Brain volume in first-episode schizophrenia: Systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. Br J Psychiatry. 2006;188(6):510-8. doi: 10.1192/bjp.188.6.510.
9. Sam Wang G. Cannabis (marijuana): Acute intoxication [sede web]. Feb, 2019 Feb 26, 2019. Uptodate. <http://www.uptodate.com/>
10. Andréasson S, Allebeck P, Engström A, Rydberg U. Cannabis and Schizophrenia: A Longitudinal Study of Swedish Conscripts. Lancet. 1987;330(8574):1483-486. doi: 10.1016/B978-0-12-804791-0.00011-2.
11. Lovell ME, Bruno R, Johnston J. Cognitive, physical, and mental health outcomes between long-term cannabis and tobacco users. Addict Behav. 2018;79:178-188. doi: 10.1016/j.addbeh.2017.12.009.
12. Khokhar JY, Dwiel LL, Henricks AM, Doucette WT, Green AI. The link between schizophrenia and substance use disorder: A unifying hypothesis. Schizophr Res. 2018;194:78-85. doi: 10.1016/j.schres.2017.04.016.
13. Vaht M, Laas K, Kiive E, Parik J, Veidebaum T, Harro J. A functional neuregulin-1 gene variant and stressful life events: Effect on drug use in a longitudinal population-representative cohort study. Psychopharmacol. 2017;31(1): 54-61. doi: 10.1177/0269881116655979.
14. Booker CL, Unger JB, Azen SP, Baezconde-Garbanati L, Lickel B, Johnson CA. A longitudinal analysis of stressful life events, smoking behaviors, and gender differences in a multicultural sample of adolescents. Subst Use Misuse. 2008;43(3):1509-1531. doi: 10.1080/10826080802238009.

15. Nolen-Hoeksema. Emotion regulation and psychopathology: the role of gender. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 2012; 8:161-87. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-032511-143109.
16. Low NCP, Dugar E, O'Loughlin E et al. Common stressful life events and difficulties are associated with mental health symptoms and substance use in young adolescents. *BMC Psychiatry.* 2012;12(116): 1-10. doi: 10.1186/1471-244X-12-116.
17. Ortiz-Hernandez L, Lopez-Moreno S, Borges G. Desigualdad socioeconómica y salud mental: revisión de la literatura latinoamericana. *Cad. Saúde Pública.* 2007;23(6):1255-1272. doi: 10.1590/S0102-311X2007000600002.
18. Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, Lundberg I, Lewis G. Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *BMJ.* 2002;325(23):1195-1212. doi: 10.1136/bmj.325.7374.1199.
19. Hickman M, Vickerman P, Macleod J, Kirkbride J, Jones PB. Cannabis and schizophrenia: model projections of the impact of the rise in cannabis use on historical and future trends in schizophrenia in England and Wales. *Addiction.* 2007;102(4):597-606. doi: 10.1111/j.1360-0443.2006.01710.x.
20. Benson G, Holmberg MB. Validity of questionnaires in population studies on drug. *Acta Psychiatr Scand.* 1985;71(1):9-18. doi: 10.1111/j.1600-0447.1985.tb05045.x.
21. Boydell J, van Os J, Caspi A et al. Trends in cannabis use prior to first presentation with schizophrenia, in South-East London between 1965 and 1999. *Psychol Med.* 2006 Oct;36(10):1441-6. doi: 10.1017/S0033291706008440.
22. Grant S. Cannabis, stimulants and psychosis. Commentary on Gururajan et al. (2012): drugs of abuse and increased risk of psychosis development. *ANZJP Correspondence.* 2012;46(12):1196-7. doi: 10.1177/0004867412459812.
23. Hall W. What has research over the past two decades revealed about the adverse health effects of recreational cannabis use? *Addiction.* 2015;110(1):19-35. doi: 10.1111/add.12703.
24. Gururajan A, Manning EE, Klug M, van den Buuse M. Drugs of abuse and increased risk of psychosis development. *Aust N Z J Psychiatry.* 2012;46(12):1120-35. doi: 10.1177/0004867412455232.
25. Macleod J, Oakes R, Copello A et al. Psychological and social sequelae of cannabis and other illicit drug use by young people: a systematic review of longitudinal, general population studies. *Lancet.* 2004;363(9421):1579-88. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16200-4.
26. Ortiz-Medina MB, Perea M, Torales J. Cannabis consumption and psychosis or schizophrenia development. *Int J Soc Psychiatry.* 2018 Nov;64(7):690-704. doi: 10.1177/0020764018801690.

Anexo I: Tablas

Año	vez en	Últimos 12 meses	Últimos 30 meses	media de inicio del consumo
1994	20,9	18,2	12,4	15,1
1996	26,4	23,4	15,7	15,1
1998	29,5	25,7	17,2	15
2000	33,2	28,8	20,8	14,9
2002	37,5	36,6	25,1	14,7
2004	42,7	36,6	25,1	14,7
2006	36,2	29,8	20,1	14,6
2008	35,2	30,5	20,1	14,6
2010	33	26,4	17,2	14,7
2012	33,6	26,6	16,1	14,9
2014	29,1	25,4	18,6	14,8
2016	31,1	26,3	18,3	14,8

Tabla 1: Estudio del progreso de la prevalencia del consumo de cannabis entre estudiantes en España entre 1994 y 2016 así como su edad de inicio de consumo.

Fuente: Álvarez E, Brime B, Llorens N, Molina M, Sánchez E, Sendino R. Estadísticas 2018 Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España Encuesta sobre uso de drogas en enseñanzas secundarias en España (ESTUDES), 1994-2016. [Internet]. Madrid: Ministerio de sanidad, consumo y bienestar; 2018. [2018; citado 20 marzo 2019]. Disponible en: http://www.pnsd.mscbs.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/pdf/ESTUDES_2018_Estadisticas.pdf

Consumo no ocasional	Número	%	Casos de esquizofrenia	Riesgo relativo	95% Intervalo de confianza (IC)
0	41280	(90,6)	197	10	-
1-10	2836	(6,2)	18	13	0,8-2,2
11-50	702	(1,5)	10	30	1,6-5,5
>50	752	(1,7)	21	60	4,0-8,9

Tabla 2: Consumo de cannabis y esquizofrenia

Fuente: Andréasson S, Allebeck P, Engström A, Rydberg U. Cannabis and Schizophrenia: A Longitudinal Study of Swedish Conscripts. *Lancet*. 1987;330(8574):1483-486. doi: 10.1016/B978-0-12-804791-0.00011-2.

Autores	País	Año de publicación	Número de participantes	Riesgo Relativo	Riesgo Relativo	Duración del seguimiento
Phillips et al.	Australia	2002		100	N.A.	4 a 1051 días
Weiser et al.	Israel	2002		9724	2.0 (1.3-3.1)	4 a 15 años
Verdoux et al.	Francia	2003		685	N.A.	N.A.
Degenhardt et al.	Australia	2003		N.A.	N.A.	N.A.
Buchy et al.	Norte America	2014		170	N.A.	4 años
Valmaggia et al.	Inglaterra	2014		182	N.A.	2 años
Camchong et al.	-	2016		55	N.A.	18 meses

*N.A. No disponible

Tabla 3: Estudios longitudinales acerca del papel del cannabis como factor de riesgo de desarrollo de enfermedad de esquizofrenia en poblaciones específicas.

Fuente: Ortiz-Medina MB, Perea M, Torales J. Cannabis consumption and psychosis or schizophrenia development. *Int J Soc Psychiatry*. 2018 Nov;64(7):690-704. doi: 10.1177/0020764018801690.

Anexo II: Figuras

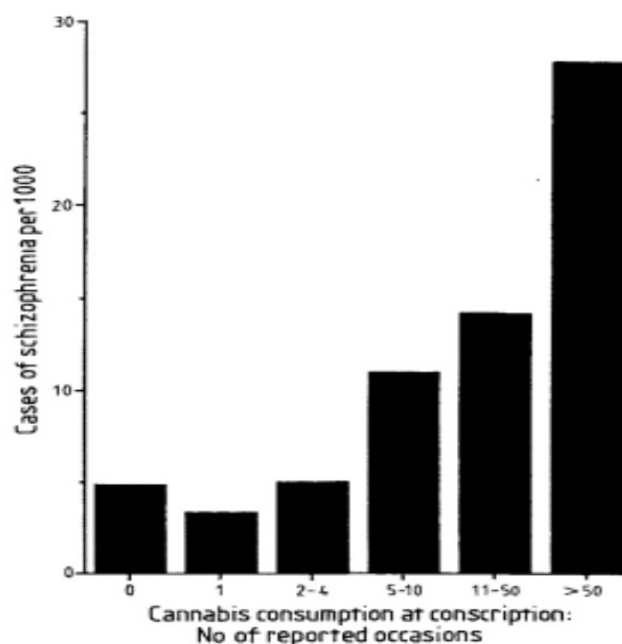


Figura 1: Tasas de esquizofrenia tras diferentes niveles de consumo de cannabis en el servicio militar obligatorio sueco. Cuando el número de ocasiones en las que se consumió cannabis superó cincuenta, los casos de esquizofrenia entre los reclutas sobrepasaron el 25%.

Fuente: Andréasson S, Allebeck P, Engström A, Rydberg U. Cannabis and Schizophrenia: A Longitudinal Study of Swedish Conscripts. *Lancet*. 1987;330(8574):1483-486. doi: 10.1016/B978-0-12-804791-0.00011-2.

Schizophrenia and Cannabis: A Non-systematic Review

Tom Stoelers¹, Roy Nicolás Álvarez-Garrido¹, Raúl Navas-Rutete¹, Elena Rosado-Gutiérrez¹, Cristina De-Luis-Pareja¹, Natalia Astasio-García¹

¹Student of the BSc in Medicine at the University of Granada (UGR)

TRANSLATED BY:

Esperanza González-Moreno², Antonio Hermán-Carvajal², Miguel Sillero-Romero², Claudia Carrasco-Barrios², Elena Ruiz-López-Ocón², Celia Fernández-Gamarra²

²Student of the BA in Translation and Interpreting at the University of Granada (UGR)

Abstract

Introduction: Schizophrenia is a psychiatric disorder that could be related to cannabis use.

Pathogenic relationship between cannabis and schizophrenia: Environmental and biological factors are involved. The physiopathology of schizophrenia is characterized by physiological and anatomic alterations of the central nervous system. Cannabis alters the central nervous system, the immune system, and other tissues.

Factors involved in the relationship between cannabinoids and schizophrenia: The mutation in the gene that encodes neuregulin-1 could be related to a higher sensitivity to the sedative effects of cannabinoids and to the development of extreme anxiety induced by stress. Consequently, this could represent a potential risk factor. Another potential risk factor is the presence of adverse life events, such as experiencing a breakup during adolescence or even belonging to a dysfunctional family. Furthermore, having a lower socioeconomic status could be related to a higher frequency of drug abuse.

Discussion: According to the evidence shown in some cohort studies, cannabis use increases the possibility of experiencing psychotic symptoms. In addition, it has been observed that those who suffer from non-psychotic psychiatric diseases are not appropriate for studies on cannabis studies and its relationship with a potential development of schizophrenia. A potential source of bias in these types of research studies is the use of non-anonymous and self-administered use questionnaires. Some confusing factors to consider when analyzing the potential relationship between schizophrenia and cannabis use are socioeconomic aspects, psychological aspects, sex, age and the ethnic group of the individuals.

Conclusion: It seems that there is enough evidence of the causal relationship between cannabis and schizophrenia. However, it would be necessary to study how to avoid the development of this disorder in a sample of at least 1300 individuals at risk of suffering from schizophrenia induced by cannabis. It is possible to conclude from this review that there is a causal relationship between cannabis use and the development or worsening of schizophrenia.

Keywords: schizophrenia, cannabis, neuregulin-1, stress, risk factor, adolescence, adverse life events.

1. Introduction

According to the DSM-5 (1), schizophrenia is a disorder in which the patient must have experienced at least two or more of the following symptoms, each present for a significant portion of time during a one-month period (or less if successfully treated): delusions, hallucinations, disorganized speech, grossly disorganized or catatonic behavior, and negative symptoms. At least one of the symptoms must be the presence of delusions, hallucinations, or disorganized speech. Schizophrenia is diagnosed when such symptoms persist for at least six months, during which the patient must experience at least a month of active symptoms (or less if successfully treated, as mentioned above). Furthermore, schizophrenia causes decreased levels

of functioning regarding one or more life aspects, such as work or interpersonal relationships, among others. Nowadays, it is estimated that schizophrenia affects around 0.3 to 0.7% of the population at some point in their life. However, some variations related to different factors, like the ethnic group of the individual, have been found.,.

Cannabis is also reviewed in this article, since there is an increase of the possibility of suffering from a psychotic disorder when there is cannabis use. Throughout history, this drug has become increasingly popular, ranking today as the most used illegal drug in the European Union. In addition, it is estimated that 16% of the population aged 15 to 64 have used cannabis at least once in their lifetime (2). As shown in Table 1, there has been an increase

of the prevalence of cannabis use among Spanish secondary education students from 1994 to 2004 (3), when it reaches a peak (indicated with the numbers in red in the figure). Right after that peak, cannabis use rate decreases. However, according to recent surveys, an increasing prevalence of cannabis use can be observed once again. Nevertheless, the starting age of cannabis use has remained constant through all the surveys.

Taking into account all this information, the main goal of this review is to observe the potential causal relationship between cannabis use and the subsequent diagnosis of schizophrenic disorder by reviewing the available bibliography.

2. Pathogenic relationship between cannabis and schizophrenia

2.1. Schizophrenia pathogenesis

The pathogenesis of schizophrenia is still unclear. It is a complex disease which results from the interaction between genetic and environmental factors. This was determined after observing the concordance rate of schizophrenia in monozygotic twins, which is about 40-50%, whilst the concordance rate in dizygotic twins is only about 10-15% (4). Based on its symptoms and signs, these are the neurophysiological hypotheses about schizophrenia pathogenesis:

- Dopamine hypothesis: patients with schizophrenia have an alteration in dopamine release. This results in a dopaminergic hyperactivity in the corpus striatum, and a dopaminergic hypofunction in extrastriatal areas (5).
- Glutamate hypothesis: patients with schizophrenia have a hypofunction of the glutamate receptors (NMDA) (6).
- Interneuron dysfunction hypothesis: patients with schizophrenia have a reduced interneuron activity in the dorsolateral prefrontal cortex. Among the various types of interneurons, parvalbumin-expressing GABAergic interneurons are the ones affected. These interneurons inhibit pyramidal neurons (7).

Furthermore, certain morphological abnormalities have been found in patients with schizophrenia. For instance, brain volume and, specifically, hippocampal volume are reduced; whilst ventricular volume is increased (8).

2.2. Cannabis physiology

The main psychoactive substance in cannabis is delta-9-tetrahydrocannabinol (THC). This substance is an agonist of the cannabinoid receptor. The can-

nabinoid receptor is a G protein-coupled receptor which inhibits adenylyl cyclase and stimulates potassium conductance. There are two types of receptors:

- CB1: It is found in the central nervous system (CNS). It inhibits the release of acetylcholine, L-glutamate, GABA, noradrenalin, dopamine, and 5-hydroxytryptamine.
- CB2: It is found in immune system tissues, in peripheral nerve endings and in deferent ducts. It is also involved in the regulation of immune and inflammatory responses.

THC has several neuropsychiatric effects due to its union to CB1 in the CNS: it triggers a state of euphoria in the patient; it reduces anxiety, the sense of alert and tension; it slows reaction time; and it impairs attention, concentration, short term memory, and risk assessment (9). It also reduces cholinergic activity and blood flow in the hippocampus.

2.3. Relationship between cannabis and schizophrenia

Several cases of psychosis have been observed after using high doses of cannabis (11). Moreover, some cases of patients with controlled schizophrenia whose psychosis was exacerbated after cannabis use have also been observed (12). A prospective study with 45,570 Swedish individuals found a dose-dependent relationship between the frequency of cannabis use and schizophrenia development risk in the following 15 years (10). As shown in Figure 1 and in Table 2, the increase of self-declared cannabis use is related to an increase of schizophrenia cases among the individuals of the study. In schizophrenia, dopamine, glutamate, and GABA activity are altered. THC alters the activity of neurotransmitters due to its agonist action in CB1. Furthermore, in schizophrenia, hippocampus volume and its blood flow are reduced. Taking all of this into consideration, it seems that there are some biological mechanisms related to the exposure to THC with schizophrenia.

3. Factors affecting the relationship between cannabinoids and schizophrenia

3.1. Genetic factors

Neuregulin-1 (NRG1) type IV is a protein that affects the central nervous system and embryogenesis development. These isoforms participate in neuronal migration and differentiation. They affect glutamatergic synaptic vesicles, acting through NMDA receptors in the expression and the activation of glutamate and other receptors, such as gamma-aminobutyric acid (GABA) receptors.

The gene encoding NRG1 is located on chromosome 8p. NRG1 type IV has only been detected in

the brain and its alteration was associated with a decrease in grey and white matter volume, with white matter structural defects and with increased ventricular volume. A study in mice showed that neuregulin-1 mutant mice were more sensitive to the sedative action of cannabinoids and that they developed stress-induced anxiety. Furthermore, in a genome-wide study of a sample of African-American individuals, NRG1 was found to be similar to a susceptibility gene for cannabis dependence. Studies on humans did not have uniform results regarding the relationship between a mutation in NRG1 and schizophrenia. However, collected data on the connection between mutations in NRG1 and lower stress tolerance and increased sensitivity to cannabinoids imply that it can serve as a risk factor. This is due to the fact that the subjects suffering from schizophrenia, as well as their relatives, experienced a higher number of adverse life events and a higher drug use (e.g. tobacco, alcohol, cannabis) (13).

3.2. Age and sex

Evidence suggests that there is a strong association between the cannabis use at an early age and the subsequent development of mental disorders (e.g. schizophrenia). On the contrary, such association was not observed in patients who began cannabis use at a later age (13).

Regarding gender differences, studies of cohorts of adolescents who had experienced stressful life events suggested that women participating in the study were more affected by stress than men. This finding might be confusing when observing the relationship between stressful life experiences and drug use (e.g. tobacco, drugs of abuse), in which there were no significant differences between both sexes (14, 15).

3.3. Adverse life events

Those who experienced a higher number of adverse life events were more likely to use drugs, starting at an early age, and to suffer from schizophrenia in adulthood (13). The article published by Low et al. (16) intended to make a connection between daily stress, mental health and drug use in adolescence. This article concludes that, according to the statistics, breakup stress was significantly associated with the relationship between mental health and drug use (except for illicit drugs use). Family dysfunctionality was significantly associated as well with depression symptoms, marijuana use, and cigarette use.

3.4. Socioeconomic situation

The article written by Marilis Vaht et al. (13) indicated that the association between cannabis use and

the subsequent development of schizophrenia was only shown in the cohort of younger subjects. Consequently, the authors concluded that it was necessary to take into account the socioeconomic situation of the country during the period in which the study was conducted to interpret this association. Studies conducted in most of Latin-American countries, likewise to those conducted in countries with higher income, showed divergent results in relation to the association between the individual socioeconomic status and the presence of mental disorders. Nevertheless, a more frequent use of illicit drugs, such as marijuana and cocaine, has been observed among people with a lower socioeconomic status (17).

4. Discussion

4.1. Source reliability

We based our research on cohort studies and their reviews. Several of the results shown in the sources could be limited because their data only regarded cannabis use before conscription (10, 18) or because their data was inconsistent and inadequately standardized (19). Therefore, these sources could reflect a type of information bias.

On the other hand, the diagnosis was based on standardized and official surveys, whilst the surveys about cannabis use were not. Another source of information bias could be the fact that the self-reported surveys were not anonymous, although the error could be higher by using anonymous questionnaires (10, 20). In addition, this could lead to an anamnestic bias, underestimating drug use by non-psychotic patients. The study Trends in cannabis use prior to first presentation with schizophrenia, in South-East London between 1965 and 1999 (21) was conducted by studying patients with non-psychotic psychiatric disorders. This explains why the sample regarding cannabis use could not have been representative of the general population and, consequently, why it could have underestimated certain values. The reviews were based on large cohort studies that included well-designed models (22, 24)

4.2. Cause-effect relationship

The hypothesis considering cannabis use as causal factor of schizophrenia is being questioned today. Many researchers consider that this statistical association could be caused by confounding factors. On the contrary, a great quantity of scientific evidence has supported this relationship. For instance, important cohort studies suggest that cannabis could have a dual effect, having a direct causality relationship with shared vulnerabilities.

Regarding the confounding factors, we based our study on research focused on socioeconomic and psychological aspects of the population and other variables dependent on each person (e.g. sex, ethnic group, age). In both types of research, even though variables such as being a man or being young suggested a higher drug use, the most confounding variable was the diagnosis of schizophrenia before the scientific conscription. However, once this effect was mitigated, the relationship between cannabis and schizophrenia was still significant.

Cannabis and dopamine biological mechanisms (22), as well as the discoveries that relate the NRG1 polymorphism with drug abuse (13), indicate a plausible biological mechanism that reinforces the hypothesis. Furthermore, the dosis-effect relationship between cannabis and its psychotic symptoms and a temporal sequence between previous cannabis use and development of schizophrenia have been observed in several studies (23). Probably, precocious schizophrenia entails a higher cannabis use (25), but studies have concluded exactly the contrary (19).

According to the study What has research over the past two decades revealed about the adverse health effects of recreational cannabis use? (23), regular cannabis users double their risks of experiencing psychotic symptoms and disorders, especially if they have a personal or familiar history of psychotic disorders, and if they initiate cannabis use in their adolescence. However, it is important to highlight that, despite the rise of cannabis use over the last decades, the number of patients with schizophrenia remains stable (19).

5. Conclusion

Nowadays, the question about the role of cannabis in schizophrenia disorder has been widely explored, mainly by cohort studies or longitudinal studies, as shown in Table 3 (26). Regarding the discussion on cannabis legalization, it is relevant to point out its role in schizophrenia pathology. According to Grant S. (22), it seems that there is enough evidence to state that cannabis takes part in certain causal mechanisms of schizophrenia. However, it was estimated that, in order to prevent a single case of psychosis induced by cannabis, it would be necessary that more than 1,300 men aged 20-24 were prevented from becoming heavy cannabis users. In conclusion, it is possible to declare that there is a relationship between cannabis use and the development or worsening of schizophrenic episodes.

Conflicts of interest statement

The authors declare that there are no conflicts of interest in this article.

References

1. Carpenter Jr WT et al. Espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos. In: Kupfer DJ, Regier DA, Narrow WE, Schultz SK, Kuhl EA, Blazer DG. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales: DSM-5. 5th ed. Madrid: Panamericana; 2016. p. 87-122.
2. Bobes J, Bascarán MT, González MP, Sáiz PA. Epidemiología del uso/abuso de cannabis. *Adicciones* 2000;12:31-40. doi: 10.20882/adicciones.671.
3. Álvarez E, Brime B, Llorens N, Molina M, Sánchez E, Sendino R. Estadísticas 2018 Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España Encuesta sobre uso de drogas en enseñanzas secundarias en España (ESTUDES), 1994-2016. [online]. Madrid: Ministerio de sanidad, consumo y bienestar; 2018. [last access: 20/03/2019]. Available at: http://www.pnsd.mscbs.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/pdf/ESTUDES_2018_Estadisticas.pdf
4. Fischer BA, Buchanan RW. Schizophrenia in adults: Epidemiology and pathogenesis [online]. Feb, 2019, Mar 13, 2019. Uptodate. <https://www.uptodate.com/>
5. Weinstein JJ, Chohan MO, Slifstein M, Kegeles LS, Moore H, Abi-Dargham A. Pathway-Specific Dopamine Abnormalities in Schizophrenia. *Biol. Psychiatry*. 2017;81(1): 31-42. doi:10.1016/j.biopsych.2016.03.2104.
6. Coyle JT. Glutamate and schizophrenia: beyond the dopamine hypothesis. *Cell Mol Neurobiol*. 2006;26(4-6):365-84. doi: 10.1007/s10571-006-9062-8.
7. Marín O. Interneuron dysfunction in psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13(2):107-20. doi: 10.1038/nrn3155.
8. Steen RG, Mull C, McClure R, Hamer RM, Lieberman JA. Brain volume in first-episode schizophrenia: Systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry*. 2006;188(6):510-8. doi: 10.1192/bjp.188.6.510.
9. Sam Wang G. Cannabis (marijuana): Acute intoxication [online]. Feb, 2019 Feb 26, 2019. Uptodate. <http://www.uptodate.com/>
10. Andréasson S, Allebeck P, Engström A, Rydberg U. Cannabis and Schizophrenia: A Longitudinal Study of Swedish Conscripts. *Lancet*. 1987;330(8574):1483-486. doi: 10.1016/B978-0-12-804791-0.00011-2.
11. Lovell ME, Bruno R, Johnston J. Cognitive, physical, and mental health outcomes between long-term cannabis and tobacco users. *Addict Behav*. 2018;79:178-188. doi: 10.1016/j.addbeh.2017.12.009.
12. Khokhar JY, Dwiel LL, Henricks AM, Doucette WT, Green AI. The link between schizophrenia and substance use disorder: A unifying hypothesis. *Schizophr Res*. 2018;194:78-85. doi: 10.1016/j.schres.2017.04.016.
13. Vaht M, Laas K, Kiive E, Parik J, Veidebaum T, Harro J. A functional neuregulin-1 gene variant and stressful life events: Effect on drug use in a longitudinal population-representative cohort study. *Psychopharmacol*. 2017;31(1): 54-61. doi: 10.1177/0269881116655979.
14. Booker CL, Unger JB, Azen SP, Baezconde-Garbanati L, Lickel B, Johnson CA. A longitudinal analysis of stressful life events, smoking behaviors, and gender differences in a multicultural sample of adolescents. *Subst Use Misuse*. 2008;43(15):1509-1531. doi: 10.1080/10826080802238009.
15. Nolen-Hoeksema. Emotion regulation and psychopathology: the role of gender. *Annu. Rev. Clin. Psychol*. 2012; 8:161-87. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-032511-143109.
16. Low NCP, Dugar E, O'Loughlin E et al. Common stressful life events and difficulties are associated with mental health symptoms and substance use in young adolescents. *BMC Psychiatry*. 2012;12(116): 1-10. doi: 10.1186/1471-244X-12-116.
17. Ortiz-Hernandez L, Lopez-Moreno S, Borges G. Desigualdad socioeconómica y salud mental: revisión de la literatura latinoamericana. *Cad. Saúde Pública*. 2007;23(6):1255-1272. doi: 10.1590/S0102-311X2007000600002.
18. Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, Lundberg I, Lewis G. Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *BMJ*. 2002;325(23):1195-1212. doi: 10.1136/bmj.325.7374.1199.
19. Hickman M, Vickerman P, Macleod J, Kirkbride J, Jones PB. Cannabis and schizophrenia: model projections of the impact of the rise in cannabis use on historical and future trends in schizophrenia in England and Wales. *Addiction*. 2007;102(4):597-606. doi: 10.1111/j.1360-0443.2006.01710.x.
20. Benson G, Holmberg MB. Validity of questionnaires in population studies on drug. *Acta Psychiatr Scand*. 1985;71(1):9-18. doi: 10.1111/j.1600-0447.1985.tb05045.x.

21. Boydell J, van Os J, Caspi A et al. Trends in cannabis use prior to first presentation with schizophrenia, in South-East London between 1965 and 1999. *Psychol Med.* 2006 Oct;36(10):1441-6. doi: 10.1017/S0033291706008440.
22. Grant S. Cannabis, stimulants and psychosis. Commentary on Gururajan et al. (2012): drugs of abuse and increased risk of psychosis development. *ANZJP Correspondence.* 2012;46(12):1196-7. doi: 10.1177/0004867412459812.
23. Hall W. What has research over the past two decades revealed about the adverse health effects of recreational cannabis use? *Addiction.* 2015;110(1):19-35. doi: 10.1111/add.12703.
24. Gururajan A, Manning EE, Klug M, van den Buuse M. Drugs of abuse and increased risk of psychosis development. *Aust N Z J Psychiatry.* 2012;46(12):1120-35. doi: 10.1177/0004867412455232.
25. Macleod J, Oakes R, Copello A et al. Psychological and social sequelae of cannabis and other illicit drug use by young people: a systematic review of longitudinal, general population studies. *Lancet.* 2004;363(9421):1579-88. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16200-4.
26. Ortiz-Medina MB, Perea M, Torales J. Cannabis consumption and psychosis or schizophrenia development. *Int J Soc Psychiatry.* 2018 Nov;64(7):690-704. doi: 10.1177/0020764018801690.

Annex I: Tables

Year	Prevalence once in a lifetime	Last 12 months	Last 30 months	Average starting age of cannabis use
1994	20.9	18.2	12.4	15.1
1996	26.4	23.4	15.7	15.1
1998	29.5	25.7	17.2	15
2000	33.2	28.8	20.8	14.9
2002	37.5	36.6	25.1	14.7
2004	42.7	36.6	25.1	14.7
2006	36.2	29.8	20.1	14.6
2008	35.2	30.5	20.1	14.6
2010	33	26.4	17.2	14.7
2012	33.6	26.4	16.1	14.9
2014	29.1	25.4	18.6	14.8
2016	31.1	26.3	18.3	14.8

Table 1: Progress in prevalence and starting age of cannabis use among Spanish students between 1994 and 2016.

Source: Álvarez E, Brime B, Llorens N, Molina M, Sánchez E, Sendino R. Estadísticas 2018 Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España Encuesta sobre uso de drogas en enseñanzas secundarias en España (ESTUDES), 1994-2016. [online]. Madrid: Ministerio de sanidad, consumo y bienestar; 2018. [last access: 20/03/2019]. Available at: http://www.pnsd.mscbs.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/pdf/ESTUDES_2018_Estadisticas.pdf

Non-occasional cannabis use	Figure	%	Schizophrenia cases	Risk ratio	95% Confidence interval (CI)
0	41280	(90.6)	197	10	-
1-10	2836	(6.2)	18	13	0.8-2.2
11-50	702	(1.5)	10	30	1.6-5.5
>50	752	(1.7)	21	60	4.0-8.9

Table 2: Cannabis use and schizophrenia.

Source: Andréasson S, Allebeck P, Engström A, Rydberg U. Cannabis and Schizophrenia: A Longitudinal Study of Swedish Conscripts. *Lancet.* 1987;330(8574):1483-486. doi: 10.1016/B978-0-12-804791-0.00011-2.

Authors	Countries	Publication date	Number of participants	Risk Ratio	Monitoring length
Phillips et al.	Australia	2002	100	N/A	4 to 1051 days
Weiser et al.	Israel	2002	9724	2.0(1.3-3.1)	4 to 15 years
Verdoux et al.	France	2003	685	N/A	N/A
Degenhardt et al.	Australia	2003	N/A	N/A	N/A
Buchy et al.	North America	2014	170	N/A	4 years
Valmaggia et al.	England	2014	182	N/A	2 years
Camchong et al.	-	2016	55	N/A	18 months

*N/A Not available

Table 3: Longitudinal studies on the role of cannabis as a risk factor of developing schizophrenia in specific populations.

Source: Ortiz-Medina MB, Perea M, Torales J. Cannabis consumption and psychosis or schizophrenia development. *Int J Soc Psychiatry*. 2018 Nov;64(7):690-704. doi: 10.1177/0020764018801690.

Annex II: Figures

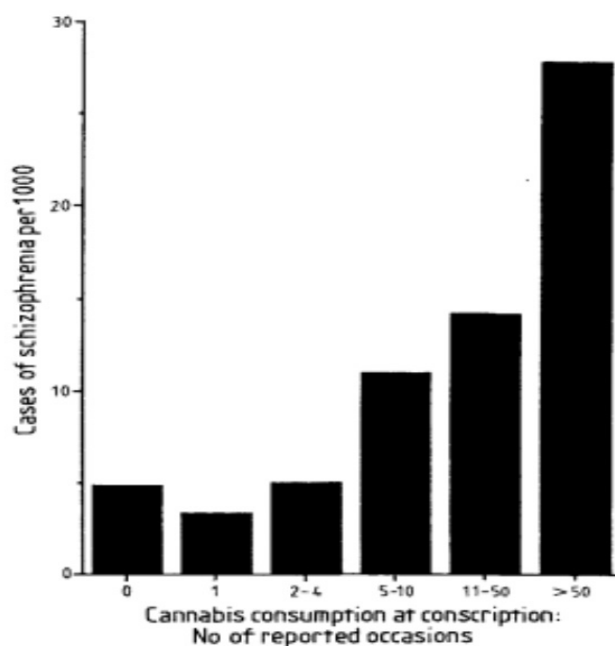


Figure 1: Schizophrenia rates after different levels of cannabis use in the compulsory Swedish military service. When the frequency of cannabis was more than fifty times, schizophrenia cases among recruits were over 25%.

Source: Andréasson S, Allebeck P, Engström A, Rydberg U. Cannabis and Schizophrenia: A Longitudinal Study of Swedish Conscripts. *Lancet*. 1987;330(8574):1483-486. doi: 10.1016/B978-0-12-804791-0.00011-2.

علاقة الاضطراب الفصامي بالقلب الهندي: مراجعة عامة

Tom Stoelers¹, Roy Nicolás Álvarez-Garrido¹, Raúl Navas-Rutete², Elena Rosado-Gutiérrez², Cristina De-Luis-Pareja³, Natalia Astasio-García³

¹ طالب طب في السنة الدراسية الخامسة في جامعة غرناطة
² طالب/ة طب في السنة الدراسية الثالثة في جامعة غرناطة
³ طالبة طب في السنة الدراسية الثانية في جامعة غرناطة

ترجم هذه المقالة:

Azman Al-khattat-Rodríguez⁴, Alba Grandal-Galeote⁴, Chayma Atouilaa-Belaouina⁴, Ilham El-Haddouti-Ait-Haddou⁴, Nur Nabhan-Khlaili⁴, Ola Qamhiyeh-Halboni⁴

⁴ طلبة الترجمة التحريرية والشفوية بجامعة غرناطة

ملخص

مقدمة: الفصام اضطراب نفسي قد تكون له علاقة بتعاطي القلب الهندي. **العامل المسبب لمرض الفصام وعلاقته بالقلب الهندي:** تؤثر على هذه العلاقة عوامل بيولوجية وبيئية. تتميز الفيزيولوجيا المرضية للفصام بتغيرات الفسيولوجي والتشريحي في الجهاز العصبي المركزي. ويسبب القلب تغيرات في الجهاز العصبي المركزي والجهاز المناعي وفي أنسجة حيوية أخرى. **العوامل المؤثرة في علاقة الكانابينويدات والفصام:** قد يكون للطفرة في الجين الذي يشفر النيوريكولين 1 صلة بمفعول المخدر للكانابينويدات وحدوث نوبات من القلق الشديد الناجم عن التوتر، مسببا بذلك عامل خطورة محتمل. وقد تشكل التجارب الحياتية السيئة عوامل خطورة أخرى، مثل انقطاع العلاقة العاطفية في مرحلة المراهقة، كما أن الانتماء إلى عائلة مفككة أو إلى فئة اجتماعية واقتصادية منخفضة المستوى قد يكون غالبا ميسر الصلة بتعاطي المخدرات. **مناقشة:** تشير الأدلة التي أثبتتها بعض دراسات مجموعات الأتراب إلى أن تعاطي القلب الهندي يزيد من احتمال التعرض لأعراض الاضطرابات الذهنية. بالإضافة إلى ذلك، يلاحظ أن مجموعة المصابين باضطرابات نفسية غير ذهنية ليست مرجعا جيدا لدراسات تعاطي القلب وعلاقته المحتملة بتطور الفصام. أحد مصادر التحيز في هذا النوع من الدراسات قد يكون استخدام استبيانات يجيب عليها الأشخاص المستجوبون بطريقة غير مجهولة ودون إشراف أي طبيب. ومن بين العوامل المربكة التي يجب أخذها بعين الاعتبار عند تحليل العلاقة السببية المحتملة بين مرض الفصام وتعاطي القلب نجد الوضع الاجتماعي والاقتصادي، والحالة النفسية، وجنس الشخص المعني، وسنه وعرقه. **استنتاج:** على الرغم من أن هناك أدلة كافية بأن القلب الهندي قد يسبب ظهور مرض انفصام الشخصية يُقدر أنه لتجنب ظهور حالة واحدة من الإصابة بالفصام يجب معالجة عينة تتكون من 1300 شخص معرضين للإصابة بهذا الاضطراب الناجم عن تعاطي القلب. الاستنتاج المستخلص من هذه المراجعة هو أن هناك علاقة سببية بين تعاطي القلب وتطور انفصام الشخصية أو تفاقمه.

الكلمات المفتاحية: الفصام، القلب الهندي، نيوريكولين 1، التوتر، عامل الخطورة، المراهقة، التجارب الحياتية السيئة.

1. مقدمة

وفقا للدليل التشخيصي والإحصائي للاضطرابات النفسية (1) الفصام هو اضطراب يجب أن يظهر فيه عرضين أو أكثر من الأعراض التالية، كل واحد من هذه الأعراض يجب أن يظهر خلال مدة كبيرة من الشهر الواحد (أو أقل من الشهر إذا ما تم علاجه بنجاح). هذه الأعراض هي: أوهام، هلوسة، كلام غير منتظم، وتصرف غير منتظم أو جامودي و/أو أعراض سلبية أخرى. ويجب أن يظهر واحد من الأعراض الثلاثة الأوائل على الأقل. لتشخيص الفصام يجب أن تستمر الأعراض لمدة 6 شهور على الأقل، ويجب أن تحتوي هذه الفترة على شهر من الأعراض (أو أقل، إذا ما تم علاجه بنجاح، كما ذكرنا سابقا). بالإضافة إلى ذلك، يسبب هذا المرض انخفاضاً في الأداء في أحد المجالات الحيوية أو أكثر (الشغل، العلاقات الشخصية، إلخ). يقدر انتشاره حالياً بنسبة تتراوح بين 0.3 و 0.7 % على مدى الحياة. وعلى الرغم من ذلك، تم العثور على تباينات في هذه النسبة حسب عوامل مختلفة، كالمجموعة العرقية مثلاً.

الموضوع الآخر الذي سيتم مناقشته في هذه المراجعة هو القنب الهندي، نظرا لزيادة احتمال الإصابة بالاضطراب الذهني بسبب تعاطي هذه المادة. أصبح هذا المخدر على مر التاريخ أكثر شهرة حيث أنه تحول إلى المخدر غير الشرعي الأكثر استهلاكاً في الاتحاد الأوروبي، بل أنّ التقديرات تشير إلى أنّ 16% من الأشخاص الذين تتراوح أعمارهم ما بين 15 و 64 سنة قد تعاطوا القنب في مرحلة ما من حياتهم (2). كما يتضح من الجدول 1، نجد أنه منذ عام 1994 هناك زيادة في انتشار تعاطي القنب بين طلاب المدارس الثانوية الإسبانية إلى غاية عام 2004، حيث وصل إلى ذروته (المشار إليها بالأرقام المكتوبة باللون الأحمر في الجدول)، وشرع في الانخفاض بعدها.

ومع ذلك، وبالنظر إلى بيانات الدراسات الاستطلاعية الأخيرة، نلاحظ أن نسبة تعاطي هذا المخدر بدأت ترتفع من جديد؛ بينما يظل عمر بداية التعاطي مستقرّاً إلى حد ما في جميع الاستطلاعات.

نظراً إلى ما سلف تقديمه من معلومات، فإن الهدف

من هذه المراجعة هو دراسة العلاقة السببية المحتملة بين تعاطي القنب الهندي وتشخيص اضطراب الفصام الذي يلي وذلك من خلال قراءة تحليلية للمراجع الموجودة حول الموضوع.

2. العلاقة الإيمراضية بين القنب والفصام

2.1. إِمراض الفصام

إِمراض (سبب وتطور) اضطراب الفصام لا يزال غير واضح. إنه مرض معقد ناجم عن التفاعل بين عوامل وراثية وعوامل بيئية.

تم تحديد ذلك بعد العثور على معدل مرض الفصام في توأمي البيضة الواحدة بنسبة تتراوح بين 40 و 50٪، بينما في توأمي البيضتين كانت النسبة بين 10 و 15٪ فقط (4). بناءً على أعراض وعلامات الفصام، تم وضع الفرضيات العصبية الفسيولوجية التالية حول الفيزيولوجيا المرضية للفصام:

- فرضية الدوبامين: لوحظ أنه في مرضى الفصام يوجد تغير في إفراز الدوبامين، حيث يحدث نشاط مفرط لمادة الدوبامين في الجسم المخطط من الدماغ مصحوب بضعف إفراز الدوبامين في الشرايين الخارجة عن الجسم المخطط (5).

- فرضية الغلوتامات: لوحظ أنه في المرضى الذين يعانون من مرض الفصام، يحدث ضعف في نشاط وظيفة مستقبلات الغلوتامات (NMDA) (6).

- فرضية خلل الأداء في العصبونات البينية: لوحظ أن العصبونات البينية المتواجدة في القشرة أمام الجبهية من الظهران الجانبي لدى المرضى الذين يعانون من مرض الفصام أقل نشاطاً. على وجه التحديد، تتأثر العصبونات البينية التي تفرز مادة بروتين بربلومين. هذه العصبونات توقف عمل الخلايا العصبية الهرمية (7).

كما تم العثور على شذوذ شكلية في مرضى الفصام: الحجم الدماغى، وخاصة انخفاض حجم الحصين، وزيادة حجم البطين (8).

2.2. فيسيولوجيا القنب الهندي

المادة الرئيسية المؤثر على النشاط الذهني في القنب الهندي هي رباعي هيدرو كانابينول-9 (THC). هذه المادة هي ناهض مستقبل الكانابينويد. مستقبل الكانابينويد هو مستقبل مرتبط بالبروتين G، الذي يمنع إنزيم حلقة الأدينيلات وينشط نقل البوتاسيوم. هناك نوعين من المستقبلات: CB1 و CB2.

- CB1: يتواجد في الجهاز العصبي المركزي. يمنع إفراز أستيل كولين، وحمض الغلوتامات، حمض غاما-أمينوبوتيريك (غابا)، ونوراينفرين، ودوبامين والسيروتونين.

- CB2: يتواجد في انسجة الجهاز المناعي، وفي نهاية الأعصاب المحيطية والاسهر. ويشارك في تنظيم الاستجابة المناعية والالتهابية.

رباعي هيدرو كانابينول له تأثيرات نفسية وعصبية بسبب ارتباطه بـ CB1 والجهاز العصبي المركزي: يؤدي إلى حالة من النشوة في الشخص، ويخفض مستوى القلق والتأهب والتوتر، ويقلل من وقت رد الفعل، كما أنه يزيد سوء الانتباه والتركيز والذاكرة على المدى القصير وكذلك تقييم المخاطر (9). ويسبب أيضا نقصا في النشاط الكوليني للحصين و يسبب كذلك انخفاض تدفق الدم داخل الحصين (10).

2.3. العلاقة ما بين القنب والفصام

سبق وأن رُصدت حالات دُهان بعد تعاطي جرعات عالية من القنب (11) وكذلك حالات مرضى مصابين بالفصام خاضعين للسيطرة تفاقم دُهانهم بعد تعاطي القنب (12). خلصت دراسة استطلاعية أجريت لـ 45570 شخص من السويد إلى أن هناك علاقة بين الجرعة التي يتعاطاها المدمن على استهلاك القنب الهندي واحتمال تشخيص الفصام خلال السنوات الخمسة عشر اللاحقة (10). في الرسم البياني رقم 1 والجدول رقم 2 نلاحظ كيف أن زيادة تعاطي القنب دون استشارة طبية له علاقة بزيادة حالات الفصام بين الأشخاص المشاركين

في الاستطلاع. عند الإصابة بالفصام يحدث خلل في نشاط الدوبامين، والغلوتامات، وحمض الغاما. تسبب مادة THC خلا في نشاط الناقلات العصبية بسبب تأثيرها الناهض في CB1. بالإضافة إلى ذلك، عند الإصابة بالفصام يكون حجم الحصين أصغر، فالقنب يسبب انخفاض تدفق الدم داخل الحصين. نظرا إلى ما سبق من أدلة يبدو أن هناك آليات بيولوجية تربط بين التعرض لـ THC والإصابة بالفصام.

3. العوامل المؤثرة في علاقة القنب الهندي بالفصام

3.1. العوامل الوراثية

النيوروكولين 1 من النوع الرابع هي بروتين مرتبط بتطوير الجهاز العصبي والتخلق الجنيني. هذا البروتين يعزز النمو والتنوع العصبي ويتم الإفراز عنه في الحويصلات المشبكية الغلوتاماتية. ويبدأ مفعوله عبر مستقبلات NMDA من خلال إفراز وتفعيل الغلوتامات ومستقبلات أخرى مثل الناقل العصبي حمض الغاما. الجين الذي يشفره هو جين نيوريكولين 1 التابع للكروموسوم 8p. تم العثور على النيوروكولين 1 من النوع الرابع في الدماغ فقط، وتم ربط تغيراته بانخفاض مادة الدماغ السنجابية والبيضاء، وبعيوب في هيكل المادة البيضاء وزيادة في الحجم البطيني. في دراسة أجريت لفقران، لوحظ أن الذين يعانون من طفرة في بروتين نيوريكولين 1 لهم حساسية أكبر تجاه المهدئات المخدرة للقنب وقد عانوا من مستويات عالية من القلق الناجم عن التوتر. وتوصلت دراسات أجريت على مناطق كبيرة من الشريط الوراثي (جينوم) لأشخاص من الأفارقة الأمريكيين إلى أن النيوريكولين 1 كان يشبه الجين الحساس للقنب. لم تكن الاختبارات البشرية موحدة في نتائجها فيما يتعلق بعلاقة طفرة في النيوريكولين 1 بالفصام. ومع ذلك، تشير البيانات التي تم الحصول عليها فيما يخص علاقة الطفرات في نيوريكولين 1 بانخفاض تحمل التوتر وحساسية أعلى تجاه مشتقات القنب إلى أنه قد يكون تأثيره تأثير عامل خطورة. ويرجع

تتم الإشارة إلى أن الصلة بين تعاطي القنب وتطور الفصام اللاحق لم تظهر إلا بين الفئات الأكثر شباباً. مقابل هذه النتائج، اقترح الباحثون أن الحالة الاجتماعية والاقتصادية للبلد خلال فترة إجراء البحث هي عنصر يجب مراعاته عند تفسير هذا الارتباط. في معظم بلدان أمريكا اللاتينية، على غرار البلدان ذات الدخل المرتفع، أثبتت الأبحاث الأخيرة حول العلاقة بين الطبقة الاجتماعية والاقتصادية الفردية وظهور اضطرابات عقلية نتائج مخالفة. ومع ذلك، فإنه تم العثور على نسبة أكبر من تعاطي المخدرات غير القانونية مثل الكوكايين والحشيش بين الأشخاص من الفئات الاجتماعية والاقتصادية المنخفضة (17).

4. نقاش

4.1. صحة الدراسات

تعتمد معظم الأعمال التي قمنا بتحليلها على دراسات فوجية ومراجعتها. وتشير عدة دراسات استخدمناها في عملنا هذا إلى أن نتائجها محدودة بسبب اعتمادها على معلومات مرحلة الاستطلاع فقط (10 و 18) أو أن الباحثين أجبروا على استخدام معلومات غير مؤكدة وغير موحدة (19). ويشكل هذا الأمر انحرافاً في المعلومات المعتمدة.

على الرغم من أن التشخيص أُجري باستبيانات موحدة ورسمية، إلا أن الاستبيانات المستخدمة لفحص تعاطي القنب لم تكن على هذا الشكل. الاستبيانات التي أجاب عليها المشاركون بطريقة غير مجهولة ودون إشراف أي طبيب هي مصدر آخر للحفاظ على دقة المعلومات (10 و 20). إضافة إلى ذلك قد يكون هناك انحراف مغفول عنه إذا ما تم التغاضي عن نسبة التعاطي بين السكان غير المصابين باضطرابات نفسية.

في دراسة Trends in cannabis use prior to first presentation with schizophrenia, in South-East London between 1965 and 1999 (21) المجموعة المرجعية كانت متكونة من أفراد مصابين بأمراض نفسية وليست اعتلالات ذهنية، لذلك فإن العينة قد لا تمثل عموم السكان فيما يخص تعاطي القنب الهندي. توجد تكهنات بأن هذا التعاطي قد تم

ذلك إلى أن الأشخاص الذين يعانون من مرض الفصام لديهم معدل أعلى من أحداث حيوية سلبية ونسبة أعلى من تعاطي المخدرات (التبغ والكحول والقنب وغيرها)، سواء في ما يعنيههم بحد ذاتهم أو في ما يتعلق بأقاربهم (13).

3.2. العمر والنوع الجنسي

تم العثور على صلة بين الأشخاص الذين بدأوا في تعاطي القنب الهندي في سن مبكر وتطور الاضطرابات العقلية اللاحقة كالفصام أو غيرها. ومع ذلك، في مجموعات من المرضى الذين بدأوا التعاطي في سن أكبر، لم يتم العثور على هذه الصلة (13). أما في ما يخص الفرق بين النساء والرجال، فالدراسات التي أجريت على مجموعات من المراهقين عاشوا أحداث حيوية مؤلمة، خلصت إلى أن نساء الاختبار أكثر تأثراً من الرجال بعامل التوتر. قد تكون هذه المعلومة مربكة عند مراقبة العلاقة بين الأحداث المؤلمة واستهلاك مواد مثل التبغ أو تعاطي المخدرات، حيث لم يتم العثور على فرق كبير بين الجنسين (14، 15).

3.3. أحداث حيوية مؤلمة

يميل الأشخاص الذين عانوا من مشاكل في حياتهم بشكل أكبر إلى تعاطي المخدرات، بدءاً من سن أصغر وبنسبة أعلى من الإصابة بالفصام بعد بلوغ سن الرشد (13). المقالة التي نشرتها Low et al (16)، والتي تهدف إلى ربط التوتر في الحياة اليومية بحالات الصحة العقلية وتعاطي المخدرات بين فئة المراهقين، خلصت إلى أن هناك إحصائيات تؤكد العلاقة بين التوتر الناجم عن الانفصال العاطفي وثنائية الصحة العقلية العامة وتعاطي المخدرات (باستثناء المخدرات غير القانونية). كما أنه ظهر ارتباط وثيق بين التوتر الناجم عن الانتماء إلى عائلة مفككة ووجود أعراض الاكتئاب وتعاطي الحشيش (الماريجوانا) والتبغ.

3.4. الوضع الاجتماعي الاقتصادي

في المقال الأول للباحثين Mariliis Vaht et al (13)

بشكل اعتيادي احتمال الإصابة باضطرابات نفسية، خصوصاً بين أولئك الأشخاص الذين لديهم سوابق شخصية وعائلية أو الذين شرعوا في التعاطي في سن المراهقة. وتجدر الإشارة إلى أن بالرغم من تزايد تعاطي القنب على مدى العقدين الماضيين، فإن حالات الفصام ظلت مستقرة (19).

5. الاستنتاج

في الوقت الحاضر تمت دراسة دور القنب الهندي في اضطراب الفصام على نطاق واسع، أساساً عبر الدراسات الفوجية أو عبر الدراسات الطولية على النحو المبين في الجدول 3 (26). وفي ظل الجدل الحالي حول موضوع تشريع تعاطي القنب، تجدر الإشارة إلى صلته باضطرابات انفصام الشخصية. وبالرغم من أن هناك أدلة كافية تؤكد أن للقنب علاقة بالآليات المسببة للفصام، إلا أن حسب تعليق (22) Grant S، يُقدر أنه لتجنب ظهور حالة واحدة من الإصابة بالفصام يجب معالجة مجموعة تتكون من 1300 رجل ما بين 20 و 24 عاماً معرضين لتعاطي القنب بشكل اعتيادي. ختاماً يمكننا أن نؤكد أن هناك علاقة بين تعاطي القنب وتطور الاضطراب الفصامي أو تفاقمه.

تضارب المصالح

يعلن مؤلفو هذا البحث عدم وجود تضارب في المصالح عند إعداد هذه المقالة.

المراجع

1. Carpenter Jr WT et al. Espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos. En: Kupfer DJ, Regier DA, Narrow WE, Schultz SK, Kuhl EA, Blazer DG. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales: DSM-5. 5th ed. Madrid: Panamericana; 2016. p. 87-122.
2. Bobes J, Bascarán MT, González MP, Sáiz PA. Epidemiología del uso/abuso de cannabis. Adicciones 2000;12:31-40. doi: 10.20882/adicciones.671.
3. Álvarez E, Brime B, Llorens N, Molina M, Sánchez E, Sendino R. Estadísticas 2018 Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España Encuesta sobre uso de drogas en enseñanzas secundarias en España (ESTUDES), 1994-2016. [Internet]. Madrid: Ministerio de sanidad, consumo y bienestar; 2018. [2018; citado 20 marzo 2019]. Disponible en: http://www.pnsd.mscbs.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/pdf/ESTUDES_2018_Estadisticas.pdf

التغاضي عنه. المراجعات التي اعتمدنا عليها في هذا العمل تستند إلى دراسات جماعية كبيرة لها تصميم بياني سليم من حيث النموذج البحثي المتبع (24-22).

4.2. العلاقة السببية

الفرضية القائلة بأن القنب الهندي مادة مسببة لمرض الفصام في محل تساؤل حالياً. وقد تم العثور على الكثير من الأدلة العلمية التي تؤيد هذه الفرضية، مشيرة إلى وجود صلة سببية بين القنب والفصام. ومع ذلك يشير بعض الباحثين إلى أن هذه العلاقة الإحصائية قد تعود إلى عوامل مربكة. تشير الدراسات الفوجية الكبيرة إلى أن القنب قد يكون له أثر مزدوج، أي أن تكون له علاقة سببية مباشرة مع تواجد عوامل هشاشة مشتركة.

فيما يخص العوامل المربكة، هناك دراسات ركزت على الجوانب الاجتماعية والاقتصادية والنفسية للسكان، من جهة. ومن جهة أخرى ركزت دراسات مختلفة على متغيرات متعلقة بالفرد مثل النوع الجنسي والأصل العرقي والسن. في كلا الحالتين، رغم أن متغيرات مثل جنس الذكور والسن الشبابي تهيئ للتعاطي المفرط للمخدرات، فإن المتغيرة الأكثر ارتباطاً ولبساً كانت في العديد من الاستطلاعات تشخيص الفصام في مرحلة استقطاب المشاركين في الدراسات. غير أنه بعد تصحيح مدى تأثير هذه المتغيرة ظلت العلاقة السببية بين القنب والفصام عالية.

الآليات البيولوجية للقنب والدوبامين (22)، والنتائج المتعلقة بتعدد أشكال جين النيوريكولين 1 والتعاطي المفرط للمخدرات (13) تدل على آلية بيولوجية محتملة تعزز الفرضية. علاوةً على ذلك قد تم العثور في عدة دراسات على علاقة سببية بين كمية الجرعة ومدى تأثيرها، أي بين القنب وآثاره الذهنية السلبية، كما عُثر على تسلسل زمني بين الاستهلاك السابق للقنب وتطور مرض الفصام (23). من المحتمل أن يؤدي الفصام المبكر إلى زيادة تعاطي القنب (25)، ولكن قد تبين أنه يحدث عكس ذلك تماماً (19).

وفق الدراسة What has research over the past two decades revealed about the adverse health effects of recreational cannabis use (23) يضاعف استهلاك القنب

- studies. *Lancet*. 2004;363(9421):1579-88. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16200-4.
26. Ortiz-Medina MB, Perea M, Torales J. Cannabis consumption and psychosis or schizophrenia development. *Int J Soc Psychiatry*. 2018 Nov;64(7):690-704. doi: 10.1177/0020764018801690.
 4. Fischer BA, Buchanan RW. Schizophrenia in adults: Epidemiology and pathogenesis [sede web]. Feb, 2019, Mar 13, 2019. Uptodate. <https://www.uptodate.com/>
 5. Weinstein JJ, Chohan MO, Slifstein M, Kegeles LS, Moore H, Abi-Dargham A. Pathway-Specific Dopamine Abnormalities in Schizophrenia. *Biol. Psychiatry*. 2017;81(1): 31-42. doi:10.1016/j.biopsych.2016.03.2104.
 6. Coyle JT. Glutamate and schizophrenia: beyond the dopamine hypothesis. *Cell Mol Neurobiol*. 2006;26(4-6):365-84. doi: 10.1007/s10571-006-9062-8.
 7. Marín O. Interneuron dysfunction in psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13(2):107-20. doi: 10.1038/nrn3155.
 8. Steen RG, Mull C, McClure R, Hamer RM, Lieberman JA. Brain volume in first-episode schizophrenia: Systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry*. 2006;188(6):510-8. doi: 10.1192/bjp.188.6.510.
 9. Sam Wang G. Cannabis (marijuana): Acute intoxication [sede web]. Feb, 2019 Feb 26, 2019. Uptodate. <http://www.uptodate.com/>
 10. Andréasson S, Allebeck P, Engström A, Rydberg U. Cannabis and Schizophrenia: A Longitudinal Study of Swedish Conscripts. *Lancet*. 1987;330(8574):1483-486. doi: 10.1016/B978-0-12-804791-0.00011-2.
 11. Lovell ME, Bruno R, Johnston J. Cognitive, physical, and mental health outcomes between long-term cannabis and tobacco users. *Addict Behav*. 2018;79:178-188. doi: 10.1016/j.addbeh.2017.12.009.
 12. Khokhar JY, Dwiel LL, Henricks AM, Doucette WT, Green AI. The link between schizophrenia and substance use disorder: A unifying hypothesis. *Schizophr Res*. 2018;194:78-85. doi: 10.1016/j.schres.2017.04.016.
 13. Vaht M, Laas K, Kiive E, Parik J, Veidebaum T, Harro J. A functional neuregulin-1 gene variant and stressful life events: Effect on drug use in a longitudinal population-representative cohort study. *Psychopharmacol*. 2017;31(1): 54-61. doi: 10.1177/0269881116655979.
 14. Booker CL, Unger JB, Azen SP, Baezconde-Garbanati L, Lickel B, Johnson CA. A longitudinal analysis of stressful life events, smoking behaviors, and gender differences in a multicultural sample of adolescents. *Subst Use Misuse*. 2008;43(15):1509-1531. doi: 10.1080/10826080802238009.
 15. Nolen-Hoeksema. Emotion regulation and psychopathology: the role of gender. *Annu. Rev. Clin. Psychol*. 2012; 8:161-87. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-032511-143109.
 16. Low NCP, Dugar E, O'Loughlin E et al. Common stressful life events and difficulties are associated with mental health symptoms and substance use in young adolescents. *BMC Psychiatry*. 2012;12(116): 1-10. doi: 10.1186/1471-244X-12-116.
 17. Ortiz-Hernandez L, Lopez-Moreno S, Borges G. Desigualdad socioeconómica y salud mental: revisión de la literatura latinoamericana. *Cad. Saúde Pública*. 2007;23(6):1255-1272. doi: 10.1590/S0102-311X2007000600002.
 18. Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, Lundberg I, Lewis G. Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *BMJ*. 2002;325(23):1195-1212. doi: 10.1136/bmj.325.7374.1199.
 19. Hickman M, Vickerman P, Macleod J, Kirkbride J, Jones PB. Cannabis and schizophrenia: model projections of the impact of the rise in cannabis use on historical and future trends in schizophrenia in England and Wales. *Addiction*. 2007;102(4):597-606. doi: 10.1111/j.1360-0443.2006.01710.x.
 20. Benson G, Holmberg MB. Validity of questionnaires in population studies on drug. *Acta Psychiatr Scand*. 1985.71(1):9-18. doi: 10.1111/j.1600-0447.1985.tb05045.x.
 21. Boydell J, van Os J, Caspi A et al. Trends in cannabis use prior to first presentation with schizophrenia, in South-East London between 1965 and 1999. *Psychol Med*. 2006 Oct;36(10):1441-6. doi: 10.1017/S0033291706008440.
 22. Grant S. Cannabis, stimulants and psychosis. Commentary on Gururajan et al. (2012): drugs of abuse and increased risk of psychosis development. *ANZJP Correspondence*. 2012;46(12):1196-7. doi: 10.1177/0004867412459812.
 23. Hall W. What has research over the past two decades revealed about the adverse health effects of recreational cannabis use? *Addiction*. 2015;110(1):19-35. doi: 10.1111/add.12703.
 24. Gururajan A, Manning EE, Klug M, van den Buuse M. Drugs of abuse and increased risk of psychosis development. *Aust N Z J Psychiatry*. 2012;46(12):1120-35. doi: 10.1177/0004867412455232.
 25. Macleod J, Oakes R, Copello A et al. Psychological and social sequelae of cannabis and other illicit drug use by young people: a systematic review of longitudinal, general population

المرفق 1: الجداول

سنة	مرة في	آخر 12 شهراً	آخر 30 شهر	عمر الاستهلاك
1994	20,9	18,2	12,4	15,1
1996	26,4	23,4	15,7	15,1
1998	29,5	25,7	17,2	15
2000	33,2	28,8	20,8	14,9
2002	37,5	36,6	25,1	14,7
2004	42,7	36,6	25,1	14,7
2006	36,2	29,8	20,1	14,6
2008	35,2	30,5	20,1	14,6
2010	33	26,4	17,2	14,7
2012	33,6	26,6	16,1	14,9
2014	29,1	25,4	18,6	14,8
2016	31,1	26,3	18,3	14,8

الجدول 1: دراسة تطور تعاطي القنب بين الطلاب في إسبانيا بين عامي 1994 و 2016 وكذلك سنة بداية التعاطي

مأخوذ من

Álvarez E, Brime B, Llorens N, Monina M, Sánchez E, Sendico R. Estadísticas 2018 Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España. Encuesta sobre uso de drogas en enseñanzas secundarias en España (ESTUDES), 1994-2016. Madrid: Ministerio de sanidad, consumo y bienestar; 2018. [2018; citado 20 marzo 2019]

متاحة في

http://www.pnsd.mscbs.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/pdf/ESTUDES_2018_Estadisticas.pdf

استهلاك غير عارضة	رقم	%	حالات الفصام	الخطر النسبي	95% فاصل الثقة
0	41280	(90,6)	197	10	-
1-10	2836	(6,2)	18	13	0,8-2,2
11-50	702	(1,5)	10	30	1,6-5,5
>50	752	(1,7)	21	60	4,0-8,9

الجدول 2: تعاطي القنب والاضطراب الفصامي

مأخوذ من

Andréasson S, Allebeck P, Engström A, Rydberg U. Cannabis and Schizophrenia: A Longitudinal Study of Swedish Conscripts. Lancet. 1987;330(8574):1483-486. doi: 10.1016/B978-0-12-804791-0.00011-2.

المؤلفين	بلد	سنة النشر	مشاركين الخطر النسبي	الخطر النسبي	مدة
Phillips et al.	استراليا	2002	100	N.A.	4 - 1051 يوما
Weiser et al.	إسرائيل	2002	9724	2.0 (1.3 - 3.1)	4 - 15 سنوات
Verdoux et al.	فرنسا	2003	685	N.A.	N.A.
Degenhardt et al.	استراليا	2003	N.A.	N.A.	N.A.
Buchy et al.	أمريكا الشمالية	2014	170	N.A.	4 سنوات
Valmaggia et al.	انجلترا	2014	182	N.A.	2 سنوات
Camchong et al.	-	2016	55	N.A.	18 شهر

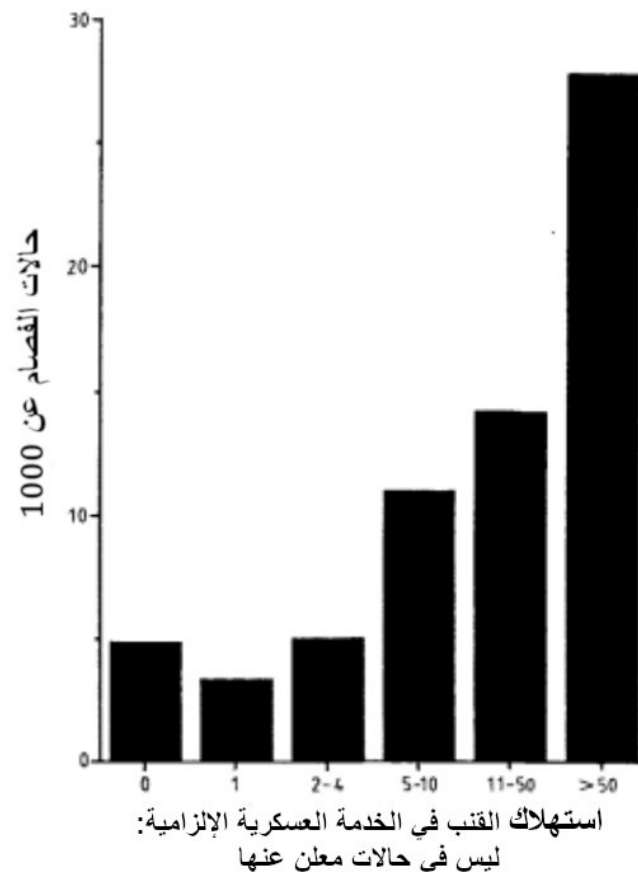
* غير متاحة - N.A.

الجدول 3: دراسات طولية حول دور القنب كعامل خطورة في الإصابة بالاضطراب الفصامي بين مجموعات سكانية معينة

مأخوذ من

Ortiz-Medina MB, Perea M, Torales J. Cannabis consumption and psychosis or schizophrenia development. Int J Soc Psychiatry. 2018 Nov;64(7):690-704. doi: 10.1177/0020764018801690.

المرفق 2: الرسوم البيانية



الشكل 1: معدلات حالات الفصام بعد مستويات مختلفة من تعاطي القنب في الخدمة العسكرية الإلزامية السويدية. نجد أن في تلك الحالات التي يتجاوز فيها عدد مرات تعاطي القنب خمسين مرة، هناك حالات إصابة بالفصام بين المجندين تفوق 25%

مأخوذ من

Andréasson S, Allebeck P, Engström A, Rydberg U. Cannabis and Schizophrenia: A Longitudinal Study of Swedish Conscripts. Lancet. 1987;330(8574):1483-486. doi: 10.1016/B978-0-12-804791-0.00011-2.

Actuaciones terapéuticas y terapia génica en la enfermedad de Parkinson

Michelly Yanay Rocobado-Pozo¹, María Ruiz-Medina¹, Ismael Reina-Reina¹, Araceli Reyes-Molina¹, José Javier Durán-Ávila¹

¹Estudiante del Grado en Medicina de la Universidad de Granada (UGR)

Resumen

La enfermedad de Parkinson (EP) cuenta en la actualidad con un gran número de alternativas terapéuticas, pero ninguna de ellas es capaz de llegar a la curación por sí misma, aunque sí tienen una importante repercusión sintomática. Así surge el interés por nuevas alternativas terapéuticas como el trasplante celular, la infusión del Factor Neurotrópico Derivado de la Glía (GDNF), la terapia celular o la terapia génica. En esta revisión se pretende dar una mirada general tanto de las terapias que actualmente existen como de las presentes y futuras líneas de investigación, destacando el papel de la terapia génica. Posteriormente, se revisan las diferentes variantes que podemos encontrar dentro de la terapia génica aplicada a la EP, tanto una terapia génica sintomática, aumentando la cantidad de dopamina en el cerebro, como una terapia génica centrada en la modificación de la enfermedad, para la que es fundamental la familia de ligandos de las células gliales. Debemos dejar claro, también, que estas líneas de investigación están aún muy lejos de aplicación clínica.

Palabras clave: factor neurotrópico derivado de la glía, terapia celular, terapia génica, células gliales.

1. Introducción

La enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común después de la enfermedad de Alzheimer. Es una patología en la que se ve afectada la vía nigroestriatal, con un característico déficit de producción de dopamina. En esta enfermedad encontramos síntomas motores tales como la congelación, la inestabilidad postural, la rigidez o el temblor y síntomas no motores como la ansiedad, la demencia o la depresión. Se van a abordar las distintas terapias existentes en la actualidad, haciendo especial hincapié en la terapia génica, que tiene resultados esperanzadores hasta la fecha. Dentro de esta tienen un importante papel los vectores virales que son capaces de transmitir genes que modificarán el curso de la enfermedad.

2. Alternativas terapéuticas de la enfermedad del Parkinson

Como bien es sabido, gran parte de la patología de la EP es la degeneración de las neuronas dopamínicas en el sistema nigroestriatal, por lo que la podemos considerar como una buena diana para la medicina regenerativa (1).

2.1. Desarrollo histórico de la regeneración médica para la EP

2.1.1. Trasplante de células fetales de la sustancia negra

El trasplante de células fetales de la sustancia negra se realizó con el objetivo de conseguir formar nue-

vas conexiones sinápticas, así como la síntesis de dopamina (2). A comienzos de siglo XXI, algunos estudios revelaron una recuperación insuficiente en pacientes ancianos y en algunos pacientes con discinesia tardía, pero un mayor consumo de dopamina.

Otros estudios posteriores, realizados esta vez en suspensión celular en lugar de un tejido sólido, mostraron una mejora en la función motora y una menor reacción inmune en la discinesia. De esta manera se concluyó que este trasplante puede tener fuertes efectos terapéuticos en pacientes bien seleccionados.

2.1.2. Infusión del Factor Neurotrópico Derivado de la Glía (GDNF)

Un tratamiento alternativo para pacientes con EP es la inyección intraparenquimatosas de GDNF, que puede tener importantes efectos terapéuticos, especialmente si la inyección es a nivel intraestriatal (3). Si la inyección de GDNF es unilateral ha demostrado mejorar la función bilateral.

2.1.3. Terapia celular

Una estrategia celular es el trasplante de células encapsuladas, que permite combinar varios tipos celulares genéticamente modificados. Estas células han sido capaces de sobrevivir hasta 6 meses in vivo con suficiente oxígeno, nutrientes y una membrana semipermeable. Esta cápsula previene rechazos inmunológicos y formaciones tumorales. Tanto las células madre mesenquimales (MSC) como las células madre neuronales (NSC) parecen ser bue-

nas candidatas para la terapia, demostrándose que el número de células que sobrevivían *in vivo* era mayor si previamente se habían tratado con GDNF. Las primeras parecen tener unas mayores proporciones de células dopaminérgicas si son tratadas adicionalmente con GDNF. Las segundas, las NSC, son mediadas por la secreción de factores tróficos. Hay una tercera alternativa, las células madre embrionarias (ESC), que inducen neuronas con una gran proporción de neuronas dopaminérgicas (4).

2.1.4. Terapia génica

Puede así clasificarse en dos grupos: *in vivo* y *ex vivo*. En las primeras se usan vectores para la transmisión de genes, tales como adenovirus, herpes simple, retrovirus y otros vectores no virales como liposomas (5).

Las estrategias de la terapia génica para EP son las siguientes: aumentar la concentración local de dopamina, ejercer efectos neuroprotectores y reconstituyentes, mejorar el ambiente del sistema dopaminérgico de la enfermedad y normalizar genéticamente a las células anormales.

3. Base molecular de la terapia génica

Se calcula que alrededor del 80% de los pacientes con la EP tienen una causa idiopática, mientras que en el 20% restante de los casos, la causa es genética (6). En esta parte de la revisión se incluye una síntesis que expone los diferentes factores genéticos que influyen en la patogenia de la EP y de qué manera trascienden en ella.

La EP es un trastorno neurodegenerativo que forma parte de las denominadas sinucleinopatías (7). Estas son la segunda causa más frecuente de la EP y se caracterizan porque la alfa-sinucleína tiene tendencia a formar agregados anómalos en el citoplasma de las neuronas y células gliales. Esta alfa-sinucleína es un componente fundamental de los cuerpos de Lewy, al cual se atribuye un papel significativo en la propagación de la EP (8). Se cree que las conformaciones tóxicas de esta proteína son oligómeros y protofibrillas, y se transmiten de unas células a otras en forma de priones (esto explica la progresión de la enfermedad desde zonas basales del cerebro hasta las áreas neocorticales). Además de esta causa, en relación con esta proteína también encontramos su agregación con beta-amiloide y tau.

Así pues, en esta particular naturaleza de la alfa-sinucleína a formar agregados se han encontrado mutaciones genéticas. El gen que codifica la alfa-sinucleína es el SNCA y las mutaciones aquí encontradas hasta el momento son las p.A30P, p.E46K, p.H50Q, p.G50D, p.G51D, p.A53T, junto con duplicaciones y triplicaciones del gen.

Estas mutaciones son raras y entre ellas la más frecuente es la p.A53T (9).

Además de las mutaciones encontradas en el SNCA, se han encontrado mutaciones en el gen LRRK2, responsable de EP de herencia dominante, de penetrancia incompleta y con patología pleomórfica (10). Se han encontrado seis posibles mutaciones que segregan enfermedad en el gen que da lugar a la proteína LRRK2 (cinco tipos distintos de mutación con cambio de sentido y una supuesta mutación en sitio de empalme) (11). La LRRK2 interviene en múltiples procesos celulares como la autofagia, dinámica del citoesqueleto, cascada de quinasas, función mitocondrial y tráfico vesicular. Las mutaciones en LRRK2 son la causa más común de EP familiar de inicio tardío y, aunque aún no queda claro su papel en la fisiología celular, este reciente hallazgo nos proporciona una mejor perspectiva en la comprensión de la patogenia de EP.

Recientemente, también se identificaron mutaciones en el gen VPS35, de incidencia muy baja y responsables de EP de herencia dominante y de inicio tardío. Las mutaciones a este nivel alteran el tráfico de cathepsina D, proteína implicada en la degradación de alfa-sinucleína. El VPS35, a través de endosomas y tráfico vesicular, tiene vínculos con los genes SNCA y LRRK2. En cuanto a las mutaciones que producen EP de herencia recesiva y de inicio temprano están las que afectan a los genes PARK2, PINK1, DJ-1, ATP13A2, PLA2G6 y FBOX7.

Las mutaciones en PARK2 son la causa más frecuente de EP de herencia recesiva y de inicio temprano debido a una microdelección de D6S305 (12). Entre los tipos de mutaciones que tienen lugar a este nivel está el reordenamiento de exones y, en amplia mayoría, las duplicaciones y deleciones de exones. La patología que produce el PARKIN 2 es la de pérdida de neuronas en la sustancia negra.

La segunda causa genética más frecuente de EP de herencia recesiva es la que tiene lugar en el gen PINK1 (13). En relación con la forma familiar del Parkinson, encontramos el cromosoma 1p36 (PARK6) y las mutaciones en PINK1 están asociadas con este último. Concretamente, PINK1 se encuentra en la mitocondria de las células ejerciendo una función protectora sobre esta. Cuando dicha función se altera, se produce estrés celular, el cual parece estar relacionado con el desarrollo del Parkinson hereditario. Esta tiene la capacidad de fosforilar a PARK2 con el fin de regular la mitofagia a nivel mitocondrial.

Las mutaciones en DJ-1 son extremadamente raras y la proteína que codifica DJ tiene un papel relevante en la protección de las células dopami-

nérgicas frente al estrés oxidativo, así como en el mantenimiento de la circulación normal de dopamina en la vía nigroestriatal (14). Además, parece tener una actividad semejante a la de las proteínas chaperonas, puede inhibir la agregación de alfa-sinucleínas y llevar a cabo transcripciones de genes neuroprotectores y antiapoptóticos. De esta manera, protege a las células neuronales de la apoptosis en cuanto están en un ambiente de estrés oxidativo.

Otras formas hereditarias recesivas de la EP, pero más raras, son las que están causadas por mutaciones en tres genes: ATP13A2, PLA2G6, y FBOX7.

Las mutaciones en el gen de la glucocerebrosidasa (GBA1) causan la enfermedad de Gaucher, cuyos portadores no solo tienen un mayor riesgo a desarrollar EP, sino que también presentan síntomas muy parecidos a los de la EP idiopática. Se ha observado que la mutación en el gen GBA1 conlleva una disminución de la actividad de la β -glucocerebrosidasa, lo que provoca una disfunción lisosomal y una acumulación del sustrato glucosilceramida. Este hecho llevó a revisar el vínculo que había entre ambas enfermedades y los factores que hacen que la alfa-sinucleína monomérica se transforme hacia formas neurotóxicas y agregados oligoméricos que contribuyen a la progresión de la enfermedad (15).

Por último, cabe mencionar que los factores neurotróficos derivados de la línea celular glial (GDNF) y la neurturina son muy importantes en el mantenimiento de la supervivencia de las células neuronales, y que en los pacientes con la EP estos se encontraban desregulados y disminuidos al igual que sus receptores (9).

4. Terapia génica

La terapia génica es una técnica terapéutica en la que se inserta un gen funcional en las células de un paciente para corregir un defecto genético que suele causar patología, se puede realizar por medio de virus que transportan esas moléculas terapéuticas (16). Actualmente, existen dos tipos de métodos de terapia génica: la terapia génica sintomática y la terapia génica centrada en la modificación de la enfermedad (17). En el caso de la terapia génica sintomática, hablamos principalmente del transporte del enzima dopa-decarboxilasa, la AADC (que transforma la levodopa en dopamina) aumentando en el cerebro, por tanto, la dopamina, que es deficitaria en los enfermos con Parkinson (18). Esto se ha probado en animales en los que dosis más bajas de levodopa significaban dosis más altas con transporte génico de AADC, dando un efecto antiparkinsoniano. También se han usado lentivirus para transportar tirosina hidroxilasa, AADC y GTP ciclohidrolasa, cuya combinación da lugar a la do-

pamina. La unión de lentivirus y dopamina ha sido probado en animales dando, de igual manera, un beneficio antiparkinsoniano.

Por otra parte, el segundo método se centra en la familia de ligandos de células gliales, los llamados GDNF y neurturina. El transporte génico de estos factores tróficos, como la neurturina, protege el circuito nigroestriatal y la función motora (pero solo fue probado en roedores y primates no humanos). Un aspecto de relevancia fue el hecho que dicho transporte génico presentó una gran eficiencia en los ensayos preclínicos, pero fue muy ineficiente al extrapolarlo a enfermos de EP. Se cree que esto fue debido a la extensa degeneración del sistema nigroestriatal al tiempo que los pacientes son tratados y, además, las fibras nerviosas que quedan son defectuosas en los mecanismos de transporte axonal, por lo que los factores tróficos no son llevados eficientemente (19).

La terapia génica en la EP es todavía una gran incógnita, pues ningún estudio ha demostrado aún un beneficio clínico sólido en humanos. Aunque es posible una solución, actualmente solo se ha usado la terapia génica en esta enfermedad para síntomas motores, pero para otros síntomas como los psiquiátricos se necesitará una terapia génica diferente.

5. Nuevas alternativas terapéuticas

En lo que al tratamiento de la EP respecta, los últimos avances proponen una imitación de la naturaleza para así poder avanzar en este sentido: la administración de factores neurotróficos mediante retrovirus es una alternativa muy positiva para conseguir administrar estos factores a nuestras células diana.

En la presente revisión pretendemos abordar las principales terapias en el tratamiento de la EP. Cabe resaltar que, a diferencia de los tratamientos introducidos hasta el momento, esta nueva perspectiva pretende actuar sobre la patogenia de la enfermedad para así buscar un tratamiento efectivo y no meramente sintomático.

Los factores neurotróficos son compuestos biológicos que estimulan la regeneración celular y, por lo tanto, facilitan el proceso de curación. Para ejercer su acción se unen a receptores celulares y, posteriormente, activan las cascadas de señalización celular que regulan la mitosis, la diferenciación y la apoptosis (20).

NRTN es un análogo natural de los factores neurotróficos derivados de la línea celular glial (GDNF), comúnmente utilizado para atacar a las neuronas dopaminérgicas en animales con EP (21). Sus efectos observados incluyen el retraso de la de-

generación de las neuronas, la protección selectiva de las neuronas dopaminérgicas y la mejora general del funcionamiento neuronal. La administración de este factor fue probada por Gasmi et al. en 2007, se realizaron ensayos con animales para lograr el suministro estriatal de NRTN utilizando CERE-120 (virus adenoasociado tipo 2 - AAV2). Desde entonces, la administración de este factor ha supuesto una alternativa muy prometedora en el tratamiento de la EP.

Con respecto a NTR, se ha demostrado que tiene efectos beneficiosos en la EP idiopática, gracias a su efecto integrador de injertos en la sustancia negra (22).

Los estudios de Iwakura desvelaron que existía un déficit en la expresión de EGF en los cerebros post mortem de los pacientes con EP. De esta forma, se pensó que la administración de este factor sería una alternativa prometedora en el tratamiento de la EP (23).

Gobernado et al. administró LGF en ratas y observó una posible actividad neuroprotectora. LGF es un mitógeno hepático que promueve la proliferación de varios tipos de células y facilita la regeneración de tejidos. Tras la aplicación periférica de LGF en cuerpo estriado izquierdo, aumentó de forma unilateral la brotación de los terminales positivos para la tirosina hidroxilasa y la expresión del transportador de dopamina. LGF también estimuló la fosforilación y regulación de proteínas críticas para la supervivencia celular, incluidos Bcl2 y Akt (24).

Haciendo referencia a la administración de genes basados en retrovirus, podemos decir que el objetivo de estos sistemas de administración es hacer llegar genes a las células diana, utilizando como medio de transporte virus, en este caso utilizaremos lentivirus (25). Una vez que los genes objetivo se empaquetan en vectores virales, convierten su ARN monocatenario en un ADN bicatenario que puede integrarse de manera estable en el genoma del huésped. El vector integrado, llamado provirus, sufre replicación y transcripción en el genoma del hospedador, lo que produce los ARNm virales y también el ARN empaquetado.

Cabe destacar la importancia de controlar el uso no tan noble de estos sistemas, como la sobreexpresión de genes.

6. Conclusión

Actualmente, podemos clasificar la enfermedad del Parkinson como una patología con una etiología multifactorial, así como con una gran influencia genética. En nuestros días, las terapias existentes se centran casi exclusivamente en la sintomatología,

sin embargo, los estudios que se están llevando a cabo con terapia génica suponen una alternativa dirigida directamente a la raíz del problema. A través de los argumentos que se han ido refiriendo a lo largo de la revisión, se puede llegar a la conclusión de que la terapia génica puede resultar beneficiosa en el tratamiento de esta enfermedad, aunque esto no haya sido concluyente en la totalidad de los artículos revisados. Numerosas son las vías que aún quedan por explorar en este campo de la genética, lo cual augura un futuro esperanzador para la enfermedad del Parkinson.

Conflicto de intereses

Los autores de la revisión científica declaran no presentar ningún tipo de conflicto de intereses.

Referencias

1. Yashura T, Kameda M, Agari T, Date I. Regenerative Medicine for Parkinson's Disease. *Neurol Med Chir.* 2015; 55: 113-123.
2. Lindvall O, Rehncrona S, Gustavii B, et al. Fetal dopamine-rich esencephalic grafts in Parkinson's disease. *Lancet.* 1998; 2: 1483-1484.
3. Love S, Plaha P, Patel NK, Hotton GR, Brooks DJ, Gill SS. Glial cell line-derived neurotrophic factor induces neuronal sprouting in human brain. *Nat Med.* 2005; 11: 703-704.
4. Kawasaki H, Mizuseki K, Nishikawa S, et al. Induction of mid-brain dopaminergic neurons from ES cells by stromal cell-derived inducing activity. *Neuron.* 2000; 28: 31-40.
5. Yasuhara T, Date I. Gene therapy for Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl.* 2009; 73: 01-309.
6. Bhat S, Acharya UR, Hagiwara Y, Dadmehr N, Adeli H. Parkinson's disease: Cause factors, measurable indicators, and early diagnosis. *Comput Biol Med.* 2018; 102: 234-41.
7. Toulorge D, Schapira AHV, Hajj R. Molecular changes in the post-mortem parkinsonian brain. *J Neurochem.* 2016; 139: 27-58.
8. Schulz JB, Hausmann L, Hardy J. 199 years of Parkinson disease - what have we learned and what is the path to the future? *J Neurochem.* 2016; 139: 3-7.
9. Hernandez DG, Reed X, Singleton AB. Genetics in Parkinson disease: Mendelian versus non-Mendelian inheritance. *J Neurochem.* 2016; 139: 59-74.
10. Weisenborn DMV, Giesert F, Wurst W. Diversity matters - heterogeneity of dopaminergic neurons in the ventral mesencephalon and its relation to Parkinson's Disease. *J Neurochem.* 2016; 139: 8-26.
11. Goedert M, Jakes R, Anthony Crowther R, Grazia Spillantini M. Parkinson's Disease, Dementia with Lewy Bodies, and Multiple System Atrophy as alpha-Synucleinopathies. *Methods Mol Med.* 2001; 62: 33-59.
12. Zimprich A, Biskup S, Leitner P, et al. Mutations in LRRK2 cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology. *Neuron.* 2004; 44: 601-607.
13. Matsumine H, Yamamura Y, Hattori N, et al. A microdeletion of D6S305 in a family of autosomal recessive juvenile parkinsonism (PARK2) Genomics. 1998; 49: 143-146.
14. Valente EM, Abou-Sleiman PM, Caputo V, et al. Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1. *Science.* 2004; 304: 1158-1160.
15. Bonifati V, Rizzu P, van Baren MJ, et al. Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Science.* 2003; 299: 256-259.
16. Man JHK, Groenink L, Caiazzo M. Cell reprogramming approaches in gene- and cell-based therapies for Parkinson's disease. *J Control Release.* 2018; 286: 114-24.
17. Kordower JH, Bjorklund A. Trophic factor gene therapy for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2013; 28(1): 96-109.
18. Mittermeyer G, Christine CW, Rosenbluth KH, et al. Long-term evaluation of a phase 1 study of AADC gene therapy for Parkinson's disease. *Hum Gene Ther.* 2012; 23(4): 377-381.
19. Kordower JH, Olanow CW, Dodiya HB, et al. Disease duration

- and the integrity of the nigrostriatal system in Parkinson's disease. *Brain* 136(Pt 8). 2013; 136(Pt 8): 2419–2431.
20. Barker RA. Parkinson's disease and growth factors -- are they the answer?. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009; 15(Suppl 3): 181–184.
 21. Ye M, Wang XJ, Zhang YH, et al. Transplantation of bone marrow stromal cells containing the neurturin gene in rat model of Parkinson's disease. *Brain Res*. 2007; 1142: 206–216.
 22. Mogi M, Togari A, Kondo T, et al. Brain-derived growth factor and nerve growth factor concentrations are decreased in the substantia nigra in Parkinson's disease. *Neurosci Lett*. 1999; 270(1): 45–48.
 23. Iwakura Y, Piao YS, Mizuno M, et al. Influences of dopaminergic lesion on epidermal growth factor-ErbB signals in Parkinson's disease and its model: Neurotrophic implication in nigrostriatal neurons. *J Neurochem*. 2005; 93(4): 974–983.
 24. Gonzalo-Gobernado R, Calatrava-Ferreras L, Reimers D, et al. Neuroprotective Activity of Peripherally Administered Liver Growth Factor in a Rat Model of Parkinson's Disease. *PLoS One*. 2013; 8(7): 67771.
 25. Palfi S, Gurruchaga JM, Lepetit H, et al. Long-Term Follow-Up of a Phase I/II Study of ProSavin, a Lentiviral Vector Gene Therapy for Parkinson's Disease. *Hum Gene Ther Clin Dev*. 2018; 29(3): 148–55.
 26. Qudrat A, Unni N. Theoretical Approaches to Lentiviral Mediated Neurotrophin Delivery in Potential Treatments of Parkinson's Disease. *Yale J Biol Med*. 2016; 89(2): 215–25.

Anexo I: Tablas

Opción terapéutica	Ventaja	Desventaja
Medicación (L-Dopa)	Consumo oral Menos invasivo Rápida eficacia	Discinesia inducida Efectos sistémicos colaterales Efectos sistémicos a largo plazo
Cirugía	Efecto dramático Mayor selectividad Rápida eficacia	Invasividad Mecanismo insoluble Cuidado médico caro
Rehabilitación	Seguridad Bajo cuidado médico Mejora del estado mental	Débil efecto Efecto gradual Continuidad requerida

Tabla 1: Ventajas y desventajas de las terapias existentes en la enfermedad de Parkinson

Fuente: Regenerative Medicine for Parkinson's Disease (1)

Factor de crecimiento	Función
Neurturina (NRTN)	Reduce la degeneración neuronal
Neurotrofina (NTR)	Permitirá la integración del injerto nigral en el tejido neuronal
Factor de crecimiento epidérmico (EGF)	Regula la expresión de receptores EGF
Factor de crecimiento hepático (LGF)	Promueve la proliferación y regeneración en la sustancia negra, <i>pars compacta</i> y regiones de degeneración de neuronas dopaminérgicas

Tabla 2: Principales factores neurotróficos implicados en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson

Fuente: Theoretical Approaches to Lentiviral Mediated Neurotrophin Delivery in Potential Treatments of Parkinson's Disease (26).

Therapeutic Action and Gene Therapy for Parkinson's Disease

Michelly Yanay Rocobado-Pozo¹, María Ruiz-Medina¹, Ismael Reina-Reina¹, Araceli Reyes-Molina¹, José Javier Durán-Ávila¹

¹Student of the BSc in Medicine of the University of Granada (UGR)

TRANSLATED BY:

Celia Manzano-Cruz², Lorena Trujillos-Yévenes², Alba Casillas-Sánchez², Aimar Martínez-López², Isabel Barberá-Rodríguez², José Manuel Fernández-Fuentes²

²Student of the BA in Translation and Interpreting at the University of Granada (UGR)

Abstract

There are numerous therapeutic alternatives for the treatment of Parkinson's disease (PD). However, none of this can stop the progression of this disease, although they do have major symptomatic benefit. Thus, interest arises in new therapeutic alternatives such as cell transplantation, glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) infusion, cell therapy or gene therapy. This review presents a general overview of current therapies used for PD and future lines of research, highlighting the role of gene therapy. The different gene therapy approaches for PD are revised. These include a symptomatic gene therapy, which aims to restore dopamine levels in the brain, and a therapy focused on the modification of the disease, for which the glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) family ligands (GFLs) plays a fundamental role. Finally, the authors conclude that these lines of research are still far from clinical application.

Keywords: glial cell line-derived neurotrophic factor, cell therapy, gene therapy, glial cells.

1. Introduction

Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disease after Alzheimer's disease. It is a pathology in which the nigrostriatal pathway is affected, with a characteristic deficit of dopamine production. PD is characterized by motor symptoms such as freezing, postural instability, rigidity, or tremor, as well as non-motor symptoms, including anxiety, dementia and depression. In this review, the existing therapies for PD are described, with special emphasis on gene therapy, which has promising results to date. In gene therapy, viral vectors are employed to deliver genetic material that will modify the cause of the disease.

2. Therapeutic action for Parkinson's disease

The basis of the pathogenesis of PD is progressive degeneration of dopaminergic neurons in the nigrostriatal system. This makes PD a good target for regenerative medicine (1).

2.1. Historical Development of Regenerative Medicine for PD

2.1.1. Fetal nigral cell transplantation

Fetal nigral cells were transplanted to make new synaptic connections and to synthesize dopamine (2). At the outset of the 21st century, studies re-

vealed insufficient functional recovery and increased dopamine uptake in elderly patients and some patients with tardive dyskinesia. Other studies reported more optimistic aspects of fetal nigral cell transplantation using a cell suspension rather than solid tissue. Patients showed improvement in motor function and a reduced immune response in dyskinesia. Thus, fetal nigral cell transplantation might exert strong therapeutic effects for a long time with appropriate patient selection.

2.1.2. Infusion of glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF)

Alternatively, the intraparenchymal injection of GDNF can have important therapeutic effects, especially if the injection is at the intrastriatal level (3). was demonstrated as another hopeful therapeutic option for PD patients. Moreover, unilateral GDNF administration has been proved to improve bilateral function.

2.1.3. Cell therapy

One cell-based strategy is to transplant encapsulated cells, which allows combining several genetically modified cell types. Cells inside the capsule survived for up to 6 months in vivo with enough oxygen, nutrients, and a semi-permeable membrane. The capsule protects cells from immunological rejection and tumor formation. Neural stem cells

(NSCs) and mesenchymal stem cells (MSCs) proved to be good candidates for this therapy, as the number of NSCs that survived in vivo was higher if they had previously been treated with GDNF. GDNF treatment increased the proportion of dopaminergic neurons in MSCs. NSCs were mediated by secreted trophic factor. Embryonic stem cells (ESCs), the last alternative, induce neurons with a high proportion of dopaminergic neurons (4).

2.1.4. Gene therapy

Gene therapy is classified into two groups: in vivo and ex vivo. Direct gene delivery using vectors is the main characteristic of in vivo gene therapy. Herpes simplex virus (HSV), retrovirus, adenovirus, and other non-viral vectors such as liposome are used (5).

The purposes of gene therapy are to increase local dopamine concentration, to exert neuroprotective/neurorestorative effects, to ameliorate the microenvironment of the dopaminergic system involved in PD, and to normalize genetically abnormal cells.

3. Biological basis of gene therapy

Around 80% of patients with PD are considered as idiopathic, whereas the remaining 20% cases are presumed to be genetic. In this section, the different genetic factors that influence the pathogenesis of PD are presented.

PD is a neurodegenerative disorder and the most common synucleinopathy (7). It is characterized by the accumulation of anomalous alpha-synuclein aggregates in the cytoplasm of neurons and glial cells. Alpha-synuclein is a fundamental component of Lewy bodies, which play a significant role in the progression of PD. It is believed that alpha-synuclein oligomers and fibrils are toxic. The protein has "prion-like" properties that can spread throughout a network of neurons. This explains the progression of the disease from the basal ganglia to the neocortex. Moreover, alpha-synuclein aggregates with beta-amyloid and tau. However, mutations responsible for the disease were identified in the alpha-synuclein gene. Highly penetrant mutations producing rare, monogenic forms of the disease have been discovered in singular genes such as SNCA. The first identified missense mutation, p.A53T is the most frequent (9), the rest are p.A30P, p.E46K, p.H50Q, p.G50D and p.G51D. In addition to SNCA, autosomal-dominant PD-causing mutations with pleomorphic pathology and incomplete penetrance have been found in the gene encoding Leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2) (10). Six mutations in LRRK2 have been identified (five types of missense mutation and one splicing mutation) (11). This pro-

tein is involved in numerous cellular processes including autophagy, cytoskeletal dynamics, kinase cascades, mitochondrial function and vesicular trafficking. Overall, mutations in LRRK2 are the most commonly known genetic cause of late-onset familial PD. Although the role of LRRK2 in cellular physiology is still unclear, this recent finding allows for a better understanding of the pathogenesis of PD.

Recently, mutations were also identified in the VPS35 gene, responsible for autosomal dominant late-onset PD. The mutant VPS35 protein alters the trafficking of cathepsin D, a protein involved in the degradation of alpha-synuclein. VPS35 is linked to the other autosomal dominant PD genes SNCA and LRRK2 through endosomes and vesicular trafficking. Mutations in genes PARK2, PINK1, DJ-1, ATP13A2, PLA2G6 and FBX07 have been shown to cause autosomal recessive PD and early-onset. Mutations in PARK2 are the most frequent I of autosomal recessive and early-onset PD due to a microdeletion of D6S305 (12). These mutations consist of exon rearrangements, including both deletions and duplications. The pathology caused by PARK2 consists of severe neuronal loss in the substantia nigra.

Mutations in PINK1 are the second most common cause of autosomal recessive PD (13). The PARK6 locus was first mapped on chromosome 1p36 and mutations in PINK1 are associated with this chromosome. PINK1 is located in the mitochondria of cells and it helps protect mitochondria from malfunctioning during periods of cell stress. When this function is altered, cellular stress occurs, which seems to be related to the development of familial PD. PINK1 phosphorylates PARKIN2 to regulate mitophagy of damaged mitochondria.

Mutations producing rare forms of the disease have been discovered in gene DJ-1. This gene has been reported to protect dopaminergic cells against oxidative stress and to play a key role in maintaining normal dopaminergic function in the nigrostriatal pathway (14). Furthermore, DJ-1 seems to have chaperone activity and the ability to inhibit alpha-synuclein aggregation. It may be involved in transcriptional regulation of neuroprotective and anti-apoptotic genes and in the protection of neurons from oxidative stress induced apoptosis.

Other rare, recessively inherited forms of PD are caused by mutations in three genes: ATP13A2, PLA2G6, y FBXO7. Mutations in GBA1, the gene encoding for the lysosomal enzyme glucocerebrosidase, cause Gaucher disease. Patients suffering from this disease have higher risk of developing PD and have symptoms associated with idiopathic PD. It was observed that mutation in gene GBA1 lead to a loss of beta-glucocerebrosidase activity,

which causes lysosomal dysfunction and an increased substrate glucosylceramide accumulation. This led to review the link between the two diseases and the factors that cause monomeric alpha-synuclein to transform into neurotoxic forms and oligomeric aggregates that contribute to the progression of the disease (15).

Finally, it is worth noting the importance of the glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) and neurturin for the survival of neuronal cells. These, as well as their receptors, were decreased and deregulated in patients with PD (9).

4. Gene therapy

Gene therapy is a therapeutic technique in which a functional gene is inserted into a patient's cells. Its aim is to correct a genetic defect that often causes pathology. It can be performed by using viruses that carry these therapeutic molecules (16). Nowadays, there are two different gene therapy methods: symptomatic gene therapy and gene therapy focused on disease modification (17). Symptomatic gene therapy mainly refers to the transport of the dopa-decarboxylase enzyme, AADC (which transforms levodopa into dopamine). This increases dopamine in the brain, which is deficient in patients with PD (18). This has been tested in animals where lower doses of levodopa meant higher doses with gene transport of AADC, producing an antiparkinsonian effect. Lentiviruses have also been used to transport tyrosine hydroxylase, AADC, and GTP cyclohydrolase, the combination of which results in dopamine. The combination of lentiviruses and dopamine has been tested in animals also having an antiparkinsonian effect.

The second method focuses on GDNF and neurturin. The gene transport of these trophic factors, such as neurturin, protects the nigrostriatal pathway and the motor function. Nonetheless, this was not tested in humans but only in rodents and primates. Quite significantly, the gene transport was highly efficient in preclinical tests, but it was very inefficient when applied to PD patients. This could be due to the extensive degeneration of the nigrostriatal system during treatment. Furthermore, the remaining nerve fibers are defective in the axonal transport mechanisms, so trophic factors are not carried efficiently (19).

Gene therapy in PD is still a mystery, as no study has yet shown undisputed clinical benefit in humans. Although a solution is possible, currently gene therapy has only been used to treat motor symptoms. However, other symptoms such as psychiatric ones would require a different type of gene therapy.

5. New therapeutic alternatives

Regarding the treatment of PD, the latest advances propose an imitation of nature. The distribution of neurotrophic factors using retroviruses is a very positive alternative to provide our target cells with these factors.

In this review we intend to address the main therapies for the treatment of PD. It should be noted that, unlike the treatments introduced so far, this new perspective aims to act on the pathogenesis of the disease in order to find an effective treatment instead of a merely symptomatic one.

Neurotrophic factors are biological compounds that stimulate cell regeneration and, therefore, ease the healing process. They function by binding to cellular receptors and subsequently activating the cell signaling cascades that regulate mitosis, differentiation, and apoptosis (20).

Neurturin (NRTN) is a natural analogue of neurotrophic factors derived from the glial cell line (GDNFs), commonly used to attack dopaminergic neurons in PD animals (21). Its observed effects include delayed degeneration of neurons, selective protection of dopaminergic neurons, and general improvement of neural functioning. The administration of this factor was tested by Gasmi et al in 2007. Animal trials were conducted to achieve striatal delivery of NRTN by using CeRe-120 (an adeno-associated virus type 2 - AAV2). Since then, the administration of this factor has been a very promising alternative for the treatment of PD.

NRTN has been proved to have beneficial effects in idiopathic PD, thanks to its integrating effect of grafts in the substantia nigra (22).

Iwakura's studies revealed that there was a deficit in the expression of EGF in post-mortem brains of patients with PD. Thus, it was thought that the administration of this factor would be a promising alternative in the treatment of the disease (23). Gobernado et al. administered LGF in rats and observed a possible neuroprotective activity. LGF is a hepatic mitogen that promotes proliferation of various cell types and facilitates tissue regeneration. Upon peripheral application of LGF to the left striatum, sprouting of tyrosine hydroxylase-positive terminals and dopamine transporter expression was unilaterally increased. LGF also stimulated the phosphorylation and regulation of proteins critical for cell survival - including Bcl2 and Akt.

The aim of the administration of genes based on retroviruses is to deliver genes to the target cells, using viruses as means of transport. In this case, lentiviruses are used (25). Once the target genes are

packaged into these viral vectors, they convert their single stranded RNA into a double stranded DNA that can stably integrate into the host genome. The integrated vector, called provirus, undergoes replication and transcription in the host genome, producing both viral mRNAs and packaged RNA. The integrated vector, called the provirus, undergoes replication and transcription in the host genome producing the viral mRNAs and the packaged RNA as well.

The importance of controlling the not-so-noble use of these systems, such as overexpression of genes, should be emphasized.

6. Conclusion

Today, we can classify PD as a pathology with a multifactorial etiology and a strong genetic influence. Nowadays, the existing therapies focus almost exclusively on the symptomatology. However, recent studies on gene therapy seek to provide an alternative that goes directly to the root of the problem. Through the arguments exposed in this review, it can be concluded that gene therapy may be beneficial for the treatment of PD, although not all the articles reviewed conclude this. There are still numerous aspects to be explored in the field of genetics, which appears to indicate a promising future for the treatment of PD.

Conflicts of Interest Statement

The authors declare that there are no conflicts of interest in this article.

References

1. Yashura T, Kameda M, Agari T, Date I. Regenerative Medicine for Parkinson's Disease. *Neurol Med Chir.* 2015; 55: 113-123.
2. Lindvall O, Rehncrona S, Gustavii B, et al. Fetal dopamine-rich esencephalic grafts in Parkinson's disease. *Lancet.* 1998; 2: 1483-1484.
3. Love S, Plaha P, Patel NK, Hotton GR, Brooks DJ, Gill SS. Glial cell line-derived neurotrophic factor induces neuronal sprouting in human brain. *Nat Med.* 2005; 11: 703-704.
4. Kawasaki H, Mizuseki K, Nishikawa S, et al. Induction of mid-brain dopaminergic neurons from ES cells by stromal cell-derived inducing activity. *Neuron.* 2000; 28: 31-40.
5. Yasuhara T, Date I. Gene therapy for Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl.* 2009; 73: 01-309.
6. Bhat S, Acharya UR, Hagiwara Y, Dadmehr N, Adeli H. Parkinson's disease: Cause factors, measurable indicators, and early diagnosis. *Comput Biol Med.* 2018; 102: 234-41.
7. Toulorge D, Schapira AHV, Hajj R. Molecular changes in the post-mortem parkinsonian brain. *J Neurochem.* 2016; 139: 27-58.
8. Schulz JB, Hausmann L, Hardy J. 199 years of Parkinson disease - what have we learned and what is the path to the future? *J Neurochem.* 2016; 139: 3-7.
9. Hernandez DG, Reed X, Singleton AB. Genetics in Parkinson disease: Mendelian versus non-Mendelian inheritance. *J Neurochem.* 2016; 139: 59-74.
10. Weisenhorn DMV, Giesert F, Wurst W. Diversity matters - heterogeneity of dopaminergic neurons in the ventral mesencephalon and its relation to Parkinson's Disease. *J Neurochem.* 2016; 139: 8-26.
11. Goedert M, Jakes R, Anthony Crowther R, Grazia Spillantini M. Parkinson's Disease, Dementia with Lewy Bodies, and Multiple System Atrophy as alpha-Synucleinopathies. *Methods Mol Med.* 2001; 62: 33-59.
12. Zimprich A, Biskup S, Leitner P, et al. Mutations in LRRK2 cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology. *Neuron.* 2004; 44: 601-607.
13. Matsumine H, Yamamura Y, Hattori N, et al. A microdeletion of D6S305 in a family of autosomal recessive juvenile parkinsonism (PARK2) *Genomics.* 1998; 49: 143-146.
14. Valente EM, Abou-Sleiman PM, Caputo V, et al. Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1. *Science.* 2004; 304: 1158-1160.
15. Bonifati V, Rizzu P, van Baren MJ, et al. Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Science.* 2003; 299: 256-259.
16. Man JHK, Groenink L, Caiazzo M. Cell reprogramming approaches in gene- and cell-based therapies for Parkinson's disease. *J Control Release.* 2018; 286: 114-24.
17. Kordower JH, Bjorklund A. Trophic factor gene therapy for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2013; 28(1): 96-109.
18. Mittermeyer G, Christine CW, Rosenbluth KH, et al. Long-term evaluation of a phase 1 study of AADC gene therapy for Parkinson's disease. *Hum Gene Ther.* 2012; 23(4): 377-381.
19. Kordower JH, Olanow CW, Dodiya HB, et al. Disease duration and the integrity of the nigrostriatal system in Parkinson's disease. *Brain* 136(Pt 8). 2013; 136(Pt 8): 2419-2431.
20. Barker RA. Parkinson's disease and growth factors -- are they the answer?. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009; 15(Suppl 3): 181-184.
21. Ye M, Wang XJ, Zhang YH, et al. Transplantation of bone marrow stromal cells containing the neurturin gene in rat model of Parkinson's disease. *Brain Res.* 2007; 1142: 206-216.
22. Mogi M, Togari A, Kondo T, et al. Brain-derived growth factor and nerve growth factor concentrations are decreased in the substantia nigra in Parkinson's disease. *Neurosci Lett.* 1999; 270(1): 45-48.
23. Iwakura Y, Piao YS, Mizuno M, et al. Influences of dopaminergic lesion on epidermal growth factor-ErbB signals in Parkinson's disease and its model: Neurotrophic implication in nigrostriatal neurons. *J Neurochem.* 2005; 93(4): 974-983.
24. Gonzalo-Gobernado R, Calatrava-Ferreras L, Reimers D, et al. Neuroprotective Activity of Peripherally Administered Liver Growth Factor in a Rat Model of Parkinson's Disease. *PLoS One.* 2013; 8(7): 67771.
25. Palfi S, Gurruchaga JM, Lepetit H, et al. Long-Term Follow-Up of a Phase I/II Study of ProSavin, a Lentiviral Vector Gene Therapy for Parkinson's Disease. *Hum Gene Ther Clin Dev.* 2018; 29(3): 148-55.
26. Qudrat A, Unni N. Theoretical Approaches to Lentiviral Mediated Neurotrophin Delivery in Potential Treatments of Parkinson's Disease. *Yale J Biol Med.* 2016; 89(2): 215-25.

Annex I: Tables

Therapeutic option	Advantages	Disadvantages
Medication (L-DOPA)	Oral intake Less invasiveness Prompt effectiveness	Drug-included dyskinesia Systemic side effects Long-term side effects
Surgery	Dramatic effect Selective target Prompt effectiveness	Invasiveness Undissolved mechanism Expensive medical care (DBS)
Rehabilitation	Safety Low medical care Improved mental state	Weak effect Gradual effect Required continuity

Table 1: Advantages and disadvantages of the existing therapies for Parkinson's disease.

Source: Regenerative Medicine for Parkinson's Disease (1).

Growth Factor	Potential function
Neurturin	Will reduce the degeneration of neurons and enable neurons to function more efficiently
Neurotrophin	Will enable quick and efficient integration of nigral grafts to the native neuronal tissue
Epidermal Growth Factor	Will upregulate the expression of EGF receptors and by extension increase afferent signals of dopaminergic neurons
Liver Growth Factor	Will promote the proliferation and tissue regeneration in the substantia nigra pars compacta and other regions of dopaminergic neuron degeneration

Table 2: An overview of growth factors and their potential functions in Parkinson's disease.

Source: Theoretical Approaches to Lentiviral Mediated Neurotrophin Delivery in Potential Treatments of Parkinson's Disease (26).

Presente y futuro en el tratamiento del dolor neuropático: una revisión actualizada

Regina Gálvez-López¹, Marta Rodríguez-Camacho¹, Andrés Soriano-Mateos¹, Eloi Querol-Carranza¹

¹Estudiante del Máster en Neurociencias Básicas Aplicadas y Dolor de la Universidad de Granada (UGR)

Resumen

El dolor neuropático es un tipo de dolor de difícil manejo con una prevalencia próxima al 10% de la población. Actualmente, existen varios fármacos aprobados para su tratamiento agrupados en distintas líneas. Sin embargo, la eficacia farmacológica es limitada en un número significativo de pacientes, por lo que es necesario desarrollar nuevas estrategias terapéuticas. Varias moléculas se encuentran en fases iniciales de ensayos clínicos en humanos, muchas de las cuales están demostrando resultados esperanzadores. Por otra parte, el conocimiento cada vez más preciso de las distintas vías moleculares implicadas en el dolor neuropático está promoviendo el desarrollo de nuevas moléculas con acción sobre potenciales dianas terapéuticas. Algunos de estos agentes se están ensayando en modelos animales y muestran una significativa potencia analgésica. Por último, el papel del tratamiento no farmacológico en el dolor neuropático, mediante alternativas como la radiofrecuencia, la estimulación o los bloqueos nerviosos, está cobrando una relevancia cada vez mayor en la práctica clínica. El objetivo de este trabajo es revisar el statu quo del tratamiento del dolor neuropático en la actualidad, repasando los fármacos aprobados a día de hoy y sus mecanismos de acción principales, y poniendo especial interés en algunas de las moléculas más novedosas que se encuentran en ensayo clínico en humanos y en desarrollo en modelos animales. Además, se recogen algunas de las estrategias no farmacológicas más relevantes en el manejo del dolor neuropático en la actualidad.

Palabras clave: dolor neuropático, nuevos fármacos, tratamiento farmacológico, tratamiento no farmacológico, ensayo clínico.

1. Introducción

El dolor neuropático (DN) está causado por una enfermedad o lesión directa del sistema nervioso central o periférico y abarca una amplia casuística etiológica (1, 2). Aunque existen dificultades para la determinación de la prevalencia del DN, esta se estima en un 7-10% de la población, siendo más frecuente en mujeres y en mayores de 50 años (2). Las regiones más frecuentemente afectadas son la cervical, lumbar, miembros inferiores y superiores (3). Entre las patologías que se asocian con mayor frecuencia a este tipo de dolor, destacan las neuropatías periféricas, la neuralgia postherpética, la lesión traumática del nervio, la lesión medular, la esclerosis múltiple, el ictus y diversos tipos de cáncer (3).

La complejidad que entraña el tratamiento del DN, considerado por muchos como uno de los síndromes dolorosos más difíciles de manejar (2), ha motivado el desarrollo de numerosos ensayos clínicos (EC) y metanálisis, así como de guías clínicas como la guía de la International Association for the Study of Pain (IASP) (4). De acuerdo con la evidencia científica y las guías de buena práctica, el tratamiento farmacológico en el DN suele pausarse siguiendo distintas líneas, en cada una de las cuales están disponibles varios grupos farma-

cológicos (5). Sin embargo, en un número significativo de pacientes, el alivio obtenido es limitado tras agotar las líneas farmacológicas.

Actualmente, varios fármacos destinados al tratamiento del DN se encuentran en fases iniciales de EC, con resultados prometedores en muchos casos (6, 7). Por otra parte, se han propuesto potenciales dianas terapéuticas basadas en la mejor comprensión de la fisiopatología del DN y en los resultados obtenidos en estudios con modelos animales (8). Finalmente, es necesario tener en cuenta que el tratamiento y manejo del DN incluye medidas no farmacológicas, y que el papel que están cobrando algunas terapias como la estimulación o el bloqueo nervioso es cada vez más relevante (9).

El propósito de este artículo es revisar el statu quo del tratamiento del DN atendiendo a las últimas guías clínicas internacionales, los tratamientos con mejores resultados en fases avanzadas de EC y el desarrollo experimental de fármacos en modelos animales. Además, se revisarán algunas de las potenciales dianas terapéuticas que se han propuesto en los últimos años.

2. Tratamiento farmacológico del dolor neuropático

En lo que respecta al manejo farmacológico del DN, distintas líneas de tratamiento han demostrado dar buenos resultados, siendo de especial interés los anticonvulsivantes, antidepressivos tricíclicos (ADT) e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRN).

2.1. Fármacos de primera línea

En este grupo figuran los ADT (amitriptilina), que actúan inhibiendo la recaptación de serotonina y noradrenalina, aumentando el control descendente inhibitorio del dolor (10). No obstante, también actúan sobre el canal de sodio, receptores beta-2-adrenérgicos y receptores NMDA, por lo que producen efectos secundarios como sedación, mareo, sequedad de boca e hipotensión ortostática (5). Por otro lado, los ISRN (duloxetina y venlafaxina) también se emplean como terapia de primera línea, con buenos resultados en muchos casos, siendo su efecto adverso más frecuente las náuseas (11). Por último, los anticonvulsivantes (pregabalina y gabapentina) han demostrado ser igualmente eficaces en el manejo del DN. Actúan reduciendo la entrada de calcio en el asta dorsal de la médula, disminuyendo el proceso de sensibilización central (10). Suelen producir somnolencia, mareo y edemas, motivo por el que se recomienda iniciar el tratamiento a dosis bajas (5, 11).

2.2. Fármacos de segunda línea

Dentro de los fármacos que suelen emplearse en el tratamiento del DN sin ser de primera elección, se encuentra el tramadol, un opioide menor que actúa sobre el receptor mu como agonista débil y además tiene cierto efecto ISRN. Debido al riesgo de dependencia y abuso, así como de náuseas, confusión, somnolencia y disminución del umbral epileptógeno, conviene emplearlo con cautela (5, 11, 12).

Otros fármacos de segunda elección, especialmente en el DN periférico, son los agentes tópicos, como la lidocaína al 5% en parches transdérmicos, que bloquea el canal de sodio y disminuye la despolarización neuronal, o la capsaicina al 0,075% en crema o al 8% en parches, que desensibiliza el receptor vaniloide TRPV1 e interfiere en la señalización del dolor (1, 5).

2.3. Fármacos de tercera línea

Los opioides mayores, como la oxycodona y la morfina, han sido recientemente desplazados desde el primer y segundo escalón al tercero (12), debido sobre todo a sus potenciales efectos adversos, riesgos y necesidad de monitorización cuando se em-

plean en el tratamiento del DN. Estos opioides pueden producir abstinencia, dependencia y abuso en mayor medida que el tramadol. Además, pueden acompañarse de náuseas, estreñimiento, somnolencia, depresión respiratoria, y a la larga, de hiperalgesia y alteraciones endocrinas (5, 11).

2.4. Fármacos de cuarta línea

Aunque probablemente algunos sean efectivos en grupos concretos de pacientes, las recomendaciones existentes en DN para los demás tratamientos farmacológicos son débiles o no concluyentes (1). En este grupo figurarían otros anticonvulsivantes (oxcarbazepina, topiramato), otros opioides mayores (tapentadol) y la toxina botulínica, entre otros (11, 12).

Pese a las numerosas líneas de tratamiento disponibles, los fármacos más empleados para tratar el DN presentan una eficacia limitada, además de efectos secundarios por su uso continuado (Tabla 1), motivo por el que la validación de nuevos fármacos y el estudio de potenciales dianas terapéuticas resulta cada vez más necesario (13).

3. Nuevas moléculas en ensayo clínico

En los últimos años, se vienen desarrollando EC en humanos con principios activos dirigidos a distintas dianas moleculares propuestas para el tratamiento del DN (6, 7). Algunos de los fármacos en desarrollo actúan principalmente sobre los canales iónicos voltaje-dependientes (Na⁺, K⁺), el sistema endocannabinoide, el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) o sobre el receptor del factor de crecimiento neural (NGF) (Tabla 2).

3.1. Canales iónicos voltaje-dependientes

3.1.1. Canales Nav1.7 de Na

El canal Nav 1.7 es un canal de sodio voltaje-dependiente que se expresa de forma predominante en nociceptores de la raíz dorsal de la médula espinal. Participa en la fase ascendente del potencial de acción del nociceptor periférico, así como en la transmisión sináptica y liberación de neuropéptidos a nivel del asta dorsal medular (6). Raxatrigina (14), vixotrigina (15) y funamida (16) son inhibidores selectivos de Nav1.7 que se encuentran en EC en fase 2 (raxatrigina y funamida) y fase 3 (vixotrigina) para el tratamiento de DN en neuralgia del trigémino en el caso de raxatrigina y vigoxitrigina; y neuralgia postherpética en el caso de funamida.

3.1.2. Canales Kv7

Son canales de potasio voltaje-dependientes cuya inhibición está implicada en la patogenia de distintos trastornos que cursan con hiperexcitabilidad neuronal. Flupirtina es un activador de los canales

Kv7 que recientemente ha demostrado efecto analgésico en el tratamiento del DN refractario debido a neuropatía de fibra fina. Sin embargo, se han descrito casos graves de toxicidad hepática (7). La principal subunidad de Kv7, Kv7.5 se expresa en las fibras C, y futuras moléculas con efecto activador selectivo de esta subunidad podrían ser estudiadas para el tratamiento del DN (6, 7).

3.2. Sistema endocannabinoide

El sistema endocannabinoide incluye dos receptores principales (CB1 y CB2), sus ligandos endógenos (anandamida y 2-araquidonoilglicerol) y una amplia maquinaria metabólica. La Nabilona, un cannabinoide sintético aprobado para el tratamiento de náuseas y vómitos secundarios a quimioterapia, ha mostrado eficacia en el tratamiento de varios tipos de dolor, incluido el neuropático (7,11). Otro agonista cannabinoide altamente selectivo para el receptor CB2, el APD371, ha obtenido resultados positivos en EC en fase Ib para el tratamiento del DN y osteoarticular (7). El desarrollo de agonistas selectivos de receptores cannabinoides es complejo debido a la alta implicación de los mismos en numerosos procesos fisiológicos. Algunos ligandos de CB2 se han relacionado con menor incidencia de efectos adversos a nivel del SNC.

3.3. Sistema renina-angiotensina-aldosterona

La unión de angiotensina II (AT-II) a sus receptores, AT1 o AT2, ejerce un papel neuromodulador en el cerebro y la médula espinal. La AT-II participa en la regulación central y periférica de información sensorial, nocicepción, gusto y sistema visual. Además, la expresión de receptores AT1 y la conversión de AT-II a AT-III en neuronas del SNC están implicados en la modulación descendente del dolor (6, 13). EMA401 es un antagonista selectivo del receptor AT2 que ha demostrado eficacia en el tratamiento del DN en pacientes con neuralgia postherpética en EC en fase II (17).

3.4. Factor de crecimiento neuronal (NGF)

Implicado en la respuesta fisiológica dolorosa a estímulos nocivos, este factor de crecimiento se encuentra aumentado en gran variedad de cuadros de dolor agudo y crónico. Por este motivo se han desarrollado moléculas que actúan como antagonistas del NGF, con potenciales efectos analgésicos, destacando los anticuerpos dirigidos contra el receptor de NGF (6,13). Tanezumab, una IgG2 humanizada que bloquea la interacción de NGF con sus receptores TrkA y p75, ha demostrado mayor eficacia analgésica en pacientes con lumbalgia crónica con componente neuropático que naproxeno y placebo en EC en fase II (6).

4. Nuevas dianas moleculares

En la actualidad se encuentran en desarrollo más de cien moléculas con potencial terapéutico en el tratamiento del DN. La mayor parte de estudios con ellas se han realizado en modelos animales. Aunque los resultados no son directamente extrapolables a humanos, muchos son esperanzadores (13,18). Algunas moléculas de especial interés son los receptores sigma, las efrinas y los receptores de estrés del retículo endoplasmático.

4.1. Receptores sigma

Se trata de proteínas de tipo chaperona que actúan acopladas a canales NMDA, provocando la entrada de calcio en la neurona. El receptor sigma-1 juega un papel esencial en el proceso de sensibilización neuronal y en la cronificación del dolor, motivo por el que su mecanismo de acción (Figura 1) está siendo ampliamente estudiado (19-21). Además, se ha demostrado que una lesión nerviosa aumenta el número de receptores sigma-1 en las neuronas dañadas (8). Algunos estudios con ratones a los que se ha inducido DN con paclitaxel muestran que tanto el bloqueo farmacológico con antagonistas de sigma-1, como la desactivación genética del mismo en ratones knockout inhiben el DN producido por paclitaxel (21).

4.2. Efrinas

Son ligandos de receptores tirosin-kinasa, implicadas en el desarrollo neuronal. Presentan receptores en las láminas I y III del asta dorsal y en neuronas de los GRD (22). Modulan la actividad sináptica dependiente de NMDA y participan en la regulación del dolor a nivel medular. Las efrinas también intervienen en las vías descendentes del dolor, a través de la 3-fosfatidil-inositol-kinasa (23) y la proteína-kinasa C- γ (24), aumentando la excitabilidad de las neuronas nociceptivas y su plasticidad sináptica.

4.3. Receptores de estrés del retículo endoplasmático (ERS)

Ante moléculas de estrés, se produce un incorrecto plegamiento proteico en el retículo endoplasmático (RE). Como mecanismo de defensa, se desencadena una repuesta a proteínas desplegadas (RPD) mediado por chaperonas. Esta respuesta del RE también es activada por los agentes proinflamatorios. Las proteínas de unión a la Inmunoglobulina (BIP) forman parte de la familia de las chaperonas y en estudios realizados en modelos murinos con dolor inflamatorio orofacial se produce un incremento de BIP (25), sugiriendo que la activación crónica del sistema RPD puede inducir vulnerabilidad neuronal en respuesta a los estímulos de DN.

4.4. β -catenina, Wnt, Ryk

Son moléculas implicadas en el desarrollo y metabolismo neuronal. Se ha comprobado un aumento de Wnt3 en el asta dorsal en ratones a los que se ha ligado el nervio ciático. Un inhibidor de la señalización Wnt/ β -catenina, XAV939, disminuye la sensibilización del DN (26). El bloqueo de Ryk en ratones suprime la hiperexcitabilidad neuronal y la neuroplasticidad en el asta dorsal. Otros estudios sugieren un potencial terapéutico al intervenir sobre estos receptores en el tratamiento del DN (18, 27, 28).

4.5. D-aminoácido oxidasa (DAAO)

Es una enzima peroxisomal que cataliza la desaminación oxidativa de los D-aminoácidos. La administración intratecal de inhibidores de la DAAO en modelos murinos ha demostrado reducir el DN (29) y el dolor de la fase tónica inducida por formalina (30).

4.6. Modificaciones epigenéticas

La modificación epigenética de genes relacionados con la expresión de receptores, canales iónicos y otros mediadores alterados en el DN podría ser una vía terapéutica. Varios estudios sugieren que se produce una alteración en la expresión de estos mediadores por metiltransferasas, desmetilasas, histona-acetil transferasas (HAC) e histona-deacetilasas (HDAC), habiéndose demostrado la influencia de HAC sobre la expresión de quimioquinas y de HDAC sobre la expresión de citoquinas en células gliales y macrófagos (31).

5. Tratamiento no farmacológico del dolor neuropático

Existe una gran variedad de técnicas no farmacológicas que pueden complementar el abordaje terapéutico del DN, cumpliendo un papel importante en el bienestar psicológico del paciente y en el curso evolutivo del cuadro doloroso (9).

5.1. Terapias no invasivas

Varios EC en humanos han estudiado la relación entre la actividad física y la sensibilidad al dolor. El ejercicio físico se asocia con una mayor tolerancia al dolor en cuadros de dolor lumbar crónico, fibromialgia, osteoartritis y DN periférico (32,33). En el DN también parecen ser beneficiosas la fisioterapia y técnicas como la terapia en espejo y la imitación motora graduada (1,9). Por otro lado, la psicoterapia, especialmente la terapia cognitivo conductual, se ha empleado para promover una participación activa del paciente en su cuadro doloroso y reducir sus consecuencias a nivel afectivo, funcional y social, si bien no hay evidencia que respalde su eficacia en el DN (1).

5.2. Terapias invasivas y mínimamente invasivas

Las técnicas invasivas en el tratamiento del dolor parecen ser una alternativa terapéutica válida en determinados pacientes con DN que no han respondido a otros tratamientos (1). Han ido cobrando fuerza en los últimos años y se prevé que continúen avanzando. Incluyen, entre otras, la radiofrecuencia (RF), la neuroestimulación y el bloqueo nervioso.

5.2.1 Radiofrecuencia

La RF es una técnica mínimamente invasiva que genera campos electromagnéticos y térmicos, regulando la expresión de canales en el GRD y contribuyendo a la neuromodulación del sistema nervioso (34, 35). La RF pulsada se utiliza en dolor articular y muscular, y ha demostrado ser eficaz en cuadros de dolor radicular y neuralgias (36).

5.2.2. Neuroestimulación

Destacan la estimulación eléctrica medular (EEM) y la estimulación nerviosa transcutánea (TENS, por sus siglas en inglés). La EEM actúa en las columnas posteriores de la médula espinal y modula el estímulo transmitido por las fibras C a través de las fibras A β (1), aunque todavía se desconoce el mecanismo por el cual produce analgesia (9). Resulta eficaz en el síndrome de la espalda fallida y en el síndrome de dolor regional complejo, entre otros (37). Por otro lado, la TENS es una técnica no invasiva y ampliamente usada, que activa las vías descendentes inhibitorias, aunque no hay estudios que demuestren claramente su eficacia (38).

5.2.3. Bloqueo nervioso

La terapia de bloqueo nervioso es una técnica extensamente utilizada en cuadros de dolor crónico y útil tanto para el diagnóstico como para el tratamiento del DN (39). Se ha publicado el caso de una paciente con dolor abdominal residual postoperatorio, refractario incluso a técnicas invasivas, que precisó de un bloqueo nervioso a ese nivel para confirmar el origen nervioso periférico del dolor y proporcionar analgesia mantenida mediante la inserción posterior de un catéter e infusión continua de anestésico local (40).

6. Conclusiones

El tratamiento del DN es complejo e incluye abordajes farmacológicos y no farmacológicos. Dentro de los primeros, existen varios grupos. Entre los agentes de primera línea destacan los ADT, ISRN y anticonvulsivantes como la pregabalina o la gabapentina; en segunda línea se encuentran los opioides menores (tramadol) y la lidocaína o la capsaicina tópicos; en tercera línea destacan opioides mayores como la morfina; y en cuarta línea otros anticonvul-

sivantes y opioides mayores y la toxina botulínica, entre otros. Pese a la variedad de fármacos disponibles, la eficacia global es limitada en un número significativo de pacientes, por lo que es necesario diseñar nuevas moléculas más potentes.

Algunas de las moléculas más destacadas en EC en la actualidad intervienen sobre canales iónicos (Nav 1.7, Kv 7), el sistema endocannabinoide, el sistema RAA o el receptor del NGF. Además, otras moléculas están demostrando resultados de gran interés en modelos animales, destacando las que interactúan con los receptores sigma, los receptores de ERS, la tríada b-catenina/Wnt/Ryk, DAAO y varios reguladores epigenéticos. Por último, hay que reseñar que el tratamiento no farmacológico del dolor está cobrando un papel cada vez mayor, con distintas modalidades que incluyen terapias no invasivas (ejercicio físico, fisioterapia, imaginación motora graduada, psicoterapia) e invasivas y mínimamente invasivas (radiofrecuencia, neuroestimulación, bloqueo nervioso).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Referencias

- Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, et al. Neuropathic Pain. *Nat Rev Dis Prim*. 2017;3:1-45.
- Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain*. 2008 Jun;136(3):380-7.
- Van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N. Neuropathic pain in the general population: A systematic review of epidemiological studies. *Pain [Internet]*. 2014 Apr [cited 2019 Mar 24];155(4):654-62.
- Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015 Feb;14(2):162-73.
- Galvez R. Guía de Práctica Clínica sobre el Tratamiento Farmacológico del Dolor Neuropático Periférico en Atención Primaria. 2016.
- Śałat K, Kowalczyk P, Gryzlo B, Jakubowska A, Kulig K. New investigational drugs for the treatment of neuropathic pain. *Expert Opin Investig Drugs*. 2014;23(8):1093-104.
- Yan Y yi, Li C yuan, Zhou L, Ao L yao, Fang W rong, Li Y man. Research progress of mechanisms and drug therapy for neuropathic pain. *Life Sci*. 2017;190:68-77.
- Bangaru ML, Weihrauch D, Tang Q-B, Zoga V, Hogan Q, Wu H. Sigma-1 receptor expression in sensory neurons and the effect of painful peripheral nerve injury. *Mol Pain*. 2013 Sep;9:47.
- Xu L, Zhang Y, Huang Y. Translational Research in Pain and Itch. Vol. 904. 2016. p. 117-130.
- Attal N. Pharmacological treatments of neuropathic pain: The latest recommendations. *Rev Neurol (Paris)*. 2019;175(1-2):46-50.
- Mu A, Weinberg E, Clarke H. Pharmacologic management of chronic neuropathic pain. *Can Fam Physician*. 2017;63:844-52.
- Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, Moore A, Raja SN, Rice ASC. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: systematic review, meta-analysis and updated NeuPSIG recommendations. *Lancet Neurol*. 2016;14(2):162-73.
- Bouhassira D, Attal N. Emerging therapies for neuropathic pain: new molecules or new indications for old treatments? *Pain*. 2018;159(3):576-82.
- Zheng Y, Wang W, Li Y, Yu Y, Gao Z. Enhancing inactivation rather than reducing activation of Nav1.7 channels by a clinically effective analgesic CNV1014802. *Acta Pharmacol Sin*. 2018;39(4):587-96.

- Di Stefano G, Truini A, Cruccu G. Current and Innovative Pharmacological Options to Treat Typical and Atypical Trigeminal Neuralgia. *Drugs*. 2018;78(14):1433-42.
- Price N, Namdari R, Neville J, Proctor KJW, Kaber S, Vest J, et al. Safety and Efficacy of a Topical Sodium Channel Inhibitor (TV-45070) in Patients With Postherpetic Neuralgia (PHN). *Clin J Pain*. 2017 Apr;33(4):310-8.
- Rice ASC, Dworkin RH, McCarthy TD, Anand P, Bountra C, McCloud PI, et al. EMA401, an orally administered highly selective angiotensin II type 2 receptor antagonist, as a novel treatment for postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 clinical trial. *Lancet (London, England)*. 2014 May;383(9929):1637-47.
- Khangura RK, Sharma J, Bali A, Singh N, Jaggi AS. An integrated review on new targets in the treatment of neuropathic pain. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2019 Jan;23(1):1-20.
- Merlos M, Romero L, Zamanillo D, Plata-Salamán C, Vela JM. Sigma-1 Receptor and Pain. In: *Handbook of experimental pharmacology*. 2017. p. 131-61.
- Lee J-H. Role of Sigma Receptor and Neurosteroids in Pain Sensation. *Hanyang Med Rev*. 2011 ;31(2):123.
- Nieto FR, Cendán CM, Sánchez-Fernández C, Cobos EJ, Entrena JM, Tejada MA, et al. Role of Sigma-1 Receptors in Paclitaxel-Induced Neuropathic Pain in Mice. *J Pain*. 2012 Nov;13(11):1107-21.
- Bundesen LQ, Scheel TA, Bregman BS, Kromer LF. Ephrin-B2 and EphB2 regulation of astrocyte-meningeal fibroblast interactions in response to spinal cord lesions in adult rats. *J Neurosci*. 2003 Aug;23(21):7789-800.
- Yu L-N, Zhou X-L, Yu J, Huang H, Jiang L-S, Zhang F-J, et al. PI3K Contributed to Modulation of Spinal Nociceptive Information Related to ephrinBs/EphBs. *Baccai ML, editor. PLoS One*. 2012 Aug;7(8):e40930.
- Zhou X-L, Zhang C-J, Wang Y, Wang M, Sun L-H, Yu L-N, et al. EphrinB-EphB signaling regulates spinal pain processing via PKCγ. *Neuroscience*. 2015 Oct;307:64-72.
- Yang F, Whang J, Derry WT, Vardeh D, Scholz J. Analgesic treatment with pregabalin does not prevent persistent pain after peripheral nerve injury in the rat. *Pain*. 2014 Feb;155(2):356-66.
- Itokazu T, Hayano Y, Takahashi R, Yamashita T. Involvement of Wnt/β-catenin signaling in the development of neuropathic pain. *Neurosci Res*. 2014 Feb;79:34-40.
- Yang QO, Yang W-J, Li J, Liu F-T, Yuan H, Ou Yang Y-P. Ryk receptors on unmyelinated nerve fibers mediate excitatory synaptic transmission and CCL2 release during neuropathic pain induced by peripheral nerve injury. *Mol Pain*. 2017 Jan 31;13:174480691770937.
- Gao K, Wang Y, Yuan Y, Wan Z, Yao T, Li H, et al. Neuroprotective effect of rapamycin on spinal cord injury via activation of the Wnt/β-catenin signaling pathway. *Neural Regen Res*. 2015 Jun;10(6):951.
- Zhao J, Yuan G, Cendan CM, Nassar MA, Lagerström MC, Kullander K, et al. Nociceptor-Expressed Ephrin-B2 Regulates Inflammation and Neuropathic Pain. *Mol Pain*. 2010 Jan 29 ;6:1744-8069-6-77.
- Chen X-L, Li X-Y, Qian S-B, Wang Y-C, Zhang P-Z, Zhou X-J, et al. Down-regulation of spinal d-amino acid oxidase expression blocks formalin-induced tonic pain. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012 May 11;421(3):501-7.
- Penas C, Navarro X. Epigenetic Modifications Associated to Neuroinflammation and Neuropathic Pain After Neural Trauma. *Front Cell Neurosci*. 2018 Jun 7;12:158.
- Dobson JL, McMillan J, Li L. Benefits of exercise intervention in reducing neuropathic pain. *Front Cell Neurosci*. 2014 Apr 4;8:102.
- Kroll HR. Exercise Therapy for Chronic Pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2015;26(2):263-81.
- Liu Y, Feng Y, Zhang T. Pulsed Radiofrequency Treatment Enhances Dorsal Root Ganglion Expression of Hyperpolarization-Activated Cyclic Nucleotide-Gated Channels in a Rat Model of Neuropathic Pain. *J Mol Neurosci*. 2015 Sep 28;57(1):97-105.
- Abejón D, Parodi E, Blanco T, Cervero V, Pérez-Cajaraville J. Radiofrecuencia pulsada del ganglio dorsal de las raíces lumbares. *Rev la Soc Española del Dolor*. 2011;18(2):135-40.
- Chang MC. Efficacy of Pulsed Radiofrequency Stimulation in Patients with Peripheral Neuropathic Pain: A Narrative Review. *Pain Physician*. 2018;21(3):E225-34.
- Wong SSC, Chan CW, Cheung CW. Spinal cord stimulation for chronic non-cancer pain: A review of current evidence and practice. *Hong Kong Med J*. 2017;23(5):517-23.

38. Vance CGT, Dailey DL, Rakel BA, Sluka KA. Using TENS for pain control: the state of the evidence. *Pain Manag.* 2014 May;4(3):197-209.
39. Wijayasinghe N, Andersen KG, Kehlet H. Neural Blockade for Persistent Pain After Breast Cancer Surgery. *Reg Anesth Pain Med.* 2014;39(4):272-8.
40. Guirguis MN, Abd-Elseyed AA, Girgis G, Soliman LM. Ultrasound-Guided Transversus Abdominis Plane Catheter for Chronic Abdominal Pain. *Pain Pract.* 2013 Mar;13(3):235-8.

Anexo I: Tablas

	FAMILIA	FÁRMACO	EFFECTOS SECUNDARIOS
PRIMERA LINEA	ADT	Amitriptilina	Sedación, mareo, sequedad de boca, hipotensión ortostática, retención urinaria.
	ISRN	Duloxetina Venlafaxina	Náuseas, vértigo, sedación, sequedad de boca.
	Anticonvulsivantes	Pregabalina Gabapentina	Somnolencia, mareo, edemas periféricos, visión borrosa.
SECUNGA LINEA	Opioides menores	Tramadol	Náuseas, estreñimiento, confusión, somnolencia, cefalea, convulsiones, hipotensión ortostática. Riesgo de abuso, dependencia y abstinencia.
	Tratamiento tópico	Lidocaína Capsaicina crema 0,075% Capsaicina parche 8%	Eritema local, prurito. Quemazón, dolor local.
TERCERA LINEA	Opioides mayores	Morfina Oxicodona	Náuseas, estreñimiento, mareo, somnolencia, depresión respiratoria, hiperalgesia, alteraciones endocrinas. Riesgo de abuso, dependencia y abstinencia.
OTROS	Neurotoxina	Toxina botulínica	Dolor en la zona de punción.
	Otros opioides	Tapentadol	Náuseas, estreñimiento, mareo, somnolencia, depresión respiratoria. Riesgo de abuso, dependencia y abstinencia.
	Otros anticonvulsivantes	Oxcarbazepina Carbamazepina Topiramato	Somnolencia, mareo, visión borrosa, cefalea, náusea.

ADT: antidepresivos tricíclicos

ISRN: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina

Tabla 1: Tratamiento farmacológico del dolor neuropático.

Diana terapéutica	Molécula	Ensayo clínico	Indicación estudiada
Canales Nav7	Raxatrigina	Fase 2	Neuralgia del trigémino
	Vixotrigina	Fase 3	Neuralgia del trigémino
	Funamida	Fase 2	Neuralgia postherpética
Canales Kv7	Flupirtina	Comercializado con otros fines**	Neuropatía de fibra fina
Sistema endocannabinoide	Nabilona	Comercializado con otros fines	Dolor neuropático, entre otros
	APD-371	Fase 1b	Dolor neuropático y osteoarticular
Sistema renina angiotensina aldosterona	EMA-401	Fase 2	Neuralgia postherpética
Factor de crecimiento neural	Tanezumab	Fase 2	Lumbalgia crónica con componente neuropático

** Posible retirada del mercado por toxicidad hepática

Tabla 2: Moléculas en ensayo clínico para el tratamiento del dolor neuropático.

Anexo II: Figuras

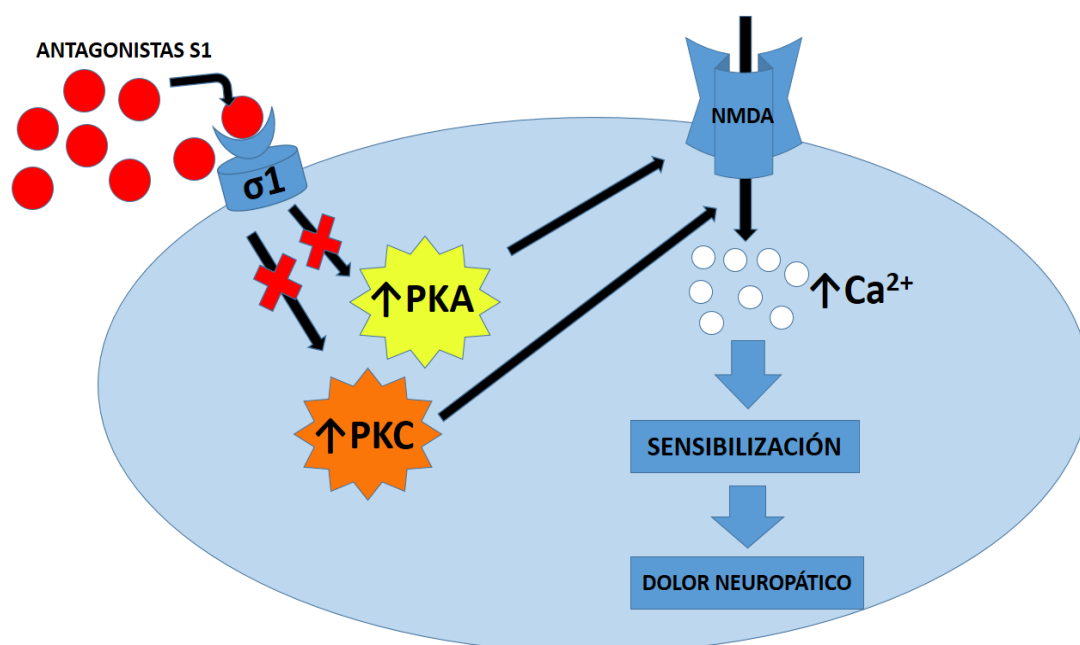


Figura 1: Posible ruta de actuación del receptor sigma-1 en el proceso de sensibilización neuronal y su inactivación por antagonistas.

Fuente: Lee JH. Role of Sigma Receptor and Neurosteroids in Pain Sensation. Hanyang Med Rev. 2011;31(2):123.

An Updated Review of Neuropathic Pain Treatment: State of Art and Future Prospects

Regina Gálvez-López¹, Marta Rodríguez-Camacho¹, Andrés Soriano-Mateos¹, Eloi Querol-Carranza¹

¹Student of the MSc in Basic Applied Neurosciences and Pain at the University of Granada (UGR)

TRANSLATED BY:

Julia Cervilla-Carrión², Andrea Martín-Manzano², María Luisa Martín-Vázquez², Cristina de-la-Torre-Sánchez², Carolina Sobrino-Cano², Rocío Soto-García²

²Student of the BA in Translation and Interpreting at the University of Granada (UGR)

Abstract

Neuropathic pain (NP) is a difficult-to-manage kind of pain that affects 10% of the population. Nowadays, there are some agents that can be used for its treatment, and they are grouped according to different lines. However, their pharmacological effectiveness is only proved on a reduced number of patients. For this reason, new therapeutic strategies need to be developed. Certain molecules currently are on the initial stages of human clinical trials, and many of them are showing encouraging results. Furthermore, there is an increasingly accurate knowledge about the different molecular pathways related to NP. This advance is promoting the development of new molecules with potential therapeutic targets. Some of these agents are being tested with animal models, and they are showing a significant analgesic potency. Finally, non-pharmacological treatment in NP is becoming more important in clinical practice through alternatives such as radio frequency, stimulation, and nerve block therapy. The aim of this work is to review the state of art of NP treatment. For that purpose, the agents approved until today and their main action mechanisms should be considered, with a special emphasis on some of the latest molecules used on human clinical trials and those which are in development with animal models. Moreover, some of the main non-pharmacological strategies used to manage pain nowadays are also reviewed.

Keywords: neuropathic pain, new agents, pharmacological treatment, non-pharmacological treatment, clinical trial.

1. Introduction

Neuropathic Pain (NP) is caused by a disease or a direct injury of the central or peripheral nervous system, and it comprises a wide range of etiological causes (1, 2). Although there are some difficulties to determine the prevalence of NP, it is estimated that 7-10% of the population suffer from it. Accordingly, women and people aged over 50 are the most common population groups affected by NP (2). Normally, the most frequently affected areas are the hind neck, the lumbar region, and lower and higher extremities (3). Among the different pathologies that are commonly related to this kind of pain, it is important to highlight peripheral neuropathies, post-herpetic neuralgia, traumatic nerve injury, spinal cord injury, multiple sclerosis, stroke, and various types of cancer (3).

NP is considered by many experts as one of the painful syndromes that are most difficult to manage (2). The treatment complexity of this syndrome has led to the development of multiple clinical trials, meta-analyses, and clinical guidelines such

as those of the International Association for the Study of Pain (IASP) (4). According to the scientific evidence and these guidelines, the pharmacological treatment of NP usually follows different lines, each of them with its own pharmacological group (5). However, in a significant number of patients, the relief obtained is quite limited after applying all of the pharmacological lines.

Currently, there are some agents for NP treatment on their first stages of clinical trials that are achieving promising results (6, 7). On the other hand, several potential therapeutic targets have been proposed based on a better understanding of NP physiopathology and on the results achieved with animal models (8). Finally, it is important to bear in mind that NP treatment and management include non-pharmacological measures, and that there are some therapies, such as stimulation and nerve blocks, that are increasingly becoming relevant (9).

This article aims at reviewing the state of art regarding NP pharmacological treatment by exami-

ning the latest international clinical guidelines, the treatments with better results in later stage clinical trials, and the experimental development of agents in animal models. Furthermore, some of the potential therapeutic targets that have recently been proposed are also reviewed.

2. Neuropathic pain pharmacological treatment

With regard to the NP pharmacological treatment, several treatment lines have demonstrated their efficacy, highlighting anticonvulsants, tricyclic antidepressants (TCAs), and selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs).

2.1. First-line agents

TCAs (e.g. amitriptyline) belong to this group. They inhibit serotonin and norepinephrine reuptake, which increases the top-down inhibitory control of pain (10). However, they also act on the sodium channel, beta-2 adrenergic receptors, and N-methyl-d-aspartate (NMDA) receptors, thus producing side effects such as sedation, dizziness, dry mouth, and orthostatic hypotension (5). Furthermore, SNRIs (e.g. duloxetine and venlafaxine) are also considered first-line agents, and have had positive results in many cases, being nausea their most common side effect (11). Finally, anticonvulsants (e.g. pregabalin and gabapentin) have also demonstrated their efficacy in NP pharmacological treatment. They reduce the calcium entry in the dorsal horn of the spinal cord, decreasing the central sensitization (10). As they often cause drowsiness, dizziness, and edemas, it is recommended to start the treatment at low doses (5, 11).

2.2. Second-line agents

Tramadol can be mentioned among the second-line agents. It is a weak opioid which acts as a weak mu receptor agonist, and as an SNRI. It is recommended to use Tramadol with caution due to the dependence and abuse risks, and also due to its side effects, including nausea, confusion, drowsiness and the reduction of seizure thresholds (5, 11, 12).

Other second-line treatments, especially recommended for peripheral NP, are topical agents like lidocaine and capsaicin. 5% lidocaine transdermal patches block the sodium channel and decrease nerve depolarization. 0.075% capsaicin cream and 8% capsaicin patches cause the desensitization of the transient receptor potential vanilloid 1, and they modulate pain signaling (1, 5).

2.3. Third-line agents

Strong opioids (e.g. oxycodone and morphine) have recently been promoted to third-line agents,

as opposed to their prior consideration as first or second-line treatment (12). This is primarily due to their potential side effects, risks and the need for them to be monitored in NP treatment. These opioids are more likely than tramadol to cause withdrawal, dependence, and abuse. Moreover, opioids can induce nausea, constipation, drowsiness, respiratory depression; and, eventually, hyperalgesia, and endocrine disruptions (5, 11).

2.4. Fourth-line agents

Although some agents are probably effective in certain subgroups of patients, the current recommendations for the use of all other drug treatments for NP are weak or inconclusive (1). Recommended fourth-line treatments include other anticonvulsants (e.g. oxcarbazepine, topiramate), other strong opioids (tapentadol), and botulinum toxin, among others (11, 12).

Despite the availability of a large number of therapies, drugs largely used to relieve NP usually have a limited efficacy or dose-limiting side effects (Table 1). Therefore, the validation of novel agents and the study of potential therapeutic targets is becoming increasingly necessary (13).

3. New molecules in clinical trials

In the last few years, some clinical trials with active principles, which were targeted to different molecules to relieve NP, have been conducted in humans (6, 7). Some of the drugs currently under development are focused on voltage-gated ion channels (Na⁺, K⁺), on the endocannabinoid system, on the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) or on the nerve growth factor (NGF) receptor (Table 2).

3.1. Voltage-gated ion channels

3.1.1. Nav1.7 sodium channels

Nav1.7 is the voltage-gated sodium channel that predominantly expresses in nociceptors in the dorsal root of the spinal cord. It contributes to the initiation and the upstroke phase of the peripheral nociceptor action potential, as well as to synaptic transmission and to neuropeptide release in the dorsal horn of the spinal cord (6). Raxatrigine (14), vixotrigine (15), and funamide (16) are highly selective inhibitors of Nav1.7 in phase 2 trial (raxatrigine, funamide) and phase 3 trial (vixotrigine) to treat NP in trigeminal neuralgia in the case of raxatrigine and vixotrigine, and postherpetic neuralgia in the case of funamide.

3.1.2. Kv7 potassium channels

Kv7 is a voltage-gated non-inactivating potassium channel, and its down-regulation has been implica-

ted in several hyperexcitability-related disorders. Flupirtine, a Kv7 channel activator, has recently showed analgesic effects on refractory NP treatment due to small fiber neuropathy. However, hepatotoxicity has been reported with flupirtine (7). Kv7.5, the main Kv7 subunit which is expressed by C-fibers, focuses on the possible role of selective Kv7.5 enhancers in NP treatment (6, 7).

3.2. Endocannabinoid system

The endocannabinoid system includes two receptors (CB1 and CB2), their endogenously produced ligands (anandamide and 2-arachidonoylglycerol), and a wide metabolic machinery. Nabilone, a synthetic cannabinoid approved for nausea and vomiting associated with chemotherapy, has showed efficacy in the treatment of different types of pain, including NP (7, 11). Notably, APD371, a highly selective agonist of the CB2, has obtained positive results in a phase Ib clinical trial in NP and osteoarthritic treatment (7). However, the development of selective agonists of the cannabinoid receptors is complex because they are involved in diverse physiological processes. Some CB2 ligands produce no major side effects at the central nervous system.

3.3. Renin-angiotensin-aldosterone system

The union of angiotensin II (Ang II) to its receptors, AT1 and AT2, acts as a neuromodulator in the brain and in the spinal cord. Ang II participates in the central and peripheral regulation of sensory nervous information, nociception, and taste and visual system. Furthermore, the expression of AT1 receptors and the conversion of Ang II to Ang III in central nervous system neurons are involved in a descending pain modulation (6, 13). EMA401 is a selective antagonist of AT2 receptors that has proved to be an effective option in NP treatment in patients with postherpetic neuralgia in phase II of clinical trials (17).

3.4. Nerve growth factor

This growth factor is involved in the painful physiological response to harmful stimuli, and it is increased in a great variety of cases of acute and chronic pain. For this reason, molecules that act as NGF antagonists have been developed (6,13). Tanezumab, a humanized IgG2 that blocks the interaction between NGF and its TrkA and p75 receptors, has demonstrated a better analgesic efficacy in patients with neuropathic component in chronic back low pain than naproxen and placebo in phase II clinical trials (6).

4. New molecular targets

Nowadays, over one hundred molecules with a therapeutic potential in NP treatment are being developed. Most of the studies have been conducted on

animals. Although many results are positive, they are not directly applicable to humans (13, 18). Some molecules of special interest are sigma receptors, ephrins, and endoplasmic reticulum stress (ERS) receptors.

4.1. Sigma receptors

Sigma receptors are chaperon-like proteins that act in combination with NMDA channels and enable calcium influx in neurons. The sigma-1 receptor plays an essential role in neuronal sensitization and in chronic pain development. This is why its action mechanism (Figure 1) is being thoroughly studied (19-21). Moreover, it has been demonstrated that nerve injuries increase the number of sigma-1 receptors in the damaged neurons (8). Some studies conducted on NP-induced mice with paclitaxel show that both pharmacological blockade with sigma-1 antagonists, as well as the genetic deactivation of it in knockout mice, inhibit the NP caused by paclitaxel (21).

4.2. Ephrins

Ephrins are receptor tyrosine kinase ligands involved in neural development. They present receptors in the laminae I-III of the dorsal horn and in dorsal root ganglion (DRG) neurons (22). In addition, they regulate the NMDA-dependent synaptic activity and they participate in spinal pain processing. Ephrins participate as well in upstream pain mechanisms through phosphatidylinositol 3-kinase (23) and protein kinase C- γ (24), increasing the excitability of nociceptive neurons and their synaptic plasticity.

4.3 Endoplasmic reticulum stress receptors

In the presence of stress molecules, an incorrect protein folding occurs in the endoplasmic reticulum (ER). As a defense mechanism, the unfolded protein response (UPR) mediated by chaperones is triggered. This ER response can also be activated by pro-inflammatory agents. Binding immunoglobulin proteins (BiP) belong to the chaperone family. Studies conducted in murine models with orofacial inflammatory pain showed an increase in BiP (25), suggesting that chronic activation of the UPR system may induce neuronal vulnerability in response to NP stimuli.

4.4 β -catenin, Wnt, Ryk

They are molecules involved in neuronal metabolism and development. It has been observed an increase of Wnt3 in the dorsal horn of rats whose sciatic nerve had been ligated. A Wnt/ β -catenin signaling inhibitor, XAV939, attenuated NP sensitivity (26). Blocking Ryk in mice suppresses neuronal hyperexcitability and neuroplasticity in the dorsal

horn. Other studies suggest that intervening on these receptors may have a therapeutic potential in NP treatment (18, 27, 28).

4.5 D-amino acid oxidase

It is a peroxisomal enzyme that catalyzes the oxidative deamination of D-amino acids. Intrathecal administration of D-amino acids oxidase (DAAO) inhibitors in murine models revealed NP reduction (29) and formalin-induced tonic phase pain (30).

4.6 Epigenetic modifications

The epigenetic modification of genes related to the expression of receptors, ion channels and other mediators altered in NP could be a therapeutic way. Several studies suggest that there is an alteration in the expression of these mediators by methyltransferases, demethylases, histone acetyltransferases (HATs) and histone deacetylases (HDACs). In this line, the influence of HATs on the expression of chemokines and that of HDACs on the expression of cytokines in glial cells and macrophages have been demonstrated (31).

5. Neuropathic pain non-pharmacological treatment

There is a great variety of non-pharmacological techniques that may complement NP treatment by playing an important role in the psychological well-being of the patient, as well as in the evolutionary course of pain (9).

5.1. Non-invasive therapies

Several clinical trials in humans have studied the relationship between physical activity and pain sensitivity. Physical exercise is associated with a greater tolerance to pain in chronic low back pain, fibromyalgia, osteoarthritis, and peripheral NP (32, 33). Physiotherapy and techniques such as mirror therapy and graded motor imagery also appear to be beneficial in NP (1, 9). On the other hand, psychotherapy, especially cognitive-behavioral therapy, has been used to promote the patient's active participation in their painful condition and to reduce its consequences at affective, functional and social levels, although there is no evidence to prove its efficacy in NP (1).

5.2. Invasive and minimally invasive therapies

The invasive techniques used in pain treatment seem to be a valid therapeutic alternative for those patients with NP for whom other treatments have not been effective (1). The importance of these techniques has grown in the last few years, and it is expected to keep growing. They include radio frequency (RF), neurostimulation, and nerve block therapy, among others.

5.2.1. Radio frequency

RF is a minimally invasive technique that produces electromagnetic and thermal fields in order to regulate the channel expressions in DRG. It also contributes to the neuromodulation of the nervous system (34, 35). Pulsed radiofrequency (PRF) is used to treat joint and muscle pain, and it has been proved to be effective in cases of radicular pain and neuralgia (36).

5.2.2. Neurostimulation

Spinal cord stimulation (SCS) and transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) are two remarkable techniques used in neurostimulation. On the one hand, SCS acts at the back of the spinal cord and modulates the stimuli transmitted by the C-fibers through A β -fibers (1). However, it is still unknown how this produces analgesia (9). SCS is effective in the treatment of syndromes like failed back surgery syndrome and complex regional pain syndrome, among others (37). On the other hand, TENS is a widely used non-invasive technique that activates the descending inhibitory systems, although its efficacy has not been proved by any research yet (38).

5.2.3. Nerve block therapy

Nerve block therapy is a widely used procedure for chronic pain conditions. It is useful for both NP diagnosis and treatment (39). Guirguis et al. (40) reported the case of a patient with postoperative residual abdominal pain, which was refractory to invasive techniques. To determine the origin of the pain, it was necessary to perform a nerve block in the area where the patient had the pain. Then, the peripheral source of the abdominal pain was confirmed and, by inserting a catheter which continuously infused a local anesthetic, the analgesic effect was maintained.

6. Conclusions

NP treatment is a complex task that can be approached by both pharmacological and non-pharmacological methods. There are several groups inside the pharmacological ones. First-line agents include TCA, SNRI and anticonvulsive agents such as pregabalin and gabapentin. Second-line agents include weak opioids (tramadol) and topical lidocaine or capsaicin. Among third-line agents, strong opioids like morphine stand out. Finally, fourth-line agents are represented by the use of strong opioids, botulinum toxin, and other anticonvulsive agents. Although there is a wide variety of agents available, their overall efficacy is limited just to certain patients. Therefore, more powerful molecules should be designed.

Nowadays, some of the most important molecules in clinical trials act on ion channels (Nav 1.7, Kv 7), on the endocannabinoid system, on the RAAS or on NGF receptors. Moreover, some other molecules are showing interesting results in animal models. The most relevant ones are those which interact with sigma receptors, ERS receptors, the β -catenin/Wnt/Ryk triad, DAAO, and several epigenetic regulators. To conclude, non-pharmacological pain treatment is becoming increasingly important. This kind of treatment can be applied by using non-invasive therapies (physical activity, physiotherapy, graded motor imagery, psychotherapy), and invasive or minimally invasive therapies (RF, neurostimulation, and nerve block therapy).

Conflicts of interest statement

The authors declare that there are no conflicts of interest in this article.

References

- Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, et al. Neuropathic Pain. *Nat Rev Dis Prim*. 2017;3:1–45.
- Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain*. 2008 Jun;136(3):380–7.
- Van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N. Neuropathic pain in the general population: A systematic review of epidemiological studies. *Pain [Internet]*. 2014 Apr [cited 2019 Mar 24];155(4):654–62.
- Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015 Feb;14(2):162–73.
- Galvez R. Guía de Práctica Clínica sobre el Tratamiento Farmacológico del Dolor Neuropático Periférico en Atención Primaria. 2016.
- Śałat K, Kowalczyk P, Gryzlo B, Jakubowska A, Kulig K. New investigational drugs for the treatment of neuropathic pain. *Expert Opin Investig Drugs*. 2014;23(8):1093–104.
- Yan Y yi, Li C yuan, Zhou L, Ao L yao, Fang W rong, Li Y man. Research progress of mechanisms and drug therapy for neuropathic pain. *Life Sci*. 2017;190:68–77.
- Bangaru ML, Weihrauch D, Tang Q-B, Zoga V, Hogan Q, Wu H. Sigma-1 receptor expression in sensory neurons and the effect of painful peripheral nerve injury. *Mol Pain*. 2013 Sep;9:47.
- Xu L, Zhang Y, Huang Y. Translational Research in Pain and Itch. Vol. 904. 2016. p. 117–130.
- Attal N. Pharmacological treatments of neuropathic pain: The latest recommendations. *Rev Neurol (Paris)*. 2019;175(1–2):46–50.
- Mu A, Weinberg E, Clarke H. Pharmacologic management of chronic neuropathic pain. *Can Fam Physician*. 2017;63:844–52.
- Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, Moore A, Raja SN, Rice ASC. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: systematic review, meta-analysis and updated NeuPSIG recommendations. *Lancet Neurol*. 2016;14(2):162–73.
- Bouhassira D, Attal N. Emerging therapies for neuropathic pain: new molecules or new indications for old treatments? *Pain*. 2018;159(3):576–82.
- Zheng Y, Wang W, Li Y, Yu Y, Gao Z. Enhancing inactivation rather than reducing activation of Nav1.7 channels by a clinically effective analgesic CNV1014802. *Acta Pharmacol Sin*. 2018;39(4):587–96.
- Di Stefano G, Truini A, Cruccu G. Current and Innovative Pharmacological Options to Treat Typical and Atypical Trigeminal Neuralgia. *Drugs*. 2018;78(14):1433–42.
- Price N, Namdari R, Neville J, Proctor KJW, Kaber S, Vest J, et al. Safety and Efficacy of a Topical Sodium Channel Inhibitor (TV-45070) in Patients With Postherpetic Neuralgia (PHN). *Clin J Pain*. 2017 Apr;33(4):310–8.
- Rice ASC, Dworkin RH, McCarthy TD, Anand P, Bountra C, McCloud PI, et al. EMA401, an orally administered highly selective angiotensin II type 2 receptor antagonist, as a novel treatment for postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 clinical trial. *Lancet (London, England)*. 2014 May;383(9929):1637–47.
- Khangura RK, Sharma J, Bali A, Singh N, Jaggi AS. An integrated review on new targets in the treatment of neuropathic pain. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2019 Jan;23(1):1–20.
- Merlos M, Romero L, Zamanillo D, Plata-Salamán C, Vela JM. Sigma-1 Receptor and Pain. In: *Handbook of experimental pharmacology*. 2017. p. 131–61.
- Lee J-H. Role of Sigma Receptor and Neurosteroids in Pain Sensation. *Hanyang Med Rev*. 2011 ;31(2):123.
- Nieto FR, Cendán CM, Sánchez-Fernández C, Cobos EJ, Entrena JM, Tejada MA, et al. Role of Sigma-1 Receptors in Paclitaxel-Induced Neuropathic Pain in Mice. *J Pain*. 2012 Nov;13(11):1107–21.
- Bundesen LQ, Scheel TA, Bregman BS, Kromer LF. Ephrin-B2 and EphB2 regulation of astrocyte-meningeal fibroblast interactions in response to spinal cord lesions in adult rats. *J Neurosci*. 2003 Aug;23(21):7789–800.
- Yu L-N, Zhou X-L, Yu J, Huang H, Jiang L-S, Zhang F-J, et al. PI3K Contributed to Modulation of Spinal Nociceptive Information Related to ephrinBs/EphBs. *Baccai ML, editor. PLoS One*. 2012 Aug;7(8):e40930.
- Zhou X-L, Zhang C-J, Wang Y, Wang M, Sun L-H, Yu L-N, et al. EphrinB–EphB signaling regulates spinal pain processing via PKC γ . *Neuroscience*. 2015 Oct;307:64–72.
- Yang F, Whang J, Derry WT, Vardeh D, Scholz J. Analgesic treatment with pregabalin does not prevent persistent pain after peripheral nerve injury in the rat. *Pain*. 2014 Feb;155(2):356–66.
- Itokazu T, Hayano Y, Takahashi R, Yamashita T. Involvement of Wnt/ β -catenin signaling in the development of neuropathic pain. *Neurosci Res*. 2014 Feb;79:34–40.
- Yang QO, Yang W-J, Li J, Liu F-T, Yuan H, Ou Yang Y-P. Ryk receptors on unmyelinated nerve fibers mediate excitatory synaptic transmission and CCL2 release during neuropathic pain induced by peripheral nerve injury. *Mol Pain*. 2017 Jan 31;13:174480691770937.
- Gao K, Wang Y, Yuan Y, Wan Z, Yao T, Li H, et al. Neuroprotective effect of rapamycin on spinal cord injury via activation of the Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Neural Regen Res*. 2015 Jun;10(6):951.
- Zhao J, Yuan G, Cendan CM, Nassar MA, Lagerström MC, Kullander K, et al. Nociceptor-Expressed Ephrin-B2 Regulates Inflammatory and Neuropathic Pain. *Mol Pain*. 2010 Jan 29 ;6:1744-8069-6-77.
- Chen X-L, Li X-Y, Qian S-B, Wang Y-C, Zhang P-Z, Zhou X-J, et al. Down-regulation of spinal d-amino acid oxidase expression blocks formalin-induced tonic pain. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012 May 11;421(3):501–7.
- Penas C, Navarro X. Epigenetic Modifications Associated to Neuroinflammation and Neuropathic Pain After Neural Trauma. *Front Cell Neurosci*. 2018 Jun 7;12:158.
- Dobson JL, McMillan J, Li L. Benefits of exercise intervention in reducing neuropathic pain. *Front Cell Neurosci*. 2014 Apr 4;8:102.
- Kroll HR. Exercise Therapy for Chronic Pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2015;26(2):263–81.
- Liu Y, Feng Y, Zhang T. Pulsed Radiofrequency Treatment Enhances Dorsal Root Ganglion Expression of Hyperpolarization-Activated Cyclic Nucleotide-Gated Channels in a Rat Model of Neuropathic Pain. *J Mol Neurosci*. 2015 Sep 28;57(1):97–105.
- Abejón D, Parodi E, Blanco T, Caverio V, Pérez-Cajaraville J. Radiofrecuencia pulsada del ganglio dorsal de las raíces lumbares. *Rev la Soc Española del Dolor*. 2011;18(2):135–40.
- Chang MC. Efficacy of Pulsed Radiofrequency Stimulation in Patients with Peripheral Neuropathic Pain: A Narrative Review. *Pain Physician*. 2018;21(3):E225–34.
- Wong SSC, Chan CW, Cheung CW. Spinal cord stimulation for chronic non-cancer pain: A review of current evidence and practice. *Hong Kong Med J*. 2017;23(5):517–23.
- Vance CGT, Dailey DL, Rakel BA, Sluka KA. Using TENS for pain control: the state of the evidence. *Pain Manag*. 2014 May;4(3):197–209.
- Wijayasinghe N, Andersen KG, Kehlet H. Neural Blockade for Persistent Pain After Breast Cancer Surgery. *Reg Anesth Pain Med*. 2014;39(4):272–8.
- Guirguis MN, Abd-Elsayed AA, Girgis G, Soliman LM. Ultrasound-Guided Transversus Abdominis Plane Catheter for Chronic Abdominal Pain. *Pain Pract*. 2013 Mar;13(3):235–8.

Annex I: Tables

	GROUP	DRUG	SIDE EFFECTS
FIRST-LINE AGENTS	TCA's	Amitriptyline	Sedation, dizziness, dry mouth, orthostatic hypotension, urinary retention.
	SNRIs	Duloxetine Venlafaxine	Nausea, vertigo, sedation, dry mouth.
	Anticonvulsants	Pregabalin Gabapentin	Drowsiness, dizziness, peripheral edema, visual blurring.
SECOND-LINE AGENTS	Weak opioids	Tramadol	Nausea, constipation, confusion, drowsiness, headache, seizure, orthostatic hypotension. Risk of overuse, dependence and withdrawal (symptoms).
	Topical treatment	Lidocaine 0.075% Capsaicin cream 8% Capsaicin patches	Local erythema, itching, burning, local pain.
THIRD-LINE AGENTS	Strong opioids	Morphine Oxycodone	Nausea, constipation, dizziness, drowsiness, respiratory depression, hyperalgesia, and endocrine disruptions. Risk of overuse, dependence and withdrawal (symptoms).
OTHERS	Neurotoxins	Botulinum toxin	Injection site pain.
	Other opioids	Tapentadol	Nausea, constipation, dizziness, drowsiness, respiratory depression. Risk of overuse, dependence and withdrawal.
	Other anticonvulsants	Oxcarbazepine Carbamazepine Topiramate	Drowsiness, dizziness, visual blurring, headache, nausea.

TCA: tricyclic antidepressant

SNRI: selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor

Table 1: Neuropathic pain pharmacological treatment.

Diana terapéutica	Molécula	Ensayo clínico	Indicación estudiada
Canales Nav7	Raxatrigina	Fase 2	Neuralgia del trigémino
	Vixotrigina	Fase 3	Neuralgia del trigémino
	Funamida	Fase 2	Neuralgia posttherpética
Canales Kv7	Flupirtina	Comercializado con otros fines**	Neuropatía de fibra fina
Sistema endocannabinoide	Nabilona	Comercializado con otros fines	Dolor neuropático, entre otros
	APD-371	Fase 1b	Dolor neuropático y osteoarticular
Sistema renina angiotensina aldosterona	EMA-401	Fase 2	Neuralgia posttherpética
Factor de crecimiento neural	Tanezumab	Fase 2	Lumbalgia crónica con componente neuropático

** Probably taken off the market because of hepatotoxicity

Table 2: Molecules used in clinical trials for neuropathic pain treatment.

Annex II: Figures

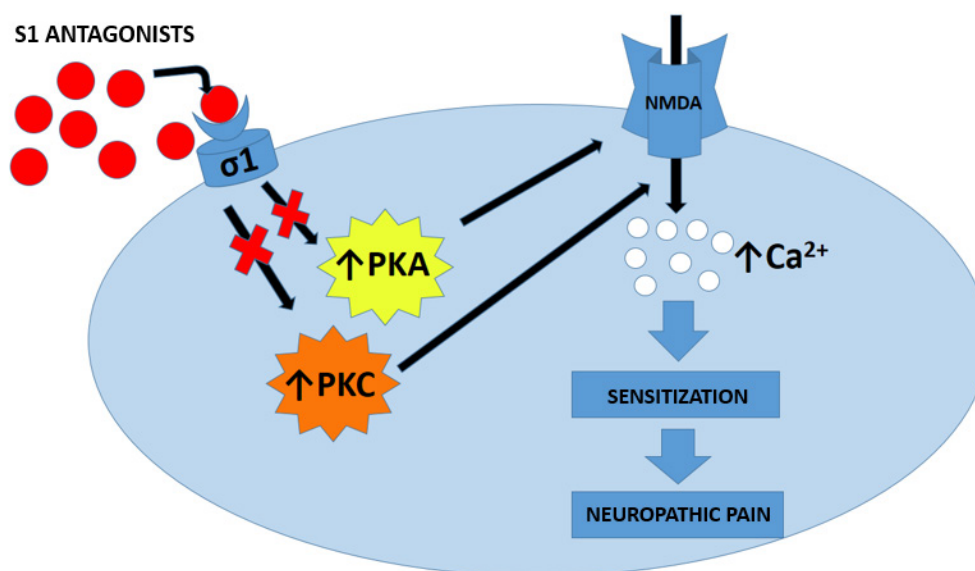


Figure 1: Possible mechanism for the action of sigma-1 receptor in neuronal sensitization and its inactivation by antagonists.

Source: Lee JH. Role of Sigma Receptor and Neurosteroids in Pain Sensation. Hanyang Med Rev. 2011;31(2):123

Amianto y cáncer gastrointestinal: ¿una relación por determinar?

José Mateos-Granados¹, Carmen María López-Pérez¹, Ana Elena Lizana-Serrano¹, Álvaro Díaz Gómez¹, Alejandra Díaz-García¹, Raquel Moya-Barquero¹

¹Estudiante del Grado en Medicina de la Universidad de Granada (UGR)

Resumen

El amianto o asbesto ha constituido un foco de preocupación en el campo de la salud desde que se descubrieron los primeros casos de enfermedades cancerígenas. Encontrándose en la mayoría de edificios, ya fuera como aislamiento o como parte de los tejados, entre otros usos, el asbesto ha sometido a la población durante años a su efecto nocivo. Estudiados desde entonces, los efectos adversos del amianto sobre el sistema respiratorio están ampliamente aceptados en el círculo científico. Sin embargo, las consecuencias en otros sistemas no están delimitadas tan claramente. En esta revisión tratamos de captar toda la información publicada y estudiada sobre la relación del amianto y el cáncer gastrointestinal (GI). Para ello, abordamos por separado cada parte del aparato digestivo en la cual se han estudiado las posibles evidencias, así como las generalidades que se encuentran en la literatura científica sobre dicha relación.

Palabras clave: amianto, cáncer, aparato digestivo.

1. Introducción

El amianto, también llamado asbesto, es un material clasificado como mineral natural de silicato fibroso que se dispone en fibras. Tiene muchas propiedades físico-químicas, entre las que destacan su flexibilidad y su resistencia a altas temperaturas y exposición a químicos, las cuales lo han llevado a ser utilizado en construcción y en el aislamiento de casas, escuelas y todo tipo de edificios. Existen distintas variedades de amianto divididas en anfíboles y asbesto serpentina. Los anfíboles son fibras rectas y entre ellos podemos destacar sobre todo la crocidolita o amianto azul; y otros como la amosita, la antofilita o la tremolita. El asbesto serpentina, crisotilo o asbesto blanco está formado por fibras curvadas y constituye el 95% del amianto utilizado industrialmente.

El comienzo de su utilización en industria se remonta a 1850. Ya a mitad del siglo siguiente, existían evidencias de la relación entre la exposición a este material y su efecto nefasto sobre la salud. A día de hoy, se siguen encontrando casos de enfermos por esta razón pese a haberse prohibido su uso en aproximadamente 50 países (1). A pesar de las continuas y repetidas advertencias sobre la toxicidad y la carcinogenicidad de los materiales que contienen asbesto, un gran número de personas de todas las edades, incluidos niños pequeños, están potencialmente expuestos a estos (2). Asimismo, se ha demostrado el efecto de la exposición a dichas fibras en pulmón provocando mesotelioma pleural, fibrosis pulmonar y carcinoma broncogénico, entre otras enfermedades.

2. Mecanismos de acción y vías de exposición

No se conocen bien los mecanismos por los que la exposición al asbesto puede influir en la aparición del cáncer, pero se sospecha que puede deberse al efecto inflamatorio causado por la presencia persistente de sus fibras sobre los tejidos. También que, propiedades del mismo como la longitud y diámetro de la fibra, su superficie y su durabilidad, influyen. El menor de los diámetros es el de la crocidolita, y se considera el más dañino.

En la actualidad se está estudiando la posibilidad de que el amianto produzca una u otra patología dependiendo de la vía de acceso al organismo que utilice. De esta manera, al ser inhalado, produce patología pulmonar; mientras que, al ser ingeridas sus fibras, puede provocar cáncer GI. La ruta de exposición más probablemente implicada en los trastornos GI es la ingesta de agua potable contaminada debido a la gran cantidad de edificios provistos de tuberías de cemento reforzadas con amianto (3) o a la contaminación natural.

3. Amianto e ingesta de agua

El asbesto ha sido clasificado como un agente carcinogénico que puede inducir, en el tracto GI, alteraciones histológicas y efectos negativos a nivel molecular en humanos. Por otro lado, se ha observado que el nivel de fibras de amianto en el agua está en torno a 7 millones de fibras por litro, y dicha contaminación es mayor en el agua de la superficie que en el agua de pozo. Dichas fibras provienen principalmente del deterioro o la descomposición de los materiales que contienen amianto, como aguas resi-

duales de la minería y otras industrias, tuberías de amianto y tanques de agua todavía presentes en los sistemas de suministro de la misma (4, 5).

Aún no se ha establecido un valor de referencia para el amianto (6) en el agua potable, y tampoco han sido fijados límites restrictivos en la concentración de fibras presentes en el agua ya que no se conoce el umbral del riesgo carcinogénico a nivel del tracto GI. Hay que tener en cuenta también que la cantidad variable de los factores de confusión se deriva principalmente de la difícil cuantificación de la cantidad individual de fibras ingeridas (7).

Asimismo, es importante saber que el efecto del amianto ingerido es diferente según el grupo de edad. Es un aspecto aún sin explorar, pero puede ser de gran importancia ya que los niños son más susceptibles que los adultos a los peligros de origen ambiental, pues tienen una mayor esperanza de vida, y vivir en un área geográfica contaminada de forma continua se traduce en una exposición más prolongada al amianto ingerido por vía oral. Además, la cantidad total de agua que beben los niños es aproximadamente siete veces más alta que la ingerida por los adultos.

Por otro lado, existe la posibilidad de transferir al feto las fibras de amianto ingeridas por la madre (8). Este hallazgo ha sido comprobado tras la detección, en bebés nacidos muertos autopsiados, de fibras de amianto a nivel de la placenta, pulmón, músculo e hígado. En dicho estudio se observó que el recuento de fibras fue mayor en el hígado, así como que la longitud media de las fibras detectadas era comparable a las fibras derivadas del sistema de tuberías y cisternas previamente mencionado.

Por todo ello, sería importante establecer un nivel máximo aceptable de amianto en el agua potable en los diversos países, lo que permitiría justificar una revisión de las normas existentes, con el fin de evitar un riesgo aumentado de desarrollo de cánceres.

4. Neoplasias peritoneales y otras posibles afecciones

La literatura científica parece apoyar una fuerte asociación entre la exposición al amianto y las neoplasias peritoneales, cuyo tratamiento es poco efectivo (9). Se vio que el riesgo era menos severo en trabajadores expuestos a crisotilo que en los expuestos a una mezcla de crisotilo y crocidolita, por lo que el tipo de fibras tenía relación con la localización y posiblemente la severidad de las distintas neoplasias, suponiendo la exposición al anfíbol una mayor amenaza para el desarrollo de tumores peritoneales (10). Este riesgo es proporcional a la cantidad y exposición de la sustancia.

El tamaño de las fibras también parece ser un factor importante en el efecto cancerígeno del amianto. En un estudio en el que se analizaron 168 casos de mesotelioma, la mayoría de las fibras no superaban las 5 micras de longitud. No existe un mecanismo conocido para el contacto directo del amianto con el peritoneo. Es posible que la activación de cascadas de señales iniciadas en el pulmón sean las responsables de producir la enfermedad en el peritoneo. Específicamente, cascadas en las que está implicado el TGF-beta.

Asimismo, se ha demostrado que el hierro influye en el potencial cancerígeno de la crocidolita debido a un aumento del estrés oxidativo en una situación de exceso de este elemento. De hecho, se piensa que el potencial mutagénico del amianto es debido, al menos parcialmente, a los radicales libres, ya que se ha visto que ese efecto mutagénico se ve reducido por los antioxidantes (11). Los efectos adversos de este mineral incluyen además cáncer de ovario, gastrointestinal, tumores cerebrales, alteraciones sanguíneas o fibrosis peritoneal. Por todo ello, es evidente que las propiedades adversas del amianto no están confinadas al aparato respiratorio.

Finalmente, considerando más concretamente el aparato digestivo, cabría destacar que, a pesar de que el tracto GI tiene una gran capacidad para transportar y eliminar las fibras rápidamente, la relación entre el transporte y la retención de las fibras de asbesto en el desarrollo de los cánceres GI es una consideración importante que no se ha investigado bien (12). Según las publicaciones revisadas, la exposición a asbesto ha sido sobre todo relacionada con cáncer de estómago (13-17), esófago (18) y colon (13,19), aunque aún sin evidencias significativas que demuestren la relación causal (20). También hay asociación con esófago e intestino delgado. En la Tabla 1 se puede observar que en la literatura científica se ha encontrado numerosa evidencia a favor de esta asociación (21).

5. Cáncer de esófago

En lo que respecta a la relación entre la exposición laboral al asbesto y el desarrollo de cáncer de esófago, este aspecto continúa siendo controvertido al ser un cáncer menos frecuente. Es importante considerar que el cáncer de esófago cuenta con numerosos factores de riesgo presentes con frecuencia en la población general, tales como el tabaco, el consumo de alcohol o el reflujo gastroesofágico. El no considerar la presencia de estos factores puede restar validez a las conclusiones extraídas de las diferentes investigaciones realizadas, como así ocurre en algunas de las llevadas a cabo (22).

Otro de los aspectos que plantean dudas en este campo es, si de existir dicha relación, ésta es dosis-dependiente o no. Para ello, el estudio más reciente realizado planteaba la división de los sujetos en estudio en cuatro grupos, en función de su grado de exposición laboral al amianto, concluyendo que se trataba de una relación dosis dependiente (23).

Considerando todo lo anteriormente expuesto, las evidencias actuales apuntan en la dirección de que la asociación entre la exposición al asbesto y el desarrollo posterior de cáncer de esófago es positiva, aunque en la mayoría de los casos la evidencia estadística no es lo suficientemente sólida para poder extraer conclusiones definitivas (22,23).

Por otro lado, los resultados tampoco son concluyentes en cuanto al subtipo de cáncer de esófago más implicado en este aspecto. Así, hay estudios que únicamente han encontrado evidencias de la estudiada relación con el adenocarcinoma, pero no con el carcinoma de células escamosas (que es el subtipo más frecuente) (24). Sin embargo, otras investigaciones llevadas a cabo carecen de datos para poder aportar mayor claridad en este aspecto (22,23).

Por todo ello, los estudios hasta ahora realizados ponen de manifiesto la necesidad de continuar con la investigación en este campo para así poder concluir de forma más sólida sobre la existencia, o no, de esta relación.

6. Cáncer de estómago

La relación entre la exposición a asbesto y el cáncer gástrico ha sido estudiada sin resultados concluyentes debido al bajo número de casos. Un meta-análisis del 2015 (25) determinó la incidencia y mortalidad del cáncer de estómago entre trabajadores expuestos al amianto mediante una revisión sistemática.

Los estudios que se consideraron fueron de cohortes humanas en los que había evidencia clara de exposición a asbesto (principalmente por empleo en industria textil, cemento, minería y astilleros), y aportaban un índice estandarizado de incidencia o mortalidad (como subtipo de incidencia, debido al corto periodo de supervivencia). Se excluyeron, por otra parte, estudios en animales, con datos duplicados o en los que la exposición ocupacional era conjunta a otros factores, no solo asbesto. De las cohortes seleccionadas se recogió el tamaño, tipo de asbesto al que se exponían, periodo de empleo, tiempo de seguimiento, número de cánceres observados y modelo de aleatorización. Se obtuvieron 40 cohortes de 32 estudios independientes en los cuales se observó que: cinco trataban sobre la inciden-

cia del cáncer gástrico (nuevos casos diagnosticados), el resto sobre mortalidad; la mayoría estaban hechos en Europa, cinco en Asia, tres en América y cuatro en Oceanía; y trece estudios tenían solo cohortes masculinas y cinco solo femeninas.

El análisis del trabajo evidenció un significativo aumento del riesgo de cáncer gástrico en las cohortes expuestas únicamente a crocidolita y asbesto mixto; y que la ratio había aumentado en las de Europa y Oceanía. En cuanto a la heterogeneidad propia del estudio, se determinó que dependía del género de la cohorte, no así del tipo de asbesto, región, industria, tamaño de muestra o tipo de resultado.

La revisión considerada concluye que los trabajadores expuestos a asbesto tienen 1,19 veces más posibilidades de sufrir cáncer gástrico con respecto al resto de la población. No obstante, la discusión señala dos aspectos de interés:

El riesgo está más definido en los hombres, en los que otros factores del estilo de vida tales como el alcohol y el tabaco, que pudieran influir en el resultado, son más frecuentes que en las mujeres (26). Los estudios señalan que el tabaco es el factor más dañino y determinante de la aparición del cáncer gástrico mientras que el alcohol lo es de su progresión.

La mayoría de cohortes estaban formadas por mineros. Consecuentemente, puede haber cierto sesgo aquí, habiendo estudios (27) que señalan el aumento de riesgo de cáncer en mineros y molineiros. Finalmente, también hay indicios que lo relacionan con el polvo del carbón (28).

7. Cáncer colorrectal

Al igual que el contacto con el amianto puede ser causante de cáncer gástrico, es lógico plantearse si éste puede ser un causante de cáncer en las partes más distales del tracto GI. Así, se plantea a continuación una exposición de la evidencia en la literatura científica de la relación entre la exposición al asbesto y el cáncer colorrectal (CCR).

Se observa en estudios experimentales ya desde 1980 que ratones que ingieren amianto en altas cantidades acaban desarrollando CCR (29). Esta, como ya se ha visto, es una vía de exposición al asbesto en humanos, aunque no a tan alta concentración como en este experimento. Es por ello que esta evidencia es insuficiente, haciéndose necesario un estudio pormenorizado en humanos.

Existen numerosos estudios de cohortes que analizan esta relación, atendiendo a diversos factores como el tipo de exposición y la duración de la misma. Un estudio realizado en Normandía, Francia,

encontró un gran aumento en el número de casos esperados de CCR en varones trabajadores de una fábrica con larga historia de exposición, de más de 25 años de duración (30).

No obstante, aun hablando de exposiciones ocupacionales, el tipo de industria en la que se trabaje es importante para cuantificar el aumento del riesgo. Así, analizando los numerosos estudios de cohortes disponibles en la literatura, se observa que las industrias más proclives a aumentar el riesgo de sufrir CCR son la industria textil y la manufactura de productos electrónicos, como se puede observar en la Tabla 2 (31).

En cuanto a otros tipos de exposición, como la exposición doméstica por la presencia de aislante de amianto en el hogar, se hace patente un aumento del riesgo, pero no significativo (32), por lo que sería necesario la realización de más estudios que analizaran si existe una relación significativa entre esta exposición y el CCR, como sí se ha demostrado en otros tipos de cáncer tales como el mesotelioma o el cáncer de pulmón (33, 34).

Por lo tanto, respecto a la asociación entre exposición al asbesto y el CCR, podemos concluir que, aunque existe evidencia de relación entre ambos, ésta no es tan fuerte como en otros tipos de cáncer, por lo que serían necesarios más estudios. Además, es necesario tener en cuenta el tipo de exposición analizada, ya que se pueden sospechar diferencias dependiendo de si se trata de una exposición laboral o doméstica.

8. Conclusiones

El amianto es un mineral cuyas capacidades carcinogénicas son bien conocidas en el aparato respiratorio. No obstante, no existe evidencia suficiente que permita afirmar con seguridad que pueda ser responsable de tumores en otras partes del organismo. Esto se aplica también a los tumores del tracto GI.

Existe evidencia, aunque insuficiente, de relación entre la exposición a asbesto y la producción de tumores de esófago, aunque se hacen necesarios más estudios, especialmente aquellos que controlen la presencia de factores de confusión, como otros carcinógenos conocidos. Igualmente, existe evidencia que relaciona el cáncer de estómago y la exposición laboral a amianto, pero sigue sin ser una evidencia significativa.

Distintos tipos de exposición al amianto, ya sea exposición laboral, en el agua potable o como aislante en el hogar, han sido relacionados con el cáncer colorrectal, pero, al igual que el resto de tumores observados en el trabajo, requeriría mayor número

de casos para poder constituir una evidencia significativa.

En general, la relación del amianto y los tumores gastrointestinales, aunque patente, requiere de mayor evidencia, tanto experimental como observacional. El abandono de su uso, sin embargo, dificulta la recopilación de evidencia observacional. No obstante, es necesario confirmar esta relación por la presencia de amianto en el agua potable, cuyos niveles no se controlan tan estrechamente como se debería si se confirmaran los efectos carcinogénicos en el tracto GI.

Conflictos de interés

Los autores del presente artículo declaran no tener ningún conflicto de interés que pudiera sesgar los resultados o las conclusiones de esta revisión.

Referencias

1. Kim SJ, Williams D, Cheres P, Kamp DW. Asbestos-Induced Gastrointestinal Cancer: An Update. *J Gastrointest Dig Syst*. 2013 Oct;3(3). pii: 135. Epub 2013 Sep 10. doi:10.4172/2161-069X.1000135
2. Kjaerheim K, Ulvestad B, Martinsen JI, Andersen A. Cancer of the gastrointestinal tract and exposure to asbestos in drinking water among lighthouse keepers (Norway). *Cancer Causes Control*. 2005; 16:593-598. doi: 10.1007/s10552-004-7844-1
3. Ramazzini C. Asbestos is still with us: Repeat call for a universal ban. *Am J Ind Med*. 2011; 54:168-173. doi: 10.1002/ajim.20892
4. US Department of Health and Human Services. Toxicological profile for asbestos. Agency Toxic Subst Dis Regist. 2001;(September):327.
5. IARC. Arsenic, metals, fibres, and dusts. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2012; 100(PtC):11-465.
6. WHO. Guidelines for Drinking-water Quality 4th ed., WHO, Geneva, p. 340. World Heal Organ. 2011;
7. Kanarek MS. Epidemiological studies on ingested mineral fibres: gastric and other cancers. *IARC Sci Publ*. 1989;90:428-437. PMID: 2744839
8. Haque AK, Ali I, Vrazel DM *et al*. Chrysotile asbestos fibers detected in the newborn pups following gavage feeding of pregnant mice. *J Toxicol Environ Health A*. 2001;62(1):23-31. PMID: 11205533
9. Hesdorffer ME, Chabot J, DeRosa C, Taub R. Peritoneal mesothelioma. *Curr Treat Options Oncol*. 2008;9:180-190. doi: 10.1007/s11864-008-0072-2
10. McConnell EE, Shefner AM, Rust JH, Moore JA. Chronic effects of dietary exposure to amosite and chrysotile asbestos in Syrian golden hamsters. *Environ Health Perspect*. 1983;53:11-25. doi: 10.1289/ehp.835311
11. Kohyama N, Suzuki Y. Analysis of asbestos fibers in lung parenchyma, pleural plaques, and mesothelioma tissues of North American insulation workers. *Ann NY Acad Sci*. 1991;643:27-52. doi: 10.1111/j.1749-6632.1991.tb24442.x
12. Bunderson-Schelvan M, Pfau JC, Crouch R, Holian A. Nonpulmonary outcomes of asbestos exposure. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2011; 14:122-152. doi: 10.1080/10937404.2011.556048
13. Kinugawa K, Ueki A, Yamaguchi M *et al*. Activation of human CD4+CD45RA+T cells by chrysotile asbestos in vitro. *Cancer Lett*. 1992;66:99-106. doi: 10.1016/0304-3835(92)90221-G
14. Kanarek MS, Conforti PM, Jackson LA, Cooper RC, Murchio JC. Asbestos in drinking water and cancer incidence in the San Francisco Bay area. *Am J Epidemiol*. 1980;112:54-72. doi: 10.1016/0021-9681(81)90065-5
15. Andersen A, Glatte E, Johansen BV. Incidence of cancer among lighthouse keepers exposed to asbestos in drinking water. *Am J Epidemiol*. 1993;138:682-687. PMID: 8237983
16. Pira E, Pelucchi C, Piolatto PG, Negri E, Bilei T, La Vecchia C. Mortality from cancer and other causes in the balangero cohort of chrysotile asbestos miners. *Occup Environ Med*. 2009;66:805-809.

- doi: 10.1136/oem.2008.044693.
17. Hillerdal G. Gastrointestinal carcinoma and occurrence of pleural plaques on pulmonary x-ray. *J Occup Med.* 1980;22:806-809. PMID: 7218058
18. Kang SK, Burnett CA, Freund E, Walker J, Lalich N, Sestito J. Gastrointestinal cancer mortality of workers in occupations with high asbestos exposures. *Am J Ind Med.* PMID: 9131226
19. Germani D, Belli S, Bruno C *et al.* Cohort mortality study of women compensated for asbestosis in Italy. *Am J Ind Med.* 1999;36:129-134. PMID: 10361597
20. Institute of Medicine (US) Committee on Asbestos. Asbestos: Selected Cancers. Washington, USA: National Academies Press (US); 2006. doi: 10.17226/11665
21. Bunderson-Schelvan M, Pfau JC, Crouch R, Holian A. Nonpulmonary outcomes of asbestos exposure. *J of Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2011;14(1-4):122-52. doi: 10.1080/10937404.2011.556048.
22. Wu WT, Lin YJ, Li CY, *et al.* Cancer attributable to asbestos exposure in shipbreaking workers: A matched-cohort study. *PLoS One.* 2015;10(7):1-12. doi:10.1371/journal.pone.0133128.
23. Clin B, Thaon I, Boulanger M *et al.* Cancer of the esophagus and asbestos exposure. *Am J Ind Med.* 2017;60(11):968-75. doi:10.1002/ajim.22769.
24. Vermeulen R, Goldbohm RA, Peters S *et al.* Occupational asbestos exposure and risk of esophageal, gastric and colorectal cancer in the prospective Netherlands Cohort Study. *Int J Cancer.* 2014;135(8):1970-7. doi: 10.1002/ijc.28817.
25. Peng W, Jia X, Wei B, Yang L, Yu Y, Zhang L. Stomach cancer mortality among workers exposed to asbestos: a meta-analysis. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology.* 2014;141(7):1141-1149. doi: 10.1007/s00432-014-1791-3
26. Li L, Ying XJ, Sun TT *et al.* Overview of methodological quality of systematic reviews about gastric cancer risk and protective factors. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13(5):2069-2079. doi: 10.7314/APJCP.2012.13.5.2069
27. Musk AW, de Klerk NH, Reid A *et al.* Mortality of former crocidolite (blue asbestos) miners and millers at Wittenoom, Occup Environ Med. 2008;65(8):541-543. doi: 10.1136/oem.2007.034280
28. Ames RG. Gastric cancer and coal mine dust exposure: a case-control study. *Cancer.* 1983;52: 1346-1350. PMID: 6883295
29. Donham K, Berg J, Will L, Leininger J. The effects of long-term ingestion of asbestos on the colon of F344 rats. *Cancer.* 1980;45(5):1073-1084. PMID: 6244076
30. Boulanger M, Morlais F, Bouvier V *et al.* Digestive cancers and occupational asbestos exposure: incidence study in a cohort of asbestos plant workers. *Occupational and Environmental Medicine.* 2015;72(11):792-797. doi: 10.1136/oemed-2015-102871
31. Oddone E. Occupational exposures and colorectal cancers: A quantitative overview of epidemiological evidence. *World Journal of Gastroenterology.* 2014;20(35):12431-12444. doi: 10.3748/wjg.v20.i35.12431.
32. Korda R, Clements M, Armstrong B *et al.* Risk of cancer associated with residential exposure to asbestos insulation: a whole-population cohort study. *The Lancet Public Health.* 2017;2(11):e522-e528. doi: 10.1016/S2468-2667(17)30192-5
33. Goswami E, Craven V, Dahlstrom D, Alexander D, Mowat F. Domestic Asbestos Exposure: A Review of Epidemiologic and Exposure Data. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2013;10(11):5629-5670. doi: 10.3390/ijerph10115629.
34. Lacourt A, Gramond C, Rolland P *et al.* Occupational and non-occupational attributable risk of asbestos exposure for malignant pleural mesothelioma. *Thorax.* 2014;69(6):532-539. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-203744

Anexo I: Tablas

Criterios de valoración	Exposición en el ámbito laboral	Ingeridas/agua	Estudios en animales
Cáncer GI (general)	7(+)	4(-)	1(+)
	9(-)		2(-)
Cáncer de colon o colorrectal	3(+)	1(+)	4(+)
Cáncer de estómago	7(+)	4(+)	
	1(-)		

NOTA: El número indica cuántos artículos fueron encontrados con una asociación positiva (+) o negativa (-) entre el amianto y la enfermedad.

Tabla I: Publicaciones sobre las enfermedades gastrointestinales inducidas por el amianto.

Adaptado de: Bunderson-Schelvan M, Pfau JC, Crouch R, Holian A. Nonpulmonary outcomes of asbestos exposure. J of Toxicol Environ Health B Crit Rev. 2011;14(1-4):122-52.

Rama industrial	Riesgo relativo (IC 95%)
Textil	2 (0,83-4,86)
Fabricación de muebles	1,5 (1,21-1,87)
Fabricación de productos electrónicos	2,14 (1,02-4,50)
Fabricación de cuero y relacionados	1,7 (1,24-2,34)
Industria maderera	1,65 (0,60-4,58)
Todas las ramas combinadas	1,19 (1,09-1,33)

Tabla II: Relación entre industria e incidencia de CCR.

Adaptado de: Oddone E. Occupational exposures and colorectal cancers: A quantitative overview of epidemiological evidence. World Journal of Gastroenterology. 2014;20(35):12431-12444.

Asbestos and Gastrointestinal Cancer: An Association to be Established

José Mateos-Granados¹, Carmen María López-Pérez¹, Ana Elena Lizana-Serrano¹, Álvaro Díaz Gómez¹, Alejandra Díaz-García¹, Raquel Moya-Barquero¹

¹Student of the BSc in Medicine of the University of Granada (UGR)

TRANSLATED BY:

Paola Rodríguez-González², José Luis Castillo-del-Águila², Irene Torres-Martínez², Ana García-Canteli², María Ruiz-Escrivá², Nuria Vadillo-Ucea²

²Student of the BA in Translation and Interpreting at the University of Granada (UGR)

Abstract

Asbestos has been a source of concern in the health field since the first cases of cancerous disease were discovered. It has been used in roofing and building insulation, and for years the population has been exposed to its harmful effect. Nowadays, the scientific community is fully aware of the adverse effects of asbestos on the respiratory system. However, the consequences in other systems are not so clearly defined. In this review, we attempt to collect all published and studied information on the relationship between asbestos and gastro-intestinal (GI) cancer. For this purpose, we address separately each part of the digestive system in which possible evidence has been studied, as well as the generalities found in the scientific literature on this relationship.

Keywords: asbestos, cancer, digestive system.

1. Introduction

Asbestos is a material classified as natural fibrous silicate mineral disposed in fibers. It has many physicochemical properties, including flexibility and resistance to high temperatures and exposure to chemicals. Because of these properties, it has been used in construction and in the insulation of houses, schools, and all types of buildings. Asbestos are divided into two groups: amphibole and serpentine asbestos. Amphiboles, such as crocidolite or blue asbestos are straight fibers. Other examples include amosite, anthophyllite or tremolite. Serpentine asbestos, chrysotile or white asbestos is made up of curved fibers and constitutes 95% of the asbestos used for building materials.

The use of asbestos in the constructions industry dates back to 1850. By the mid-20th century there was already evidence of the adverse health effects of this material. Nowadays, cases of patients affected by asbestos continue to be found despite the ban on its use in approximately 50 countries (1). Despite continuous and repeated warnings about the toxicity and carcinogenicity of asbestos-containing materials, a large number of people of all ages, including young children, are potentially exposed to asbestos (2). Furthermore, it has been demonstrated that exposure to these fibers has negative effects

on the lungs, causing pleural mesothelioma, pulmonary fibrosis and bronchial carcinoma, among other diseases.

2. Action mechanisms and exposure routes

The mechanisms by which exposure to asbestos may influence the risk of cancer are not well established. However, the ongoing presence of asbestos fibers on tissues is thought to cause an inflammatory effect. Properties of asbestos, such as the length and diameter of the fiber, its surface and its durability, are also thought to have an influence. Crocidolite has the smallest diameter and is considered the most harmful.

The possibility of asbestos producing one or the other pathology, depending on the access route into the organism, is currently being studied. Therefore, when inhaled, it produces lung disease; whereas, when ingesting its fibers, it may cause gastro-intestinal (GI) cancer. The most likely route of exposure involved in GI disorders is the intake of contaminated drinking water due to the large number of buildings with asbestos-cement pipes (3) or natural contamination.

3. Asbestos and drinking water

Asbestos has been classified as a carcinogenic agent that can induce histological alteration in the GI tract and have negative effects in humans at a molecular level. It has been observed that there are around 7 million asbestos fibers per liter in water, being this contamination higher in surface water than in well water. These fibers come mainly from the deterioration or decomposition of asbestos-containing materials. These include wastewater from mining and other industries, or asbestos-cement pipes and water tanks still present in drinking-water supplies (4, 5).

However, no guideline value has yet been established for asbestos in drinking water (6), nor have restrictive limits been set on the concentration of fibers in water. This is due to the fact that the threshold of carcinogenic risk in the GI tract is still unknown. Moreover, there are many confounding factors which derive mainly from the difficult quantification of ingested fibers. (7).

Additionally, the effect of ingested asbestos may differ depending on the age group. Very little research has been conducted on this matter and it would be highly significant. Children are more susceptible than adults to environmental hazards due to their longer life expectancy, and living in a continuously contaminated geographical area results in longer exposure to orally ingested asbestos. Furthermore, children drink approximately 7 times more water than adults.

On the other hand, the mother may transfer asbestos fibers to the fetus (8). Asbestos fibers have been found in the placenta, lung, muscle, and liver, after performing an autopsy on stillborn babies, being the fiber count higher in the liver. In addition, the mean length of the fibers was similar to that of the fibers found in asbestos-cement pipes and cisterns.

Therefore, it is necessary to establish a maximum acceptable level of asbestos in drinking water all over the world. This would justify a review of the existing standards, in order to avoid an increased risk of developing cancer.

4. Peritoneal neoplasms and other possible diseases

Scientific literature seems to support a strong association between exposure to asbestos and peritoneal neoplasms, whose current treatment options are unsatisfactory (9). It was found that workers exposed to chrysotile had lower risk than workers exposed to a mix of chrysotile and crocidolite. For

this reason, the type of fibers is related to the location and, possibly, the severity of neoplasms, assuming that exposure to amphibole increases the risk of developing peritoneal tumors (10). The risk is proportional to the quantity of the substance and the exposure to it.

The size of the fibers seems to be an important factor in the carcinogenic effect of asbestos. In a study where 168 cases of mesothelioma were analyzed, the majority of the fibers were no longer than 5 microns. No mechanism is known for the direct contact of asbestos with the peritoneum. The activation of signaling pathways in the lung, particularly those in which TGF- β is involved, may be responsible for the development of peritoneal disease.

Moreover, it has been found that iron excess increases the carcinogenic potential of crocidolite due to an increase in oxidative stress. In fact, it is thought that free radicals are partially responsible for the mutagenic potential of asbestos as its mutagenicity is reduced by antioxidants (11). The adverse effects of asbestos are not confined to the respiratory system but also include ovarian cancer, GI cancer, brain tumors, blood disorder and peritoneal fibrosis. Finally, with regard to the digestive system, it is remarkable that despite the fact that the GI tract has the extraordinary ability to transport and eliminate fibers rapidly, the relation between transport and retention of asbestos fibers in the development of GI cancer is a relevant issue that has not been thoroughly investigated (12). According to the reviewed publications, exposure to asbestos has been mainly related with stomach cancer (13-17), esophageal cancer (18), and colon cancer (13, 19). However, there is still no significant evidence to prove this causal relationship (20). Table 1 evidences the association between asbestos and esophageal and small intestine cancer (21).

5. Esophageal cancer

The relationship between the occupational exposure to asbestos and the development of esophageal cancer is still very controversial since it is a less frequent type of cancer. Esophageal cancer has many risk factors that are commonly found among the general population, such as smoking, alcohol consumption and esophageal reflux. Failure to consider these factors can undermine the validity of the conclusions drawn from different studies, as is the case with some of them (22).

If such relationship existed, whether it is dose-dependent or not is another aspect that causes uncertainty in this field. To test this, the most recent study that has been carried out proposed the division of the subjects under study into four diffe-

rent groups, depending on their degree of occupational exposure to asbestos. This study concluded that it was indeed a dose-dependent relation (23).

Considering this information, current evidence points to the positive association between asbestos exposure and the subsequent development of esophageal cancer. However, in most cases the statistical evidence is not strong enough to draw definitive conclusions (22, 23).

Furthermore, the results are not conclusive either in terms of the subtype of esophageal cancer that is most involved in this aspect. Thus, there are studies that have only found evidence of the studied relationship with adenocarcinoma, but not with the squamous cell carcinoma (which is the most common subtype) (24). Other studies do not have enough data to shed light on this matter (22, 23).

For these reasons, the studies carried out so far point to the need to continue doing research in this field so as to draw firm conclusions on the existence of this relationship.

6. Stomach cancer

The relationship between asbestos exposure and stomach cancer has been studied with no conclusive results due to the low number of cases. A meta-analysis carried out in 2015 (25) determined through a systematic review the incidence and mortality rate of this type of cancer among workers exposed to asbestos.

Human cohorts were used for the studies that were taken into consideration. In these cohorts there was clear evidence of exposure to asbestos, mainly due to its use in cement production, shipyards, mining and textile industries. Furthermore, they showed a standardized incidence or mortality rate (as a surrogate of incidence, because of the relatively short survival time). The following studies were excluded: studies conducted on animals, studies with duplicate data, and studies in which not only exposure to asbestos was analyzed. From each selected cohort the following information was extracted: size, asbestos type, employment period, follow-up period, number of cancers detected, and randomization method. From 32 independent studies, 40 cohorts were collected. It was observed that 5 of those studies were about the incidence of stomach cancer (new diagnosed cases) while the rest focused on mortality. Most studies were carried out in Europe, 5 in Asia, 3 in America and 4 in Oceania. Finally, 13 studies had only taken male cohorts into consideration, while 5 considered only female cohorts.

The analysis of this work revealed a significantly higher risk of stomach cancer in the cohorts that were exposed only to crocidolite and mixed asbestos. Furthermore, the ratio had increased in Europe and Oceania. The main source of heterogeneity in the studies was the gender of the cohort and not the type of asbestos, geographical area, industry, sample size, or type of outcome.

The review considered concludes that workers exposed to asbestos are 1.19 times more likely to suffer stomach cancer than the general population. However, in this discussion two remarkable aspects are underlined:

The risk is higher in men, as other risk factors related to lifestyle such as alcohol and smoking are more frequent than in women (26). Studies indicate that smoking plays the most harmful and determining role in the development of stomach cancer, whereas alcohol promotes its progression.

Most cohorts encompassed miners and, consequently, bias should be considered, as some studies (27) indicate a higher risk of cancer in miners and millers. Finally, there is also evidence that relates it to coal mine dust.

7. Colorectal cancer

As exposure to asbestos can cause gastric cancer, it is natural to consider that an association between asbestos and cancer in the most distal parts of the GI tract may exist. Thus, the evidence in the scientific literature of the relationship between asbestos exposure and colorectal cancer (CRC) is presented below.

Since 1980, experimental studies have shown an association between high-level ingestion of asbestos and the development of CCR in mice (29). Ingestion is a route of exposure to asbestos in humans, although not at such a high concentration as in this experiment. Consequently, this evidence is not strong enough and a comprehensive study in humans is needed.

Numerous cohort studies analyze this association, considering factors such as type and duration of exposure. A study conducted in Normandy, France, found a significant increase in the number of expected cases of CRC in male plant workers with a prolonged exposure of over 25 years (30).

However, even when dealing with occupational exposure, the type of industry is significant to assess the increase in risk. Based on the numerous cohort studies of the scientific literature, Table 2 shows that the textile industry and the manufacture of electronic devices are the most prone to increase the risk of developing CRC (31).

There is also a slightly higher risk of developing CRC as a result of residential exposure to asbestos insulators, but no significant association has been established (32). Consequently, further studies are needed to determine whether such association exists, as it has been demonstrated with other types of cancer such as mesothelioma or lung cancer (33, 34).

In conclusion, there is evidence of the association between asbestos and CRC, although this is not as strong it is not as evident as in other type of cancers. Therefore, more comprehensive studies are required. In addition, the type of exposure should be considered, since differences between occupational and residential exposure have been observed.

8. Conclusion

Asbestos is a mineral whose carcinogenic properties are well-known for their effects on the respiratory system. However, there is not enough evidence to support its association with tumors in other parts of the body, including the GI tract.

There is limited evidence of the association between asbestos exposure and esophageal tumors. Consequently, studies that consider confounding factors such as other known carcinogens are needed. There is also evidence of an association between stomach cancer and occupational exposure to asbestos. Nevertheless, this evidence is not significant.

Different kinds of asbestos exposure, whether occupational or residential (in drinking water or as insulation material) have been associated with the development of CRC. However, like with other tumors, more cases are needed in order to establish a significant relationship.

Although there is a patent association between asbestos and GI cancer, more experimental and observational evidence is required. Nevertheless, it is difficult to collect observational evidence since asbestos is no longer in use. It is necessary to confirm the carcinogenic effect of asbestos in the GI tract since asbestos levels in drinking water are not as controlled as they should be.

Conflicts of interest statement

The authors declare that there are no conflicts of interest in this article.

References

- Kim SJ, Williams D, Cheresh P, Kamp DW. Asbestos-Induced Gastrointestinal Cancer: An Update. *J Gastrointest Dig Syst*. 2013 Oct;3(3). pii: 135. Epub 2013 Sep 10. doi:10.4172/2161-069X.1000135
- Kjaerheim K, Ulvestad B, Martinsen JI, Andersen A. Cancer of the Gastrointestinal Tract and Exposure to Asbestos in Drinking Water among Lighthouse Keepers (Norway). *Cancer Causes Control*. 2005; 16:593-598. doi: 10.1007/s10552-004-7844-1
- Ramazzeni C. Asbestos is Still with Us: Repeat Call for a Universal Ban. *Am J Ind Med*. 2011; 54:168-173. doi: 10.1002/ajim.20892
- US Department of Health and Human Services. Toxicological Profile for Asbestos. Agency Toxic Subst Dis Regist. 2001;(September):327.
- IARC. Arsenic, Metals, Fibres, and Dusts. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2012; 100(PtC):11-465.
- WHO. Guidelines for Drinking-water Quality 4th ed., WHO, Geneva, p. 340. World Heal Organ. 2011;
- Kanarek MS. Epidemiological Studies on Ingested Mineral Fibres: Gastric and Other Cancers. *IARC Sci Publ*. 1989;90:428-437. PMID: 2744839
- Haque AK, Ali I, Vrazel DM *et al*. Chrysotile Asbestos Fibers Detected in The Newborn Pups Following Gavage Feeding of Pregnant Mice. *J Toxicol Environ Health A*. 2001;62(1):23-31. PMID: 11205533
- Hesdorffer ME, Chabot J, DeRosa C, Taub R. Peritoneal Mesothelioma. *Curr Treat Options Oncol*. 2008;9:180-190. doi: 10.1007/s11864-008-0072-2
- McConnell EE, Shefner AM, Rust JH, Moore JA. Chronic Effects of Dietary Exposure to Amosite and Chrysotile Asbestos in Syrian Golden Hamsters. *Environ Health Perspect*. 1983;53:11-25. doi: 10.1289/ehp.835311
- Kohyama N, Suzuki Y. Analysis of Asbestos Fibers In Lung Parenchyma, Pleural Plaques, and Mesothelioma Tissues of North American Insulation Workers. *Ann NY Acad Sci*. 1991;643:27-52. doi: 10.1111/j.1749-6632.1991.tb24442.x
- Bunderson-Schelvan M, Pfau JC, Crouch R, Holian A. Nonpulmonary Outcomes of Asbestos Exposure. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2011; 14:122-152. doi: 10.1080/10937404.2011.556048
- Kinugawa K, Ueki A, Yamaguchi M *et al*. Activation of Human CD4+CD45RA+T Cells by Chrysotile Asbestos in Vitro. *Cancer Lett*. 1992;66:99-106. doi: 10.1016/0304-3835(92)90221-G
- Kanarek MS, Conforti PM, Jackson LA, Cooper RC, Murchio JC. Asbestos in Drinking Water and Cancer Incidence in the San Francisco Bay Area. *Am J Epidemiol*. 1980;112:54-72. doi: 10.1016/0021-9681(81)90065-5
- Andersen A, Glatte E, Johansen BV. Incidence of Cancer among Lighthouse Keepers Exposed to Asbestos in Drinking Water. *Am J Epidemiol*. 1993;138:682-687. PMID: 8237983
- Pira E, Pelucchi C, Piolatto PG, Negri E, Bilei T, La Vecchia C. Mortality from Cancer and Other Causes in the Balangero Cohort of Chrysotile Asbestos Miners. *Occup Environ Med*. 2009;66:805-809. doi: 10.1136/oem.2008.044693.
- Hillerdal G. Gastrointestinal Carcinoma and occurrence of pleural plaques on pulmonary x-ray. *J Occup Med*. 1980;22:806-809. PMID: 7218058
- Kang SK, Burnett CA, Freund E, Walker J, Lalich N, Sestito J. Gastrointestinal cancer mortality of workers in occupations with high asbestos exposures. *Am J Ind Med*. PMID: 9131226
- Germani D, Belli S, Bruno C *et al*. Cohort mortality study of women compensated for asbestosis in Italy. *Am J Ind Med*. 1999;36:129-134. PMID: 10361597
- Institute of Medicine (US) Committee on Asbestos. Asbestos: Selected Cancers. Washington, USA: National Academies Press (US); 2006. doi: 10.17226/11665
- Bunderson-Schelvan M, Pfau JC, Crouch R, Holian A. Nonpulmonary outcomes of asbestos exposure. *J of Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2011;14(1-4):122-52. doi: 10.1080/10937404.2011.556048.
- Wu WT, Lin YJ, Li CY, *et al*. Cancer attributable to asbestos exposure in shipbreaking workers: A matched-cohort study. *PLoS One*. 2015;10(7):1-12. doi:10.1371/journal.pone.0133128.
- Clin B, Thaon I, Boulanger M *et al*. Cancer of the esophagus and asbestos exposure. *Am J Ind Med*. 2017;60(11):968-75. doi:10.1002/ajim.22769.
- Vermeulen R, Goldbohm RA, Peters S *et al*. Occupational asbestos exposure and risk of esophageal, gastric and colorectal cancer in the prospective Netherlands Cohort Study. *Int J Cancer*. 2014;135(8):1970-7. doi: 10.1002/ijc.28817.

25. Peng W, Jia X, Wei B, Yang L, Yu Y, Zhang L. Stomach cancer mortality among workers exposed to asbestos: a meta-analysis. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2014;141(7):1141-1149. doi: 10.1007/s00432-014-1791-3
26. Li L, Ying XJ, Sun TT *et al*. Overview of methodological quality of systematic reviews about gastric cancer risk and protective factors. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13(5):2069-2079. doi: 10.7314/APJCP.2012.13.5.2069
27. Musk AW, de Klerk NH, Reid A *et al*. Mortality of former crocidolite (blue asbestos) miners and millers at Wittenoom, Occup Environ Med. 2008;65(8):541-543. doi: 10.1136/oem.2007.034280
28. Ames RG. Gastric cancer and coal mine dust exposure: a case-control study. *Cancer*. 1983;52: 1346-1350. PMID: 6883295
29. Donham K, Berg J, Will L, Leininger J. The effects of long-term ingestion of asbestos on the colon of F344 rats. *Cancer*. 1980;45(S5):1073-1084. PMID: 6244076
30. Boulanger M, Morlais F, Bouvier V *et al*. Digestive cancers and occupational asbestos exposure: incidence study in a cohort of asbestos plant workers. *Occupational and Environmental Medicine*. 2015;72(11):792-797. doi: 10.1136/oemed-2015-102871
31. Oddone E. Occupational exposures and colorectal cancers: A quantitative overview of epidemiological evidence. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(35):12431-12444. doi: 10.3748/wjg.v20.i35.12431.
32. Korda R, Clements M, Armstrong B *et al*. Risk of cancer associated with residential exposure to asbestos insulation: a whole-population cohort study. *The Lancet Public Health*. 2017;2(11):e522-e528. doi: 10.1016/S2468-2667(17)30192-5
33. Goswami E, Craven V, Dahlstrom D, Alexander D, Mowat F. Domestic Asbestos Exposure: A Review of Epidemiologic and Exposure Data. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2013;10(11):5629-5670. doi: 10.3390/ijerph10115629.
34. Lacourt A, Gramond C, Rolland P *et al*. Occupational and non-occupational attributable risk of asbestos exposure for malignant pleural mesothelioma. *Thorax*. 2014;69(6):532-539. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-203744.

Annex I: Tables

Assessment criteria	Occupational exposure	Ingested/water	Animal studies
GI cancer (general)	7(+)	4(-)	1(+)
	9(-)		2(-)
Colon/colorectal cancer	3(+)	1(+)	4(+)
Stomach cancer	7(+)	4(+)	
	1(-)		

NOTE: the figure represents the number of papers found that showed a positive (+) or negative (-) association between asbestos and cancer.

Table 1: Papers on asbestos-induced GI diseases.

Adapted from: Bunderson-Schelvan M, Pfau JC, Crouch R, Holian A. Nonpulmonary outcomes of asbestos exposure. *J of Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2011;14(1-4):122-52.

Industry	Relative risk (CI 95%)
Manufacture of textile	2 (0.83-4.86)
Manufacture of furniture	1.5 (1.21-1.87)
Manufacture of electronic devices	2.14 (1.02-4.50)
Manufacture of leather and related products	1.7 (1.24-2.34)
Manufacture of wood, and of products of wood and cork	1.65 (0.60-4.58)
All industries combined	1.19 (1.09-1.33)

Table 2: Relationship between industry and CRC.

Adapted from: Oddone E. Occupational exposures and colorectal cancers: A quantitative overview of epidemiological evidence. World Journal of Gastroenterology. 2014;20(35):12431-12444.

الأسبست وسرطان الجهاز الهضمي: علاقة يجب تحديدها؟

José Mateos-Granados¹, Carmen María López-Pérez¹, Ana Elena Lizana-Serrano¹, Álvaro Díaz Gómez¹, Alejandra Díaz-García¹, Raquel Moya-Barquero¹

¹طالبة كلية الطب في جامعة غرناطة.

ترجم هذه المقالة:

Abdulfattah Shaaba Akash-Akash², Laura Maldonado-García², Leila El-Hachimi², Abdelghani Hamdi², Ana Belén Sánchez-Sánchez², Fadila Oukkal².

²طالبة الترجمة التحريرية والشفوية في جامعة غرناطة.

الملخص

أصبح الأفيانت أو الأسبست محور اهتمام في مجال الصحة منذ اكتشاف أول حالات الأمراض السرطانية. ويوجد هذا المعدن في معظم المباني، كعازل حراري أو كجزء من الأسقف وفي عدة استخدامات أخرى، مما أدى إلى تعرض السكان خلال سنوات إلى تأثيره الضار. وبعد الدراسات التي أجريت منذ ذلك الحين على الآثار الضارة للأسبست على الجهاز التنفسي، أصبح وجود هذه الآثار مقبولاً على نطاق واسع في الدائرة العلمية. رغم ذلك، فإن عواقب الأسبست على الأجهزة الأخرى ليست محددة بنفس الوضوح. وفي هذه المقالة المراجعة نحاول التقاط جميع المعلومات التي نشرت والتي تدرس علاقة الأسبست بسرطان الجهاز الهضمي. ولهذا، تعاملنا بشكل منفرد مع كل جزء من الجهاز الهضمي تمت فيه دراسة الأدلة الممكنة، وكذلك العموميات الموجودة في المؤلفات العلمية حول هذه العلاقة.

الكلمات المفتاحية: الأسبست، السرطان، الجهاز الهضمي.

1. المقدمة

السرينتيني، الكريسوتيل أو الأسبست الأبيض، فهو يتكون من ألياف مقوّسة ويشكل 95٪ من الأسبست المستخدم في الصناعة. بداية استخدامه في الصناعة تعود إلى عام 1850. ومنذ منتصف القرن العشرين كانت هناك أدلة تثبت العلاقة بين التعرض لهذه المادة وتأثيرها الضار للصحة. ليومنا هذا، حالات المرضى لهذا السبب لا تزال موجودة على الرغم من حظر استعماله في حوالي 50 دولة (1). رغم التحذيرات المستمرة والمتكررة بشأن سُمية وسرطنة المواد المحتوية على الأسبست، فإن عدداً كبيراً من الأشخاص من جميع الأعمار، بما فيهم الأطفال الصغار، من المحتمل أن يتعرضوا لهذه المواد. (2) أيضاً، تم إثبات أن التعرض لهذه الألياف يؤثر على الرئة ويسبب سرطان المتوسطية والتليف الرئوي وسرطان الرئة وغيرها من الأمراض.

يعرف الأفيانت أيضاً باسم الأسبست، وهو مادة تصنف كمعدن طبيعي من السيليكات الليفي المتألف من ألياف. خصائصه الفيزيائية والكيميائية عديدة، وتبرز من بينها المرونة ومقاومة درجات الحرارة العالية والتعرض للمواد الكيميائية، وهذا ما أدى إلى استخدامه في البناء وعزل المنازل والمدارس وفي جميع أنواع المباني. هناك أنواع مختلفة من الأسبست مقسمة إلى قسمين، قسم الأمفيبول وقسم الأسبست السرينتيني. والأمفيبول هو عبارة عن ألياف مستقيمة وأبرز مثال عنه الكروسيديوليت أو الأسبست الأزرق؛ وكذلك الأموزيت أو الأسبست البني، الأنثوفيليت أو الأسبست الرمادي، والترموليت. أما الأسبست

2. آليات وطرق التعرض

وإذا كانت الآليات المؤدية إلى أن التعرض للأسبست يمكنه التأثير على ظهور السرطان، آليات غير معروفة جيداً، إلا أنه من المتوقع أن يكون بسبب التأثير الالتهابي الناتج عن وجود أليافه المستمر على الأنسجة. وكذلك خصائصه، مثل طول وقطر الألياف ومساحتها ومتانتها، هي أيضاً لها تأثير. الأصغر قطراً هو الكروسيديوليت وهو الذي يعتبر الأكثر ضرراً.

وفي الوقت الراهن تجرى دراسة حول قدرة الأسبست على إحداث مرض أو مرض آخر اعتماداً على الطريقة التي يدخل بها إلى الجسم. فعندما يستنشق، يسبب أمراض الرئة، وعند ابتلاع أليافه، يمكن أن يسبب سرطان الجهاز الهضمي. ومن الأرجح أن طريقة التعرض للأسبست الأكثر احتمالاً لتكون من مسببات اضطرابات الجهاز الهضمي هي ابتلاع مياه الشرب الملوثة، وذلك بسبب العدد الهائل من المباني المزودة بأنابيب الأسمنت المقواة بالأسبست (3)، أو بسبب التلوث الطبيعي.

3. الأسبست وابتلاع المياه

تم تصنيف الأسبست كعامل مسرطن يمكنه التأثير على الجهاز الهضمي عن طريق التغيرات النسيجية والآثار السلبية على المستوى الجزيئي في البشر. من ناحية أخرى، فقد لوحظ أن مستوى ألياف الأسبست في الماء حوالي ٧ ملايين في اللتر الواحد، ويكون هذا التلوث في المياه السطحية أعلى من تلوث مياه الآبار. وغالباً هذه الألياف تأتي من تدهور أو تحلل المواد التي تحتوي على الأسبست مثل المياه العادمة للصناعة المنجمية وغيرها من الصناعات، وأنابيب الأسبست وخزانات المياه التي لا تزال موجودة في أنظمة توزيع المياه (4، 5).

ولم يتم حتى الآن تحديد قيمة مرجعية للأسبست (6) في مياه الشرب، ولا حدود تقييد تركيز الألياف الموجودة في الماء، حيث يرجع السبب لعدم معرفة عتبة خطر الإصابة بالسرطان على مستوى الجهاز الهضمي. كما يجب الأخذ في عين الاعتبار أن عدد العوامل التضليلية المتغير ناتج أساساً عن صعوبة تقدير كمية الألياف المبتلعة من طرف

الفرد الواحد (7).

ومن المهم أيضاً معرفة أن تأثير الأسبست المبتلع يختلف حسب الفئة العمرية. وهو جانب غير مستكشف، ولكن يمكن أن يكون ذا أهمية كبيرة لأن الأطفال أكثر عرضة من البالغين للمخاطر البيئية، فمتوسط العمر المتوقع عندهم مرتفع والعيش في منطقة جغرافية ملوثة باستمرار يؤدي إلى التعرض لفترة أطول للأسبست المبتلع عن طريق الفم، بالإضافة إلى ذلك، إجمالي كمية المياه التي يشربها الأطفال تساوي حوالي سبعة أضعاف الكمية التي يتناولها البالغون.

من ناحية أخرى، ألياف الأسبست المبتلعة من طرف الأم يمكن أن تنتقل إلى الجنين (8). وتم التحقيق من هذه النتيجة بعد تشريح مولودين ميتين واكتشاف ألياف الأسبست على مستوى المشيمة والرئة والعضلات والكبد. وفي تلك الدراسة لوحظ أن عدد الألياف كان أعلى في الكبد، وأن متوسط طول الألياف المكتشفة مشابهاً للألياف المشتقة من نظام الأنابيب والصهاريج المذكورة سابقاً.

لكل هذه الأسباب، أصبح من المهم تحديد مستوى أقصى مقبول من الأسبست في مياه الشرب في مختلف البلدان، وسيسمح ذلك بتبرير مراجعة المعايير الحالية من أجل تجنب زيادة خطر الإصابة بالسرطان.

4. أورام الصفاق وغيرها من الحالات المحتملة

يبدو أن البحوث العلمية تدعم وجود علاقة قوية بين التعرض للأسبست وأورام الصفاق (البريتوني)، والتي يكون علاجها غير فعال (9). وقد وجد أن الخطر كان أقل حدة في العمال المعرضين للكربونيل من أولئك المعرضين لمزيج من الكربونيل والكروسيديوليت، بحيث كان نوع الألياف مرتبطاً بالموقع وربما بحدة الأورام المختلفة، مع أن التعرض للأمفيبول كان يشكل تهديداً أكبر بنمو الأورام الصفاقية (البريتونية) (10). هذا الخطر يتناسب مع كمية المادة ومدة التعرض لها.

يبدو أيضاً أن حجم الألياف عامل مهم في التأثير المسرطن لمادة الأسبست. في دراسة تم تحليل فيها 168 حالة ورم

بين عامة السكان، مثل التدخين واستهلاك الكحول والارتجاع المعدي المريئي. وعدم اعتبار وجود هذه العوامل يمكن أن يقلل من صحة الاستنتاجات المستخلصة من الأبحاث المختلفة التي أجريت، كما هو الحال في بعضها (22).

هناك جانب آخر يثير التساؤل في هذا المجال وهو أنه في حالة وجود مثل هذه العلاقة، فهل هذا يعتمد على الجرعة أم لا. لهذا الغرض، اقترحت أحدث دراسة أجريت، تقسيم الأشخاص الخاضعين للدراسة إلى أربع مجموعات، وفقاً لدرجة تعرضها المهني للأسبست، وخلصت إلى أنها كانت علاقة تعتمد على الجرعة (23).

بالنظر إلى كل ما سبق، تشير الدلائل الحالية إلى وجود علاقة إيجابية بين التعرض للأسبست والتطور اللاحق لسرطان المريء، ولو أنه في معظم الحالات الأدلة الإحصائية ليست دامغة بدرجة كافية ليتّم استخلاص استنتاجات نهائية (22، 23).

من ناحية أخرى، فإن النتائج ليست حاسمة بالنسبة للنوع الفرعي لسرطان المريء الأكثر شمولاً في هذا الجانب. وبالتالي، هناك دراسات تمكنت من إيجاد دلائل على العلاقة مع السرطانة الغدية فقط، وهي علاقة جد مدروسة، ولكن ليس مع سرطان الخلايا الحرشفية (وهو النوع الفرعي الأكثر شيوعاً) (24). ومع ذلك، فإن الدراسات الأخرى التي أجريت تفتقر إلى البيانات الكافية لتوفير المزيد من التوضيح في هذا الجانب (22، 23).

لكل هذه الأسباب، تشير الدراسات التي أجريت حتى الآن، إلى الحاجة إلى مواصلة البحث في هذا المجال من أجل الوصول إلى استنتاج أكثر صلابة يؤيد وجود أو عدم وجود هذه العلاقة.

6. سرطان المعدة

تمت دراسة العلاقة بين التعرض للأسبست وسرطان المعدة دون نتائج حاسمة بسبب قلة عدد الحالات. ومن خلال مراجعة منهجية، تمكن التحليل التلوي لعام 2015 (25) من تحديد نسبة الإصابات والوفيات بسبب سرطان المعدة بين العمال المعرضين للأسبست.

الظاهرة المتوسطة، لم يتجاوز طول معظم الألياف 5 ميكرون. لا توجد آلية معروفة مرتبطة باتصال الأسبست المباشر مع غشاء الصفاق. ومن الممكن أن يكون تنشيط سلسلة إشارات منطلقة من الرئة هو المسؤول عن إنشاء المرض في الغشاء البريتوني. على وجه التحديد، سلسلة الإشارات التي تشارك فيها TGF-beta.

وثبت كذلك أن الحديد يؤثر على قدرة الأسبست الأزرق على السرطنة، ويرجع السبب لزيادة الضغط التأكسدي في حالة وجود فائض من الحديد. في الواقع، يُعتقد أن قدرة الأسبست على إحداث طفرات، سببها، جزئياً على الأقل، الجذور الحرة، حيث لوحظ أن هذا التأثير المطّفر ينقص مع مضادات الأكسدة (11). تشمل الآثار الضارة لهذا المعدن أيضاً سرطان المبيض وسرطان الجهاز الهضمي وأورام المخ واضطرابات الدم والتليف البريتوني. لذلك، فمن الواضح أن خصائص الأسبست الضارة لا تقتصر على الجهاز التنفسي.

أخيراً، مع مراعاة الجهاز الهضمي بشكل خاص، تجدر الإشارة إلى أنه على الرغم من أن الجهاز الهضمي لديه قدرة كبيرة على نقل الألياف والتخلص منها بسرعة، إلا أن العلاقة بين نقل واحتباس ألياف الأسبست والإصابة بسرطانات الجهاز الهضمي باتت من الاعتبارات المهمة التي لم يتم بحثها بشكل جيد (12). ووفقاً للمنشورات التي تمت مراجعتها، فقد كان التعرض للأسبست مرتبطاً بشكل رئيسي بسرطان المعدة (13، 17) وسرطان المريء (18) وسرطان القولون (13، 19)، إلا أنه لا توجد حتى الآن دلائل بارزة تبرهن العلاقة السببية (20). هناك أيضاً ارتباط مع المريء والأمعاء الدقيقة. في الجدول 1، يمكن ملاحظة أنه في الأبحاث العلمية، تم العثور على أدلة عديدة لصالح هذا الارتباط (21).

5. سرطان المريء

بالنسبة للعلاقة بين التعرض المهني للأسبست والإصابة بسرطان المريء، فلا تزال علاقة مثيرة للجدل بسبب قلة انتشار هذا السرطان. من المهم الأخذ بعين الاعتبار أن لسرطان المريء العديد من عوامل الخطر الموجودة بكثرة

الدراسات إلى أن التبغ هو العامل الأكثر ضرراً والأكثر تحديداً لظهور سرطان المعدة، في حين أن الكحول هو العامل الأكثر تأثيراً في تقدمه.

غالبية الأفواج تتألف من عمال المناجم. ولذلك، قد يكون هناك بعض التحيز في النتائج، حيث تشير الدراسات (27) إلى زيادة خطر الإصابة بالسرطان لدى عمال المناجم والمطاحن. أخيراً، توجد مؤشرات تربط بين الإصابة بالسرطان وغبار الفحم (28).

7. سرطان القولون والمستقيم

بما أن ملامسة الأسبست يمكن أن تكون سبب سرطان المعدة، فمن المنطقي التساؤل عما إذا كان من الممكن أن يكون أيضاً سبباً للسرطان في الأجزاء الطرفية للجهاز الهضمي. في هذا السياق تعرض الأدلة الموجودة في المؤلفات العلمية والتي تبرز العلاقة بين التعرض للأسبست وسرطان القولون والمستقيم (CRC).

لوحظ في الدراسات التجريبية ومنذ عام 1980 أن الفئران التي تبتلع الأسبست بكميات كبيرة يصيبها في نهاية المطاف سرطان القولون والمستقيم (29) وهذه الطريقة، كما رأينا، من طرق تعرض البشر للأسبست، وإن لم يكن تعرضاً عالي التركيز كما هو حال هذه التجربة. لهذا السبب فالدليل غير كافٍ، مما يجعل من الضروري إجراء دراسة دقيقة على البشر.

يوجد العديد من دراسات الأفواج التي تحلل هذه العلاقة بناء على عوامل مختلفة مثل نوع التعرض ومدته. وفي دراسة أجريت في نورماندي بفرنسا، حصلت زيادة كبيرة في عدد الحالات المتوقعة من سرطان القولون والمستقيم CRC، عند عمال مصنع ذكور ذي مدة طويلة من التعرض والتي تزيد على 25 سنة (30).

مع ذلك، وإن كان الحديث حديثاً عن التعرض المهني، فإن نوع الصناعة المداوم فيها مهم لقياس ارتفاع خطر الإصابة. ومن خلال تحليل لعدة دراسات أفواج متوفرة ضمن الأدب العلمي، يلاحظ أن المصانع الأكثر عرضة لزيادة خطر الإصابة بسرطان القولون والمستقيم هي مصانع النسيج وتصنيع المنتجات الإلكترونية، كما يتضح من الجدول 2 (31).

كانت الدراسات التي تم النظر فيها تستهدف أفواجاً بشرية تتميز بدليل واضح على تعرضها لمادة الأسبست (ويرجع ذلك أساساً إلى العمل في صناعة الغزل والنسيج والأسمنت والتعدين وأحواض بناء السفن)، وتقدم مؤشراً نمطياً لحالات الإصابة أو الوفيات (كنوع فرعي من حالات الإصابة، بسبب قصر مدة البقاء على قيد الحياة). من ناحية أخرى، تم استثناء الدراسات التي أجريت على الحيوانات، والتي بياناتها مكررة، والتي كان التعرض المهني فيها مشتركاً مع عوامل أخرى، وليست محصورة فقط على الأسبست. وتم تسجيل عدد افراد الأفواج المختارة ونوع الأسبست الذي تعرضوا له وفترة التوظيف ومدة المتابعة وعدد السرطانات المرصودة ونموذج التوزيع العشوائي المتبع. عدد الأفواج 40 ودُرست في إيطار 32 دراسة مستقلة لوحظ فيها ما يلي: خمسة تناول حالات الإصابة بسرطان المعدة (الحالات الجديدة التي تم تشخيصها)، بينما الأخرى تناولت الوفيات؛ أغلب الدراسات أجريت في أوروبا، وخمسة في آسيا، وثلاثة في أمريكا وأربعة في أوقيانوسيا؛ وكانت 31 دراسة تستهدف أفواج الذكور فقط، وخمس دراسات استهدفت أفواج الإناث.

أظهر تحليل الدراسة زيادة كبيرة في خطر الإصابة بسرطان المعدة في أفواج المعرضين فقط للكروسيديوليت والأسبست المختلط؛ كما أن هذه النسبة ازدادت في أوروبا وأوقيانوسيا. فيما يتعلق بعدم تجانس الدراسة الضمني، تم تحديد أنه يعتمد على جنس الفوج، وليس على نوع الأسبست أو المنطقة أو الصناعة أو حجم العينة أو نوع النتيجة.

ويشير استنتاج المراجعة التي تم النظر فيها إلى أن العمال المعرضين للأسبست يكون احتمال إصابتهم بسرطان المعدة 1.19 مرة أكبر من احتمال بقية السكان. ومع ذلك، فإن المناقشة تشير إلى وجود جانبين من جوانب الاهتمام:

الرجال هم الأكثر عرضة للإصابة بهذا المرض، بسبب تفوقهم على النساء في عوامل نمط الحياة مثل استهلاك الكحول والتبغ، والتي قد تؤثر على النتيجة (26). تشير

بشكل عام، العلاقة بين الأسبست والأورام المعدية المعوية، رغم أنها واضحة، تتطلب المزيد من الأدلة التجريبية والرصدية. إلا أن التخلي عن استخدام الأسبست يعيق جمع الأدلة الرصدية.

وفي أي حال، من الضروري تأكيد هذه العلاقة وذلك نظرا لوجود الأسبست في مياه الشرب، حيث مستويات الأسبست غير محكمة عن قرب، وبالأحرى إذا تم تأكيد التأثير المسرطن على الجهاز الهضمي.

تضارب المصالح

يصرح مؤلفو هذه المقالة أنه ليس لديهم أي تضارب في المصالح قد يتسبب في تحيز لنتائج أو استنتاجات هذه المراجعة.

المراجع

1. Kim SJ, Williams D, Cheres P, Kamp DW. Asbestos-Induced Gastrointestinal Cancer: An Update. J Gastrointest Dig Syst. 2013 Oct;3(3). pii: 135. Epub 2013 Sep 10. doi:10.4172/2161-069X.1000135
2. Kjaerheim K, Ulvestad B, Martinsen JI, Andersen A. Cancer of the gastrointestinal tract and exposure to asbestos in drinking water among lighthouse keepers (Norway). Cancer Causes Control. 2005; 16:593-598. doi: 10.1007/s10552-004-7844-1
3. Ramazzini C. Asbestos is still with us: Repeat call for a universal ban. Am J Ind Med. 2011; 54:168-173. doi: 10.1002/ajim.20892
4. US Department of Health and Human Services. Toxicological profile for asbestos. Agency Toxic Subst Dis Regist. 2001;(September):327.
5. IARC. Arsenic, metals, fibres, and dusts. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2012; 100(PtC):11-465.
6. WHO. Guidelines for Drinking-water Quality 4th ed., WHO, Geneva, p. 340. World Heal Organ. 2011;
7. Kanarek MS. Epidemiological studies on ingested mineral fibres: gastric and other cancers. IARC Sci Publ. 1989;90:428-437. PMID: 2744839
8. Haque AK, Ali I, Vrazel DM et al. Chrysotile asbestos fibers detected in the newborn pups following gavage feeding of pregnant mice. J Toxicol Environ Health A. 2001;62(1):23-31. PMID: 11205533
9. Hesdorffer ME, Chabot J, DeRosa C, Taub R. Peritoneal mesothelioma. Curr Treat Options Oncol. 2008;9:180-190. doi: 10.1007/s11864-008-0072-2
10. McConnell EE, Shefner AM, Rust JH, Moore JA. Chronic effects of dietary exposure to amosite and chrysotile asbestos in Syrian golden hamsters. Environ Health Perspect. 1983;53:11-25. doi: 10.1289/ehp.835311
11. Kohyama N, Suzuki Y. Analysis of asbestos fibers in lung parenchyma, pleural plaques, and mesothelioma tissues of North American insulation workers. Ann NY Acad Sci. 1991;643:27-52. doi: 10.1111/j.1749-6632.1991.tb24442.x
12. Bunderson-Schelvan M, Pfau JC, Crouch R, Holian A. Nonpulmonary outcomes of asbestos exposure. J Toxicol Environ Health B Crit Rev. 2011; 14:122-152. doi: 10.1080/10937404.2011.556048
13. Kinugawa K, Ueki A, Yamaguchi M et al. Activation of human CD4+CD45RA+T cells by chrysotile asbestos in vitro. Cancer Lett. 1992;66:99-106. doi: 10.1016/0304-3835(92)90221-G
14. Kanarek MS, Conforti PM, Jackson LA, Cooper RC, Murchio JC. Asbestos in drinking water and cancer incidence in the San Fran-

فيما يتعلق بأنواع أخرى من التعرض، مثل التعرض المنزلي بسبب وجود عازل من الأسبست في البيت، يتضح حدوث ارتفاع للخطر إلا أنه ليس بالغاً (32)، لذلك سيكون من الضروري إجراء المزيد من الدراسات لتحليل ما إذا كانت هناك علاقة هامة بين هذا التعرض وسرطان القولون والمستقيم CRC، كما ثبت في أنواع أخرى من السرطانات مثل ورم الظهارة المتوسطة أو سرطان الرئة (33، 34).

لذلك، وبالنسبة للعلاقة بين التعرض للأسبست وسرطان القولون والمستقيم CRC، يمكن استخلاص أنه رغم وجود دليل على العلاقة بينهما، فهذه العلاقة ليست قوية كما هو الحال في أنواع أخرى من السرطانات، ومن هنا ضرورة القيام بالمزيد من الدراسات. بالإضافة إلى ذلك، من الضروري مراعاة نوع التعرض المدروس، حيث يمكن التساؤل عن وجود اختلافات اعتماداً على ما إذا كان هذا التعرض تعرضاً مهنيًا أو تعرضاً منزليًا.

8. الخلاصة

الأسبست هو معدن له قدرات مسرطنة للجهاز التنفسي جد معروفة. ومع ذلك، لا يوجد دليل كاف يؤكد تأكيداً جازماً أن الأسبست مسؤول عن حدوث أورام في أجزاء أخرى من الجسم. وهذا ينطبق أيضاً على أورام الجهاز الهضمي.

وإن كانت غير كافية، هناك أدلة على العلاقة بين التعرض للأسبست وظهور أورام المريء، ومع ذلك توجد الحاجة إلى مزيد من الدراسات، خاصة تلك التي تطرح في عين الاعتبار وجود عوامل مضللة، مثل المسرطنات الشائعة الأخرى.

كذلك، توجد أدلة تربط بين سرطان المعدة والتعرض المهني للأسبست، وهذه الأدلة ما زالت غير كافية.

أنواع مختلفة من التعرض للأسبست، مثل التعرض المهني أو التعرض عن طريق المياه الصالحة للشرب أو التعرض لعازل المنزل، تم ربطها بسرطان القولون والمستقيم، إلا أنها وكبقية الأورام التي تم اعتبارها في هذا العمل، ستتطلب المزيد من الحالات لتصبح دليلاً هاماً.

- cisco Bay area. *Am J Epidemiol.* 1980;112:54-72. doi: 10.1016/0021-9681(81)90065-5
15. Andersen A, Glatte E, Johansen BV. Incidence of cancer among lighthouse keepers exposed to asbestos in drinking water. *Am J Epidemiol.* 1993;138:682-687. PMID: 8237983
 16. Pira E, Pelucchi C, Piolatto PG, Negri E, Bilei T, La Vecchia C. Mortality from cancer and other causes in the balangero cohort of chrysotile asbestos miners. *Occup Environ. Med.* 2009;66:805-809. doi: 10.1136/oem.2008.044693.
 17. Hillerdal G. Gastrointestinal carcinoma and occurrence of pleural plaques on pulmonary x-ray. *J Occup Med.* 1980;22:806-809. PMID: 7218058
 18. Kang SK, Burnett CA, Freund E, Walker J, Lalich N, Sestito J. Gastrointestinal cancer mortality of workers in occupations with high asbestos exposures. *Am J Ind Med.* PMID: 9131226
 19. Germani D, Belli S, Bruno C *et al.* Cohort mortality study of women compensated for asbestosis in Italy. *Am J Ind Med.* 1999;36:129-134. PMID: 10361597
 20. Institute of Medicine (US) Committee on Asbestos. Asbestos: Selected Cancers. Washington, USA: National Academies Press (US); 2006. doi: 10.17226/11665
 21. Bunderson-Schelvan M, Pfau JC, Crouch R, Holian A. Nonpulmonary outcomes of asbestos exposure. *J of Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2011;14(1-4):122-52. doi: 10.1080/10937404.2011.556048.
 22. Wu WT, Lin YJ, Li CY, *et al.* Cancer attributable to asbestos exposure in shipbreaking workers: A matched-cohort study. *PLoS One.* 2015;10(7):1-12. doi:10.1371/journal.pone.0133128.
 23. Clin B, Thaon I, Boulanger M *et al.* Cancer of the esophagus and asbestos exposure. *Am J Ind Med.* 2017;60(11):968-75. doi:10.1002/ajim.22769.
 24. Vermeulen R, Goldbohm RA, Peters S *et al.* Occupational asbestos exposure and risk of esophageal, gastric and colorectal cancer in the prospective Netherlands Cohort Study. *Int J Cancer.* 2014;135(8):1970-7. doi: 10.1002/ijc.28817.
 25. Peng W, Jia X, Wei B, Yang L, Yu Y, Zhang L. Stomach cancer mortality among workers exposed to asbestos: a meta-analysis. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology.* 2014;141(7):1141-1149. doi: 10.1007/s00432-014-1791-3
 26. Li L, Ying XJ, Sun TT *et al.* Overview of methodological quality of systematic reviews about gastric cancer risk and protective factors. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13(5):2069-2079. doi: 10.7314/APJCP.2012.13.5.2069
 27. Musk AW, de Klerk NH, Reid A *et al.* Mortality of former crocidolite (blue asbestos) miners and millers at Wittenoom, Occup Environ Med. 2008;65(8):541-543. doi: 10.1136/oem.2007.034280
 28. Ames RG. Gastric cancer and coal mine dust exposure: a case-control study. *Cancer.* 1983;52: 1346-1350. PMID: 6883295
 29. Donham K, Berg J, Will L, Leininger J. The effects of long-term ingestion of asbestos on the colon of F344 rats. *Cancer.* 1980;45(S5):1073-1084. PMID: 6244076
 30. Boulanger M, Morlais F, Bouvier V *et al.* Digestive cancers and occupational asbestos exposure: incidence study in a cohort of asbestos plant workers. *Occupational and Environmental Medicine.* 2015;72(11):792-797. doi: 10.1136/oemed-2015-102871
 31. Oddone E. Occupational exposures and colorectal cancers: A quantitative overview of epidemiological evidence. *World Journal of Gastroenterology.* 2014;20(35):12431-12444. doi: 10.3748/wjg.v20.i35.12431.
 32. Korda R, Clements M, Armstrong B *et al.* Risk of cancer associated with residential exposure to asbestos insulation: a whole-population cohort study. *The Lancet Public Health.* 2017;2(11):e522-e528. doi: 10.1016/S2468-2667(17)30192-5
 33. Goswami E, Craven V, Dahlstrom D, Alexander D, Mowat F. Domestic Asbestos Exposure: A Review of Epidemiologic and Exposure Data. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2013;10(11):5629-5670. doi: 10.3390/ijerph10115629.
 34. Lacourt A, Gramond C, Rolland P *et al.* Occupational and non-occupational attributable risk of asbestos exposure for malignant pleural mesothelioma. *Thorax.* 2014;69(6):532-539. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-203744

المرفق 1: الجداول

معايير التقييم	التعرض في مكان العمل	المبتلعة/الماء	دراسات على الحيوانات
سرطان الجهاز الهضمي (عامة)	(-)9 (+)7	(-)4	(-)2 (+)1
سرطان القولون / القولون والمستقيم	(+)3	(+)1	(+)4
سرطان المعدة	(-)1 (+)7	(+)4	

الجدول 1: منشورات عن أمراض الجهاز الهضمي الناجمة عن الأسبست

مقتبس من

Bunderson-Schelvan M, Pfau JC, Crouch R, Holian A. Nonpulmonary outcomes of asbestos exposure. J of Toxicol Environ Health B Crit Rev. 2011; 14 (1-4);122-52.

الفرع الصناعي	الخطر النسبي (CI %95)
نسيج	(4,86-0,83)2
صناعة الأثاث	(1,87-1,21)1,5
صناعة المنتجات الإلكترونية	(5,50-1,02)2,14
صناعة الجلود والتي لها صلة	(2,34-1,24)1,7
صناعة الأخشاب	(4,58-0,60)1,65
كل الفروع مجتمعة	(1,33-1,09)1,19

الجدول 2: العلاقة بين الصناعة وحدوث سرطان القولون والمستقيم (CRC).

مقتبس من

Oddone E. Occupational exposures and colorectal cancers: A quantitative overview of epidemiological evidence. World Journal of Gastroenterology. 2014;20(35):12431-12444.

Mindfulness y dolor crónico: revisión sobre cambios cognitivos, neurológicos y conductuales relacionados con el dolor

Cynthia Campos-Moreno¹, Manuel González-Díez¹, Clara Isabel Murillo-Hermosilla¹, Cristina Perea-García¹, Amanda Sánchez-Arés¹

¹Estudiante del Máster en Neurociencias Básicas Aplicadas y Dolor de la Universidad de Granada (UGR)

Resumen

Esta revisión pretende unificar los datos más relevantes conocidos en relación al mindfulness y sus aplicaciones en sujetos con dolor crónico. Para ello, se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica sobre qué áreas del cerebro de pacientes con dolor crónico se activan ante este, y si su activación se ve modificada con la aplicación del mindfulness, su utilidad terapéutica por sí sola y en comparación con otras no farmacológicas, así como sus distintos efectos en distintos grupos de edad. A pesar de las aparentes contradicciones de sus mecanismos de actuación, parece tener una utilidad como terapia coadyuvante igual a otras terapias no farmacológicas, independientemente del grupo de edad, por lo que podría ser útil para prevenir el abuso o reducir la dependencia de los analgésicos.

Palabras clave: dolor crónico, *mindfulness*, neuroimagen, regulación del dolor, terapias alternativas, dolor pediátrico, dolor geriátrico.

1. Introducción

Consideramos dolor crónico a aquel dolor que dura más de 3 meses o más del tiempo normal de cicatrización del tejido (1). Puede empeorar progresivamente y aparecer de manera intermitente, disminuyendo la calidad de vida del paciente. Es padecido por entre el 5,5-33% de la población mundial adulta, aunque no es exclusivo de estos, ya que también puede aparecer en adolescentes y niños. El número de personas afectadas ha ido aumentando a lo largo de los años debido al envejecimiento de la población (2). Esto acarrea costes económicos, tanto para los sistemas de salud como para el trabajo de los pacientes, ya que puede conducir a una disminución de la productividad (1) o incluso al absentismo laboral (3), pudiendo suponer así pérdidas a la empresa u organización para la que se trabaje.

Durante las últimas dos décadas, uno de los tratamientos empleados para el dolor crónico ha consistido en la administración de opiáceos (4), ya que son muy buenos analgésicos. Sin embargo, debido a un crecimiento exponencial en la prescripción de estos fármacos, se ha producido un aumento en la tasa de muertes por sobredosis (2) y en la probabilidad de adicción. Así, se está buscando emplear tratamientos combinados, tanto farmacológicos como no farmacológicos, para reducir el uso de opioides (4). Entre los tratamientos no farmacológicos encontramos algunas terapias alternativas, las cuales han probado ser, la mayoría, efectivas frente al dolor crónico además de ser baratas, reduciéndose así los costes económicos. Entre ellas podemos mencionar las intervenciones basadas en el *mindfulness*, la terapia cognitivo-conductual, la terapia de aceptación y

compromiso, la acupuntura y la hipnosis (4). Todas ellas pueden reducir la percepción del dolor e incrementar la funcionalidad. Además, otros tipos de terapias como la terapia ocupacional, la terapia física y el ejercicio también han resultado efectivas (2). En este artículo nos centraremos en las intervenciones basadas en el *mindfulness*.

Las intervenciones basadas en el *mindfulness* (IBM), como el yoga, la meditación o la reducción del estrés, consisten en la concienciación de no juzgar el momento presente (2), sino centrarse en él y aceptarlo (1), lo que permite a los pacientes enfrentar mejor la experiencia dolorosa (3). En definitiva, el objetivo es disminuir la percepción del dolor y mejorar la calidad de vida; y aunque a menudo no es posible eliminar el dolor, el paciente aprende técnicas para mejorar la productividad incluso en presencia de molestias (2).

No obstante, a pesar del papel prometedor del *mindfulness*, existen limitaciones debido al bajo número de estudios realizados, a la variabilidad de población y la variabilidad de técnicas que pueden emplearse (3), y a la baja calidad de los estudios realizados (5), lo que dificulta la estandarización y generalización de estos.

Incluso con estas limitaciones, también encontramos ventajas, como la mejoría de síntomas, la inexistente posibilidad de abuso, y la mejoría de condiciones comórbidas, como ansiedad o depresión (2, 3). Con este artículo, mediante la recopilación de diferentes estudios, pretendemos mostrar tratamientos alternativos para sujetos con dolor crónico en los que no estén implicadas sustancias

que puedan provocar adicción. Concretamente, vamos a centrarnos en la aplicación del *mindfulness* y en si este es, realmente, un tratamiento eficaz.

2. Neurofisiología y neuroimagen

Las aplicaciones del *mindfulness* están bien establecidas. Sin embargo, los mecanismos de actuación aún resultan poco claros. Para explicar cómo actúan estas terapias (Imagen 1) se han propuesto cuatro componentes interrelacionados entre sí (Figura 1): regulación de la atención, conciencia corporal, regulación de la emoción y cambio de perspectiva sobre el yo (6), de los cuales abordaremos en profundidad solo los tres primeros. Para que el lector comprenda cómo estos se relacionan entre estos aspectos y el dolor, más adelante se comentará en profundidad cuáles son los elementos que conforman el dolor, cómo están estos representados en el cerebro, y cómo el *mindfulness* afecta a las áreas implicadas en ellos. Al final de este trabajo se adjunta un glosario con especificaciones de las siglas usadas en este apartado.

Los componentes de actuación del *mindfulness* y el dolor se explican de la siguiente manera:

2.1. Regulación de la atención:

Se define como el proceso de centrar la atención en un objeto, reconocer las distracciones y luego devolver el enfoque al objeto. Diversos estudios (7,8) sugieren una mayor activación de la corteza cingulada anterior (CCA) y corteza prefrontal medial dorsal (CPFmd), ambas áreas implicadas en el proceso de regulación de la atención.

2.2. Conciencia corporal:

La conciencia corporal se refiere al proceso de centrarse en una estructura o tarea dentro del cuerpo.

Existen dos posibles mecanismos que implican ínsula anterior derecha (IAd), en la que se encuentra una mayor concentración de materia gris, por un lado, y por acción de la CCA y la corteza prefrontal dorsolateral (CPFdl) sobre la amígdala por otro. Sin embargo, estudios a corto plazo sugieren que estos cambios comienzan en la región temporo-parietal, y no en la ínsula (6, 9).

2.3. Regulación emocional:

Se da bien a nivel cognitivo (atención plena) controlando cuando se presta atención o se cambia la respuesta a un estímulo, lo cual se consigue a través de una reevaluación (interpretando el estímulo de una manera más positiva) o extinción (revertir la respuesta al estímulo) de este; o bien a nivel conductual, inhibiendo la expresión de ciertos comportamientos en respuesta a un estímulo (6).

Se han sugerido dos sistemas, que implicarían la CPF lateral (CPFll), que maneja la atención selectiva, y la CPF ventral (CPFv) que participa en la inhibición de una respuesta por un lado y la CCA, por otro. (6,10)

2.4. Dolor:

Según Bilevicius et al. (11), el dolor está compuesto de tres factores: sensorial, activando las cortezas somatosensoriales primaria y secundaria (CSS I y II) y del tálamo (TA); cognitivo, que activa la CPF; y afectivo-motivacional, el cual aumenta la actividad en la CCA y en las partes posterior y anterior de la ínsula (IP e IA). El *mindfulness* actúa directa o indirectamente en muchas de ellas, como se ha visto anteriormente.

Un estudio por Grant et al. (12) reveló que meditadores experimentados mostraron una mayor activación de la ínsula, el TA y el córtex medio-cingulado, y una menor activación de las regiones responsables del control de la emoción (CPF medial, corteza orbitofrontal (COF) y amígdala). Esto les permitiría prestar mayor atención a la entrada sensorial de los estímulos e inhibir cualquier evaluación o reactividad emocional. Dicha situación ~~Esto~~, según concluyeron los investigadores, condiciona una menor sensibilidad al dolor.

Por otro lado, Nascimento et al. (13) mostró un aumento de la activación de la CPFdl y CPFvm, en la COF, en las CSS y en el sistema límbico en pacientes con dolor crónico (Figura 2). El aumento de actividad en la CPFdl ocurriría al modificarse los mecanismos de anticipación ante el dolor agudo en pacientes con dolor crónico, aumentando la actividad en áreas relacionadas con la regulación emocional (11).

Los pacientes con dolor crónico, tras aprender *mindfulness*, experimentaron mejoras clínicas del dolor y autoeficacia para lidiar con este, además de una reducción en los niveles de ansiedad anticipatoria, intensidad y experiencia negativa (13). Estos hallazgos sugieren que el uso del *mindfulness* disminuye la probabilidad de presentar comorbilidades psiquiátricas, mejora la capacidad de aceptación de los pacientes, y aumenta su capacidad de controlar este (14). Estas modificaciones sobre el dolor se relacionarían con el descenso de actividad en la amígdala y aumento de esta en la CPF, principalmente (15).

3. Comparativa del *mindfulness* con otros tratamientos

La teoría *Mindfulness to Meaning* (TMM) se basa en dos principios: que la atención plena (o *mindfulness*) promueve una reevaluación de uno mismo (figura 4) y que la atención plena promueve que la persona se detenga a saborear y disfrutar de las sensaciones que los estímulos nos proporcionan (figura 5) (16).

Recientemente, los estudios han mostrado que 8 semanas de *mindfulness* basado en la reducción del estrés (MBRE) aumenta la eficacia de la reevaluación en un grado similar a una terapia de corte cognitivo-conductual (17).

Teniendo en cuenta estos avances, finalmente se ha creado la *Mindfulness-Oriented Recovery Enhancement* (MORE) como tratamiento para pacientes que usan indebidamente los opiáceos para el dolor crónico (18,19). MORE trata de aumentar el control cognitivo, facilitando la reevaluación y detenerse a disfrutar de las sensaciones, y trata de devolver el procesamiento de recompensa a la normalidad, valorando más las recompensas naturales a las proporcionadas por los fármacos (20). Se ha encontrado que el tratamiento MORE disminuye significativamente el dolor crónico, el deseo de fármacos y los comportamientos de consumo (18,19). Además, también se ha indicado que este tratamiento incrementa de forma muy notoria los mecanismos de la TMM; estos efectos positivos están asociados al descenso de la severidad del dolor crónico y a un menor riesgo de consumo de fármacos (18).

Por otro lado, se ha realizado una revisión sistemática de ensayos aleatorizados controlados dirigida a comprobar la eficacia del *Mindfulness* Basado en la Reducción de Estrés (MBRE) comparada con la Terapia Cognitivo Conductual (TCC) para pacientes con sintomatología provocada por el dolor crónico. Un estudio que comparó la TCC y la MBRS no encontró diferencias significativas en mejoras para el funcionamiento físico y la mejora de la intensidad del dolor, mientras que estudios que compararon la TCC o la MBRS con grupos controles sí encontraron diferencias significativas (21). El grupo de TCC, sin embargo, dio lugar a una mejoría significativamente mayor en síntomas depresivos tras la intervención en comparación con el grupo de MBRS. En comparación con el grupo control, tanto MBRS como TCC se asociaron con mejoras generales con respecto al inicio del tratamiento (22).

Estos resultados concuerdan con los encontrados en un meta-análisis de 2016 sobre intervenciones basadas en aceptación y *mindfulness* para el dolor crónico y que mostraron efectos menores en la reducción de la intensidad del dolor y síntomas depresivos en comparación con los grupos control (5).

3.1. Comparativa entre grupos de edades diferentes:

El *mindfulness*, como cualquier tratamiento, tiene que modificarse según las características del paciente, y algo a tener en cuenta es la edad del individuo, debido a que no solo no se tiene la misma comprensión y capacidad de entendimiento en niños (con los cuales hay que utilizar un lenguaje más simple) a diferencia de los adultos, con los que se puede utilizar un pensamiento más abstracto. A continuación, se describen una serie de estudios realizados a diferentes grupos que serán divididos en: población pediátrica, población adulta y población anciana.

3.1.1. Población pediátrica

Diversos estudios avalan que la incorporación de terapias no farmacológicas a tratamientos en los que es necesario el uso de medicamentos puede tener resultados mucho más efectivos en población infantil (4). Esto es debido a que un enfoque multidisciplinar en el que incluya estrategias de afrontamiento no solo mejora la calidad de vida de los niños, sino que reduce de manera considerable una posible dependencia como también una prevención a adquirir una tolerancia en un futuro. Para el tratamiento de dolor agudo (como el postquirúrgico) es necesario de una analgesia inmediata y suficiente para el manejo del dolor. Pero la integración una educación psicológica del paciente de forma previa y posterior a una cirugía puede ayudar al manejo del dolor como también a una recuperación más temprana.

Por otro lado, para el manejo de dolor crónico es necesaria una analgesia más prolongada y es más complejo de tratar, debido a que se puede llegar a sentir que la medicación recibida no es la suficiente se recurre entonces a los métodos no farmacológicos (23). En un ensayo piloto aleatorio de una intervención basada en *mindfulness* para mujeres adolescentes con dolor crónico, los pacientes informaron mejoras en el manejo del dolor y reducciones en los niveles de cortisol salival en la sesión posterior a la atención (24). Sin embargo, la calidad de esta investigación ha variado de ensayos controlados aleatorios a estudios piloto y están muy limitados debido a las pequeñas muestras de sujetos.

3.1.2. Población adulta

En cuanto a la edad adulta podemos encontrar estudios enfocados a enfermedades como la fibromialgia o como, por ejemplo, el estudio realizado con un total de 70 mujeres (25) que cumplían los requisitos de enfermedad. Los resultados mostraron con respecto el grupo control una disminución de IL-10 y unos niveles más altos de los niveles basales CXL8 (Biomarcadores Inmunes), al igual que una modificación de esquemas y reducción significativa del

dolor. Todo indica que un entrenamiento en modificación de esquemas y en técnicas de relajación (*mindfulness*) ha podido influir beneficiosamente en sintomatología clínica ya que describen una disminución del dolor, una mejora en inflexibilidad psicológica y una mayor calidad del sueño.

3.1.3. Población anciana

Finalmente, nos encontramos ante la etapa de la tercera edad, la cual se considera a partir de una edad de 65 años. Basándonos en una revisión, en la cual diferentes estudios siguieron programas ambientados al *mindfulness* (26); en estas se evaluó variables como el insomnio y función ejecutiva, pero nos centraremos en el dolor lumbar crónico (27). Los resultados mostraron que no solo hubo una mejoría en el afrontamiento al dolor, sino niveles de dolor significativamente más bajos después de la intervención, además la aceptación del dolor crónico fue mayor que en el grupo que no la recibió. Un seguimiento de 3 meses indicó que el grupo experimental siguió manteniendo unos datos significativamente mejores que el grupo control.

4. Conclusiones

La caracterización de las áreas implicadas del cerebro que ayudan a las terapias derivadas del *mindfulness* a mejorar la sintomatología aún no está clara. Algunos autores han sugerido que las principales áreas implicadas, la CCA, la ínsula y distintas secciones de la CPF juegan un rol fundamental por su implicación en el procesamiento del dolor y la atención, y que los resultados conflictivos de los estudios responden a un proceso de aprendizaje que haría la respuesta de estas áreas más eficiente y por lo tanto con una activación más corta en practica-tes más experimentados (7, 8).

Respecto a su aplicación como tratamiento las terapias derivadas del *mindfulness* muestran tener una eficacia como mínimo igual a la de la terapia cognitivo-conductual respecto a la sintomatología comórbida del dolor crónico, pero hay escasa evidencia de que actúe sobre el dolor en sí, necesitando de terapias farmacológicas tradicionales para actuar a su máxima eficacia (17-20). Estos efectos se mantienen independientemente de los grupos de edad, si bien requieren adaptación a las características propias de los mismos (21, 22, 24, 27). Por estas características, podría ser de particular utilidad para prevenir el abuso o reducir la dependencia de los analgésicos, dirección en la que podrían orientarse futuras líneas de investigación (2-4, 23).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Referencias

- Hilton L, Hempel S, Ewing BA, Apaydin E, Xenakis L, Newberry S, Colaiaco B, Maher AR, Shanman RM, Sorbero ME, Maglione MA. Mindfulness meditation for chronic pain: systematic review and meta-analysis. *Ann Behav Med.* 2017; 51(2): 199-213. Doi: 10.1007/s12160-016-9844-2.
- Majeed MH, Ali AA, Sudak DM. Mindfulness-based interventions for chronic pain: evidence and applications. *Asian J Psychiatry.* 2018; 32: 79-83. Doi: 10.1016/j.ajp.2017.11.025.
- Ball EF, Nur Shafina Muhammad Sharizan E, Franklin G, Rogozinska E. Does mindfulness meditation improve chronic pain? A systematic review. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2017; 29(6): 359-366. Doi: 10.1097/GCO.0000000000000417.
- Wren AA, Ross AC, D'Souza G, Almgren C, Feinstein A, Marshall A, Golianu B. Multidisciplinary pain management for pediatric patients with acute and chronic pain: a foundational treatment approach when prescribing opioids. *Children.* 2019; 6(2): 33. Doi:10.3390/children6020033.
- Veehof MM, Trompetter HR, Bohlmeijer ET, Schreurs KMG. Acceptance -and mindfulness- based interventions for the treatment of chronic pain: a meta-analytic review. *Cogn Behav Ther.* 2016; 45(1): 5-31. Doi: 10.1080/16506073.2015.1098724.
- Hölzel BK, Lazar SW, Gard T, Schuman-Olivier Z, Vago DR, Ott U. How does mindfulness meditation work? Proposing mechanisms of action from a conceptual and neural perspective. *Perspect Psychol Sci.* 2011; 6(6): 537-559. Doi: 10.1177/1745691611419671.
- Hölzel BK, Ott U, Hempel H, Hackl A, Wolf K, Stark R, Vaitl D. Differential engagement of anterior cingulate cortex and adjacent medial frontal cortex in adept meditators and nonmeditators. *Neurosci Lett.* 2007; 421(1): 16-21. Doi: 10.1016/j.neulet.2007.04.074.
- Brown CA, Jones AK. Meditation experience predicts less negative appraisal of pain: electrophysiological evidence for the involvement of anticipatory neural responses. *Pain.* 2010; 150(3): 428-438. Doi: 10.1016/j.pain.2010.04.017.
- Shapiro SL, Carlson LE, Astin JA, Freedman B. Mechanisms of mindfulness. *J Clin Psychol.* 2006; 62(3): 373-386. Doi: 10.1002/jclp.20237.
- Zeidan F, Grant JA, Brown CA, McHaffie JG, Coghill RC. Mindfulness meditation-related pain relief: Evidence for unique brain mechanisms in the regulation of pain. *Neurosci Lett.* 2012; 520(2): 165-173. Doi: 10.1016/j.neulet.2012.03.082.
- Bilevicius E, Kolesar TA, Kornelsen J. Altered neural activity associated with mindfulness during nociception: a systematic review of functional MRI. *Brain Sci.* 2016; 6(2): 14. Doi: 10.3390/brainsci6020014.
- Grant JA, Zeidan F. Employing pain and mindfulness to understand consciousness: a symbiotic relationship. *Curr Opin Psychol.* 2019; 28: 192-197. Doi: 10.1016/j.copsyc.2018.12.025.
- Nascimento SS, Oliveira LR, DeSantana, JM. Correlations between brain changes and pain management after cognitive and meditative therapies: a systematic review of neuroimaging studies. *Complement Ther Med.* 2018; 39: 137-145. Doi: 10.1016/j.ctim.2018.06.006.
- Greeson JM, Chin GR. Mindfulness and physical disease: a concise review. *Curr Opin Psychol.* 2019; 28: 204-210. Doi: 10.1016/j.copsyc.2018.12.014.
- Reive C. The biological measurements of Mindfulness-Based Stress Reduction: a systematic review. *EXPLORE.* 2019. Doi: 10.1016/j.explore.2019.01.001. In press
- Garland EL, Fredrickson BL. Positive psychological states in the arc from mindfulness to self-transcendence: extensions of the Mindfulness-to-Meaning Theory and applications to addiction and chronic pain treatment. *Curr Opin Psychol.* 2019; 28: 184-191. Doi: 10.1016/j.copsyc.2019.01.004.
- Goldin PR, Morrison A, Jazaieri H, Brozovich F, Heimberg R, Gross JJ. Group CBT versus MBSR for social anxiety disorder: a randomized controlled trial. *J Consult Clin Psychol.* 2016; 84(5): 427-437. Doi: 10.1037/ccp0000092.
- Garland EL, Hanley AW, Riquino MR, Reese SE, Baker AK, Salas K, Yack BP, Bedford CE, Bryan MA, Atchley RM, Nakamura Y, Froeliger B, Howard MO. Mindfulness-Oriented Recovery Enhancement reduces opioid misuse risk via analgesic and positive psychological mechanisms: a randomized controlled trial. *J Consult Clin Psychol.* 2019. In press
- Garland EL, Manusov EG, Froeliger B, Kelly A, Williams JM, Howard MO. Mindfulness-Oriented Recovery Enhancement for chronic pain and prescription opioid misuse: results from an early-stage randomized controlled trial. *J Consult Clin Psychol.* 2014; 82(3): 448-459. Doi: 10.1037/a0035798.

20. Garland EL. Restructuring reward processing with mindfulness-oriented recovery enhancement: novel therapeutic mechanisms to remediate hedonic dysregulation in addiction, stress, and pain. *Ann N Y Acad Sci.* 2016; 1373(1): 25-37. Doi: 10.1111/nyas.13034.
21. Khoo EL, Small R, Cheng W, Hatchard T, Glynn B, Rice DB, Skidmore B, Kenny S, Hutton B, Poulin PA. Comparative evaluation of group-based mindfulness-based stress reduction and cognitive behavioural therapy for the treatment and management of chronic pain: a systematic review and network meta-analysis. *Evid Based Ment Health.* 2019; 22(1): 26-35. Doi: 10.1136/ebmental-2018-300062.
22. Cherkin DC, Sherman KJ, Balderson BH, Cook AJ, Anderson ML, Hawkes RJ, Hansen KE, Turner JA. Effect of mindfulness-based stress reduction vs cognitive behavioral therapy or usual care on back pain and functional limitations in adults with chronic low back pain: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2016; 315(12): 1240-1249. Doi: 10.1001/jama.2016.2323.
23. Garland EL. Disrupting the downward spiral of chronic pain and opioid addiction with mindfulness-oriented recovery enhancement: a review of clinical outcomes and neurocognitive targets. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2014; 28(2): 122-129. Doi: 10.3109/15360288.2014.911791.
24. Chadi N, McMahon A, Vadnais M, Malboeuf-Hurtubise C, Djemli A, Dobkin PL, Lacroix J, Luu TM, Haley N. Mindfulness-based intervention for female adolescents with chronic pain: a pilot randomized trial. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2016; 25(3): 159-168.
25. Andrés-Rodríguez L, Borràs X, Feliu-Soler A, Pérez-Aranda A, Rozadilla-Sacanell A, Montero-Marin J, Maes M, Luciano JV. Immune-inflammatory pathways and clinical changes in fibromyalgia patients treated with Mindfulness-Based Stress Reduction (MBSR): a randomized, controlled clinical trial. *Brain Behav Immun.* 2019. Doi: 10.1016/j.bbi.2019.02.030. In press
26. Fjorback LO, Arendt M, Ørnbøl E, Fink P, Walach H. Mindfulness-Based Stress Reduction and Mindfulness-Based Cognitive Therapy with older adults: a qualitative review of randomized controlled outcome research. *Acta Psychiatr Scand.* 2011; 124(2): 102-119. Doi: 10.1111/j.1600-0447.2011.01704.x.
27. Morone NE, Greco CM, Weiner DK. Mindfulness meditation for the treatment of chronic low back pain in older adults: A randomized controlled pilot study. *Pain.* 2008; 134(3): 310-319. Doi: 10.1016/j.pain.2007.04.038.

Anexo I: Figuras



Figura 1: Mecanismos de acción que se producen en el individuo mediante las técnicas de *mindfulness*.

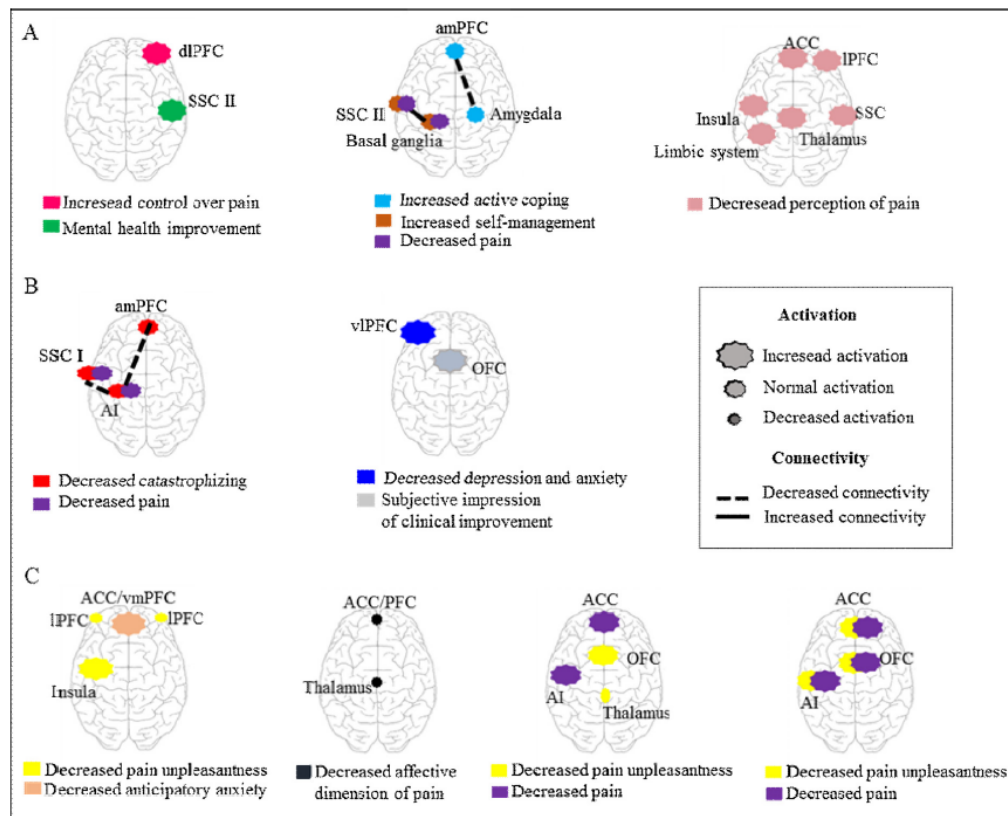


Figura 2: Áreas de activación tras la práctica de *mindfulness* en a) pacientes con dolor crónico; b) fibromialgia; c) sujetos sanos.

Fuente: Nascimento et al. (2018)

Mechanism	Exemplary instructions	Self-reported and experimental behavioral findings	Associated brain areas
1. Attention regulation	Sustaining attention on the chosen object; whenever distracted, returning attention to the object	Enhanced performance: executive attention (Attention Network Test and Stroop interference), orienting, alerting, diminished attentional blink effect	Anterior cingulate cortex
2. Body awareness	Focus is usually an object of internal experience: sensory experiences of breathing, emotions, or other body sensations	Increased scores on the Observe subscale of the Five Facet Mindfulness Questionnaire; narrative self-reports of enhanced body awareness	Insula, temporo-parietal junction
3.1 Emotion regulation: reappraisal	Approaching ongoing emotional reactions in a different way (nonjudgmentally, with acceptance)	Increases in positive reappraisal (Cognitive Emotion Regulation Questionnaire)	(Dorsal) prefrontal cortex (PFC)
3.2 Emotion regulation: exposure, extinction, and reconsolidation	Exposing oneself to whatever is present in the field of awareness; letting oneself be affected by it; refraining from internal reactivity	Increases in nonreactivity to inner experiences (Five Facet Mindfulness Questionnaire)	Ventro-medial PFC, hippocampus, amygdala
4. Change in perspective on the self	Detachment from identification with a static sense of self	Self-reported changes in self-concept (Tennessee Self-Concept Scale, Temperament and Character Inventory)	Medial PFC, posterior cingulate cortex, insula, temporo-parietal junction

Figura 3: ¿Cómo funciona el *mindfulness*? Propuestas de mecanismos de acción desde una perspectiva conceptual y neurológica.

Fuente: Hölzer et al. (2011)

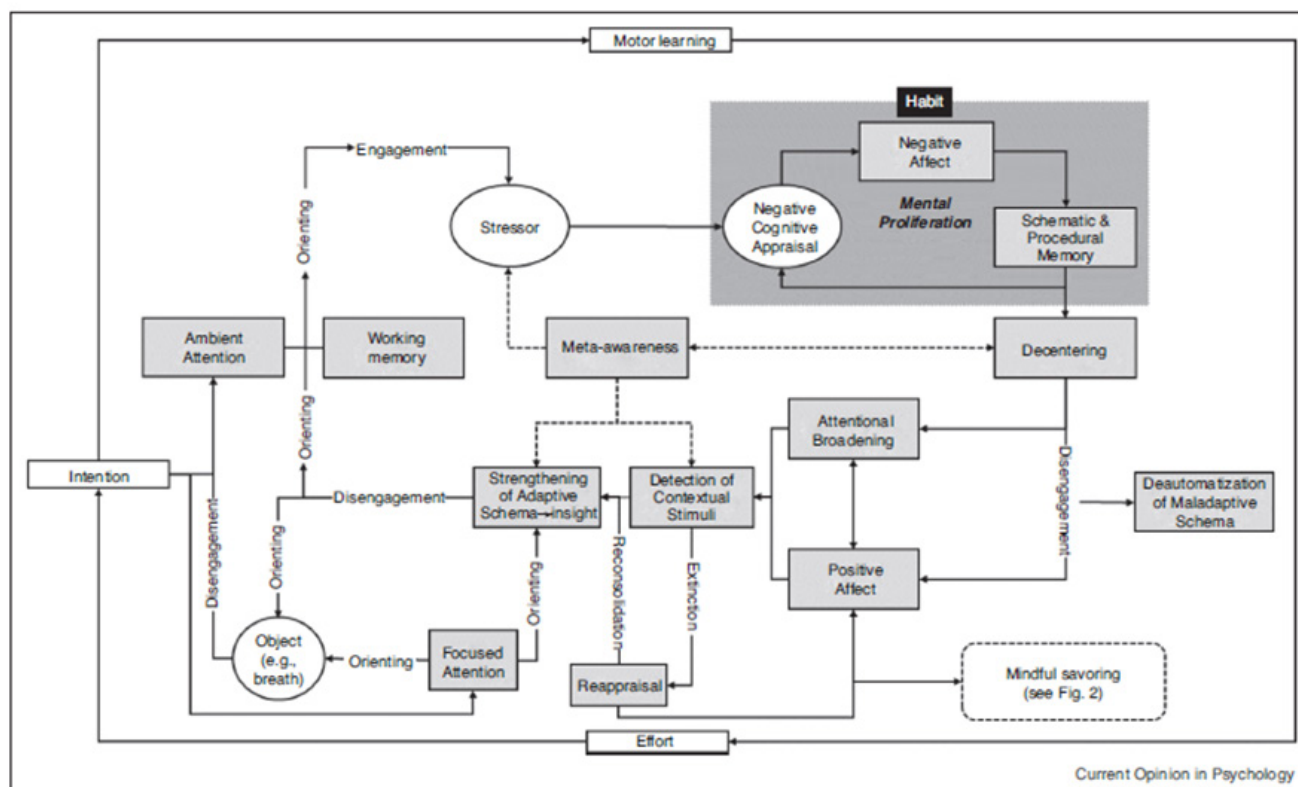


Figura 4: La atención plena (o *mindfulness*) promueve una reevaluación de uno mismo.

Fuente: Garland y Fredrickson (2019)

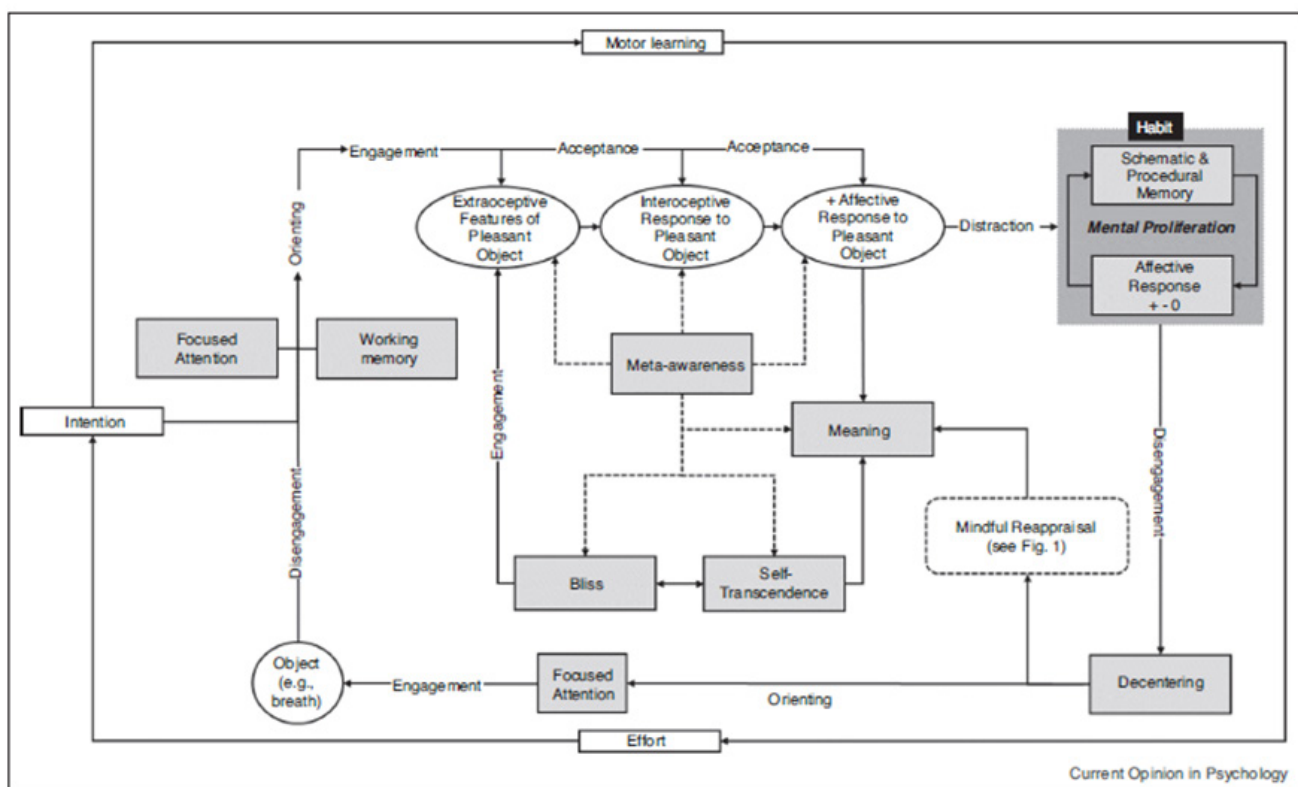


Figura 5: La atención plena promueve el disfrute pleno de las sensaciones (rumiación).

Fuente: Garland y Fredrickson (2019)

Mindfulness and Chronic Pain: A Review on Cognitive, Neurological and Behavioral Changes Related to Pain

Cynthia Campos-Moreno¹, Manuel González-Díez¹, Clara Isabel Murillo-Hermosilla¹, Cristina Perea-García¹, Amanda Sánchez-Arés¹

¹Student of the MSc in Basic Applied Neurosciences and Pain at the University of Granada (UGR)

TRANSLATED BY:

Beatriz Pérez-Cortés², Amy McCullough², Beatriz Moreno-Cuadrado², Lourdes Ureña-Pérez², Marta Giménez-Polo², Ígor Iribar-Revuelta²

²Student of the BA in Translation and Interpreting at the University of Granada (UGR)

Abstract

This review aims to gather the most relevant data regarding mindfulness and its effectiveness towards chronic pain treatment. In order to do so, we carried out a bibliographical study on the areas of the brain which are activated by chronic pain and the influence of mindfulness on these areas. In addition to this, we studied the effectiveness of mindfulness by itself and, in comparison with other non-pharmacological therapies, its effects on patients depending on their age. Despite the apparent contradictions in its action mechanisms, mindfulness seems to be as effective as other non-pharmacological therapies when used as an adjuvant therapy, regardless of the age group. Thus, it could be useful for preventing abuse or reducing dependence on analgesics.

Keywords: chronic pain, mindfulness, neuroimaging, pain management, alternative therapies, pediatric pain, geriatric pain.

1. Introduction

Chronic pain is often defined as any pain lasting longer than 3 months, or any pain persisting after the normal time for tissue healing (1). It can worsen progressively and appear intermittently, thus decreasing the patient's quality of life. It is estimated 5.5%-33% of the global adult population suffer from chronic pain. Furthermore, adolescents and children can also suffer from chronic pain. The number of people affected has increased over the years due to the population aging (2). This leads to economic costs for both the healthcare system and the professional careers of the patients, as it can result in a loss of productivity (1) or even in workplace absenteeism (3), consequently affecting the employer.

Over the last two decades, one of the most common treatments used for chronic pain has been opioid prescriptions (4), since they are effective analgesics. Nevertheless, due to an exponential growth in the prescription of these drugs, the death rate by overdose has increased (2), as well as the addiction likelihood. Thus, researchers are exploring the use of combined treatments (pharmacological and non-pharmacological) in order to reduce the use of opioids (4). Among the non-pharmacological

treatments, certain alternative therapies can be found. Most of these have been proved to be effective in treating chronic pain and are cheaper, thus reducing economical costs. These alternative therapies include mindfulness-based interventions, the cognitive-behavioral therapy (CBT), the acceptance and commitment therapy, acupuncture, and hypnosis (4). All of these treatments are able to reduce pain perception and improve the functionality of the patient. In addition, other types of therapy, such as occupational therapy, physical therapy, and physical exercise, have been effective in chronic pain treatment (2). In this paper, we focus on mindfulness-based interventions.

Mindfulness-based interventions (e.g. yoga, meditation, stress reduction) are based on the non-judgmental awareness of the present moment (2), by focusing on it and accepting it (1). This allows patients to cope better when they experience pain (3). Accordingly, the aim of this practice is to reduce pain perception and improve the patient's quality of life. Although it is often impossible to eradicate chronic pain, patients can learn skills to help them live a productive life, even when experiencing a feeling of discomfort (2).

The role of mindfulness is promising, but there are certain limitations because only a small number of studies have been carried out in this line. These limitations include the variability of the population and the different techniques that can be used (3) as well as the low quality of these studies (5), making their standardization and generalization more difficult.

Despite these limitations, some advantages have been found, including the improvement of symptoms; the lack of abuse or dependence; and the improvement of comorbid conditions, such as anxiety or depression (2, 3). In this review, we aim to show alternative treatments which carry no risk of addiction for patients who are suffering from chronic pain. The main focus is set on mindfulness and its actual effectiveness as a treatment.

2. Neurophysiology and neuroimaging

The applications of mindfulness are well established. However, its action mechanisms are still unclear (Figure 1). In order to explain how these therapies work, four interrelated components were proposed (Figure 3): attention regulation, body awareness, emotion regulation, and change in perspective on the self (6). The first three components will be thoroughly explored. Afterwards, the elements that constitute pain, how they are represented in the brain, and how mindfulness affects the areas in which they are involved in will also be studied.

The action components of mindfulness and pain are explained as follows:

2.1. Attention regulation

Attention regulation is defined as the process of focusing attention on an object, recognizing distractions and going back to focusing on the object. Many studies (7, 8) suggest a greater activation of the anterior cingulate cortex (ACC) and the secondary somatosensory cortex (SII). Both areas are involved in the process of attention regulation.

2.2. Body awareness

Body awareness refers to the process of focusing on a structure or task inside the body. There are two possible mechanisms involved in the increase of body awareness. The first one would involve the activation of the right anterior insula and the long-term concentration of gray matter within this area. The other possible mechanism would involve the regulation of the amygdala via the ACC and the dorsolateral prefrontal cortex (dlPFC). However, short-term studies suggest that these changes start at the temporo-parietal junction, and not at the insula (6, 9).

2.3. Emotion regulation

Emotion regulation occurs at a cognitive level (focused attention). It is based on playing close attention to stimuli and to changes, and how we respond to them. This can be achieved either by the reappraisal of the stimulus (i.e. interpreting the stimulus in a positive way) or by the extinction of the stimulus (i.e. reverting the response to the stimulus). Another way in which emotion regulation occurs at a behavioral level is by inhibiting the expression of certain behaviors in response to the stimulus (6).

Two systems have been suggested: (1) a system that involves the lateral prefrontal cortex (lPFC) and the ventral prefrontal cortex (vPFC) and whose functions are, respectively, managing selective attention and participating in the inhibition of a response; and (2) a system that involves the ACC (6, 10).

2.4. Pain

According to Bilevicius et al. (11), pain is composed of three factors: (1) a sensorial factor, which activates the primary and secondary somatosensory cortices (SI and SII) and the thalamus; (2) a cognitive factor, which activates the prefrontal cortex (PFC); and (3) a motivational-affective factor, which increases the activity in the ACC and in the anterior and posterior insulae. Mindfulness acts directly or indirectly in many of these factors, as previously seen.

2.5. Neuroimaging results

A study carried out by Grant et al. (12) revealed that experienced meditators show a greater activation of the insula, the thalamus and the midcingulate cortex, as well as a minor activation of the areas of the brain that are responsible for emotion control (the medial prefrontal cortex [mPFC], the orbitofrontal cortex [OFC], and the amygdala). This would allow meditators to pay more attention to the sensory input of stimuli and to inhibit any emotional appraisal or reactivity. This situation, according to the researchers, leads to a diminished sensitivity to pain.

On the other hand, Nascimento et al. (13) reported an increase in the activation of the dlPFC, the ventromedial prefrontal cortex (vmPFC), the OFC, the SI and SII, and the limbic system in patients suffering from chronic pain (Figure 2). The increase of activity in the dlPFC in the patients occurs when action mechanisms are modified by acute pain. Therefore, this leads to an increase in activity in areas involved in emotion regulation (11).

After learning about mindfulness, patients suffering from chronic pain experienced improvements in clinical measures of pain and self-efficacy to deal with chronic pain. Patients also experienced a decrease in levels of anticipatory anxiety, pain intensity and the negative experience of pain (13). These findings suggest that the use of mindfulness decreases the likelihood of presenting psychiatric comorbidities and increases the patient's capabilities of acceptance and pain control (14). These changes in the experience of pain are mainly associated with a decrease in amygdala activity and an increase in PFC activity (15).

3. Mindfulness compared with other treatments

The mindfulness-to-meaning theory (MMT) is based on two premises: (1) the principle that focused attention (mindfulness) promotes reappraisal of one's self (Figure 4); and (2) the principle that focused attention encourages the individual to enjoy the sensations caused by stimuli (Figure 5) (16).

Recently, certain studies have shown that a period of 8 weeks of mindfulness-based stress reduction (MBSR) increases the efficacy of reappraisal to a similar degree as cognitive-behavioral therapy (17).

Taking these advances into account, Mindfulness-Oriented Recovery Enhancement (MORE) has been created as a treatment for those patients who misuse opioids in order to treat their chronic pain (18, 19). MORE aims at increasing cognitive control, facilitating reappraisal and enjoying pleasant sensations. It also aims at returning the patients' reward processing back to baseline levels, so that they value natural rewards more than drug-based rewards (20). MORE has been found to significantly decrease chronic pain and drug-seeking behavior (18, 19). In addition, this treatment has also been found to significantly increase MMT mechanisms. These positive effects are linked to a decrease in chronic pain intensity and to a lower risk of drug consumption (18).

Moreover, a systematic review of randomized controlled trials was carried out, aimed at confirming the efficacy of mindfulness-based stress reduction (MBSR) compared to that of cognitive-behavioral therapy (CBT) on patients with symptoms caused by chronic pain (21). A study compared CBT and MBSR and did not find any significant differences between them in relation to the improvement of physical functioning or the reduction of pain intensity (21). The CBT group, however, showed more signs of improvement on depressive symptoms after the treatment compared to the MBSR group.

When compared to the control group, both CBT and MBSR were associated with general improvements after the intervention (22).

These results are consistent with those found in a meta-analysis carried out in 2016 and focused on interventions for chronic pain based on acceptance and mindfulness, which showed minor effects on the reduction of pain intensity and depressive symptoms compared to the control groups (5).

3.1. Comparison between different age groups

Mindfulness, like any other treatment, must be adapted according to the characteristics of the patient. The age of the participants has to be taken into account, since children do not have the same comprehension and understanding as adults do. Working with children requires a simpler language, whilst adults are capable of more abstract thinking. A series of studies on different groups are described below and are divided as follows: pediatric population, adult population and geriatric population.

3.1.1. Pediatric population

Several studies confirm that including non-pharmacological therapies in treatments that require drugs can have much more effective results on pediatric population (4). This is due to the fact that a multidisciplinary approach including coping strategies not only improves children quality of life, but also significantly reduces the possibility of dependence and prevents developing a future tolerance. Immediate and sufficient analgesia are necessary to manage acute pain (such as post-operative pain). However, including psychological education of the patient pre- and post-surgery can help manage the pain and speed up the recovery process.

On the other hand, chronic pain management requires a more prolonged analgesia and is more complex to treat, since the patient can feel that pharmacological treatment is insufficient, thus resorting to non-pharmacological methods (23). In a randomized pilot study of an intervention based on mindfulness for adolescent women suffering from chronic pain, the patients reported an improvement in pain management and a decrease in salivary cortisol levels during the post-treatment session (24). However, the quality of this line of research has varied from randomized controlled trials to pilot studies and is very limited due to a small sample size.

3.1.2. Adult population

Regarding adult population, there are studies which have focused on medical conditions such as fibromyalgia, e.g. a study which was carried out on a total of 70 women who met the criteria of the illness (25). In comparison with the control group,

the results showed a reduction of IL-10 and higher baseline levels of CXCL8 (immune biomarkers), as well as a change in schemes and a significant reduction of chronic pain. It appears that training in schema modification and relaxation techniques (such as mindfulness) has been able to positively influence clinical symptomatology, as patients reported a decrease in pain, an improvement in psychological inflexibility, and a better quality of sleep.

3.1.3. Geriatric population

Finally, geriatric population includes participants aged over 65. A review of a series of studies which followed mindfulness-based programs analyzed variables such as insomnia and executive function, among others (26). However, the focus is set on chronic back pain (27). The results showed not only an improvement in pain management, but also significantly lower post-treatment pain levels. In addition, the acceptance of chronic pain was higher than in the group that did not receive the mindfulness-based treatment. A 3-month follow-up session showed that the experimental group maintained significantly better results than the control group.

4. Conclusions

The way in which the associated areas of the brain allow mindfulness-based therapies to improve symptomatology is still unclear. Some authors have suggested that the main associated areas (i.e. the ACC, the insula, and several sections of the PFC) may play a key role because they are involved in pain and attention processing. They argue that the mixed results are due to a learning process which would make the response of these areas more efficient, thus causing more experienced users to experience activation at a faster rate (7, 8).

Regarding the implementation of mindfulness-based therapies as treatment, they have been shown to be at least as efficient as cognitive-behavioral therapy, with regard to comorbid symptoms of chronic pain. However, there is limited evidence of mindfulness-based therapies influencing pain itself, as it requires traditional pharmacological treatments to reach maximum efficacy (17-20). These effects are constant regardless of the age group, but they must be adapted to the characteristics of each group (21, 22, 24, 27). Due to these characteristics, these therapies could be particularly useful to prevent or reduce the abuse and dependence on analgesics. Future work in this line of research is suggested (2-4, 23).

Conflicts of interest statement

The authors declare that there are no conflicts of interest in this article.

References

- Hilton L, Hempel S, Ewing BA, Apaydin E, Xenakis L, Newberry S, Colaico B, Maher AR, Shanman RM, Sorbero ME, Maglione MA. Mindfulness meditation for chronic pain: systematic review and meta-analysis. *Ann Behav Med.* 2017; 51(2): 199-213. Doi: 10.1007/s12160-016-9844-2.
- Majeed MH, Ali AA, Sudak DM. Mindfulness-based interventions for chronic pain: evidence and applications. *Asian J Psychiatr.* 2018; 32: 79-83. Doi: 10.1016/j.ajp.2017.11.025.
- Ball EF, Nur Shafina Muhammad Sharizan E, Franklin G, Rogozinska E. Does mindfulness meditation improve chronic pain? A systematic review. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2017; 29(6): 359-366. Doi: 10.1097/GCO.0000000000000417.
- Wren AA, Ross AC, D'Souza G, Almgren C, Feinstein A, Marshall A, Golianu B. Multidisciplinary pain management for pediatric patients with acute and chronic pain: a foundational treatment approach when prescribing opioids. *Children.* 2019; 6(2): 33. Doi:10.3390/children6020033.
- Veehof MM, Trompetter HR, Bohlmeijer ET, Schreurs KMG. Acceptance -and mindfulness-based interventions for the treatment of chronic pain: a meta-analytic review. *Cogn Behav Ther.* 2016; 45(1): 5-31. Doi: 10.1080/16506073.2015.1098724.
- Hölzel BK, Lazar SW, Gard T, Schuman-Olivier Z, Vago DR, Ott U. How does mindfulness meditation work? Proposing mechanisms of action from a conceptual and neural perspective. *Perspect Psychol Sci.* 2011; 6(6): 537-559. Doi: 10.1177/1745691611419671.
- Hölzel BK, Ott U, Hempel H, Hackl A, Wolf K, Stark R, Vaitl D. Differential engagement of anterior cingulate cortex and adjacent medial frontal cortex in adept meditators and non-meditators. *Neurosci Lett.* 2007; 421(1): 16-21. Doi: 10.1016/j.neulet.2007.04.074.
- Brown CA, Jones AK. Meditation experience predicts less negative appraisal of pain: electrophysiological evidence for the involvement of anticipatory neural responses. *Pain.* 2010; 150(3): 428-438. Doi: 10.1016/j.pain.2010.04.017.
- Shapiro SL, Carlson LE, Astin JA, Freedman B. Mechanisms of mindfulness. *J Clin Psychol.* 2006; 62(3): 373-386. Doi: 10.1002/jclp.20237.
- Zeidan F, Grant JA, Brown CA, McHaffie JG, Coghill RC. Mindfulness meditation-related pain relief: Evidence for unique brain mechanisms in the regulation of pain. *Neurosci Lett.* 2012; 520(2): 165-173. Doi: 10.1016/j.neulet.2012.03.082.
- Bilevicius E, Kolesar TA, Kornelsen J. Altered neural activity associated with mindfulness during nociception: a systematic review of functional MRI. *Brain Sci.* 2016; 6(2): 14. Doi: 10.3390/brainsci6020014.
- Grant JA, Zeidan F. Employing pain and mindfulness to understand consciousness: a symbiotic relationship. *Curr Opin Psychol.* 2019; 28: 192-197. Doi: 10.1016/j.copsyc.2018.12.025.
- Nascimento SS, Oliveira LR, DeSantana, JM. Correlations between brain changes and pain management after cognitive and meditative therapies: a systematic review of neuroimaging studies. *Complement Ther Med.* 2018; 39: 137-145. Doi: 10.1016/j.ctim.2018.06.006.
- Greeson JM, Chin GR. Mindfulness and physical disease: a concise review. *Curr Opin Psychol.* 2019; 28: 204-210. Doi: 10.1016/j.copsyc.2018.12.014.
- Reive C. The biological measurements of Mindfulness-Based Stress Reduction: a systematic review. *EXPLORE.* 2019. Doi: 10.1016/j.explore.2019.01.001. In press
- Garland EL, Fredrickson BL. Positive psychological states in the arc from mindfulness to self-transcendence: extensions of the Mindfulness-to-Meaning Theory and applications to addiction and chronic pain treatment. *Curr Opin Psychol.* 2019; 28: 184-191. Doi: 10.1016/j.copsyc.2019.01.004.
- Goldin PR, Morrison A, Jazaieri H, Brozovich F, Heimberg R, Gross JJ. Group CBT versus MBSR for social anxiety disorder: a randomized controlled trial. *J Consult Clin Psychol.* 2016; 84(5): 427-437. Doi: 10.1037/ccp0000092.
- Garland EL, Hanley AW, Riquino MR, Reese SE, Baker AK, Salas K, Yack BP, Bedford CE, Bryan MA, Atchley RM, Nakamura Y, Froeliger B, Howard MO. Mindfulness-Oriented Recovery Enhancement reduces opioid misuse risk via analgesic and positive psychological mechanisms: a randomized controlled trial. *J Consult Clin Psychol.* 2019. In press
- Garland EL, Manusov EG, Froeliger B, Kelly A, Williams JM, Howard MO. Mindfulness-Oriented Recovery Enhancement for chronic pain and prescription opioid misuse: results from an ear-

- ly-stage randomized controlled trial. *J Consult Clin Psychol*. 2014; 82(3): 448-459. Doi: 10.1037/a0035798.
20. Garland EL. Restructuring reward processing with mindfulness-oriented recovery enhancement: novel therapeutic mechanisms to remediate hedonic dysregulation in addiction, stress, and pain. *Ann N Y Acad Sci*. 2016, 1373(1): 25-37. Doi: 10.1111/nyas.13034.
 21. Khoo EL, Small R, Cheng W, Hatchard T, Glynn B, Rice DB, Skidmore B, Kenny S, Hutton B, Poulin PA. Comparative evaluation of group-based mindfulness-based stress reduction and cognitive behavioural therapy for the treatment and management of chronic pain: a systematic review and network meta-analysis. *Evid Based Ment Health*. 2019; 22(1): 26-35. Doi: 10.1136/ebmental-2018-300062.
 22. Cherkin DC, Sherman KJ, Balderson BH, Cook AJ, Anderson ML, Hawkes RJ, Hansen KE, Turner JA. Effect of mindfulness-based stress reduction vs cognitive behavioral therapy or usual care on back pain and functional limitations in adults with chronic low back pain: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016; 315(12): 1240-1249. Doi: 10.1001/jama.2016.2323.
 23. Garland EL. Disrupting the downward spiral of chronic pain and opioid addiction with mindfulness-oriented recovery enhancement: a review of clinical outcomes and neurocognitive targets. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2014; 28(2): 122-129. Doi: 10.3109/15360288.2014.911791.
 24. Chadi N, McMahon A, Vadnais M, Malboeuf-Hurtubise C, Djemli A, Dobkin PL, Lacroix J, Luu TM, Haley N. Mindfulness-based intervention for female adolescents with chronic pain: a pilot randomized trial. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2016; 25(3): 159-168.
 25. Andrés-Rodríguez L, Borràs X, Feliu-Soler A, Pérez-Aranda A, Rozadilla-Sacanell A, Montero-Marin J, Maes M, Luciano JV. Immune-inflammatory pathways and clinical changes in fibromyalgia patients treated with Mindfulness-Based Stress Reduction (MBSR): a randomized, controlled clinical trial. *Brain Behav Immun*. 2019. Doi: 10.1016/j.bbi.2019.02.030. In press
 26. Fjorback LO, Arendt M, Ørnbøl E, Fink P, Walach H. Mindfulness-Based Stress Reduction and Mindfulness-Based Cognitive Therapy with older adults: a qualitative review of randomized controlled outcome research. *Acta Psychiatr Scand*. 2011; 124(2): 102-119. Doi: 10.1111/j.1600-0447.2011.01704.x.
 27. Morone NE, Greco CM, Weiner DK. Mindfulness meditation for the treatment of chronic low back pain in older adults: A randomized controlled pilot study. *Pain*. 2008; 134(3): 310-319. Doi: 10.1016/j.pain.2007.04.038.

Annex I: Figures

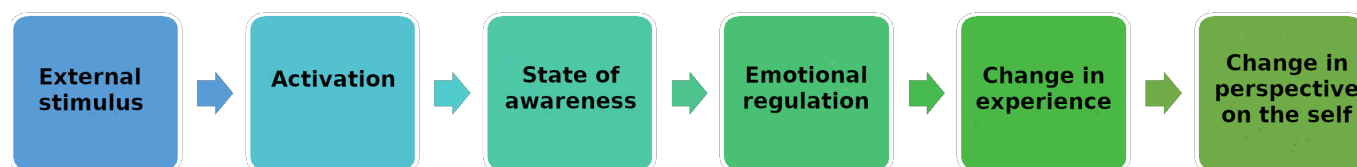


Figure 1: Action mechanisms which occur in the patient through mindfulness-based techniques.

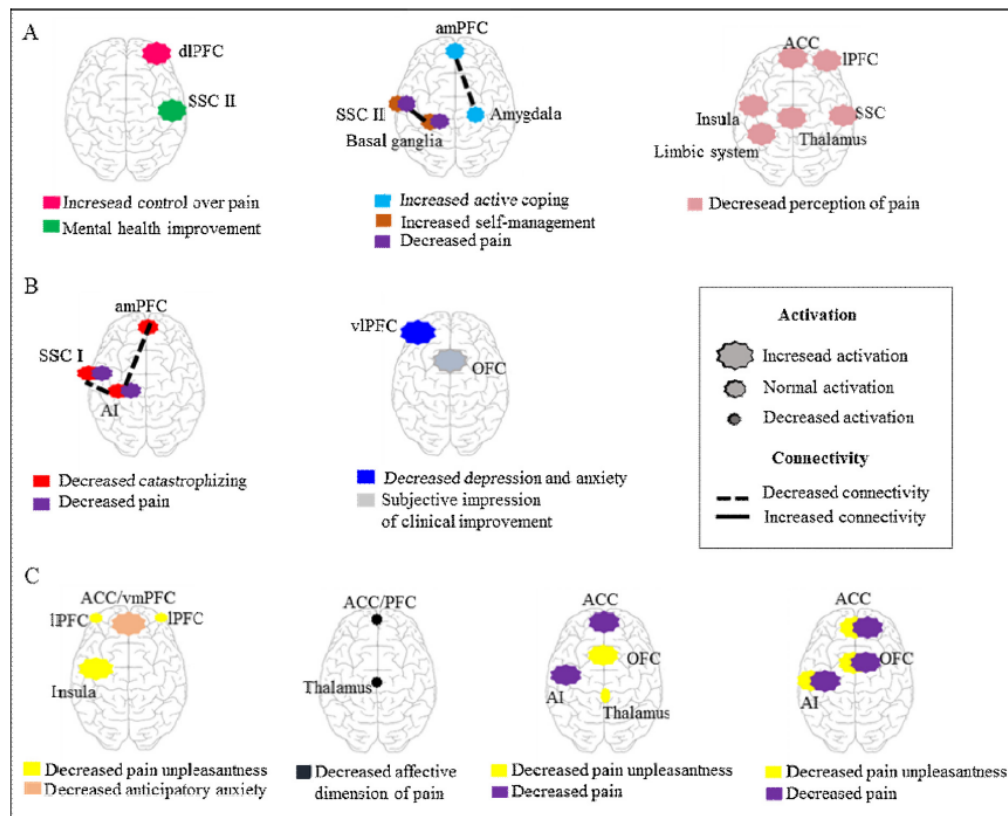


Figure 2: Areas activated after practicing mindfulness on a) patients with chronic pain; b) patients with fibromyalgia; c) healthy subjects.

Source: Nascimento et al. (2018)

Mechanism	Exemplary instructions	Self-reported and experimental behavioral findings	Associated brain areas
1. Attention regulation	Sustaining attention on the chosen object; whenever distracted, returning attention to the object	Enhanced performance: executive attention (Attention Network Test and Stroop interference), orienting, alerting, diminished attentional blink effect	Anterior cingulate cortex
2. Body awareness	Focus is usually an object of internal experience: sensory experiences of breathing, emotions, or other body sensations	Increased scores on the Observe subscale of the Five Facet Mindfulness Questionnaire; narrative self-reports of enhanced body awareness	Insula, temporo-parietal junction
3.1 Emotion regulation: reappraisal	Approaching ongoing emotional reactions in a different way (nonjudgmentally, with acceptance)	Increases in positive reappraisal (Cognitive Emotion Regulation Questionnaire)	(Dorsal) prefrontal cortex (PFC)
3.2 Emotion regulation: exposure, extinction, and reconsolidation	Exposing oneself to whatever is present in the field of awareness; letting oneself be affected by it; refraining from internal reactivity	Increases in nonreactivity to inner experiences (Five Facet Mindfulness Questionnaire)	Ventro-medial PFC, hippocampus, amygdala
4. Change in perspective on the self	Detachment from identification with a static sense of self	Self-reported changes in self-concept (Tennessee Self-Concept Scale, Temperament and Character Inventory)	Medial PFC, posterior cingulate cortex, insula, temporo-parietal junction

Figure 3: How does mindfulness meditation work? Proposing mechanisms of action from a conceptual and neural perspective.

Source: Hölzel et al. (2011)

Source: Garland & Fredrickson (2019)

Las fronteras de la metformina: entre la diabetes y el cáncer de próstata

Adela Serrano-Herrera¹, Cristina Rodríguez-Martínez¹, Paula Domingo-López¹, Alberto Girona-Torres¹, Pablo Sola-Montijano¹, Javier Domingo-López¹

¹Estudiante del Grado en Medicina de la Universidad de Granada (UGR)

Resumen

El cáncer de próstata supone un tercio de los nuevos casos de cáncer al año, convirtiéndose en el más frecuente en hombres. Datos recientes sugieren que pacientes diabéticos que toman metformina, el medicamento más empleado en la Diabetes tipo II, tienen una menor incidencia de padecer ciertos cánceres, como el de próstata. Un gran número de estudios han examinado el potencial antineoplásico de la metformina, aunque aún no se comprende del todo y los datos obtenidos son ambiguos. Esta revisión resume la información referente a los efectos de la metformina sobre las células del cáncer de próstata, destacando algunos de los mecanismos de acción a través de los cuales puede actuar dicho fármaco. También analiza algunas discordancias referentes a los efectos de la metformina sobre pacientes con distintos perfiles metabólicos y farmacológicos. Tras comparar los datos, sugerimos que la metformina podría tener un importante papel en el futuro para el manejo del cáncer de próstata, tanto en monoterapia, como en combinación; aunque a día de hoy sigue siendo necesario realizar ensayos clínicos más sólidos para confirmar su eficacia.

Palabras clave: metformina, cáncer, próstata, diabetes, AMPK, terapia de privación androgénica (TDA).

1. Introducción

El cáncer de próstata (CaP) es el más cáncer más frecuente entre los hombres y la segunda causa de muerte oncológica de los mismos (1). Debido a la elevada prevalencia de esta patología, además de nuevas moléculas, se están empleando fármacos con otras indicaciones para su tratamiento.

La metformina es un medicamento comúnmente utilizado en el tratamiento para la Diabetes Mellitus tipo II (DMII). Aunque sus mecanismos no están concretados con certeza, sus propiedades antineoplásicas, antiinflamatorias y metabólicas podrían ejercer un efecto favorable sobre el pronóstico y evolución del CaP.

Sin embargo, al adentrarse en el estudio de los mecanismos y efectos de la metformina sobre el CaP, encontramos puntos de controversia entre las diferentes fuentes de información.

Nuestra intención es exponer los distintos aspectos de la evolución y tratamiento del CaP sobre los que la metformina parece actuar favorable o desfavorablemente. Nos enfocamos tanto en la aplicación y efectos observables de la metformina en la práctica clínica como en las distintas vías químicas y metabólicas sobre las que se cree que ejerce su efecto.

2. Vía de la metformina

En relación a su efecto en el CaP, se describen dos vías de acción (Fig. 1): una directa sobre las células tumorales (inhibe la cadena transportadora de electrones) (2) y otra indirecta, a través de la disminución de los niveles de insulina y otros factores proliferativos (como los receptores androgénicos, fundamentales en el CaP). Además, la metformina bloquea los mecanismos de obtención de energía de las células tumorales: la gluconeogénesis hepática y la glucólisis (esta última si se combina con 2-desoxiglucosa) (3). Aunque la acción indirecta tiene cierto interés por el carácter órgano-específico de la metformina, los mecanismos no están totalmente establecidos, por lo que nos centraremos en desarrollar la vía directa de acción sobre las células tumorales.

2.1. Mecanismos dependientes de adenosín monofosfato kinasa

La metformina inhibe directamente la cadena respiratoria mitocondrial. Esto reduce los niveles de adenosín trifosfato (ATP) y aumenta la proporción AMP/ATP, lo que supone la activación de la adenosín monofosfato kinasa (AMPK) y la reducción de la producción de glucosa (4). Bajo estas condiciones de estrés, la kinasa hepática B1 (LKB1), conocida por su papel supresor de tumores, activará a la AMPK y reducirá el complejo de la diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR) (5). Al inhibir mTor, se actúa sobre la vía de señalización PI3k/AKT/mTOR, asociada a una proliferación celular

anormal, inhibición de la apoptosis y carcinogénesis. Por otro lado, al activar la vía AMPK, aumenta la producción del factor de transcripción Forkhead box O3 (FOXO3). La inactivación de este gen está implicada en la progresión del cáncer de próstata, haciendo de su activación a través de la metformina una opción terapéutica (6).

2.2. Mecanismos independientes de AMPK

La activación de AMPK es el principal mecanismo antineoplásico de la metformina, pero se han descrito otras vías. Un ejemplo lo reportaron Sarah et al. que afirmaron que Redd1 y ciclina D1 median los efectos antiproliferativos de la metformina en las células del CaP (7). Este efecto también lo induce la metformina al activar la vía LKB1 (reduce su ARN mensajero) y disminuir los niveles de c-MYC (8,9,10). Esta acción es fundamental puesto que los andrógenos inducen una regulación al alza de los receptores del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1R) y de la insulina (IR), ya de por sí sobreexpresados en las células tumorales del CaP. Cuando estos receptores se activan, la vía mTOR estimula la proliferación y la invasión celular. Finalmente, otros estudios subrayan que la metformina también bloquea los ejes COX2 /PGE2/STAT2/transición epitelio-mesénquima (TEM) y el factor Fox M1, ambos con un papel central en la regulación del ciclo celular, angiogénesis, invasión, metástasis y TEM, que también se verá reducida por la modulación de los microARNs (11,12).

Por tanto, la metformina actúa sobre una gran variedad de dianas moleculares y miles de vías de transducción. A esto se suma la falta de datos sobre efectos relevantes en las células benignas, sugiriendo que su acción pro-apoptótica se limita a las malignas (8). La actividad antineoplásica de la metformina podría explicar la disminución en la incidencia, in vivo e in vitro, de distintos tipos de cáncer (colon, mama o páncreas) si se emplea como tratamiento (13). Se determinó una disminución de la proliferación tumoral in vitro en ratones, sin embargo, las dosis empleadas en este tipo de estudios son entre 100 y 300 veces mayores a las empleadas en los tratamientos antidiabéticos estándar (14). Por otro lado, en un estudio se evidenció una disminución de Ki 67 en el 30% de los pacientes oncológicos (tanto diabéticos como no) antes de someterse a cirugía, pero no hubo una disminución significativa del PSA (marcador del CaP). Por contraparte, la metodología de este trabajo fue cuestionada (15). Por último, aunque in vitro la metformina actúa sobre los osteoblastos y las células madre tumorales, sus efectos sobre las metástasis óseas no se han demostrado (10).

3. Efectos de la metformina en diversos grupos de pacientes

3.1. Pacientes diabéticos y obesos

La diabetes es por sí misma un factor de riesgo de padecer cáncer (16); sin embargo, se ha determinado un descenso de su aparición en diabéticos que tomaban metformina frente a los que no (7,3% vs 11,6%). Este efecto no se ha observado con otros fármacos antidiabéticos como las sulfonilureas (17). Aunque se observó también una menor mortalidad asociada al uso de metformina, se evidencian discrepancias en los resultados, probablemente asociadas a diferencias en las características de los pacientes (18). En contraposición, otros estudios niegan el papel protector de la metformina en el CaP (19). Del mismo modo, varios estudios han demostrado que, empleada como tratamiento en los estadios iniciales y finales del cáncer, la metformina carece de efectos (20-23). De esta conclusión, algunos investigadores destacan la ausencia de estudios en otras fases y en pacientes con CaP (15).

En oposición a los trabajos anteriormente expuestos, algunos autores sugirieron que la Diabetes Mellitus tipo II y la obesidad podrían tener un cierto efecto protector en el caso específico del CaP, más incluso que el de la propia metformina (que por otro lado impediría este efecto). Estas patologías reducen los niveles de andrógenos (testosterona y dihidrotestosterona) y los factores genéticos que estimulan el crecimiento inicial de las células tumorales (24). Además, postularon la ausencia de efectos beneficiosos significativos en el uso de metformina para la prevención o tratamiento del CaP en la población general. Pese a la falta de datos concluyentes, la metformina es el fármaco de elección en pacientes oncológicos con DMII (25).

La gran cantidad de factores de confusión (los estudios son retrospectivos y los trabajos en no diabéticos escasos) impiden dilucidar si realmente es el control de la diabetes y no la metformina en sí la que reduce el riesgo de desarrollar un cáncer. Del mismo modo, son necesarios estudios más extensos para valorar los efectos a largo plazo del fármaco.

3.2. Pacientes en terapia de deprivación androgénica

La terapia de deprivación androgénica (TDA), normalmente realizada con la administración de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), es el tratamiento habitual en el cáncer de próstata localmente avanzado, recurrente o metastásico. La TDA induce la apoptosis de un 2-3% de las células tumorales, pero también activa otros mecanismos como la autofagia (por aumento de actividad de AMPK), la necrosis o la quiescencia. Las células quiescentes

todavía son viables y pueden volver a entrar al ciclo celular (Fig. 2), de manera que, aunque inicialmente haya una alta respuesta a la TDA, estos cánceres acaban volviéndose resistentes a la terapia (25, 26). Algunos estudios clínicos sugieren que la TDA induce cambios en las células tumorales, haciéndolas más susceptibles al efecto de otros tratamientos sinérgicos, como ocurre con el docetaxel (mejora la supervivencia). Por este motivo, se plantea estudios de terapia sinérgica con metformina dadas sus propiedades antineoplásicas, antiinflamatorias y metabólicas (25, 27, 28).

3.3. La metformina en los efectos adversos de la TDA

La TDA produce diversos efectos adversos (tabla 2) como fatiga, flushing vasomotor, disfunción sexual, complicaciones óseas (osteoporosis), anemia o disfunción cognitiva. Entre ellos se remarcen los efectos metabólicos y cardiovasculares (obesidad, dislipemia, aumento de la resistencia a la insulina y diabetes), ya que podrían evitarse con la toma de metformina (28, 29). Richard KA et al., en un estudio retrospectivo con una muestra de 87.344 veteranos, demostró que la metformina combinada con TDA mejoraba la supervivencia global en diabéticos tipo II, reducía el riesgo de complicaciones relacionadas con el esqueleto y la necesidad de usar radioterapia o cirugía debido a estas complicaciones (30). Por otro lado, en el estudio de Nobes et al. en pacientes no diabéticos se evidenció que el cambio en el estilo de vida (dieta y ejercicio) combinado con la metformina ayuda a reducir peso, índice de masa corporal, presión sistólica y el riesgo a padecer diabetes en el contexto del tratamiento con TDA comparado con el control. Sin embargo, en este estudio no se hallaron diferencias en los marcadores de resistencia a la insulina, no se intentó demostrar el aumento de la supervivencia global ni se establece si estos cambios se debían a la metformina o a los cambios en el estilo de vida (31). La evidencia disponible apunta a que combinar TDA con metformina podría ser una buena opción para mejorar la supervivencia del paciente, sea por su efecto sobre las células tumorales o por sus beneficios contra los efectos adversos de la TDA.

3.4. Pacientes con TDA y tumores hormonalmente resistentes

El 10%-20% de los pacientes con CaP se vuelven resistentes a la TDA, lo que se denomina CaP resistente a la castración de andrógenos (CRPC) (32). Esta variedad está relacionada con trastornos genéticos como mutación o amplificación del gen receptor androgénico (AR) o sobreexpresión de los genes responsables del paso de andrógenos a dihidrotestosterona (33). En estos casos, se recomienda administrar metformina por su perfil farmacológico seguro, por

establecer una sinergia con otros tratamientos empleados (inhibidores PI3K/Akt y los antiandrógenos) y por presentar un efecto terapéutico contra los efectos secundarios de los mismos (náuseas, vómitos, diarrea e hiperglucemia (34). Aunque tanto la metformina como la combinación de antiandrógenos e inhibidores de PI3K producen diarrea por separado, la asociación de estos fármacos no incrementa su prevalencia frente a la monoterapia (35).

Dado que se ha observado que una desregulación de la vía PI3K/Akt en un 42% del CaP localizado y en un 100% en fases avanzadas (36), esta vía se ha convertido en la diana de los nuevos ensayos clínicos para el CRPC (37). Se están empleando inhibidores de los 3 componentes principales de la vía: PI3K, Akt y mTOR, siendo los inhibidores de los dos primeros más eficaces. Sin embargo, estos fármacos no son efectivos en monoterapia y se emplean con otros tratamientos, como el doble bloqueo PI3K/Akt-andrógenos (38). La utilización de antiandrógenos en principio no tiene sentido en los CRPC, sin embargo, se ha visto que esta resistencia es reversible debido a la activación de Akt (PKB). Por ello, la inhibición de la vía de la Akt restablece la respuesta a andrógenos, mayoritariamente en células con mutación en PTEN (39). Este hecho se confirmó con modelos celulares experimentales, no obstante, los resultados de los ensayos clínicos son variables por la diferencia en el bloqueo provocado por ciertos inhibidores y la ineficacia de algunos antiandrógenos. Estos ensayos sugieren que la combinación óptima sería un inhibidor de PI3K o Akt junto con un antiandrógeno de nueva generación, cuyo efecto terapéutico podría mejorarse con el uso de metformina (40-42).

3.5. Metformina sobre las células madre tumorales quiescentes

Entre las células tumorales resistentes al TDA, destacan las células madre tumorales que quedan en estado quiescente tras la terapia. Este reservorio de células madre, identificables mediante distintos marcadores recogidos en la Tabla 2, pueden volver a proliferar en cualquier momento, produciendo una recurrencia del cáncer. Hay evidencias de que la metformina puede actuar selectivamente en las células madre para inhibir la proliferación tumoral y sensibilizarlas para mejorar el efecto de otros tratamientos (43-44). Es importante destacar que para que la metformina produzca correctamente sus efectos antineoplásicos, es necesario que la célula exprese el transportador de membrana OCT1. Este transportador permite que el potencial de membrana mitocondrial atraiga a la metformina al interior de las mitocondrias, alcanzando así grandes concentraciones. No obstante, la expresión de OCT1 en células madre tumorales prostáticas no ha sido demostrada todavía (45).

3.6. Discusión sobre los efectos antineoplásicos de la metformina

Aunque se determinó una disminución de la proliferación tumoral in vitro en ratones, las dosis administradas en este tipo de estudios eran entre 100 y 300 veces mayores a las empleadas en tratamientos antidiabéticos estándar (14).

4. Conclusión

Aunque la evidencia señale el efecto beneficioso de la metformina en el cáncer de próstata, todavía quedan muchos aspectos que aclarar mediante estudios más sólidos. Por ejemplo, si sus efectos pueden beneficiar a todos los pacientes o tipos de tumores, si la dosis antidiabética es la antitumoral o si presenta efectos en la prevención, en el tratamiento o en ambos. Además, tampoco se han evaluado sus posibles efectos adversos.

La metformina es un antidiabético oral que ha demostrado poseer efectos antitumorales in vitro, sin embargo, su potencial real como agente antineoplásico todavía no ha podido determinarse. La gran cantidad de factores de confusión de los estudios retrospectivos y la escasez de estudios en no diabéticos, nos hacen cuestionarnos si realmente es el control de la diabetes y no la metformina en sí la que reduce el riesgo de desarrollar un cáncer y aumenta la supervivencia de los pacientes oncológicos, especialmente si reciben TDA. Del mismo modo, son necesarios estudios más extensos para valorar los efectos a largo plazo del fármaco.

Estas primeras evidencias sobre el potencial efecto beneficioso de la metformina, especialmente si se utiliza como adyuvante, en una patología tan prevalente como el CaP justifican la realización de más ensayos sobre esta temática. Estos estudios deberán seguir una metodología crítica y estricta para determinar si los efectos de metformina tendrán una repercusión clínica real.

Conflicto de intereses

Los autores niegan la existencia de cualquier conflicto de interés.

Referencias

- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(1):5-29.
- Owen MR, Doran E, Halestrap AP. Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex 1 of the mitochondrial respiratory chain. *Biochem J*. 2000;348(3):607-14.
- Hardie DG, Ross FA, Hawley SA. AMPK: a nutrient and energy sensor that maintains energy homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2012;13(4):251-62.
- Miller RA, Birnbaum MJ. An energetic tale of AMPK-independent effects of metformin. *J Clin Invest*. 2010;120:2267-70.
- Zingales V, Distefano A, Raffaele M, Zanghi A, Barbagallo I, Vanella L. Metformin: A Bridge between Diabetes and Prostate Cancer. *Front Oncol*. 2017; 7:243.
- Whitburn J, Edwards CM, Sooriakumaran P.
- Das TP, Suman S, Alatassi H, Ankem MK, Damodaran C. Inhibition of AKT promotes FOXO3a-dependent apoptosis in prostate cancer. *Cell Death Dis*. 2016; 7:e2111.
- Wang Y, Yao B, Wang Y, Zhang M, Fu S, Gao H, et al. Increased FoxM1 expression is a target for metformin in the suppression of EMT in prostate cancer. *Int J Mol Med*. 2014; 33(6):1514-22.
- Akinyeke T, Matsumura S, Wang X, Wu Y, Schaller ED, Saxena A, et al. Metformin targets c-MYC oncogene to prevent prostate cancer. *Carcinogenesis*. 2013; 34(12):2823-32.
- Demir U, Koehler A, Schneider R, Schweiger S, Klocker H. Metformin anti-tumor effect via disruption of the MID1 translational regulator complex and AR downregulation in prostate cancer cells. *BMC Cancer*. 2014; 14:52.
- Wojciechowska J, Krajewski W, Bolanowski M, Kręcicki T, Zatoński T. Diabetes and cancer: a review of current knowledge. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2016;124:263-75.
- Qin G, Xu F, Qin T, Zheng Q, Shi D, Xia W, et al. Palbociclib inhibits epithelial-mesenchymal transition and metastasis in breast cancer via c-Jun/ COX-2 signaling pathway. *Oncotarget*. 2015; 6(39):41794-808.
- Hitron A, Adams V, Talbert J, Steinke D. The influence of antidiabetic medications on the development and progression of prostate cancer. *Cancer Epidemiol*. 2012; 36(4):e243-50.
- Tseng CH. Diabetes, metformin use, and colon cancer: a population-based cohort study in Taiwan. *Eur J Endocrinol*. 2012; 167(3):409-16.
- Ben Sahra I, et al. The antidiabetic drug metformin exerts an anti-tumoral effect in vitro and in vivo through a decrease of cyclin D1 level. *Oncogene*. 2008;27(25):3576-86.
- Whitburn J, Edwards C, Sooriakumaran P. Metformin and Prostate Cancer: a New Role for an Old Drug. *Current Urology Reports*. 2017;18(6):46.
- Joshua AM, et al. A pilot 'window of opportunity' neoadjuvant study of metformin in localized prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2014;17(3):252-8.
- Bowker SL, et al. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin. *Diabetes Care*. 2006;29(2):254-8.
- Libby G, et al. New users of metformin are at low risk of incident cancer: a cohort study among people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(9):1620-5.
- Bo S, Ciccone G, Rosato R, Villosio P, Appendino G, Ghigo E, et al. Cancer mortality reduction and metformin: a retrospective cohort study in type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab*. 2012; 14(1):23-9.
- Wu GF, Zhang XL, Luo ZG, Yan JJ, Pan SH, Ying XR, et al. Metformin therapy and prostate cancer risk: a meta-analysis of observational studies. *Int J Clin Exp Med*. 2015; 8(8):13089-98.
- Yin M, Zhou J, Gorak EJ, Quddus F. Metformin is associated with survival benefit in cancer patients with concurrent type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Oncologist*. 2013;18:1248-55.
- Kordes S, et al. Metformin in patients with advanced pancreatic cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(7):839-47.
- Sayed R, et al. Metformin addition to chemotherapy in stage IV non-small cell lung cancer: an open label randomized controlled study. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(15):6621-6.
- Reni M, et al. (Ir)relevance of metformin treatment in patients with metastatic pancreatic cancer: an open-label, randomized phase II trial. *Clin Cancer Res*. 2016;22(5):1076-85.
- Rastmanesh R, Hejazi J, Marotta F, Hara N. Type 2 diabetes: a protective factor for prostate cancer? An overview of proposed mechanisms. *Clin Genitourin Cancer*. 2014;12:143-8.
- Litwin MS, Tang H. The diagnosis and treatment of prostate cancer. *JAMA*. 2017; 317(24): 2532-2542. doi:10.1001
- Tseng CH. Metformin significantly reduces incident prostate cancer risk in Taiwanese men with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Cancer*. 2014;50:2831-7.
- Etheridge T, Damodaran S, Schultz A, Richards KA, Gawdzik J, Yang B, et al. Combination therapy with androgen deprivation for hormone sensitive prostate cancer: A new frontier. *AJUR*. 2019;6:57-64.
- Ojeda S, Lloret M, Naranjo A, Déniz F, Chesa N, Domínguez C, et al. Deprivación androgénica en cáncer de próstata y riesgo de fractura a largo plazo. *Actas Urol Esp*. 2017; 41(8): 491-496.
- Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-cas-

- trate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14:149-58.
31. Gamat M, McNeel DG. Androgen deprivation and immunotherapy for the treatment of prostate cancer. *ERC.* 2017;24:297-310. doi:10.1530.
32. Ahmadi H, Daneshmand S. Androgen deprivation therapy for prostate cancer: long-term safety and patient outcomes. *PROMs.* 2014;5:63-70. doi: 10.2147.
33. Richards KA, Liou JI, Cryns VL, Downs TM, Abel EJ, Jarrard DF. Metformin use is associated with improved survival in patients with advanced prostate cancer on androgen deprivation therapy. *J Urol.* 2018;200:1256-63. doi: 10.1016.
34. Nobes JP, Langley SE, Klopper T, et al. A prospective, randomized pilot study evaluating the effects of metformin and lifestyle intervention on patients with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy. *BJU Int.* 2012;109:1495-502. doi: 10.1111/j.
35. Taylor BS, Schultz N, Hieronymus H. Integrative genomic profiling of human prostate cancer. *Cancer Cell.* 2010; 18:11-22.
36. Kirby M, Hirst C, Crawford ED. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract.* 2011; 65:1180-1192.
37. Edlind MP, Hsieh AC. PI3K-AKT-mTOR signaling in prostate cancer progression and androgen deprivation therapy resistance. *Asian J Androl.* 2014; 16(3):378-386.
38. Delma MI. Three May Be Better Than Two: A Proposal for Metformin Addition to PI3K/Akt Inhibitor-antiandrogen Combination in Castration-resistant Prostate Cancer. *Cureus.* 2018; 10(10):e3403.
39. Rothermundt C, Hayoz S, Templeton AJ, et al. Metformin in chemotherapy-naïve castration resistant prostate cancer: a multicenter phase 2 trial (SAKK 08/09). *Eur Urol.* 2014; 66:468- 474.
40. Bitting RL, Armstrong AJ. Targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway in castration-resistant prostate cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2013; 20:R83-R99.
41. Carver BS, Chapinski C, Wongvipat J, et al. Reciprocal feedback regulation of PI3K and androgen receptor signaling in PTEN-deficient prostate cancer. *Cancer Cell.* 2011; 19:575-586.
42. Khan KH, Wong M, Rihawi K, Bodla S, Morganstein D, Banerji U, Molife LR. Hyperglycemia and phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin (PI3K/AKT/mTOR) inhibitors in phase I trials: incidence, predictive factors, and management. *Oncologist.* 2016, 21: 855-860.
43. Zong Y, Goldstein AS. Adaptation or selection-mechanisms of castration-resistant prostate cancer. *Nat Rev Urol.* 2013; 10: 90-98.
44. Saini N, Yang X. Metformin as an anti-cancer agent: actions and mechanisms targeting cancer stem cells. *ABBS.* 2017; 50: 133-143. doi: 10.1093
45. Pollak M. Potential applications for biguanides in oncology. *J Clin Invest.* 2013;123:3693-3700.

Anexo I: Tablas

Efectos secundarios	Prevalencia	Tratamiento recomendado
Sofocos	80%	Medicación hormonal. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina. Otros.
Fatiga	43%	Ejercicio supervisado 2-3 veces/semana. Continuar ejercicio a medida.
Disfunción sexual	80%	Educación y terapia psicológica individualizada. Medidas farmacológicas.
Complicaciones óseas	20%	Profilaxis. Modificaciones del estilo de vida. Tratamiento según la situación del paciente.
Anemia	90%	En anemias severas: corregir déficits nutricionales, agentes estimuladores de la eritropoyesis y transfusiones regulares de sangre.
Metabólicos y/o cardiovasculares	14-70%	Profilaxis y medidas de prevención secundarias. Metformina (850 mg diarios 2 semanas y, después, 850 mg dos veces al día) acompañado de modificaciones de estilo de vida (dieta y ejercicio). Programa de ejercicio.
Disfunción cognitiva	45%	Programa combinado de ejercicios de resistencia y aeróbicos (3 meses).

Tabla 1: Prevalencia de los efectos secundarios comunes de la terapia de deprivación androgénica y opciones terapéuticas recomendadas.

Adaptado de: Ahmadi H, Daneshmand S. Androgen deprivation therapy for prostate cancer: long-term safety and patient outcomes. PROMs. 2014;5:63-70. doi: 10.2147/Tabla 1 _art 7-1.jpg

Marker	Expression level	Characteristics	Reference
ALDH	High	Enzyme oxidizes aldehydes	Li et al. ⁴⁶ Qin et al. ⁴⁸ Finones et al. ⁹²
ABCG2	High	ATPase transporter	Foster et al. ⁴⁹ Gangavaparu et al. ⁵⁰
CD44	+	Cell adhesion and signaling	Patrawala et al. ⁴⁴ Patrawala et al. ⁴³ Collins et al. ¹⁹ Hurt et al. ⁴⁵
CD133 (Prominin-1)	+	Marker normal stem cells and CSCs	Richardson et al. ²⁶ Collins et al. ¹⁹
c-Kit (CD117)	+	Receptor tyrosine kinase	Finones et al. ⁹²
Integrin $\alpha_2\beta_1$ (CD49b)	High	Collagen receptor	Collins et al. ¹⁹ Patrawala et al. ⁴⁴ Guzman-Ramirez et al. ⁴²
CD49f	High	Laminin binding	Guzman-Ramirez et al. ⁴²
CD166	+	Cell adhesion	Jiao et al. ⁹³
PSA	–/lo	Glycoprotein	Qin et al. ⁴⁸
CK5/14	+	Cytokeratin	Tokar et al. ⁹⁴
CK8/18	+	Cytokeratin	Tokar et al. ⁹⁴
Nestin	+	Intermediate filament protein	Guzman-Ramirez et al. ⁴²
SCA-1	+	Cell surface marker	Lawson et al. ⁹⁵ Xin et al. ⁹⁶
SMO (Smoothed)	+	G-protein-coupled receptor	Patrawala et al. ⁴⁴
Sox2	+	Transcription factor (self-renewal)	Rybak and Tang ⁵³
Oct4	+	Transcription factor (self-renewal)	Patrawala et al. ⁴⁴
Nanog	+	Transcription factor (self-renewal)	Jeter et al. ⁵¹

Abbreviation: ALDH, aldehyde dehydrogenase; CSC, cancer stem cell.

Tabla 2: Marcadores de identificación de células madre tumorales en CaP.

Fuente: Mayer MJ, Klotz LH and Venkateswaran. Metformin and prostate cancer stem cells. Prostate cancer and Prostatic Diseases. 2015;18:303-309. doi:10.1038/pcan.2015.35

Anexo II: Figuras

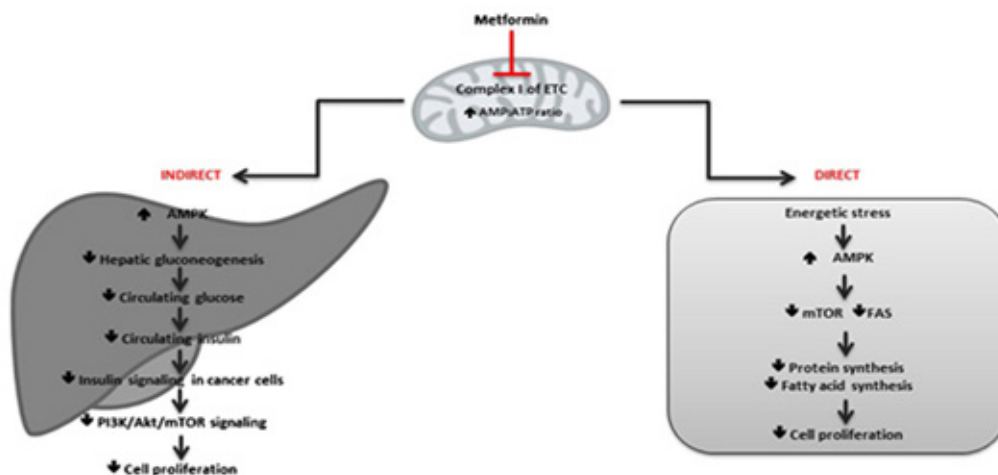


Figura 1: Vías directa e indirecta del efecto antineoplásico de la metformina.

Fuente: Whitburn J, Edwards C, Sooriakumaran P. Metformin and Prostate Cancer: a New Role for an Old Drug. Current Urology Reports. 2017;18(6):46.

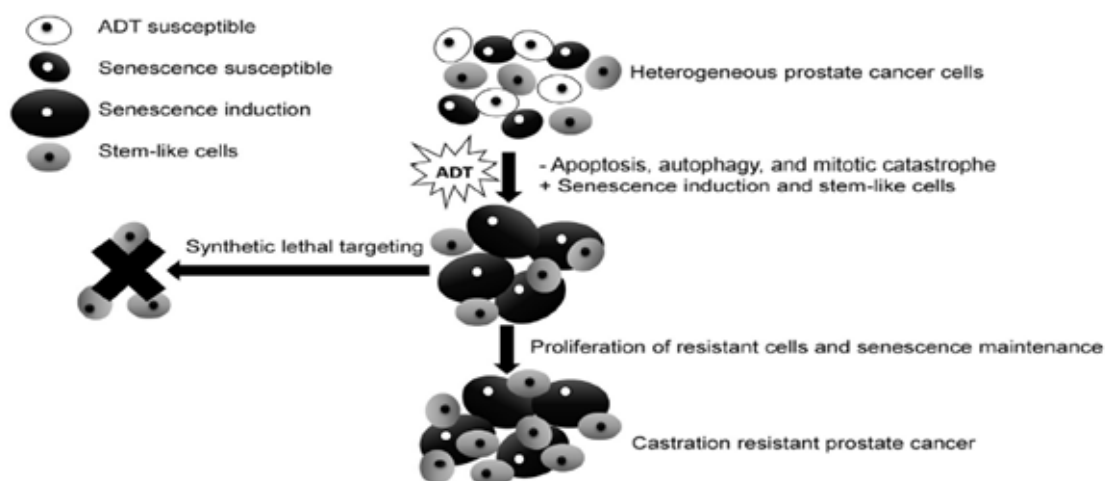


Figura 2: Terapia de depleción androgénica y senescencia celular: Tratamiento sinérgico para mayor tasa de muerte tumoral.

Fuente: Etheridge T, Damodaran S, Schultz A, Richards KA, Gawdzik J, Yang B, et al. Combination therapy with androgen deprivation for hormone sensitive prostate cancer: A new frontier. AJUR. 2019;6:57-64.

The Frontiers of Metformin: From Diabetes to Prostate Cancer

Adela Serrano-Herrera¹, Cristina Rodríguez-Martínez¹, Paula Domingo-López¹, Alberto Girona-Torres¹, Pablo Sola-Montijano¹, Javier Domingo-López¹

¹Student of the BSc in Medicine at the University of Granada (UGR)

TRANSLATED BY:

María García-Navarro², Natalia Morata-Garrido², Gavin Darroch³, Jesús Sánchez-Rodríguez², Begoña Martín-Vázquez², Carmen Salmerón-Borja³

²Student of the MA in Professional Translation at the University of Granada (UGR)

³Student of the BA in Translation and Interpreting at the University of Granada (UGR)

Abstract

Prostate cancer accounts for one-third of new cases of cancer per year, and is now the most frequent type of cancer in men. Recent data suggest that diabetic patients who take metformin, the drug most commonly used in type 2 diabetes, have a lower incidence of certain cancers, such as prostate cancer. Numerous studies have examined the antineoplastic potential of metformin, although its mechanisms are not yet fully understood and the data obtained are ambiguous. This review summarizes the information regarding the effects of metformin on prostate cancer cells, highlighting some of the mechanisms of action through which this drug may act. It also analyzes some conflicting findings regarding the effects of metformin on patients with different metabolic and pharmacological profiles. After comparing the data, we suggest that metformin could play an important role in the management of prostate cancer in the future, both in monotherapy and combined therapy. At this stage, however, it is still necessary to carry out more effective/extensive clinical trials to confirm its efficacy.

Keywords: metformin, cancer, prostate, diabetes, AMPK, androgen deprivation therapy (ADT).

1. Introduction

Prostate cancer (PCa) is the most frequent cancer among men and the second leading cause of oncological death (1). Due to its high prevalence, in addition to new molecules, some drugs indicated for other pathologies are being used to treat it.

Metformin is a type of drug commonly used in type 2 diabetes mellitus (T2DM). Although its mechanisms are not yet fully understood, its antineoplastic, anti-inflammatory, and metabolic properties could have beneficial effects on PCa prognosis and evolution.

However, there is disagreement between the different sources of information in relation to the mechanisms and effects of metformin on PCa.

The aim of this article is to present the different aspects of PCa evolution and treatment in which metformin might have beneficial or negative effects. This article is focused on the application and observable effects of metformin in clinical practice, as well as on the different chemical and metabolic pathways that metformin is believed to affect.

2. Metformin action mechanisms

In relation to its effect on PCa, two mechanisms of action are described (Fig. 1). One of them has a direct effect on tumor cells (by inhibiting the electron transport chain) (2), and the other is indirect, reducing levels of insulin and other growth factors (such as androgenic receptors, which are fundamental in PCa). In addition, metformin blocks the mechanisms through which tumor cells obtain energy: hepatic gluconeogenesis and glycolysis (the latter if combined with 2-deoxyglucose) (3). Although the indirect action is interesting considering the organ-specific character of metformin, the mechanisms are not fully established. Thus, we will focus on developing the direct mechanism of action on tumor cells.

Metformin directly inhibits the mitochondrial respiratory chain. This reduces the adenosine triphosphate (ATP) levels and increases the AMP/ATP ratio, which involves the activation of adenosine monophosphate kinase (AMPK) and reduces glucose production (4). Under these stressful conditions, liver kinase B1 (LKB1), known for its tumor suppressant role, will activate AMPK and reduce the mammalian target of rapamycin (mTOR) (5). Inhibiting mTOR activates the PI3k/Akt/mTOR sig-

naling pathway, associated with abnormal cell proliferation, apoptosis inhibition, and carcinogenesis. On the other hand, activating the AMPK pathway increases the production of the transcription factor Forkhead box O3 (FOXO3). The inactivation of this gene is involved in the progression of PCa, making its activation through metformin a therapeutic option (6).

2.2. Mechanisms independent of AMPK

Activation of AMPK is the main antineoplastic mechanism of metformin, but other pathways have been described. For example, Sarah et al. stated that Redd1 and cyclin D1 mediate the antiproliferative effects of metformin on PCa cells (7). This effect is also induced by metformin when the LKB1 pathway is active reducing its messenger RNA, and decreasing c-MYC levels (8,9,10). This action is fundamental, since androgens induce an increased regulation of insulin growth factor type 1 receptors (IGF-1R) and insulin receptors (IR), which are already overexpressed in PCa tumor cells. When these receptors are activated, the mTOR pathway stimulates cell proliferation and invasion. Finally, other research highlights that metformin also blocks the COX2/PGE2/STAT2/epithelium-mesenchymal transition (EMT) axis and the Fox M1 factor, both of which play a central role in cell cycle regulation, angiogenesis, invasion, metastasis, and EMT; the last of which will also be reduced by the modulation of microRNAs (11,12).

Therefore, metformin acts on a wide variety of molecular targets and thousands of transduction pathways. There is also a lack of data on significant effects on benign cells, which suggests that its pro-apoptotic action is specific to malignant cells (8). The antineoplastic activity of metformin could explain the decrease in the incidence of different types of cancer (colon, breast or pancreas), in vivo and in vitro, when metformin is used as a treatment (13). A decrease in tumor proliferation was determined in vitro in mice, however, the doses used in this type of studies are between 100 and 300 times higher than those used in standard antidiabetic treatments (14). On the other hand, another study showed a decrease in Ki 67 in 30% of cancer patients (both diabetic and non-diabetic) before undergoing surgery, but reported no significant decrease in PSA (PCa marker). Nevertheless, the methodology of this work has been questioned (15). Finally, although metformin has an effect on osteoblasts and tumor stem cells in vitro, its effects on bone metastases have not been demonstrated (10).

3. Effects of metformin in various groups of patients

3.1. Diabetic and obese patients

Diabetes is a risk factor for cancer (16). However, a decrease in cancer occurrence has been observed in diabetic patients taking metformin, as compared to those not taking it (7.3% vs. 11.6%). This effect has not been observed with other antidiabetic drugs, such as sulfonylureas (17). Although the use of metformin has also been associated with a lower mortality rate associated with the use of metformin has also been reported; however, discrepancies have been documented in the results, probably due to significant differences the characteristics of patients (18). In contrast, other research denies the protective role of metformin in PCa (19). Similarly, several studies have shown that metformin, used as a treatment in the early and late stages of cancer, has no effect (20-23). In response to this conclusion, some researchers highlight the lack of studies involving other stages of cancer and in patients with PCa (15).

Contrary to the works previously mentioned, some authors have suggested that type 2 diabetes mellitus (T2DM) and obesity could have a certain protective effect in the specific case of PCa; an effect even greater than that of metformin (which, in contrast, would inhibit this effect). These pathologies reduce the levels of androgens (testosterone and dihydrotestosterone) and of the genetic factors that stimulate the initial growth of tumor cells (24). In addition, they noted that the use of metformin for the prevention or treatment of PCa among the general population had no significant benefits. Despite the lack of conclusive data, metformin is the drug of choice in cancer patients with T2DM (25). There are many confounding factors because studies are retrospective and there are few works on non-diabetics. Thus, it is impossible to determine whether it is really diabetes control, and not metformin itself, that reduces the risk of developing cancer. Similarly, more extensive research is needed in order to assess the long-term effects of this drug.

3.2. Patients in androgen deprivation therapy

Androgen deprivation therapy (ADT), usually performed with the administration of gonadotrophin-releasing hormone (GnRH), is the usual treatment for locally advanced, recurrent or metastatic PCa. ADT induces apoptosis of 2-3% of tumor cells. However, it also activates other mechanisms such as autophagy (due to increased activity of AMPK), necrosis, or quiescence. Quiescent cells are still viable and can return to the cell cycle (Fig. 2). As a result, although initially there is a high response to ADT, these cancers eventually become resistant to therapy (25, 26). Some

clinical studies suggest that ADT induces changes in tumor cells, making them more susceptible to the effect of other synergistic treatments, such as docetaxel (improves survival). For this reason, several studies explore combined therapy with metformin, given its metabolic, anti-inflammatory and antineoplastic properties (25, 27, 28).

3.3. Use of metformin to treat the adverse effects of ADT

ADT can cause a range of adverse side effects (Table 2) such as fatigue, vasomotor flushing, loss of libido and impotence, bone-related complications (osteoporosis), anemia, and cognitive dysfunction. Notably, some metabolic and cardiovascular effects (obesity, dyslipidemia, increase in resistance to insulin, and diabetes) could potentially be avoided by taking metformin (28, 29). In a retrospective study of 87,344 elderly patients, Richard KA et al. demonstrated that metformin combined with ADT improved the overall survival rate in patients with type 2 diabetes, reduced the risk of skeletal complications and the need for radiotherapy or surgery due to these conditions (30). Conversely, Nobes et al. (34) found that a change in lifestyle (diet and exercise) in non-diabetic patients, combined with metformin, helped to reduce weight, body mass index, systolic blood pressure, and the risk of contracting diabetes (combined with ADT and compared to the control group). However, in that study, no differences were found in markers of insulin resistance. The study did not attempt to show the increase in overall survival rate, and it is not clear whether these changes were the result of using metformin or the changes in lifestyle (31). The available evidence points to the combination of ADT with metformin being a potentially effective option for improving the survival rate of patients, either through its effects on tumor cells or its benefits against the adverse effects of ADT.

3.4. Patients in ADT with hormone-resistant tumors

Between 10-20% of patients with PCa become resistant to ADT. This is called castration-resistant prostate cancer (CRPC) (32). This type of cancer is linked to genetic disorders such as mutation or replication of the androgen receptor (AR) gene, or overexpression of the genes responsible for the conversion of androgens into dihydrotestosterone (33). In these cases, administering metformin is recommended due to its safe pharmacological profile, its established synergy with other treatments (PI3K/Akt inhibitors and antiandrogens), and its therapeutic action against the side effects of these treatments (nausea, vomiting, diarrhea, and hyperglycemia) (34). Although both metformin and the

combination of antiandrogens and PI3K inhibitors each cause diarrhea, the interaction of these drugs does not increase the occurrence of diarrhea compared to monotherapy (35).

Given the observed disruption to the PI3K/Akt pathway (by 42% in localized PCa cases and by 100% in advanced stages) (36), this mechanism has become the target of new clinical trials involving CRPC (37). Inhibitors are being used to disrupt the three main components of the mechanism: PI3K, Akt, and mTOR. The inhibitors of PI3K and Akt are the most effective. However, these drugs are not effective in monotherapy and must be used together with other treatments, such as the PI3K/Akt-androgen dual blockade (38). The use of antiandrogens in CRPC cases is senseless in principle; however, it has been noted that this resistance is reversible due to the activation of Akt (PKB). Therefore, the inhibition of the Akt pathway restores the responsiveness to androgens, predominantly in PTEN mutant cells (39). Cellular experimental models confirmed this fact. Nevertheless, the results of clinical trials vary due to the difference in the blockade produced by certain inhibitors and the inefficiency of some antiandrogens. These trials suggest that the optimal combination would be a PI3K or Akt inhibitor combined with a new-generation antiandrogen, whose therapeutic effect could be improved with the use of metformin (40-42).

3.5. Effects of metformin on quiescent cancer stem cells

Amongst cancer cells resistant to ADT, there are cancer stem cells which remain in quiescent state after therapy. This reservoir of stem cells, identified by distinct markers which are listed in Table 2, can proliferate again at any time and cause a recurrence of the cancer. There is evidence that metformin can selectively act in stem cells to inhibit the cancer proliferation and sensitize them to enhance the effects of other treatments (43, 44). It is important to highlight that the cells must express the membrane transporter OCT1 in order for metformin to correctly fulfill its antineoplastic properties. This transporter allows the mitochondrial membrane potential to attract metformin into the mitochondria, thus reaching high concentrations. However, the expression of OCT1 in prostate cancer stem cells has not been demonstrated yet (45).

3.6. Discussion of the antineoplastic effects of metformin

A decrease in tumor proliferation was determined in vitro in mice, however, the doses used in this type of studies are between 100 and 300 times higher than those used in standard antidiabetic treatments (14).

4. Conclusion

Whilst evidence outlines the potential benefits of metformin in PCa, further research is needed to explain critical questions that remain unanswered. For example, it is still unclear whether the effects of metformin are limited to specific populations and tumors, whether the conventional antidiabetic dose is the optimal anticancer dose, or whether metformin plays a role in the prevention or in the treatment of PCa, or in both. In addition, the potential side effects have not been studied thoroughly enough.

Metformin is an oral antidiabetic drug with antitumor effects in vitro. However, the true potential of metformin as an antineoplastic agent is yet to be established. There are numerous confounding factors in retrospective studies and there is a lack of research involving non-diabetics. This raises the question of whether it is actually the management of diabetes, and not metformin itself, that lowers the risk of developing cancer and increases the survival rate in cancer patients (particularly those undergoing ADT). Yet again, further, more extensive studies are needed to assess the long-term effects of metformin.

Preliminary evidence on the potential benefits of metformin in PCa, especially when used in combined therapy, justifies further investigation. Future studies should follow critical and rigorous methodology to determine if the effects of metformin can have real clinical impact.

Conflicts of interest statement

The authors declare that there are no conflicts of interest in this article.

References

- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(1):5-29.
- Owen MR, Doran E, Halestrap AP. Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex 1 of the mitochondrial respiratory chain. *Biochem J*. 2000;348(3):607-14.
- Hardie DG, Ross FA, Hawley SA. AMPK: a nutrient and energy sensor that maintains energy homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2012;13(4):251-62.
- Miller RA, Birnbaum MJ. An energetic tale of AMPK-independent effects of metformin. *J Clin Invest*. 2010;120:2267-70.
- Zingales V, Distefano A, Raffaele M, Zanghi A, Barbagallo I, Vanella L. Metformin: A Bridge between Diabetes and Prostate Cancer. *Front Oncol*. 2017; 7:243.
- Whitburn J, Edwards CM, Sooriakumaran P. Metformin and Prostate Cancer: a New Role for an Old Drug. *Current Urology Reports*. 2017;18(6):46.
- Joshua AM, et al. A pilot 'window of opportunity' neoadjuvant study of metformin in localised prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2014;17(3):252-8.
- Bowker SL, et al. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin. *Diabetes Care*. 2006;29(2):254-8.
- Libby G, et al. New users of metformin are at low risk of incident cancer: a cohort study among people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(9):1620-5.
- Bo S, Ciccone G, Rosato R, Villosio P, Appendino G, Ghigo E, et al. Cancer mortality reduction and metformin: a retrospective cohort study in type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab*. 2012; 14(1):23-9.
- Wu GF, Zhang XL, Luo ZG, Yan JJ, Pan SH, Ying XR, et al. Metformin therapy and prostate cancer risk: a meta-analysis of observational studies. *Int J Clin Exp Med*. 2015; 8(8):13089-98.
- Yin M, Zhou J, Gorak EJ, Qudus F. Metformin is associated with survival benefit in cancer patients with concurrent type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Oncologist*. 2013;18:1248-55.
- Kordes S, et al. Metformin in patients with advanced pancreatic cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(7):839-47.
- Sayed R, et al. Metformin addition to chemotherapy in stage IV non-small cell lung cancer: an open label randomized controlled study. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(15):6621-6.
- Reni M, et al. (Ir)relevance of metformin treatment in patients with metastatic pancreatic cancer: an open-label, randomized phase II trial. *Clin Cancer Res*. 2016;22(5):1076-85.
- Rastmanesh R, Hejazi J, Marotta F, Hara N. Type 2 diabetes: a protective factor for prostate cancer? An overview of proposed mechanisms. *Clin Genitourin Cancer*. 2014;12:143-8.
- Litwin MS, Tang H. The diagnosis and treatment of prostate cancer. *JAMA*. 2017; 317(24): 2532-2542. doi:10.1001
- Tseng CH. Metformin significantly reduces incident prostate cancer risk in Taiwanese men with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Cancer*. 2014;50:2831-7.
- Etheridge T, Damodaran S, Schultz A, Richards KA, Gawdzik J, Yang B, et al. Combination therapy with androgen deprivation for hormone sensitive prostate cancer: A new frontier. *AJUR*. 2019;6:57-64.
- Ojeda S, Lloret M, Naranjo A, Déniz F, Chesa N, Domínguez C, et al. Deprivación androgénica en cáncer de próstata y riesgo de fractura a largo plazo. *Actas Urol Esp*. 2017; 41(8): 491-496.
- Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14:149-58.
- Gamat M, McNeel DG. Androgen deprivation and immunotherapy for the treatment of prostate cancer. *ERC*. 2017;24:297-310. doi:10.1530.
- Ahmadi H, Daneshmand S. Androgen deprivation therapy for prostate cancer: long-term safety and patient outcomes. *PROMs*. 2014;5:63-70. doi: 10.2147.
- Richards KA, Liou JI, Cryns VL, Downs TM, Abel EJ, Jarrard DF. Metformin use is associated with improved survival in patients with advanced prostate cancer on androgen deprivation therapy. *J Urol*. 2018;200:1256-63. doi: 10.1016.
- formin anti-tumor effect via disruption of the MID1 translational regulator complex and AR downregulation in prostate cancer cells. *BMC Cancer*. 2014; 14:52.
- Wojciechowska J, Krajewski W, Bolanowski M, Kręcicki T, Zatoński T. Diabetes and cancer: a review of current knowledge. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2016;124:263-75.
- Qin G, Xu F, Qin T, Zheng Q, Shi D, Xia W, et al. Palbociclib inhibits epithelial-mesenchymal transition and metastasis in breast cancer via c-Jun/ COX-2 signaling pathway. *Oncotarget*. 2015; 6(39):41794-808.
- Hitron A, Adams V, Talbert J, Steinke D. The influence of antidiabetic medications on the development and progression of prostate cancer. *Cancer Epidemiol*. 2012; 36(4):e243-50.
- Tseng CH. Diabetes, metformin use, and colon cancer: a population-based cohort study in Taiwan. *Eur J Endocrinol*. 2012; 167(3):409-16.
- Ben Sahra I, et al. The antidiabetic drug metformin exerts an anti-tumoral effect in vitro and in vivo through a decrease of cyclin D1 level. *Oncogene*. 2008;27(25):3576-86.
- Whitburn J, Edwards C, Sooriakumaran P. Metformin and Prostate Cancer: a New Role for an Old Drug. *Current Urology Reports*. 2017;18(6):46.
- Joshua AM, et al. A pilot 'window of opportunity' neoadjuvant study of metformin in localised prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2014;17(3):252-8.
- Bowker SL, et al. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin. *Diabetes Care*. 2006;29(2):254-8.
- Libby G, et al. New users of metformin are at low risk of incident cancer: a cohort study among people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(9):1620-5.
- Bo S, Ciccone G, Rosato R, Villosio P, Appendino G, Ghigo E, et al. Cancer mortality reduction and metformin: a retrospective cohort study in type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab*. 2012; 14(1):23-9.
- Wu GF, Zhang XL, Luo ZG, Yan JJ, Pan SH, Ying XR, et al. Metformin therapy and prostate cancer risk: a meta-analysis of observational studies. *Int J Clin Exp Med*. 2015; 8(8):13089-98.
- Yin M, Zhou J, Gorak EJ, Qudus F. Metformin is associated with survival benefit in cancer patients with concurrent type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Oncologist*. 2013;18:1248-55.
- Kordes S, et al. Metformin in patients with advanced pancreatic cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(7):839-47.
- Sayed R, et al. Metformin addition to chemotherapy in stage IV non-small cell lung cancer: an open label randomized controlled study. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(15):6621-6.
- Reni M, et al. (Ir)relevance of metformin treatment in patients with metastatic pancreatic cancer: an open-label, randomized phase II trial. *Clin Cancer Res*. 2016;22(5):1076-85.
- Rastmanesh R, Hejazi J, Marotta F, Hara N. Type 2 diabetes: a protective factor for prostate cancer? An overview of proposed mechanisms. *Clin Genitourin Cancer*. 2014;12:143-8.
- Litwin MS, Tang H. The diagnosis and treatment of prostate cancer. *JAMA*. 2017; 317(24): 2532-2542. doi:10.1001
- Tseng CH. Metformin significantly reduces incident prostate cancer risk in Taiwanese men with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Cancer*. 2014;50:2831-7.
- Etheridge T, Damodaran S, Schultz A, Richards KA, Gawdzik J, Yang B, et al. Combination therapy with androgen deprivation for hormone sensitive prostate cancer: A new frontier. *AJUR*. 2019;6:57-64.
- Ojeda S, Lloret M, Naranjo A, Déniz F, Chesa N, Domínguez C, et al. Deprivación androgénica en cáncer de próstata y riesgo de fractura a largo plazo. *Actas Urol Esp*. 2017; 41(8): 491-496.
- Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14:149-58.
- Gamat M, McNeel DG. Androgen deprivation and immunotherapy for the treatment of prostate cancer. *ERC*. 2017;24:297-310. doi:10.1530.
- Ahmadi H, Daneshmand S. Androgen deprivation therapy for prostate cancer: long-term safety and patient outcomes. *PROMs*. 2014;5:63-70. doi: 10.2147.
- Richards KA, Liou JI, Cryns VL, Downs TM, Abel EJ, Jarrard DF. Metformin use is associated with improved survival in patients with advanced prostate cancer on androgen deprivation therapy. *J Urol*. 2018;200:1256-63. doi: 10.1016.

34. Nobes JP, Langley SE, Kloppe T, et al. A prospective, randomized pilot study evaluating the effects of metformin and lifestyle intervention on patients with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy. *BJU Int.* 2012;109:1495–502. doi: 10.1111/j.
35. Taylor BS, Schultz N, Hieronymus H. Integrative genomic profiling of human prostate cancer. *Cancer Cell.* 2010; 18:11–22.
36. Kirby M, Hirst C, Crawford ED. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract.* 2011; 65:1180–1192.
37. Edlind MP, Hsieh AC. PI3K-AKT-mTOR signaling in prostate cancer progression and androgen deprivation therapy resistance. *Asian J Androl.* 2014; 16(3):378–386.
38. Delma MI. Three May Be Better Than Two: A Proposal for Metformin Addition to PI3K/Akt Inhibitor-antiandrogen Combination in Castration-resistant Prostate Cancer. *Cureus.* 2018; 10(10):e3403.
39. Rothermundt C, Hayoz S, Templeton AJ, et al. Metformin in chemotherapy-naïve castration resistant prostate cancer: a multicenter phase 2 trial (SAKK 08/09). *Eur Urol.* 2014; 66:468–474.
40. Bittling RL, Armstrong AJ. Targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway in castration-resistant prostate cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2013; 20: R83–R99.
41. Carver BS, Chapinski C, Wongvipat J, et al. Reciprocal feedback regulation of PI3K and androgen receptor signaling in PTEN-deficient prostate cancer. *Cancer Cell.* 2011; 19:575–586.
42. Khan KH, Wong M, Rihawi K, Bodla S, Morganstein D, Banerji U, Molife LR. Hyperglycemia and phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin (PI3K/AKT/mTOR) inhibitors in phase I trials: incidence, predictive factors, and management. *Oncologist.* 2016; 21: 855–860.
43. Zong Y, Goldstein AS. Adaptation or selection-mechanisms of castration-resistant prostate cancer. *Nat Rev Urol.* 2013; 10: 90–98.
44. Saini N, Yang X. Metformin as an anti-cancer agent: actions and mechanisms targeting cancer stem cells. *ABBS.* 2017; 50: 133–143. doi: 10.1093
45. Pollak M. Potential applications for biguanides in oncology. *J Clin Invest.* 2013;123:3693–3700.

Annex I: Tables

Side effects	Prevalence	Suggested treatment
Hot flashes	80%	Hormonal medication. Selective inhibitors of serotonin and norepinephrine reuptake. Others.
Fatigue	43%	Supervised exercise 2-3 times/week. Continue exercise as needed.
Sexual dysfunction	80%	Individualized psychological education and therapy. Pharmacological measures.
Bone complications	20%	Prophylaxis. Lifestyle modifications. Treatment according to the patient's situation.
Anemia	90%	In severe anemias: correct nutritional deficits, erythropoiesis stimulating agents and regular blood transfusions.
Metabolic and/or cardiovascular	14-70%	Prophylaxis and secondary prevention measures. Metformin (850 mg daily 2 weeks, then 850 mg twice daily) accompanied by lifestyle modifications (diet and exercise). Exercise programme.
Cognitive dysfunction	45%	Combined endurance and aerobic exercise program (3 months)

Table 1: Prevalence of common side effects of androgen deprivation therapy and recommended therapeutic options.

Adapted from: Ahmadi H, Daneshmand S. Androgen deprivation therapy for prostate cancer: long-term safety and patient outcomes. *PROMs.* 2014;5:63–70. doi: 10.2147EN 1_art7-1.jpg

Marker	Expression level	Characteristics	Reference
ALDH	High	Enzyme oxidizes aldehydes	Li et al. ⁴⁶ Qin et al. ⁴³ Finones et al. ⁹²
ABCG2	High	ATPase transporter	Foster et al. ⁴⁵ Gangavaparu et al. ⁵⁰
CD44	+	Cell adhesion and signaling	Patrawala et al. ⁴⁴ Patrawala et al. ⁴³ Collins et al. ¹⁹ Hurt et al. ⁴⁵
CD133 (Prominin-1)	+	Marker normal stem cells and CSCs	Richardson et al. ²⁶ Collins et al. ¹⁹
c-Kit (CD117)	+	Receptor tyrosine kinase	Finones et al. ⁹²
Integrin $\alpha_2\beta_1$ (CD49b)	High	Collagen receptor	Collins et al. ¹⁹ Patrawala et al. ⁴⁴ Guzman-Ramirez et al. ⁴²
CD49f	High	Laminin binding	Guzman-Ramirez et al. ⁴²
CD166	+	Cell adhesion	Jiao et al. ⁹³
PSA	-/lo	Glycoprotein	Qin et al. ⁴³
CK5/14	+	Cytokeratin	Tokar et al. ⁹⁴
CK8/18	+	Cytokeratin	Tokar et al. ⁹⁴
Nestin	+	Intermediate filament protein	Guzman-Ramirez et al. ⁴²
SCA-1	+	Cell surface marker	Lawson et al. ⁹⁵ Xin et al. ⁹⁶
SMO (Smoothened)	+	G-protein-coupled receptor	Patrawala et al. ⁴⁴
Sox2	+	Transcription factor (self-renewal)	Rybak and Tang ⁵³
Oct4	+	Transcription factor (self-renewal)	Patrawala et al. ⁴⁴
Nanog	+	Transcription factor (self-renewal)	Jeeter et al. ⁵¹

Abbreviation: ALDH, aldehyde dehydrogenase; CSC, cancer stem cell.

Table 2: Identification markers of tumor stem cells in PCa.

Source: Mayer MJ, Klotz LH and Venkateswaran. Metformin and prostate cancer stem cells. Prostate cancer and Prostatic Diseases. 2015;18:303-309. doi:10.1038/pcan.2015.35

Annex II: Figures

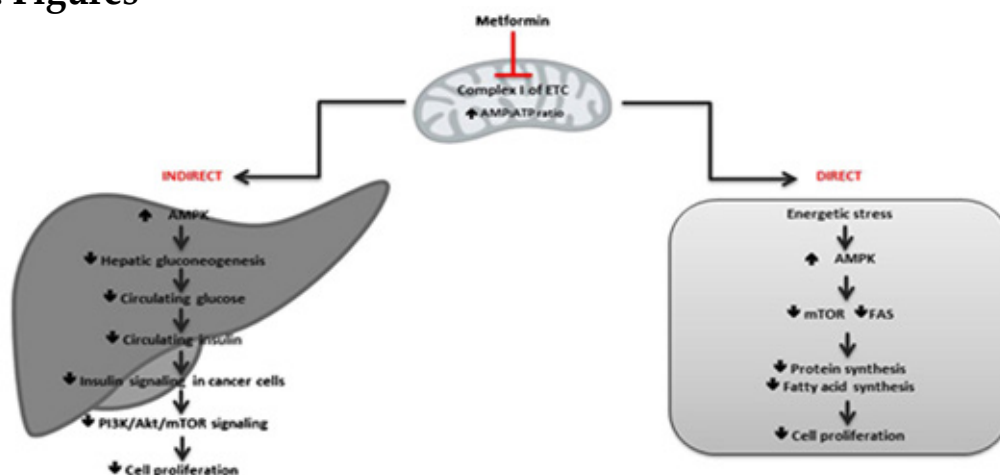


Figure 1: Direct and indirect pathways of the antineoplastic effect of metformin.

Source: Whitburn J, Edwards C, Sooriakumaran P. Metformin and Prostate Cancer: a New Role for an Old Drug. Current Urology Reports. 2017;18(6):46.

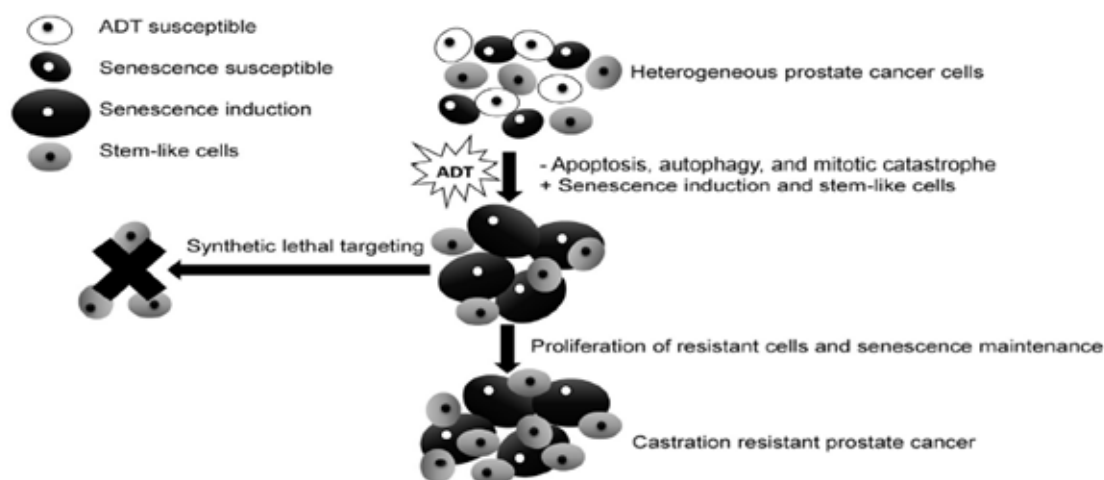


Figure 2: Androgen deprivation and cellular senescence therapy. Synergistic treatment for higher tumor death rate.

Source: Etheridge T, Damodaran S, Schultz A, Richards KA, Gawdzik J, Yang B, et al. Combination therapy with androgen deprivation for hormone sensitive prostate cancer: A new frontier. AJUR. 2019;6:57-64.

Dolor neuropático localizado: una revisión narrativa

Cristina Morato-Gabao¹, David Navares-López², Rosa Pérez-Martínez², Laura Romero-de-los-Reyes², Lucía Solier-López²

¹Estudiante del Programa de Doctorado en Psicología de la Universidad de Granada (UGR)

²Estudiante del Máster en Neurociencias Básicas Aplicadas y Dolor de la Universidad de Granada (UGR)

Resumen

En los últimos años, el dolor neuropático localizado ha alcanzado una prevalencia superior al 50% en pacientes atendidos en clínicas de dolor. Además, un 20% del dolor crónico que presentan los pacientes es neuropático. Esto hace necesarios una definición, diagnóstico e intervención apropiados para hacer frente a esta afección y mejorar la calidad de vida de estos pacientes. Este artículo tiene como objetivo realizar una revisión de la bibliografía existente en los últimos años sobre esta afección, así como llevar a cabo una aproximación al dolor neuropático localizado, centrada en la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento, tanto farmacológico -entre las que destacan lidocaína y capsaicina en formulación tópica- como no farmacológico. Por último, se realiza una discusión y se plantean unas perspectivas futuras sobre el estudio del dolor neuropático localizado.

Palabras clave: dolor neuropático localizado, dolor crónico, capsaicina, lidocaína.

1. Introducción

Según la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) el dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con un daño real o potencial en un tejido, o descrito en términos de dicho daño (1) y sirve como función de alerta para el organismo. Por su parte el dolor neuropático (DN) es un tipo específico de dolor que es definido como un dolor causado por una lesión o enfermedad del sistema nervioso somatosensorial (2). Éste puede ser de origen central (por daño en la médula o en el cerebro) o periférico (por daño en nervios periféricos) así como localizado (si afecta un área circunscrita del cuerpo) o difuso. Contar con una buena definición de cada tipo de dolor es fundamental para poder mejorar la clasificación de los pacientes y así poder ajustar el tratamiento de la forma más específica posible (3). En la Tabla 1, podemos ver las diferencias entre DN y dolor nociceptivo (4).

En el 2010 un grupo de expertos en dolor se reunieron para crear una primera definición del dolor neuropático localizado (DNL) definiéndolo como un tipo de dolor neuropático que se caracteriza por una o más áreas consistente y circunscrita de dolor máximo (5). Sin embargo, hace falta una definición más completa que ayude a ajustar mejor los tratamientos existentes a cada tipo de paciente según el tipo de dolor que presente y su localización (3).

La incidencia del DN se ha estimado entre el 6,9 y el 10% de la población (6). Sin embargo, faltan estudios que especifiquen la prevalencia de cada tipo de dolor neuropático. Es importante resaltar que el 20% de dolor crónico es neuropático (7), por lo que diagnosticarlo y tratarlo adecuadamente es necesari-

rio para la mejora en la calidad de vida de estos pacientes. Según la Guía para el abordaje diagnóstico y terapéutico farmacológico del dolor neuropático periférico localizado (4), un estudio realizado con pacientes atendidos en clínicas de dolor mostró una incidencia del 51,9% siendo en su mayoría mujeres y con mayor prevalencia del DN periférico, un dato mayor que en otros países de Europa. Según una encuesta realizada a médicos la prevalencia del DNL en sus pacientes con DN fue del 60% en una muestra de 869 personas (5).

Diversos estudios coinciden en el uso principalmente de lidocaína al 5% (8, 9), la capsaicina (10, 11), clonidina y la toxina botulínica del tipo A (BTX-A) para el tratamiento tópico (12, 13).

Este trabajo tiene como objetivo realizar una revisión de la literatura sobre el dolor neuropático localizado y profundizar en los apartados de fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de esta afección.

2. Fisiopatología

El DN es causado por una lesión o enfermedad que afecta al sistema somatosensorial (12). La lesión o inflamación de tejidos periféricos induce cambios adaptativos reversibles en el sistema nervioso que provocan dolor por sensibilización, actuando como un mecanismo protector para asegurar la cura adecuada de los tejidos. En el DN estos cambios en la sensibilización van a ser persistentes, produciendo clínicamente dolor espontáneo, con bajo umbral del estímulo e incluso inicio o incremento del dolor con estímulos no dolorosos. Esto produce cambios maladaptativos de las neuronas sensitivas pudiendo ser irreversibles (7, 14).

Entre los cambios fisiológicos que se producen en la periferia está la hiperexcitabilidad eléctrica, la generación de impulsos anormales (electrogénesis ectópica) (15) en el axón y en neuronas del ganglio dorsal (7) que se desarrolla en las neuronas sensitivas primarias lesionadas. La ectopia implica el disparo espontáneo en algunas neuronas, y la respuesta anormal a los estímulos mecánicos, térmicos y químicos en muchas otras. La remodelación de los canales iónicos sensibles al voltaje, las moléculas y los receptores de transducción en la membrana celular parecen ser el mecanismo celular que subyace a la hiperexcitabilidad ectópica (15). Los canales específicos de Na^+ y K^+ parecen ser los principales responsables pues están más directamente implicados en el proceso de disparo repetido. Los canales de Na^+ se acumulan en la membrana de los lugares de lesión del nervio y de desmielinización, la síntesis de los subtipos está aumentada, y su contribución individual se puede ver aumentada por los mediadores de la hiperalgesia. También se produce regulación a la baja y el bloqueo de los canales de K^+ . La descarga ectópica contribuye al DN constituyendo una señal aferente directa, así como pudiendo disparar y mantener la sensibilización central (15). Así mismo, se produce sensibilización de los nociceptores, presencia de efapses e interacción anormal entre fibras. A nivel central se produce sensibilización de las neuronas del asta posterior y alteración de los mecanismos inhibitorios descendentes (7).

El DNL también se caracteriza por hiperexcitabilidad periférica, con sobreexpresión de sodio y canales de la familia 1 de TRPV localizados en las membranas de células nerviosas. La acción analgésica de fármacos tópicos usados para el tratamiento de DN, está relacionada específicamente con dichos canales, ampliamente distribuidos en la superficie de las fibras nociceptivas superficiales/epidérmicas (16).

El Síndrome de DN suele presentarse como una combinación compleja de síntomas con variación interindividual que depende de los cambios fisiopatológicos subyacentes, resultantes de la convergencia de múltiples factores etiológicos, genotípicos y del medioambiente (7).

2.1. Manifestaciones clínicas del DNL

Los síntomas que se presentan en el DN pueden ser negativos (pérdida sensorial) o positivos (respuestas neurosensoriales anormales). Se pueden acompañar de problemas de somatización y de sueño, así como de alteraciones psicológicas (ansiedad y depresión entre otras). Los síntomas negativos son los primeros en determinar que hay daño en el sistema somatosensorial. Los positivos pueden ser tanto espontáneos (dolor espontáneo, disestesias, parestesias) como evocados (alodinia, hiperalgesia, hiperpatía) (7). En la tabla 2 quedan recogidas las manifestaciones clínicas más importantes (7).

3. Diagnóstico

El diagnóstico de DN y DNL utiliza los mismos métodos, por lo que nos referiremos a ambos indistintamente. Según autores como Finnerup, Haroutounian y cols. (17) y la IASP (1) la evaluación de un paciente con dolor, que sugiere que podría ser por lesión o enfermedad neurológica y no por lesión en el tejido, debe realizarse con el siguiente sistema de clasificación: posible, probable o definitivo.

3.1. Dolor neuropático posible

En primer lugar, es necesario evaluar si el historial nos dirige hacia una enfermedad o lesión neurológica. En este historial clínico se deben determinar antecedentes de dolor, enfermedades sufridas y comorbilidades existentes. Se puede emplear una escala EVA o escala numérica para determinar el grado de dolor del paciente (18). También existen escalas y cuestionarios para ello (17, 19). Podemos usar métodos electrofisiológicos: como la EMG o la conducción nerviosa o los test para evaluar fibras finas (7). Es recomendable realizar un examen físico, con el objetivo de localizar el área dolorosa (18). Se deben cumplir dos criterios para diagnosticar DNL posible. En primer lugar, se ha de observar si existe un correlato de algún problema neurológico importante a tener en cuenta (por ejemplo: ictus o una neuropatía diabética, entre otras). En segundo lugar, se ha de determinar la localización anatómica, para decidir si es compatible con la localización de la lesión en el sistema nervioso somatosensorial central o periférico (17). La aparición del dolor puede ser de forma inmediata o insidiosa, según el tipo de enfermedad o lesión que se haya producido. La relación temporal resulta relevante de cara al diagnóstico (17).

3.2. Dolor neuropático probable

En este caso, se necesita apoyo clínico suficiente para corroborar lo encontrado previamente. A pesar de que pueden existir síntomas positivos, los síntomas negativos son los que van a dirigir al diagnóstico de DNL (17). En la tabla 3 quedan definidos los síntomas positivos y negativos del DN.

Para determinar la presencia de DNL probable deben resultar positivas las siguientes escalas y cuestionarios: LANSS, cuestionario de dolor neuropático, Douleur Neurophatique en 4 preguntas, painDETECT o el ID-Pain (17). Actualmente se ha desarrollado la Diagnostic Tool, herramienta específica para DNL, que nos ayuda a determinar el carácter localizado del DN (4) y que también debe dar positivo para determinar que es probable.

3.3. Dolor neuropático definitivo

El diagnóstico debe sustentarse en pruebas de imagen que definan la lesión del sistema nervioso so-

matosensorial como resonancia magnética (RM), tomografía axial computerizada (TAC) (17), pruebas neurofisiológicas (electromiografía, conducción nerviosa, etc.) (4), potenciales evocados, test sensoriales cuantitativos, reflejos nociceptivos, entre otros (19). Cabe destacar que, aunque se cumplan estos indicadores, es posible que existan otras causas para el dolor, no estando seguros los expertos de que exista una causalidad directa (17). La Figura 1 representa un algoritmo diagnóstico en el que se enumeran los pasos a seguir ante la sospecha de DN.

4. Tratamiento

4.1. Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico de las enfermedades crónicas tiene como inconveniente la baja adherencia a largo plazo por parte de los pacientes. Además, la eficacia del tratamiento farmacológico del DN es limitada, observándose que solo el 40% de los pacientes resaltan un alivio significativo (16). Para el DNL se administran tratamientos tópicos, en su mayoría lidocaína al 5% y capsaicina al 8% (3).

4.1.1. Lidocaína al 5%

Los parches de lidocaína al 5% son tratamiento de primera línea. Presentan una acción farmacológica a través de la lidocaína y una acción protectora debido al parche, actuando como una barrera mecánica frente a los estímulos que producen hiperalgesia (21). La lidocaína actúa mediante el bloqueo no selectivo de los canales de Na^+ uniéndose a los poros de las pequeñas fibras locales dañadas. Este bloqueo produce el cese de la propagación de la señal. Al no ser un bloqueo sensorial completo de los canales de Na^+ (21), la acción final dependerá de la afinidad y la tasa de unión del fármaco. El parche con lidocaína reduce la alodinia y los síntomas del dolor neuropático (3).

La lidocaína tiene una vida media en el paciente de 7,6 horas, siendo necesaria su administración cada 24 horas para mantener el efecto analgésico (16). Sus efectos adversos más comunes son eritemas, ardor, erupción cutánea, edema o dermatitis y están limitados a la zona del área de aplicación (16).

4.1.2. Capsaicina al 8%

Cuando la neuropatía tiene su origen en neuralgia postherpética (PHN) o el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), los parches de capsaicina están calificados como nivel A por la Federación Europea de Sociedades Neurológicas (16). La capsaicina interactúa con las fibras sensoriales aferentes mediante la afinidad agonista selectiva para el TRPV1, localizado principalmente en fibras A δ , fibras C y en orgánulos intracelulares (16). La acción de la capsaicina está mediada por la apertura del

canal TRPV1, al cual le siguen unos acontecimientos en cadena, la despolarización a través de Na^+ y Ca^{2+} y la liberación de Ca^{2+} al retículo endoplasmático (22). La concentración alta de Ca^{2+} bloquea selectivamente los nervios sensoriales aferentes. La mejora de los síntomas del dolor nociceptivo ocurre entre 6 y 12 semanas con el uso de un solo parche de capsaicina al 8% (23). El efecto del fármaco puede durar 90 días, por lo que se administra cada 3 meses (16).

4.1.3. Otros tratamientos tópicos y no tópicos

Existen tratamientos tópicos para el DNL que todavía no se han comercializado, como la ketamina, un agonista de receptores NMDA que actúa reduciendo el umbral de la transducción nerviosa y la sensibilización central (16). Aunque existen evidencias de su eficacia, no está aprobado para el tratamiento del DNL (3).

El dextrometorfano es otro antagonista no competitivo del receptor NMDA comercializado en forma de parche externo que actúa aliviando diferentes tipos de dolor, tanto musculares como reumáticos (16). La bupivacaína es un anestésico local que bloquea los canales de Na^+ , se comercializa en forma de parche y tiene una acción prolongada, proporcionando un efecto de anestesia por un período de hasta 3 días después de una sola aplicación. Su efecto se compara con los parches de lidocaína al 5% (24). El diclofenaco y ketoprofeno son AINES (fármacos antiinflamatorios no esteroides), disponibles como parches y cremas para tratar el dolor crónico (24). El uso de opioides agonistas μ fentanilo y la buprenorfina parcial agonista μ no ha sido probado en DNL, aunque se ha demostrado su eficacia en cáncer crónico y dolor no canceroso (3).

Los antidepresivos y antiepilépticos por vía oral también se recomiendan para el tratamiento del dolor neuropático localizado. Aunque existen numerosos fármacos antidepresivos y antiepilépticos, solo la rotigotina y la amitriptilina se han evaluado como tratamiento en dolor. Los antiepilépticos más utilizados en DNL son la gabapentina y la pregabalin administradas por vía oral (24).

En conclusión, el parche de lidocaína al 5% y el parche de capsaicina al 8% son los únicos apósitos tópicos que son específicos para tratar el DNL en la actualidad (16).

4.2. Tratamiento no farmacológico

Existe, a día de hoy, escasa evidencia sobre el uso del tratamiento no farmacológico en el DNL. Sin embargo, los pocos datos existentes recomiendan su uso para tratar de disminuir el uso de medicamentos y mejorar la calidad de vida de los pacientes (25).

4.2.1. Terapias intervencionistas:

La estimulación de la médula espinal es una estimulación eléctrica de baja intensidad de las fibras grandes de A β mielinizadas que modula las señales de dolor transmitidas por las fibras C no mielinizadas (26). Es la estrategia de neuromodulación más utilizada y mejor estudiada. Consiste en la aplicación de un pulso monofásico de onda cuadrada, que produce parestesia en la región afectada. Los nuevos tipos de estimulación, (ráfaga y estimulación de alta frecuencia), logran una estimulación sin parestesia y un alivio del dolor equivalente con el monofásico pulso de onda cuadrada. Estas técnicas tienen una seguridad relativa y resultan eficaces a largo plazo, según parecen demostrar los ensayos controlados aleatorios y varias series de casos (26).

La intervención en el ganglio de la raíz dorsal, nervio periférico y estimulación del campo del nervio periférico consisten en la neuroestimulación de las fibras aferentes fuera de la médula espinal y la estimulación subcutánea de la zona del nervio periférico. Un estudio de cohorte informó que la estimulación proporcionó una reducción de alrededor del 50% dolor (26).

La estimulación de la corteza motora epidural (ECMS), la estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS) y la estimulación de corriente continua transcraneal (tDCS) de la corteza motora central por debajo del umbral motor (27) pueden reducir la hiperactividad del tálamo o activar vías inhibitorias descendentes. Los datos parecen indicar que aproximadamente un 60% de los pacientes responden a EMCS (28).

En la estimulación cerebral profunda se han sugerido como zonas objetivo la cápsula interna, núcleos en el tálamo sensorial, la sustancia gris periacueductal, la corteza motora, el septum, el accumbens, el hipotálamo posterior y la corteza cingulada anterior. La evidencia actual sobre esta técnica muestra riesgos significativos, siendo controvertida su aplicación (26).

4.2.2. Terapias físicas:

Aunque existe escasa evidencia de la efectividad de la terapia física, hay indicios de que el ejercicio y las técnicas de representación de movimientos (como la terapia de espejo y las imágenes motoras que utilizan la observación o la imaginación de movimientos normales sin dolor) son beneficiosos (29).

4.2.3. Terapias psicológicas:

Su objetivo es promover el manejo del dolor y reducir sus consecuencias emocionales. La terapia cognitivo-conductual es la más estudiada. Su propósito, como el de las demás terapias psicológicas, es dirigir al individuo a un 'cambio individual'.

Aborda el estado de ánimo, la función (incluyendo la discapacidad), el compromiso social y la analgesia de manera indirecta. A día de hoy, hay una baja evidencia de la efectividad de estas terapias en el DNL, requiriéndose más investigación al respecto (30).

5. Discusión y perspectivas futuras

Actualmente, nos encontramos con múltiples desafíos con respecto al DNL. Existen dificultades para diagnosticar de forma adecuada a estos pacientes, siendo el primer problema la falta de consenso sobre la definición del término. A pesar de que se están llevando a cabo diversos debates entre expertos (5, 16), aún no existe un consenso global sobre la definición, lo que hace complejo un diagnóstico adecuado. Otro de los problemas es que no se conoce con exactitud a qué tratamientos específicos podrían responder los distintos tipos de dolor neuropático (3). Esto implica la existencia de pacientes con un tratamiento que no se ajusta a su patología de manera eficaz. Llevar a cabo nuevos estudios que aclaren las características fisiopatológicas del DNL nos orientaría a la hora de desarrollar nuevos tratamientos eficaces y específicos a este tipo de dolencia.

A modo de conclusión, existe una necesidad de ampliar el conocimiento que tenemos sobre el DNL, requiriéndose, en primer lugar, un consenso bien establecido sobre el término; en segundo lugar, llevar a cabo un mayor número de estudios acerca de la fisiología de esta patología; y en tercer lugar, de los tratamientos eficaces para cada tipo de dolor neuropático. Este avance implicaría una mayor adecuación de los tratamientos, incrementando su efectividad y suponiendo una mejora en la calidad de vida de los pacientes dada la cronicidad de esta patología.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés en este artículo.

Referencias

1. Merskey H, Bogduk N. Classification of Chronic Pain, Second Edition, IASP Press, Seattle, 1994. <http://www.iasp-pain.org>.
2. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008; 70(18): 1630-1635. Doi: 10.1212/01.wnl.0000282763.29778.59
3. Rey R. Tratamiento del dolor neuropático. Revisión de las últimas guías y recomendaciones. *Neurolarg*. 2013; 5(S1): S1-S7. Doi: 10.1016/j.neuarg.2011.11.004
4. Torres LM, Galvez R, Calderon E. Guía para el abordaje diagnóstico y terapéutico farmacológico del Dolor Neuropático Periférico Localizado (DNL). España: Asociación Andaluza del Dolor; 2017.
5. Mick G, Baron R, Finnerup NB, et al. What is localized neuropathic pain? A first proposal to characterize and define a widely used term. *Pain Manag*. 2012; 2(1): 71-77. Doi: 10.2217/pmt.11.77
6. Cruccu G, Truini A. A review of Neuropathic Pain: From Guidelines to Clinical Practice. *Pain Ther*. 2017; 6(1): 35-42. Doi: 10.1007/s40122-017-0087-0
7. Velasco M. Dolor neuropático. *Med. Clin. Condes*. 2014; 25(4):

- 625-634. Doi: 10.1016/S0716-8640(14)70083-5
8. Amato F, Duse G, Consoletti L, et al. Efficacy and safety of 5% lidocaine-medicated plasters in localized pain with neuropathic and/or inflammatory characteristics: An observational, real-world study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017; 21(18): 4228-4235. <https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/4228-4235-5-lidocaine-medicated-plasters-in-localized-pain.pdf>
9. Baron R, Allegri M, Correa-Illanes G, et al. The 5% lidocaine-medicated plaster: its inclusion in international treatment guidelines for treating localized neuropathic pain, and clinical evidence supporting its use. *Pain Ther.* 2016; 5(2): 149-169. Doi: 10.1007/s40122-016-0060-3
10. Bhaskar A, Mittal R. Local therapies for localised neuropathic Pain. *Rev pain.* 2011; 5(2): 12-20. Doi: 10.1177/204946371100500203
11. Üçeyler N, Sommer C. High-dose capsaicin for the treatment of neuropathic pain: what we know and what we need to know. *Pain Ther.* 2014; 3(2): 73-84. Doi: 10.1007/s40122-014-0027-1
12. Allegri M, Baron R, Hans G, et al. A pharmacological treatment algorithm for localized neuropathic pain. *Curr. Med. Res. Opin.* 2016; 32(2): 377-384. Doi: 10.1016/j.semrg.2016.10.004
13. Zur E. Topical treatment of neuropathic pain using compounded medications. *Clin J Pain.* 2014; 30(1): 73-91. Doi: 10.1097/AJP.0b013e318285d1ba
14. Kuner R, Flor H. Structural plasticity and reorganisation in chronic pain. *Nat. Rev. Neurosci.* 2017; 18: 20-30. Doi: 10.1038/nrn.2016.162
15. Devor M. Respuesta de los nervios a la lesión en relación con el dolor neuropático. En: McMahon SB, Koltzenburg M, editores. *Wall y Melzack Tratado del dolor.* 5ª Ed. Madrid: Elsevier; 2007. 927-951
16. Pickering G, Martin E, Tiberghien FL, Delorme CL, Mick G. Localized pain: an expert consensus on local treatments. *Drug Des Devel Ther.* 2017; 11: 2709-2718. Doi: 10.2147/DDDT.S142630
17. Finnerup NB, Haroutounian S, Kamerman P, Baron R, Bennett DL, Bouhassira D, Cruccu G, Freeman R, Hansson P, Nurmi-kko T, Raja SN, Rice AS, Serra J, Smith BH, Treede RD, Jensen TS. Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. *Pain.* 2016; 157(8): 1599-606. Doi: 10.1097/j.pain.0000000000000492
18. Fernández R, Ahumada, M et al. Guía para definición y manejo del dolor neuropático localizado: Consenso Chileno. *El Dolor.* 2011; 55: 12-31. https://www.ached.cl/upfiles/revistas/documentos/4fe37b78dcb16_dnl_55.pdf
19. Martínez-Salió A, Gómez A, Ribera MV, et al. Diagnóstico y tratamiento del dolor neuropático. *Med Clin.* 2009; 133(16): 629-636. Doi:10.1016/j.medcli.2009.05.029
20. Correa-Illanes G. Dolor Neuropático, clasificación y estrategias de manejo para médicos generales. *Revista clínica médica las condes.* 2014; 25(2): 189-199
21. Sheets MF, Hanck DA. Molecular action of lidocaine on the voltage sensors of sodium channels. *J Gen Physiol.* 2003; 121(2): 163-175. Doi: 10.1085/jgp.20028651
22. Derry S, Lloyd R, Moore RA, McQuay HJ. Topical capsaicin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; (4): CD007393. Doi: 10.1002/14651858.CD007393.pub2
23. Sawynok J. Topical analgesics for neuropathic pain: preclinical exploration, clinical validation, future development. *Eur J Pain.* 2014; 18(4): 465-481. Doi: 10.1002/j.1532-2149.2013.00400.x
24. Lodge D. The history of the pharmacology and cloning of ionotropic glutamate receptors and the development of idiosyncratic nomenclature. *Neuropharmacology.* 2009; 56(1): 6-21. Doi: 10.1016/j.neuropharm.2008.08.006
25. Zilliox LA. Neuropathic pain. *Continuum Minneap Minn.* 2017; 23(2): 512-532. Doi: 10.1212/CON.0000000000000462
26. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, et al. Neuropathic pain. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2017; 3: 1-19. Doi: 10.1038/nrdp.2017.2
27. Sukul VV., Slavin KV. Deep brain and motor cortex stimulation. *Curr Pain Headache Rep.* 2014; 18(7): 1-5. Doi: 10.1007/s11916-014-0427-2
28. Lefaucheur JP. Cortical neurostimulation for neuropathic pain: state of the art and perspectives. *Pain.* 2016; 157: S81-S89. Doi: 10.1097/j.pain.0000000000000401
29. Eccleston C, Fisher E, Craig L, Duggan GB, Rosser BA, Keogh E. Psychological therapies (internet-delivered) for the management of chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 2: CD010152. Doi: 10.1002/14651858.CD010152.pub2
30. Dobson JL, McMillan J, Li L. Benefits of exercise intervention in reducing neuropathic pain. *Front Cell Neurosci.* 2014; 8: 1-9. Doi: 10.3389/fncel.2014.00102

Anexo I: Tablas

	Dolor Neuropático	Dolor Nociceptivo
Localización del daño	Sistema nervioso central o periférico	Daño en los nociceptores
Descripción	Raro, quemazón...	Variable
Intensidad	Sin relación al estímulo doloroso. Aumenta con el paso del tiempo.	En correspondencia con la lesión. Si el estímulo no se repite, el dolor decae.
Respuesta a los fármacos	No se alivia con antiinflamatorios no esteroideos. Menor respuesta a opioides. Mejora con antidepresivos, antiepilépticos y anestésicos locales.	Responde de forma parcial a antiinflamatorios no esteroideos. Responde a opioides.
Otros	Es común la alodinia	Función protectora

Tabla 1: Diferencias entre dolor neuropático y dolor nociceptivo, lo cual es de especial relevancia a la hora de establecer un diagnóstico adecuado.

Adaptado de: Torres, LM., Galvez R. y Calderon E. (2017) (4)

DOLOR NEUROPÁTICO: MANIFESTACIONES CLÍNICAS	
Causa	Daño en SN, provocando cambios mal adaptativos de SN
Descripción	Lacerante, quemante, punzante
Nivel sensorial	Adormecimiento, parestesias
Nivel motor	Distonías y espasticidad si hay daño en SNC o Periférico
Hipersensibilidad	Alodinia e hiperalgesia
Carácter	Se puede irradiar distalmente
Paroxismos	Curso impredecible con exacerbaciones frecuentes
Signos autonómicos	Se producen cambios en color de la piel, edema, temperatura en el 30-50% de los pacientes

Tabla 2: Manifestaciones clínicas de dolor neuropático más importantes.

Adaptado de: Velasco, M. (2014) (7)

Síntomas Positivos	Síntomas Negativos
•Parestesias •Dolor espontáneo: quemazón, ataques de dolor... •Dolor evocado: alodinia, hiperalgesia	•Déficits sensoriales en todas sus modalidades: hipo/anestesia, hipo/analgesia

Tabla 3: Síntomas positivos y negativos para definir el dolor, necesarios para hacer un adecuado diagnóstico diferencial entre dolor neuropático localizado y el dolor nociceptivo.

Adaptado de: Correa-Illanes G. (2014) (20)

Anexo II: Figuras

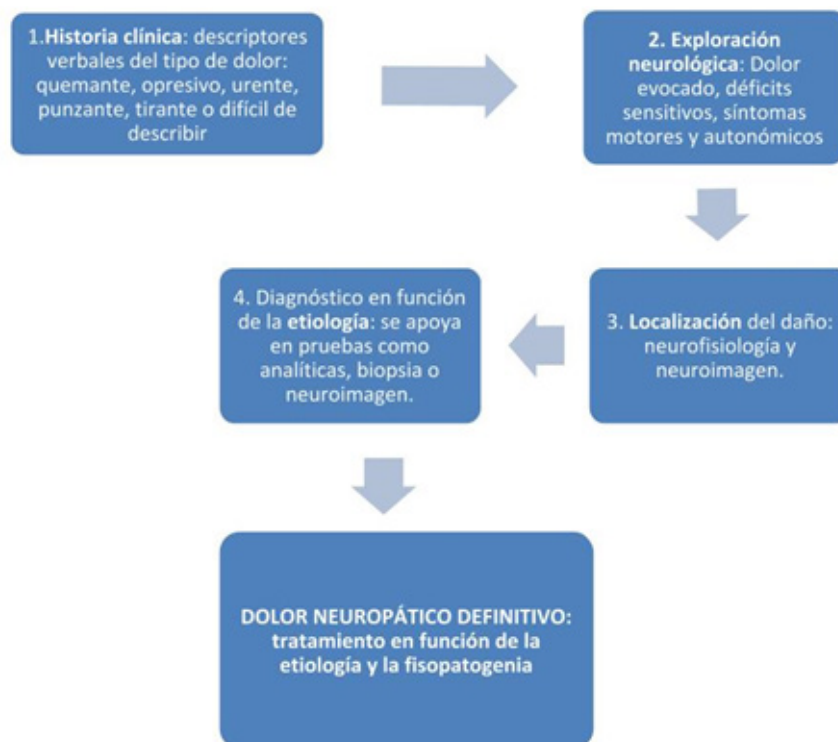


Figura 1: Algoritmo diagnóstico para el diagnóstico de DNL.

Adaptado de: Martínez-Salió, A., Gómez, A. y cols. (2009) (19)

Localized Neuropathic Pain: A Narrative Review

Cristina Morato-Gabao¹, David Navares-López², Rosa Pérez-Martínez², Laura Romero-de-los-Reyes², Lucía Solier-López²

¹Student of the PhD Programme in Psychology at the University of Granada (UGR)

²Student of the MSc in Basic Applied Neurosciences and Pain at the University of Granada (UGR)

TRANSLATED BY:

Marina Fernández-Basallo³, Alicia Gómez-Patiño³, Julia González-Cuenca³, María Repiso-Núñez³, María Pineda-Cantos³, Javier Saldaña-Martínez³

³Student of the BA in Translation and Interpreting at the University of Granada (UGR)

Abstract

In the last few years, localized neuropathic pain has reached a prevalence rate of over 50% in patients who have attended pain clinics. Moreover, 20% of the chronic pain that patients suffer is neuropathic. Therefore, it is necessary to provide an adequate definition, diagnosis, and intervention in order to deal with this syndrome and improve patients' quality of life. The aim of this article is to carry out a review of the existing literature on this syndrome that has been published in recent years. Moreover, a complementary objective of this article is to create an approach to localized neuropathic pain by focusing on its pathophysiology, diagnosis, and treatment, which can be pharmacological (e.g. lidocaine and capsaicin in topical formulation) or non-pharmacological. In the end, there is a final section with a discussion and some future perspectives about the study of localized neuropathic pain.

Keywords: localized neuropathic pain, chronic pain, capsaicin, lidocaine.

1. Introduction

According to the International Association for the Study of Pain (IASP), pain is "an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage" (1). Its purpose is to warn the organism. Meanwhile, neuropathic pain (NP) is a specific type of pain (syndrome) which is defined as "pain arising as a direct consequence of a lesion or disease affecting the somatosensory system" (2). It can have a central origin (caused by spinal cord or brain damage) or a peripheral origin (caused by peripheral nerve damage), and it can be localized (if it affects a specific area of the body) or diffuse. It is essential to have a clear definition of every different pain syndrome to improve the classification of the patients, so that treatments can be adapted as specifically as possible (3). Table 1 shows the differences between NP and nociceptive pain.

A group of pain experts met in 2010 to create the first definition of localized neuropathic pain (LNP). They defined it as "a type of neuropathic pain that is characterized by consistent and circumscribed area(s) of maximum pain" (5). However, a more comprehensive definition is required to help to adapt better existing treatments to each patient, depending on the type of pain that they suffer and its location (3).

NP incidence was estimated between 6.9%-10% of the population (6). However, there is a lack of studies specifying the prevalence of each type of NP. It is important to highlight that 20% of chronic pain is neuropathic (7). Therefore, it is essential to diagnose and treat it properly in order to improve patients' quality of life. According to the Guide for Diagnostic and Therapeutic Pharmacological Approach of Localized Peripheral Neuropathic Pain (4), a study carried out with patients treated in pain clinics showed an incidence of 51.9%. The majority were women and had a greater prevalence of peripheral NP, considerably higher than in other European countries. As reported by a survey conducted among doctors, the prevalence of LNP in their patients suffering NP was 60% on a sample of 869 people (5).

Several studies agree on the primary use of 5% lidocaine (8, 9), capsaicin (10, 11), clonidine, and botulinum toxin type A (BTX-A) for topical treatment (12, 13). The purpose of this article is to carry out a review of the existing literature on LNP and to explore the pathophysiology, diagnosis, and treatment of this syndrome.

2. Pathophysiology

NP is caused by a lesion or a disease which affects the somatosensory system (12). Such lesion or inflammation of peripheral tissues induces reversible

adaptive changes in the nervous system that produce pain due to sensitization. This process acts as a protective mechanism to ensure the adequate healing of the tissues. In NP, changes in sensitization are persistent, causing spontaneous pain with a low stimulus threshold and even an onset or an increase of the pain with non-painful stimuli. This produces maladaptive changes on sensory neurons that can be irreversible (7, 14).

Some of the physiological changes that are produced in the peripheral area are electrical hyperexcitability and abnormal impulses (ectopic electrogenesis) (15) generated in the axon and in the injured primary sensory neurons in the dorsal root ganglion (7). Ectopia leads to spontaneous firing in some neurons and abnormal responses to mechanical, thermal, and chemical stimuli in many other neurons. The remodeling of voltage-sensitive ion channels, transducer molecules, and receptors in the cell membrane seems to be the cellular mechanism that underlies ectopic hyperexcitability (15). Na⁺ and K⁺ specific channels seem to have the greatest responsibility because they are directly involved in the repeated neuronal firing. Na⁺ channels accumulate in the membrane of injured nerve areas and in demyelination areas, the synthesis of the subtypes is increased, and its individual contribution could be increased by the mediators of hyperalgesia. In addition, this leads to a downregulation and to the block of K⁺ channels. The ectopic discharge contributes to NP as it generates a direct afferent signal and it can trigger and maintain central sensitization (15). Moreover, this causes the sensitization of nociceptors, the presence of ephapses, and abnormal interaction among fibers. At a central level, neurons of the posterior horn are sensitized and descending pain inhibitory mechanisms are altered (7).

LNP is also characterized by peripheral hyperexcitability, with overexpression of sodium and TRPV family 1 channels, which are located on nerve cell membranes. The analgesic effect of topical drugs used for NP treatment is particularly related to such channels, which are widely distributed on the surface of superficial or epidermal nociceptive fibers (16).

NP syndrome occurs as a complex combination of symptoms with interindividual variance that depends on the underlying pathophysiological changes resulting from the convergence of multiple etiological, genotypic, and environmental factors (7).

2.1. Medical signs of LNP

NP can present negative signs (e.g. sensory loss) or positive signs (e.g. abnormal neurosensorial responses). Somatization and sleep problems are also

common, as well as mental disorders such as anxiety and depression. Negative signs are the first ones in determining that the somatosensory system is damaged. Positive signs can be either spontaneous (e.g. spontaneous pain, dysesthesia, paraesthesia) or evoked (e.g. allodynia, hyperalgesia, hyperpathia) (7). Table 2 shows the most relevant medical signs.

3. Diagnosis

NP and LNP follow the same diagnosis. According to authors such as Finnerup et al. (17) and the IASP (1), if a patient suffers from a pain that could be the result of a neurologic lesion or disease instead of a lesion in the tissue, it must be classified as a possible, probable or definite pain.

3.1. Possible neuropathic pain

Firstly, the patient's health record must be checked searching for a neurologic disease or lesion. The health record must show the pain history, suffered diseases, and existing comorbidities. In order to determine the pain level suffered by the patient, a visual analogue scale or a numerical scale can be used (18), as well as other scales or questionnaires (17, 19). Electrophysiological techniques such as electromyography (EMG), nerve conduction study or small fibre tests can be carried out (7). A physical examination is advisable to locate the painful area (18). In order for a patient to be diagnosed with possible LNP, two criteria must be met: (1) the potential existence of a serious neurologic problem (e.g. ictus, diabetic neuropathy) must be checked, and (2) the anatomical location of the pain must be determined in order to decide if it is compatible with the location of the lesion in the central or peripheral somatosensory nervous system (17). Pain can appear immediately or insidiously, depending on the lesion or disease, and the time relationship is relevant for the diagnosis (17).

3.2. Probable neuropathic pain

In this case, enough clinical support is needed to confirm what has been previously found. Despite the existence of positive signs, negative signs will determine LNP diagnosis (17). Table 3 shows positive and negative signs of NP.

In order for a patient to be diagnosed with probable LNP, the following scales and questionnaires must be positive: the LANSS scale, the Neuropathic Pain Questionnaire, the DN4 questionnaire, pain-DETECT or ID-Pain (17). Currently, there is a new specific tool for LNP called Diagnostic Tool, which enables to determine the localized character of NP (4) and which must also be positive to ascertain that NP is probable.

3.3. Definite neuropathic pain

The diagnosis must be based on medical imaging techniques which describe the lesion in the somatosensory nervous system, including: magnetic resonance imaging (MRI), computed tomography (CT) scan (17), neurophysiological tests (e.g. EMG, nerve conduction) (4), evoked potentials, quantitative sensory testing (QST), and withdrawal reflexes, among others. It should be noted that there can be other pain causes, and experts may not know if there is a direct causality (17). Figure 1 shows a diagnostic algorithm facing NP.

4. Treatment

4.1. Pharmacological treatment

Pharmacological treatment for chronic illnesses has the disadvantage of a long-term low compliance by patients with the treatment. In addition, the effectiveness of pharmacological treatment for NP is limited, and only 40% of the patients experience a significant relief (16). Topical targeted treatment is administered for LNP, mainly 5% lidocaine and 8% capsaicin (3).

4.1.1. 5% lidocaine

5% lidocaine patches are a first-line treatment. They present a pharmacological action through lidocaine and a protective action by means of the patch, which acts as a physical barrier before the stimuli causing hyperalgesia (21). Lidocaine carries out a non-selective blockade of Na⁺ channels, and it attaches to the pores of the small local fibres damaged. This blockade halts signal propagation. Nevertheless, the final action will depend on the affinity and the binding rate of the drug, since there is not a complete sensory blockade of Na⁺ channels (21). Lidocaine patches reduce allodynia and NP symptoms (3).

The half-life of lidocaine is 7.6 hours. Therefore, it must be administered every 24 hours to keep its analgesic effect (16). The most common adverse effects of lidocaine are erythema, burning sensation, rashes, edema, and dermatitis, and they are limited to the application area (16).

4.1.2. 8% capsaicin

When neuropathy is caused by post-herpetic neuralgia (PHN) or the human immunodeficiency virus (HIV), capsaicin patches have been given the level A of efficiency by the European Federation of Neurological Sciences (16). Capsaicin interacts with the afferent nerve fibres through the selective agonist affinity for TRPV1, mainly located in A δ -fibres, C-fibres and intracellular organelles (16). Capsaicin action is mediated by the opening of the TRPV1

channel and the subsequent depolarization through Na⁺ and Ca²⁺, as well as Ca²⁺ liberation to the endoplasmic reticulum (22). The high concentration of Ca²⁺ blocks the afferent nerves selectively. Nociceptive pain symptoms improvement occurs between 6 and 12 weeks by using a single 8% capsaicin patch (23). The drug effects last up to 90 days, so it is administered every three months (16).

4.1.3. Other topical and non-topical targeted treatments

Several topical targeted treatments for LNP are not yet commercially available. One of them is ketamine, an N-Methyl-D-aspartic acid (NMDA) receptor agonist that reduces the threshold of nerve transduction and central sensitization (16). Ketamine is not approved for LNP treatment, although its effectiveness has been demonstrated (3).

Dextromethorphan is a non-competitive NMDA receptor antagonist, marketed as an external patch whose function is to relieve both muscular and rheumatic pain (16). Another example is bupivacaine, which is a local anaesthetic that blocks Na⁺ channels, also marketed as a long acting patch that provides an anaesthetic effect for a period of up to 3 days after a single application. Its effect is compared to 5% lidocaine patches (24). Furthermore, diclofenac and ketoprofen are nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) available as patches and creams to treat chronic pain (24). In addition, the use of μ fentanyl agonist opioids and the partial μ -agonist buprenorphine has not been tested in LNP, although its effectiveness has been demonstrated in chronic cancer cases and non-cancer pain (3).

On the other hand, oral antidepressants and antiepileptics are also recommended for LNP treatment. Although there are numerous antidepressant and antiepileptic drugs, rotigotine and amitriptyline are the only ones that have been evaluated to treat pain conditions. The most commonly used antiepileptic drugs in LNP treatment are gabapentin and pregabalin, both administered orally (24).

In conclusion, the 5% lidocaine patch and the 8% capsaicin patch are the only topical dressings that are specific for treating LNP nowadays (16).

4.2. Non-pharmacological treatment

As of today, there is little evidence of the use of non-pharmacological treatment for LNP. However, the few existing data recommend its use as an attempt to reduce the use of medications and improve patients' quality of life (25).

4.2.1. Interventional therapies

Spinal cord stimulation is a low-intensity electrical stimulation of large myelinated A β -fibers that modulates the pain signals from non-myelinated C-fibers (26). It is not only the most commonly used neuromodulation strategy, but also the most researched. It is based on the application of a monophasic square-wave pulse, which causes paresthesia in the affected region. New types of stimulation, such as burst and high frequency stimulation, can produce a stimulation without paresthesia and an equal pain relief compared with the monophasic square-wave pulse. These techniques are relatively safe, and their long-term effectiveness has been demonstrated by randomized controlled trials and several cases (26).

Dorsal root ganglion intervention, peripheral nerve intervention, and peripheral nerve field stimulation are three therapies based on the neurostimulation of afferent fibres outside the spinal cord and the subcutaneous stimulation of the peripheral nerve area. A cohort research reported that stimulation provided about 50% of pain reduction. (26)

Epidural motor cortex stimulation (EMCS), repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), and transcranial direct current stimulation (tDCS) of central motor cortex at levels below the motor threshold (27) can reduce thalamus hyperactivity or activate descending inhibitory pathways. Data appear to indicate that 60% of patients respond to EMCS (28).

Moreover, the internal capsule, nuclei in the sensory thalamus, the periaqueductal gray substance, the motor cortex, the septum, the accumbens, the posterior hypothalamus, and the anterior cingulate cortex have been suggested as potential target areas in deep brain stimulation. However, the application of this technique is controversial due to the significant risks showed by the current evidence (26).

4.2.2. Physical therapies

Although there is little evidence of the effectiveness of physical therapy, there are signs indicating that physical exercise and movement representation techniques (i.e. treatments that use the observation or imagination of normal pain-free movements, like mirror therapy and motor imagery) are beneficial (29).

4.2.3. Psychological therapies

The main goal of these therapies is to promote pain management and to reduce its emotional consequences. Cognitive-behavioral therapy (CBT), whose purpose is to lead the patient to an "individual change", is the most researched therapy. This treat-

ment addresses mood, function (including disability) social engagement, and analgesia as an indirect target. There are not enough evidences of the effectiveness of these therapies in LNP treatment, so an in-depth research of this field is required (30).

5. Discussion and future perspectives

Nowadays, we face multiple challenges in relation to LNP. It is very hard to make a correct diagnosis of LNP due to the lack of consensus regarding its definition. Although there are several debates going on between experts (5, 16), there is not a global consensus on the definition of LNP, making an adequate diagnosis difficult. Another problem that needs to be solved is knowing the specific treatments that could be useful against the different types of NP (3), since there are patients with a treatment that does not effectively adjust to their pathology. Further research on the pathophysiological characteristics of LNP could help in the development of new effective and specific treatments for this type of pain.

In conclusion, an in-depth study of LNP is required in order to increase our knowledge about it, focusing on three aspects: (1) a global consensus on its definition, (2) more research on its physiology, and (3) more research on the effective treatments for each type of NP.

These aspects could enhance the adequacy of treatments, improving their effectiveness and patients' quality of life, given the chronicity of this condition.

Conflicts of interest statement

The authors declare that there are no conflicts of interest in this article.

References

1. Merskey H, Bogduk N. Classification of Chronic Pain, Second Edition, IASP Press, Seattle, 1994. <http://www.iasp-pain.org>.
2. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008; 70(18): 1630-1635. Doi: 10.1212/01.wnl.0000282763.29778.59
3. Rey R. Tratamiento del dolor neuropático. Revisión de las últimas guías y recomendaciones. *Neurolarg*. 2013; 5(S1): S1-S7. Doi: 10.1016/j.neuarg.2011.11.004
4. Torres LM, Galvez R, Calderon E. Guía para el abordaje diagnóstico y terapéutico farmacológico del Dolor Neuropático Periférico Localizado (DNL). España: Asociación Andaluza del Dolor; 2017.
5. Mick G, Baron R, Finnerup NB, et al. What is localized neuropathic pain? A first proposal to characterize and define a widely used term. *Pain Manag*. 2012; 2(1): 71-77. Doi: 10.2217/pmt.11.77
6. Cruccu G, Truini A. A review of Neuropathic Pain: From Guidelines to Clinical Practice. *Pain Ther*. 2017; 6(1): 35-42. Doi: 10.1007/s40122-017-0087-0
7. Velasco M. Dolor neuropático. *Med. Clin. Condes*. 2014; 25(4): 625-634. Doi: 10.1016/S0716-8640(14)70083-5
8. Amato F, Duse G, Consoletti L, et al. Efficacy and safety of 5% lidocaine-medicated plasters in localized pain with neuropathic and/or inflammatory characteristics: An observational, real-world study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017; 21(18):

- 4228-4235. <https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/4228-4235-5-lidocaine-medicated-plasters-in-localized-pain.pdf>
9. Baron R, Allegri M, Correa-Illanes G, et al. The 5% lidocaine-medicated plaster: its inclusion in international treatment guidelines for treating localized neuropathic pain, and clinical evidence supporting its use. *Pain Ther.* 2016; 5(2): 149-169. Doi: 10.1007/s40122-016-0060-3
10. Bhaskar A, Mittal R. Local therapies for localised neuropathic Pain. *Rev pain.* 2011; 5(2): 12-20. Doi: 10.1177/204946371100500203
11. Üçeyler N, Sommer C. High-dose capsaicin for the treatment of neuropathic pain: what we know and what we need to know. *Pain Ther.* 2014; 3(2): 73-84. Doi: 10.1007/s40122-014-0027-1
12. Allegri M, Baron R, Hans G, et al. A pharmacological treatment algorithm for localized neuropathic pain. *Curr. Med. Res. Opin.* 2016; 32(2): 377-384. Doi: 10.1016/j.semerg.2016.10.004
13. Zur E. Topical treatment of neuropathic pain using compounded medications. *Clin J Pain.* 2014; 30(1): 73-91. Doi: 10.1097/AJP.0b013e318285d1ba
14. Kuner R, Flor H. Structural plasticity and reorganisation in chronic pain. *Nat. Rev. Neurosci.* 2017; 18: 20-30. Doi: 10.1038/nrn.2016.162
15. Devor M. Respuesta de los nervios a la lesión en relación con el dolor neuropático. En: McMahon SB, Koltzenburg M, editores. *Wall y Melzack Tratado del dolor.* 5ª Ed. Madrid: Elsevier; 2007. 927-951
16. Pickering G, Martin E, Tiberghien FL, Delorme CL, Mick G. Localized pain: an expert consensus on local treatments. *Drug Des Devel Ther.* 2017; 11: 2709-2718. Doi: 10.2147/DDDT.S142630
17. Finnerup NB, Haroutounian S, Kamerman P, Baron R, Bennett DL, Bouhassira D, Cruccu G, Freeman R, Hansson P, Nurmi-kko T, Raja SN, Rice AS, Serra J, Smith BH, Treede RD, Jensen TS. Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. *Pain.* 2016; 157(8): 1599-606. Doi: 10.1097/j.pain.0000000000000492
18. Fernández R, Ahumada, M et al. Guía para definición y manejo del dolor neuropático localizado: Consenso Chileno. *El Dolor.* 2011; 55: 12-31. https://www.ached.cl/upfiles/revistas/documentos/4fe37b78dcb16_dnl_55.pdf
19. Martínez-Salió A, Gómez A, Ribera MV, et al. Diagnóstico y tratamiento del dolor neuropático. *Med Clin.* 2009; 133(16): 629-636. Doi:10.1016/j.medcli.2009.05.029
20. Correa-Illanes G. Dolor Neuropático, clasificación y estrategias de manejo para médicos generales. *Revista clínica médica las condes.* 2014; 25(2): 189-199
21. Sheets MF, Hanck DA. Molecular action of lidocaine on the voltage sensors of sodium channels. *J Gen Physiol.* 2003; 121(2): 163-175. Doi: 10.1085/jgp.20028651
22. Derry S, Lloyd R, Moore RA, McQuay HJ. Topical capsaicin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; (4): CD007393. Doi: 10.1002/14651858.CD007393.pub2
23. Sawynok J. Topical analgesics for neuropathic pain: preclinical exploration, clinical validation, future development. *Eur J Pain.* 2014; 18(4): 465-481. Doi: 10.1002/j.1532-2149.2013.00400.x
24. Lodge D. The history of the pharmacology and cloning of ionotropic glutamate receptors and the development of idiosyncratic nomenclature. *Neuropharmacology.* 2009; 56(1): 6-21. Doi: 10.1016/j.neuropharm.2008.08.006
25. Zilliox LA. Neuropathic pain. *Continuum Minneap Minn.* 2017; 23(2): 512-532. Doi: 10.1212/CON.0000000000000462
26. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, et al. Neuropathic pain. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2017; 3: 1-19. Doi: 10.1038/nrdp.2017.2
27. Sukul VV., Slavin KV. Deep brain and motor cortex stimulation. *Curr Pain Headache Rep.* 2014; 18(7): 1-5. Doi: 10.1007/s11916-014-0427-2
28. Lefaucheur JP. Cortical neurostimulation for neuropathic pain: state of the art and perspectives. *Pain.* 2016; 157: S81-S89. Doi: 10.1097/j.pain.0000000000000401
29. Eccleston C, Fisher E, Craig L, Duggan GB, Rosser BA, Keogh E. Psychological therapies (internet-delivered) for the management of chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 2: CD010152. Doi: 10.1002/14651858.CD010152.pub2
30. Dobson JL, McMillan J, Li L. Benefits of exercise intervention in reducing neuropathic pain. *Front Cell Neurosci.* 2014; 8: 1-9. Doi: 10.3389/fncel.2014.00102

Annex I: Tables

	Neuropathic pain	Nociceptive pain
Location of the damage	Central or peripheral nervous system	Damage to nociceptors
Description	Strange, burning...	Variable
Intensity	Not related to the painful stimulus. It increases over time	In correspondence with the damage. If the stimulus does not occur again, pain subsides
Response to medication	Non-steroidal anti-inflammatories do not relieve the pain. Less opioid responsive. It improves with antidepressants, antiepileptics, and local anaesthetics	It responds partially to non-steroidal anti-inflammatories. It responds to opioids
Others	Allodynia is common	Protective function

Table 1: Differences between neuropathic pain and nociceptive pain, a relevant distinction in order to provide an effective diagnosis.

Adapted from: Torres, LM et al. (2017) (4)

MEDICAL SIGNS OF NEUROPATHIC PAIN	
Cause	Nervous system damage that causes wrong-adaptive changes of the nervous system
Description	Cutting, burning and stabbing
Sensory level	Drowsiness and paraesthesia
Motor level	Dystonia and spasticity if central or peripheral nervous system are damaged
Hypersensitivity	Allodynia and hyperalgesia
Character	It can transmit distally
Paroxysms	Unpredictable course with frequent exacerbations
Autonomic signs	Changes in skin color, edema, temperature affecting 30%-50% of the patients

Table 2: Most relevant medical signs of neuropathic pain.

Adapted from: Velasco, M (2014) (7)

POSITIVE SIGNS	NEGATIVE SIGNS
• Paraesthesia • Spontaneous pain: burning, pain attacks • Evoked pain: allodynia, hyperalgesia	• All sorts of sensory deficits: hypoesthesia, anaesthesia, hypoanalgesia, analgesia

Table 3: Positive and negative signs defining pain in order to make an adequate differential diagnosis between localized neuropathic pain and nociceptive pain.

Adapted from: Correa-Illanes G. (2014) (20)

Annex II: Figures

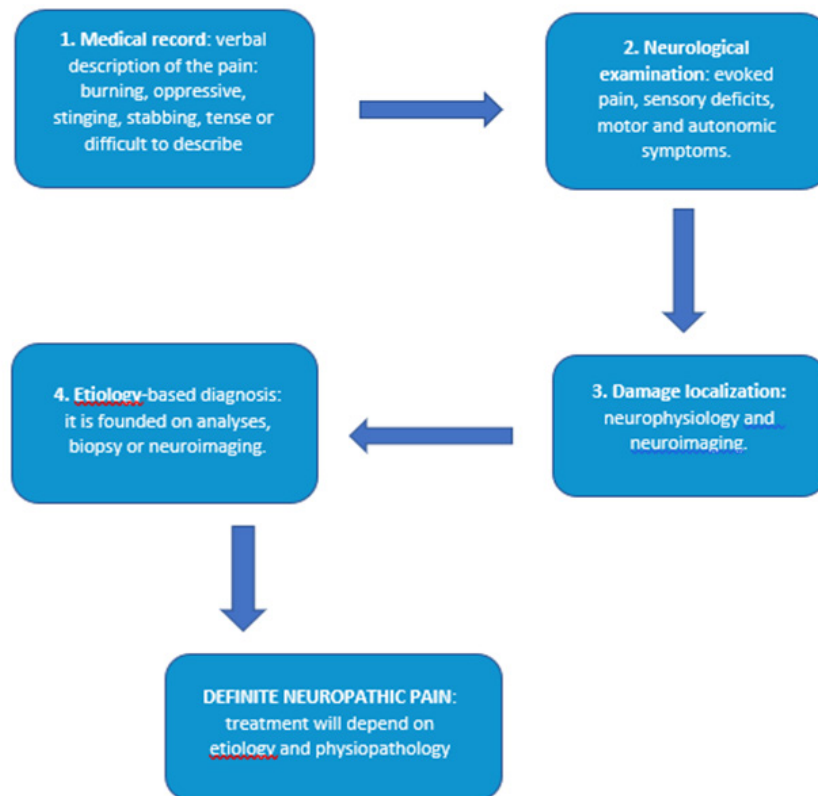


Figure 1: Diagnostic algorithm for localized neuropathic pain.

Adapted from: Martínez-Salió, A. et al. (2009) (19)



Granada (2019)
Arch.Med.Univ.2019.PID1
ISSN: 2341-0361