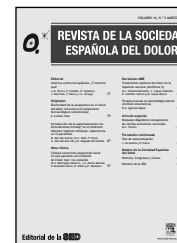


# REVISTA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DEL DOLOR

www.elsevier.es/resed



## REVISIÓN MBE

### Tratamiento epidural del dolor en la isquemia vascular periférica (I)

M.J. Orduña González\*, C. López Carballo, E. Cambor Suárez y M. López Rouco

Unidad de Dolor, Servicio de Anestesiología, Hospital Xeral-Calde, Lugo, España

Recibido el 15 de enero de 2009; aceptado el 4 de febrero de 2009

#### PALABRAS CLAVE

Isquemia vascular  
periférica;  
Dolor isquémico;  
Tratamiento epidural;  
Neuroestimulación

#### Resumen

La isquemia arterial periférica puede ser el resultado de diversas enfermedades que afectan la vascularización de los miembros, generando dolor, discapacidad y deterioro de la calidad de vida del paciente, y en los casos de isquemia crítica produciendo una considerable morbilidad y dolor crónico. El objetivo ha sido realizar una revisión histórica de publicaciones científicas acerca de los distintos tipos de isquemia periférica, del dolor derivado, de su tratamiento analgésico por vía epidural y de las peculiaridades que hay que tener en cuenta en dicha patología. Se ha realizado una búsqueda en MEDLINE y se han recopilado los principales datos respecto a la evolución y las principales líneas de investigación científica publicadas en las áreas de la analgesia epidural y el dolor en el contexto de la isquemia arterial periférica. Desde su introducción terapéutica en la isquemia periférica, la analgesia con perfusión de fármacos epidurales ha constituido un método eficaz analgésico, que en el caso de los anestésicos locales, además, aporta efectos hemorreológicos positivos a través de un bloqueo simpático. La neuroestimulación eléctrica epidural (NEE) medular es una modalidad analgésica crónica con indicaciones específicas dentro de la isquemia periférica, con potencial efecto trófico y capacidad de preservación de miembros, incluso en isquemia crítica aterooclusiva. El efecto, tanto analgésico como trófico de las distintas modalidades analgésicas epidurales, varía según sus características técnicas y según los distintos tipos de isquemia periférica. Se deben tener en cuenta las limitaciones y riesgos del tratamiento analgésico epidural en la isquemia de miembros. Se necesitan estudios científicos que evalúen la eficiencia y la efectividad de la NEE en la isquemia periférica de naturaleza no aterooclusiva, así como la investigación de parámetros clínicos vasculares que puedan actuar como predictores de preservación de miembros con isquemia crítica en el período de prueba de la NEE.

© 2009 Asociación Española del Dolor. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mjog15@yahoo.es (M.J. Orduña González).

**KEYWORDS**

Peripheral vascular  
ischemia;  
Ischemic pain;  
Epidural therapy;  
Spinal cord stimulation

**Treatment of epidural pain in peripheral vascular ischemia (I)****Abstract**

Peripheral arterial ischemia can result from various diseases that compromise limb vascularization, leading to pain, disability, and reduced quality of life; critical limb ischemia can cause substantial morbidity and mortality and chronic pain. The present article aims to provide a historical review of the scientific literature on the distinct types of peripheral ischemia, pain due to this disease, epidural analgesic treatment, and the particular features that should be taken into account in this disease. A MEDLINE search was performed and the main data on the evolution and main lines of research in epidural analgesia and pain in peripheral arterial ischemia were gathered. Since its introduction in peripheral ischemia, epidural infusion has been an effective analgesic method, which in the case of local anesthetics also provides positive hemorheological effects through sympathetic block. Epidural spinal cord stimulation is used to treat chronic pain and has specific indications in peripheral ischemia, with a potential trophic effect and limb salvage capacity even in critical limb ischemia due to atherosclerotic occlusive disease. Indeed, both the analgesic and trophic effects of the various epidural analgesic modalities vary according to their technical characteristics and the distinct types of peripheral ischemia. The limitations and risks of epidural analgesia in limb ischemia should be taken into account. Scientific studies evaluating the efficiency and effectiveness of epidural spinal cord stimulation in non-atherosclerotic occlusive peripheral ischemia, as well as research into the clinical vascular parameters that can act as predictors of limb preservation in critical limb ischemia during the test phase of spinal cord stimulation are required.

© 2009 Asociación Española del Dolor. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Generalidades de la isquemia vascular periférica y sus tratamientos por vía epidural (I)

### Introducción

La vía epidural constituye una opción terapéutica analgésica en la isquemia vascular periférica, que ha ido evolucionando en el tiempo con la aparición de nuevos fármacos administrables por vía epidural y con la aplicación de la neuroestimulación medular. La analgesia epidural presenta ciertas limitaciones en el tratamiento de la isquemia periférica, que vienen condicionadas por la situación clínica de los pacientes, el tipo de isquemia y el entorno sanitario. Algunas complicaciones secundarias a la isquemia, como el síndrome compartimental, las neuropatías motoras y los síndromes de reperfusión pueden verse potencialmente artefactados y enmascarados por la analgesia epidural. Por ello, se necesita conocer ciertos conceptos de la isquemia periférica y evaluar los balances entre beneficios, riesgos y costes para una adecuada aplicación de la analgesia epidural.

### Material y métodos

Las referencias bibliográficas de la presente revisión se obtuvieron a través de una búsqueda bibliográfica en la base de datos de MEDLINE®, usando los siguientes términos de búsqueda: “*peripheral vascular disease; (critical) limb isch(a)emia and epidural; spinal cord stimulation; pain*”; o

bien: “*epidural and phantom limb; stump pain*”. De esta búsqueda bibliográfica sólo se obtuvo acceso a un total de 48 publicaciones científicas de casos clínicos y 5 publicaciones de revisiones literarias científicas, que fueron sometidas a análisis crítico de acuerdo a los criterios de la medicina basada en la evidencia, sin limitaciones en cuanto al tamaño muestral (parte II). Adicionalmente, se consultaron otras referencias literarias fuera de los criterios de la búsqueda bibliográfica y fuera del análisis crítico, para realizar una revisión histórica acerca de las técnicas de analgesia epidural y el dolor por isquemia arterial periférica (parte I).

### Resultados

#### Isquemia vascular periférica

Al hablar de tratamiento de dolor en los pacientes afectados de isquemia arterial periférica, se ha de tener en cuenta que el dolor es un síntoma principal por el que se acude al médico y a través del cual se realiza el diagnóstico.

La isquemia es la detención o falta de circulación en un tejido u órgano. Los vasos arteriales pueden ser de tamaño largo (aorta, carótida, troncos braquiocefálicos, etc.), de tamaño medio (ramas de las arterias, fuera del tórax y abdomen) y de tamaño pequeño (microcirculación: con las arteriolas y capilares). La inervación de los vasos incluye fibras sensoriales aferentes (nociceptores) y fibras eferentes simpáticas (vasoconstrictoras).

La enfermedad arterial isquémica aterooclusiva se asocia con unos factores de riesgo evidentes, como el tabaquismo, la diabetes, la hipertensión, la dislipemia y la hiperviscosidad sanguínea, entre otros. Suele afectar a las extremidades inferiores, pero también aparece en las superiores. Esta patología puede coexistir con enfermedad cerebral en un 20-60% de casos, con enfermedad renal en un 20-40% de casos y con la presencia de enfermedad coronaria en un 10-30% de casos.

La isquemia vascular periférica es una de las manifestaciones de la enfermedad vascular periférica, la cual engloba un concepto más amplio de patologías vasculares de diferente etiología:

- A. Patología arterial.**
  - Arterioesclerosis.
  - Tromboangiítis obliterante o enfermedad de Buerger.
  - Embolias.
  - Trombosis.
  - Traumatismos.
  - Aneurismas arteriales.
  - Síndrome compartimental.
  - Colagenopatías.
  - Aneurisma arteriovenosos congénitos.
  - Enfermedades por el frío.
  - Enfermedades vasoespásticas (Raynaud, acrocianosis, ergotismo, etc.).
  - Eritromelalgia.
- B. Patología venosa y linfática.**
  - Oclusión aguda venosa.
  - Enfermedad venosa profunda.
  - Oclusión venosa crónica.
  - Síndrome postraumático y posflebítico.
  - Síndrome varicoso.
  - Linfedema, linfangitis.
- C. Úlceras vasculares.**
  - Arteriales (por arteriosclerosis, tromboangiítis, hipertensión o diabetes).
  - Venosas.
- D. Secuelas posquirúrgicas.**
  - Dolor del muñón y del miembro fantasma.
  - Síndrome de revascularización o compartimental.
  - Neuropatía y cirugía de varices.

La presentación clínica de la isquemia arterial periférica puede ser:

- Asintomática. Con una prevalencia entre el 3 y el 20%, y en cuyo diagnóstico se deben emplear pruebas no invasivas.
- Sintomática. Cuya prevalencia se sitúa entre el 3 y el 6%.

En el diagnóstico es importante valorar los factores de riesgo cardiovascular, usar pruebas no invasivas como primera opción diagnóstica y, cuando sea necesario localizar el nivel de la lesión, se realizará angiografía y/o angiorresonancia. Siempre será necesario evaluar el riesgo de viabilidad de la extremidad.

La evolución puede ser hacia varias formas de presentación clínica:

- A. Asintomática: 20-50% de los casos.
- B. Isquemia aguda.
- C. Isquemia crónica.
  - Claudicación intermitente: 10-35% de los casos.
  - Isquemia crítica: 1-3% de los casos.
- D. Amputación.

En cuanto al tratamiento, puede ser médico conservador o realizarse un tratamiento de revascularización mediante técnicas endovasculares o cirugía abierta. Es importante controlar los factores de riesgo.

### Isquemia arterial aguda

Es la disminución brusca de la perfusión sanguínea en una extremidad que causa la posible amenaza de la viabilidad de ésta. Se acompaña de dolor, palidez, pérdida de pulso, parestesias y parálisis (5P). La etiología suele ser trombosis de vaso nativo o de reconstrucción de injerto, embolias, traumatismos o aneurismas (fig. 1). La clínica puede aparecer en unas 2 semanas tras el episodio de la alteración de la perfusión. La presencia de dolor puede ser variable. En el diagnóstico hay que realizar pruebas de laboratorio habituales, electrocardiograma, pruebas vasculares no invasivas (presión arterial, pletismografía, Doppler) y pruebas invasivas, como la arteriografía y la angiorresonancia. Se precisa hacer diagnóstico diferencial con la isquemia crítica en pacientes afectados de patología arterial crónica, además de otros cuadros como el shock sistémico, arteriopatía por virus de la inmunodeficiencia humana, neuropatías agudas y síndrome compartimental.

En la evaluación de la isquemia arterial aguda es importante determinar la categoría de la viabilidad de la extremidad (tabla 1) para aplicar el tratamiento adecuado (fig. 2).

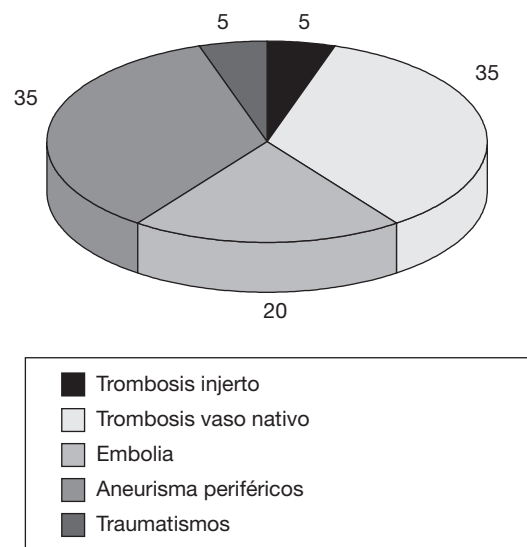
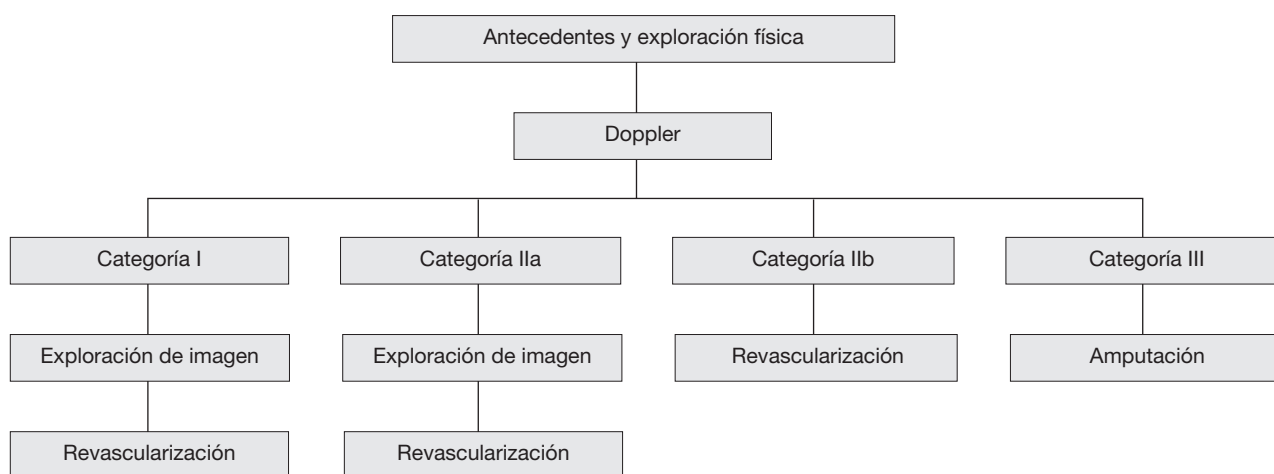


Figura 1 Incidencias de la etiología de la isquemia aguda.

**Tabla 1** Categorías de distinción entre las extremidades amenazadas, viables e irreversibles en isquemia arterial aguda

Categoría	Descripción/pronóstico	Observaciones		Señales Doppler	
		Pérdida sensitiva	Debilidad muscular	Arterial	Venosa
I. Viable	Sin amenaza inmediata	Ninguna	Ninguna	Audible	Audible
II. Amenazada					
a. Marginal	Salvable si se trata rápidamente	Mínima (dedos) o ninguna	Ninguna	A menudo inaudible	Audible
b. Inmediata	Salvable con revascularización inmediata	Más que los dedos, asociada a dolor en reposo	Leve, moderada	Generalmente inaudible	Audible
III. Irreversible	Pérdida de tejido importante o lesión nerviosa permanente inevitables	Profunda, anestésica	Profunda, parálisis (rigidez)	Inaudible	Inaudible

**Figura 2** Tratamiento angiológico de la isquemia arterial aguda según la categoría de isquemia.

En el tratamiento de la isquemia arterial aguda el objetivo fundamental es evitar la propagación de los trombos y el agravamiento de la isquemia, para lo cual puede precisarse:

- Anticoagulación inmediata con heparina.
- Trombólisis endovascular.
- Trombectomía percutánea.
- Embolectomía.
- Cirugía de revascularización: *a)* endovascular, preferentemente para lesiones infrainguinales, y *b)* cirugía abierta, para lesiones suprainguinales y traumatismos arteriales.
- Se ha de realizar una arteriografía de control al completar la intervención.
- Amputación: la amputación en la isquemia aguda se puede complicar con hemorragia debido a la prevalencia de anticoagulación, y esta complicación es más frecuente en la

amputación supracondílea. Se realiza en un 25% de los casos.

La mortalidad por isquemia aguda varía entre un 15 y un 20% y se debe, sobre todo, a hemorragias, intervenciones de cirugía mayor e insuficiencia renal.

En el seguimiento tras la reperusión se ha de prestar atención a la aparición de complicaciones como el síndrome compartimental<sup>2</sup> y la rabdomiólisis:

*Síndrome compartimental.* Ocurre por un aumento de la permeabilidad capilar que conlleva edema local e hipertensión compartimental, lo que conduce a una obstrucción de vénulas, disfunción de los nervios, obstrucción capilar y arteriolar e infarto muscular. Cursa con dolor desproporcionado, parestesias y edema. El diagnóstico es clínico, además de poder analizarse por el aumento de la presión intracom-

partimental (> 20 mmHg). El tratamiento consiste en realizar una fasciotomía.

**Rabdomiólisis.** Cursa con una destrucción muscular importante, con la presencia de mioglobinuria en un 20% y un aumento de la creatinfosfocinasa > 5.000 UI. Puede producir insuficiencia renal.

### Isquemia arterial crónica

Es la expresión clínica del deterioro progresivo del flujo arterial en las extremidades. Puede presentarse de varias formas:

- Asintomática: 20-50% de casos.
- Claudicación intermitente: 10-35% de casos.
- Isquemia crítica: 1-3% de casos.

Para su clasificación se utilizan los estadios de La Fontaine y de Rutherford (tabla 2).

El mecanismo de producción del dolor en la isquemia crónica es por la inadecuada perfusión (isquemia), además de por los cambios secundarios debido a úlceras y gangrenas, espasmos arteriales y por la afectación del retorno venoso. En la claudicación intermitente el dolor aparece con el ejercicio, depende del nivel de la oclusión y puede producirse un síndrome compartimental crónico.

El diagnóstico diferencial del dolor de isquemia arterial crónica debe realizarse con los pacientes que presentan estenosis de canal, sobre todo a nivel lumbar, compresión nerviosa secundaria a hernia discal, con los síndromes venosos compartimentales, con el dolor por artritis de cadera o del pie, las ciáticas, neuropatías y el síndrome regional complejo tipo I. Es importante hacer un examen físico para detectar factores de riesgo y patología arterial en los grandes vasos, aorta y/o carótida, la palpación de los pulsos periféricos y hacer una valoración del estado de la piel y de los cambios tróficos. En el tratamiento de los pacientes con isquemia crónica es importante controlar los factores de riesgos asociados.

La isquemia crítica en la extremidad es una manifestación de la enfermedad arterial periférica crónica que describe a los pacientes con dolor de reposo isquémico crónico, ulceración o gangrena. Para asegurar que la isquemia crítica de una extremidad se debe a arteriosclerosis, debe observarse una presión arterial sistólica en tobillo < 50 mmHg o una presión arterial sistólica en el primer dedo del pie

< 30 mmHg, o una presión transcutánea de oxígeno (T<sub>cp</sub> O<sub>2</sub>) < 30 mmHg<sup>1</sup>. La isquemia crítica se produce cuando las lesiones arteriales deterioran el flujo sanguíneo, hasta el punto que no pueden satisfacer la nutrición de los tejidos. En las enfermedades arteriales oclusivas, la isquemia crítica puede presentarse en múltiples niveles arteriales. En la microcirculación aparece una disfunción endotelial y alteración hemorreológica con activación de los leucocitos e inflamación, que conlleva una mala distribución de la microcirculación de la piel además de la reducción del flujo sanguíneo. Hay una reducción de la T<sub>cp</sub> O<sub>2</sub>. La baja presión de perfusión de los tejidos pone en marcha una serie de respuestas microcirculatorias complejas que contribuyen a producir dolor de reposo y alteraciones tróficas. Cualquier paciente con dolor en la pierna o presencia de ulceraciones requiere una exploración para descartar isquemia crítica.

La presencia de úlceras y/o gangrenas atribuibles a una enfermedad arterial oclusiva y demostrada de modo objetivo, es más frecuente en pacientes diabéticos sedentarios y en presencia de neuropatía, lo cual conlleva un riesgo de perder la extremidad y un peor pronóstico. Se presenta con dolor intenso, que aumenta mucho por la noche, causado por la isquemia y por la neuropatía, con cambios tróficos frecuentes en la piel

El tratamiento de la isquemia crítica se basa en:

- Tratamiento médico (fármacos prostanoideos, vasodilatadores, anticoagulación, oxígeno hiperbárico, analgésicos, tratamiento de las úlceras, modificación de los factores de riesgo).
- Cirugía de revascularización.
- Neuroestimulación de la médula espinal.

### Características del dolor por isquemia arterial periférica

El dolor por isquemia arterial periférica puede presentarse de forma:

A. Aguda. En forma de reciente comienzo, con duración limitada y temporal, y en relación con la enfermedad. Su aparición conlleva la puesta en marcha de todos los cambios endocrinometabólicos al estrés, además de cambios psicológicos como ansiedad, insomnio, etc. Siempre conlleva una respuesta individual, multifactorial, influenciada por el nivel cultural y los acontecimientos previos vividos. Por

**Tabla 2** Clasificación de la enfermedad arterial periférica: estadios de Fontaine y categorías de Rutherford

Estadio	Fontaine	Grado	Rutherford	
	Clínica		Categoría	Clínica
I	Asintomático	0	0	Asintomático
IIa	Claudicación leve	I	1	Claudicación leve
	Claudicación moderada o grave		2	Claudicación moderada
III	Dolor isquémico en reposo	II	3	Claudicación grave
			4	Dolor isquémico en reposo
IV	Ulceración o gangrena	III	5	Pérdida de tejido menor
			6	Pérdida de tejido mayor

sus características se puede presentar como neuropático agudo, con una incidencia del 1-3%, el cual aparece sobre todo en cirugía y tras el traumatismo<sup>3</sup>.

B. Crónica. Cuando persiste más de 3-6 meses. El tratamiento del dolor por isquemia periférica ha de ser rápido, eficaz y específico<sup>4</sup>, ya que si no se trata puede implicar el riesgo hacia formas de dolor de tipo crónico<sup>5</sup>. Se han descrito una serie de factores que se relacionan con evolución hacia la cronicidad del dolor. Estos factores pueden ser:

- Preoperatorios: dolor severo, cirugías repetidas.
- Intraoperatorios: daño nervioso en el abordaje quirúrgico.
- Postoperatorios: dolor severo, ansiedad, etc.

La etiopatogenia del dolor en la isquemia arterial ocurre por:

- Inadecuada perfusión de los tejidos.
- Cambios secundarios a las ulceraciones, gangrena y trastornos tróficos de la piel.
- Ruptura de vasos grandes.
- Empeoramiento del retorno venoso.

Los mecanismos del dolor pueden ser múltiples: por una parte se deben a la hipoxia, la acidosis, la acumulación de metabolitos y el daño tisular debido al déficit de irrigación y, posiblemente, a una disregulación del tono simpático. A ello se le puede sumar la presencia de neuropatía isquémica del miembro, que produce dolor neuropático, el cual puede exhibir signos de centralización en los pacientes con grados severos de isquemia<sup>6</sup>. Por tanto, se pueden distinguir 2 componentes en el dolor de la enfermedad arterial periférica:

- Dolor nociceptivo, que a su vez puede diferenciarse en:
  - a) profundo, referido a tejidos musculares, exacerbado con el ejercicio y que puede considerarse como un equivalente anginoso. Es el principal componente de dolor en la claudicación intermitente, y
  - b) superficial, generado en las úlceras y en los bordes de las zonas gangrenosas en los casos con trastornos tróficos presentes.

Este componente de dolor puede aliviarse con opiáceos y analgesia convencional sistémica. Asimismo, también responde a la neuroestimulación eléctrica epidural, a diferencia del dolor nociceptivo puro generado por otras etiologías, que no suele responder, lo que ha llevado a hipotetizar que el tratamiento del componente neuropático del dolor y la mejoría en el trófismo vascular de miembros con isquemia periférica a través de la neuroestimulación epidural medular induce un alivio del componente nociceptivo<sup>7</sup>.

- Dolor neuropático: es un dolor de reposo, frecuentemente referido a zonas superficiales del miembro. En estudios recientes<sup>6</sup> se ha evidenciado que los pacientes con isquemia crítica de extremidades puntúan más alto en cuestionarios de dolor neuropático, como el S-LANSS (Self-report version of the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs), el NPSI (Neuropathic Pain Symptom Inventory) o el SF-MPQ (Short-Form McGill Pain Questionnaire), en

descriptores de dolor neuropático como las quejas álgicas de quemazón (dolor por neuropatía), hipersensibilidad superficial (hiperalgesia y alodinia), punzadas, puñaladas o pulsaciones, mientras que en los pacientes con claudicación intermitente predominan los descriptores de calambres y pesadez de miembros. El test sensorial cuantitativo (QST, Quantitative Sensory Testing) puede revelar la presencia de neuropatía sensitiva y signos de centralización del dolor neuropático. Con la neuroestimulación eléctrica epidural el dolor neuropático de otros orígenes puede obtener alivio evidente a los 10 min de iniciar la neuroestimulación, mientras que en los casos de dolor por enfermedad arterial periférica aterooclusiva el alivio puede tardar hasta 2 días. Este comportamiento del alivio del dolor podría relacionarse con la vasodilatación inducida por la neuroestimulación epidural medular, ya que en los casos de isquemia vasospástica el alivio es más rápido<sup>7</sup>.

Las crisis irruptivas de dolor, que fueron descritas por Portenoy y Hagen<sup>8</sup>, son frecuentes en los pacientes con isquemia arterial periférica. Estas crisis pueden estar provocadas por estímulos o independientes de éstos (continuas o episódicas). En el postoperatorio de cirugía vascular en pacientes con isquemia periférica, el dolor espontáneo irruptivo se puede precipitar por los movimientos, la tos, la respiración profunda, etc., pudiendo aparecer también fenómenos de hiperalgesia y alodinia<sup>9,10</sup>. El mecanismo del dolor neuropático irruptivo se debe a una lesión de los nervios que producirá una alteración en los canales del calcio, produciendo una hiperexcitabilidad de la neurona con aumento de la actividad ectópica de los terminales nerviosos y un descenso en el umbral del estímulo al dolor. Las descargas ectópicas se correlacionan con una redistribución de los canales del sodio, y también con la liberación de norepinefrina desde el terminal simpático de los nervios. Se produce una sensibilización central debida a las continuas descargas de las fibras C hacia la médula espinal, interviniendo en estos procesos los receptores N-metil D aspartato (NMDA). El descenso de esta inhibición segmentaria, después de ocurrir un daño nervioso, puede facilitar la transmisión del dolor. La activación del sistema inmunitario tras producirse la lesión nerviosa periférica, junto con la activación de las células de la glía, promueven la liberación de citocinas (interleucinas I y II y factor de necrosis tumoral), lo cual sugiere que estos mecanismos podrían estar implicados en la hiperexcitabilidad neuronal observada en el dolor irruptivo<sup>11</sup>.

El tratamiento del dolor en la isquemia aguda requiere una valoración clínica individual de cada paciente cuando se diagnostica, bien antes de realizar el tratamiento de revascularización o mientras se le realizan pruebas para confirmar el diagnóstico. En los casos de isquemia aguda se ha de tener presente la posible aparición del síndrome compartimental y la rabdomiólisis, que complican tanto el tratamiento como la evolución de la enfermedad. Se debe realizar la modalidad analgésica, más eficaz y más adecuada al estado clínico del paciente. La analgesia ideal debería ser multimodal. Al valorar el dolor por isquemia arterial periférica es importante determinar en él la localización, distribución, duración, su interferencia en la calidad del sueño y

los factores que lo agravan o lo alivian, la necesidad de terapia coadyuvante, así como la presencia de terapias antiagregantes y/o anticoagulantes dentro del contexto global del paciente. El dolor por isquemia vascular periférica afecta con frecuencia a personas mayores con toda la patología médica y social que de ellas se deriva. Asimismo, también es importante valorar el beneficio de aplicar técnicas de rehabilitación en el paciente.

La vía epidural<sup>12,13</sup> usada para analgesia se ha mostrado eficaz en el alivio del dolor por isquemia arterial, bien sea mediante bolos, perfusión continua o a través de sistemas de analgesia controlada por el paciente. Los fármacos más usados son los anestésicos locales, además de coadyuvantes.

La neuroestimulación epidural es un tratamiento intervencionista en los pacientes con enfermedad arterial periférica en los estadios grado III y IV de La Fontaine en los que no se puede realizar revascularización, que resulta eficaz en cuanto al alivio del dolor, mejorando la calidad de vida, la microcirculación y disminuyendo el consumo de analgésicos<sup>14-16</sup>.

#### Analgesia epidural para el dolor de isquemia periférica

La administración de fármacos epidurales fue descrita en 1885 por Corning<sup>17</sup> cuando inicialmente inyectó solución de cocaína en el espacio intervertebral T11-T12. Posteriormente, aparecieron referencias de su uso por parte de Sicard<sup>18</sup>, Cathelin<sup>19</sup> y en España por Pagés<sup>20</sup>. La técnica de pérdida de resistencia fue descrita por Sicard, mientras que Heldt y Moloney<sup>21</sup> describieron la presión negativa en el espacio epidural y la técnica de la "gota pendiente" la introdujo Gutiérrez en 1932<sup>22</sup>. Con posterioridad a estos hallazgos, se desarrollaron los catéteres y los sistemas de perfusión<sup>23-25</sup>. En 1945 Tuohy desarrolló la aguja de punta Huber y describió su técnica de administración continua de fármacos epidurales a través de catéter. Benson en 1946 y Hingson y Southworth en 1947 publicaron el uso de la anestesia caudal continua para el alivio del vasospasmo en las enfermedades vasculares periféricas. Hingson y Southworth en 1947, Ruben en 1950 y Thistlethwaite et al en 1953 publicaron los resultados clínicos de la utilización del bloqueo simpático a través de perfusiones epidurales continuas en tromboflebitis y enfermedad arterial periférica. Bonica et al<sup>26</sup> describieron, en 1957, sus experiencias con el uso de los bloqueos epidurales en dolor de diversas etiologías, entre ellas la enfermedad arterial periférica, y realizaron además una extensa revisión de 3.637 casos de bloqueos epidurales, enfatizando la importancia de su uso como medida diagnóstica, pronóstica y terapéutica. Con el descubrimiento de los receptores opiáceos en 1973<sup>25</sup>, hubo un resurgimiento de la analgesia epidural. Actualmente, las técnicas de la anestesia combinada epidural-general son una práctica habitual, que se usa para analgesia y anestesia, pero esta idea fue propuesta por Crile<sup>27</sup>. El concepto de anestesia combinada espinal-epidural se introdujo en 1937<sup>28</sup>. Uno de los recientes avances en la cateterización epidural es la introducción de los sistemas de estimulación epidural utilizados para la localización del espacio epidural, con potencial utilidad para minimizar riesgos derivados de la técnica, sobre todo en pediatría.

La analgesia epidural proporciona una analgesia de mayor calidad y permite realizar una terapia multimodal<sup>29</sup>.

En una revisión acerca de la morbilidad de bloqueo neuroaxial<sup>30</sup> la incidencia de complicaciones adversas aparece en 1:1.000 procedimientos.

Las principales complicaciones son:

- Neuropatías: 10% de prevalencia.
- Hematoma epidural: < 0,05% de los casos.
- Absceso epidural: < 0,1% de los casos.
- Complicaciones neurológicas: entre un 0,004 y un 0,036% de los casos.

Los efectos adversos más frecuentes son:

- Hipotensión, náuseas y vómitos (7%).
- Sedación (10%).
- Prurito (2%).
- Depresión respiratoria (7%).
- Necesidad de intubación de la vía aérea (0,8%).
- Cefalea pospunción (0,4-24%).

Entre las complicaciones, el absceso epidural se sospechará en todo paciente que tenga un sistema de analgesia epidural por la presencia de fiebre y dolor lumbar asociado o no a síntomas neurológicos. El germen más frecuente es *Staphylococcus aureus*. Su diagnóstico ha de ser precoz y se ha de realizar pruebas de imagen (resonancia magnética nuclear) para su confirmación. El tratamiento puede ser médico conservador con tratamiento antibiótico sistémico y oral, o bien necesitar de tratamiento neuroquirúrgico. La incidencia de infección en el sitio de punción aparece en un 2,8% en los catéteres torácicos y en un 0,8% en los catéteres lumbares. La duración de la analgesia y el tipo de intervención quirúrgica influyen en la aparición de estas infecciones: por cada día de postoperatorio el riesgo de infección aumenta un 40%, por lo que siempre se deben extremar las medidas de asepsia, tanto en su implantación como en su mantenimiento. En un estudio realizado en nuestro hospital de colonización e infección<sup>31</sup> se encontró una incidencia de colonización epidural del 22%, una incidencia de infección local del 9% y una incidencia de infección profunda del 1,47% tras cateterización epidural temporal, dichas incidencias fueron similares a la de otros estudios.

El riesgo de hematoma se estima en 0,0005%<sup>32</sup>. Hay que tener presente la presencia de terapia anticoagulante en estos pacientes antes de proceder a la instauración o a la retirada de un sistema de analgesia epidural, y seguir las recomendaciones y guías clínicas sobre los fármacos inhibidores de la hemostasia y la anestesia/analgesia regional neuroaxial<sup>33-35</sup>. Pueden haber casos de migración accidental del catéter estando el paciente anticoagulado en un 9,9%, y esto es más frecuentes en los catéteres torácicos. Se ha de realizar un rápido diagnóstico y tratamiento bien conservador o bien con descompresión neuroquirúrgica (el 0,01-0,07% de los casos) según la afectación medular derivada.

La depresión respiratoria es una complicación grave que se ha de detectar y valorar con especial atención, y hay varios criterios para definirla, el más usado es la frecuencia respiratoria<sup>36</sup>.

La cefalea pospunción dural se produce con más frecuencia en pacientes jóvenes, mejora espontáneamente en un 90% de los casos en 10 días, y aunque generalmente no es

grave, conlleva un alto grado de preocupación en los pacientes<sup>37</sup>.

Por último, pueden haber fallos en el tratamiento de la analgesia en un 22%<sup>38</sup>, que aparecen en las primeras 48 h de su instauración y las causas más frecuentes son:

- Descolocación del catéter: 10%.
- Analgesia inadecuada: 3,5%.
- Déficit sensorial o motor: 2,2%.

La forma ideal de administración de analgesia epidural es mediante perfusión continua y, siempre que se pueda y el paciente colabore, se ha de usar una analgesia controlada por el paciente. Inicialmente se precisa alcanzar un buen nivel analgésico, mediante una perfusión basal, para posteriormente realizar la programación de bolos de analgesia suplementaria a demanda, controlada por el paciente. Hay evidencias de que los opiáceos administrados mediante analgesia controlada por el paciente se acumulan menos<sup>39</sup>. La adicción de antieméticos a los opiáceos no ha demostrado un claro beneficio respecto a su administración única. La administración de la analgesia epidural precisa de un nivel de comprensión y colaboración por parte del paciente y una formación del personal sanitario<sup>2,40</sup>.

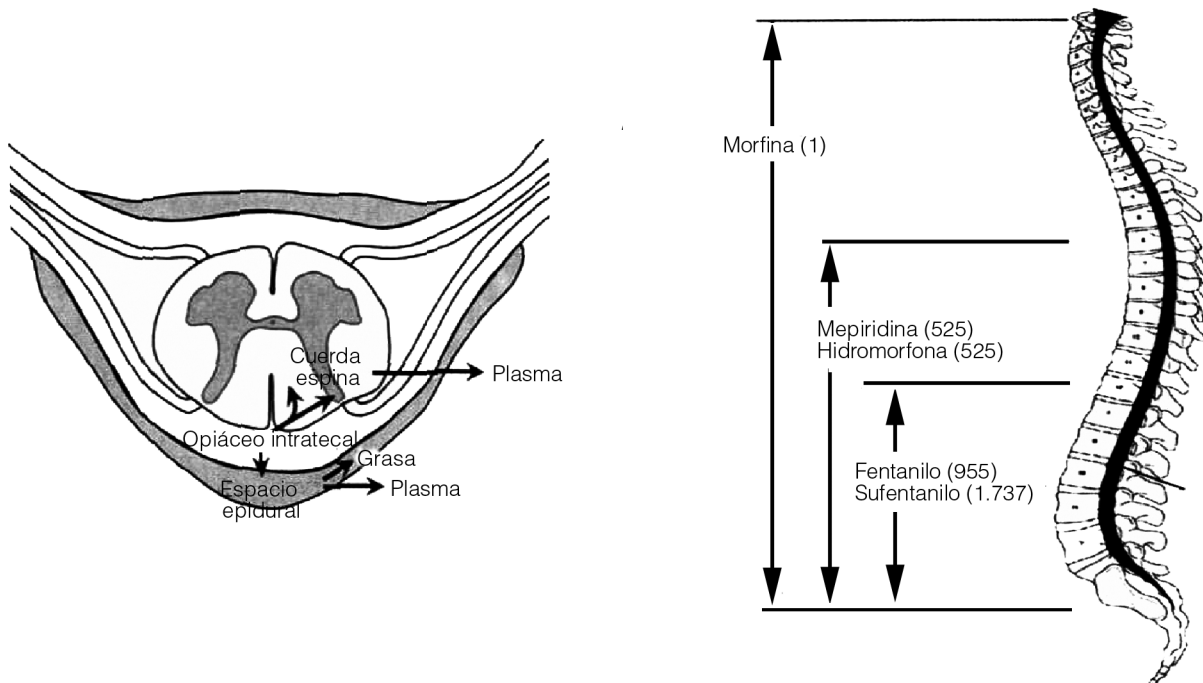
Entre los riesgos de esta modalidad analgésica se han descrito casos de errores en la programación de la perfusión<sup>2,40</sup>. Entre las medidas preventivas para evitar riesgos derivados se encuentran la incorporación de una válvula antirreflujo en los sistemas de perfusión por bomba y la protocolización de las concentraciones de la medicación.

Los fármacos más utilizados para la analgesia epidural son los opiáceos y los anestésicos locales:

**Opiáceos.** Son analgésicos potentes que actúan mediante la unión a un receptor específico en la médula espinal. Producen una analgesia de alta calidad. Los fármacos lipofílicos tienen un comienzo de acción más rápido que las hidrofílicas, y su dispersión neuroaxial y riesgo de efectos secundarios es diferente (fig. 3). Entre ellos cabe destacar:

- Metadona: el enantiómero D de la metadona tiene además baja afinidad por los receptores NMDA<sup>41</sup>.
- Fentanilo: es lipofílico y de rápido comienzo de acción.
- Morfina: es hidrofílica y de acción más prolongada. Hay una formulación nueva de morfina encapsulada en liposomas (DEPODUR®) que produce una liberación más prolongada con una duración de 48 h.

El uso de opiáceos en pacientes afectados de isquemia (dolor crónico benigno) se ha de tener en cuenta a la hora de instaurar la analgesia epidural, ya que son pacientes en los que se puede desarrollar una mayor tolerancia, tanto asociativa o aprendida como no asociativa, que se debe a una desensibilización de los receptores o disminución del receptor y en cuya etiopatogenia intervienen los receptores NMDA. La sensibilidad anormal al dolor, con hiperalgesia y alodinia, también puede aparecer en pacientes tratados de forma crónica con opiáceos. Por todo ello, se debe actuar según unos protocolos en los que se debe valorar la presencia de dosis techo de opiáceos, los descensos de la dosis y la rotación de opiáceos, y si es preciso se debe realizar una desintoxicación de opiáceos<sup>42</sup>. Los opiáceos por vía epidural en pautas de analgesia controlada por el paciente se asocian con una mayor incidencia de prurito que en la analgesia intravenosa controlada por el paciente<sup>43</sup>.



**Figura 3** Dispersión y distribución de los opiáceos administrados por vía neuroaxial.



**Anestésicos locales.** Bloquean los canales del sodio, lo que impide la transmisión del estímulo nervioso y la hiperexcitabilidad neuronal. Hay anestésicos locales de acción corta, larga e intermedia. Los valores plasmáticos de los anestésicos locales ascienden a las 48 h del comienzo de su perfusión epidural. Uno de los problemas más importantes que plantean durante su uso por vía epidural es la posibilidad de producción de bloqueo motor en las extremidades. La calidad de la analgesia mejora con la adicción de anestésicos locales<sup>44</sup>.

**Adenosina.** Produce analgesia a través de un receptor específico en la médula espinal. Estaría indicado en dolor neuropático e hiperalgesia.

**Ketamina.** Es un derivado de la fenciclidina sintetizada en 1962. Es un inductor con propiedades analgésicas amnésicas y sedativas, antagonista del receptor NMDA. Cuando es administrada de forma epidural asociada a opiáceos y/o anestésicos locales mejora el alivio del dolor y reduce los requerimientos de opiáceos, sin aumentar los efectos secundarios<sup>45-48</sup>. En el dolor isquémico que no responde a los opiáceos, la ketamina puede contribuir a su alivio.

**Neostigmina.** Es un inhibidor de la acetilcolinesterasa. Inhibe la transmisión endógena de acetilcolina. Produce un aumento de la liberación endógena de acetilcolina libre desde las neuronas simpáticas preganglionares. Su uso está limitado por los efectos secundarios de náuseas y vómitos. La neostigmina epidural combinada con opiáceos reduce la dosis de éstos<sup>42</sup>. Al combinarla con anestésicos locales mejora la calidad de la analgesia, intensifica y prolonga la duración del bloqueo motor.

**Clonidina.** Es un agonista específico del receptor alfa, presente dentro de las terminales presinápticas y postsinápticas de las fibras aferentes nociceptivas, reduce la transmisión del dolor por unión presináptica al nociceptor A delta y fibras C reduciendo la liberación de neurotransmisores y de forma postsináptica mediante hiperpolarización en las neuronas de segundo orden en el asta dorsal de la médula. Reduce el dolor nociceptivo y neuropático. Por vía epidural mejora el alivio del dolor. Prolonga el efecto analgésico de los anestésicos locales<sup>47</sup>.

### Neuroestimulación epidural medular en isquemia arterial periférica

La neuroestimulación epidural es una técnica intervencionista usada para el tratamiento crónico del dolor y, a diferencia de las técnicas de neuroablación, es reversible y mínimamente invasiva<sup>49</sup>. Consiste en la implantación subcutánea de un neuroestimulador, o generador de impulsos eléctricos, que estimula a nivel torácico bajo, en el caso de la isquemia de miembros inferiores, el cordón posterior de la médula espinal mediante un electrodo colocado en el espacio epidural, produciendo parestesias en el área del dolor. Su implantación se realiza en quirófano, con sedación intravenosa, asepsia y control fluoroscópico. Una vez obtenida la parestesia en el área con el dolor que hay que tratar, el electrodo generalmente se conecta a una batería

externa temporal, con la cual se realiza un test de prueba de 1-2 semanas para asegurar una adecuada estimulación del área dolorosa que hay que tratar. Si la analgesia es adecuada, se colocará un generador interno definitivo en un segundo tiempo. Las indicaciones de neuroestimulación son<sup>50</sup>:

- Dolor radicular. Neuropatía periférica.
- Angina refractaria.
- Síndrome regional complejo.
- Congelación.
- Enfermedad vascular periférica (estadio III, IV Fontaine).

Hay varias teorías<sup>51</sup> sobre el mecanismo de acción de la estimulación medular:

- La primera es la teoría de la puerta de entrada de Melzack y Wall, que afirma que los estímulos eléctricos inhiben la transmisión de impulsos nociceptivos del asta dorsal al cerebro a través del haz espinotalámico con inhibición segmentaria medular.
- Una segunda teoría propone que la estimulación antidrómica de la médula espinal provoca que las fibras nerviosas liberen mediadores que causan vasodilatación, como la sustancia P, prostaciclina y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (*CGRP*).
- Una tercera teoría sugiere la participación de los neurotransmisores, como péptido intestinal vasoactivo, serotonina, sustancia P, *CGRP*, ácido gamma aminobutírico, prostaglandinas y óxido nítrico.
- Una cuarta teoría indica que la estimulación de la médula espinal afecta al sistema nervioso autónomo e inhibe la vasoconstricción conservada simpáticamente por medio de receptores ganglionares  $\alpha$ -adrenérgicos 1 y nicotínicos.
- Estudios recientes<sup>52</sup> sugieren que la estimulación medular induce vasodilatación mediante la vía del receptor vaniloide-1 (VR-1) que contienen las fibras sensoriales.

Los primeros intentos de la neuroestimulación eléctrica cerebral datan de 1874, pero no se llegaron a realizar hasta 1948, para el tratamiento de alteraciones psiquiátricas. En 1967, Shealey et al<sup>53</sup> introdujeron la técnica de neuroestimulación epidural medular, aunque las limitaciones técnicas de los sistemas de neuroestimulación utilizados y la escasez de publicaciones de los resultados clínicos obtenidos enlentecieron su posterior desarrollo<sup>49</sup>. En 1973 Cook et al<sup>54</sup> trataron el dolor de las extremidades inferiores en pacientes con esclerosis múltiple y encontraron un aumento del flujo sanguíneo distal en las piernas después de usar estimulación medular. En 1998 se realizó un consenso en Bruselas para analizar las indicaciones de la estimulación epidural en la enfermedad vascular periférica, que son las siguientes:

- Isquemia vascular periférica lentamente progresiva debida a arteriosclerosis (estadio III y IV Fontaine).
- Pacientes con úlceras en los pies < 3 cm de diámetro.
- Alivio del dolor insuficiente con una medicación apropiada o cirugía realizada.
- Enfermedades vasospásticas (Raynaud, congelaciones por frío).
- Algunos casos de enfermedad de Buerger.

Las principales complicaciones de la neuroestimulación medular epidural son<sup>49</sup>:

- Fracaso de la neuroestimulación: malposición de electrodos, rotura del cable de los electrodos, fallo en el generador de pulso, desconexión del dispositivo.
- Pueden requerir la revisión quirúrgica para su corrección.
- Migración de electrodos: es una malposición de electrodos previamente normoposicionados. Produce un descenso en la amplitud de estimulación en el caso de migración intratecal, con la posibilidad de producir lesión medular y fístula de líquido cefalorraquídeo.
- Hematoma e infección postimplantación del dispositivo.

Los cambios vasculares inducidos por la neuroestimulación epidural medular se pueden cuantificar a través de medidas de macroarticulación y microcirculación.

Entre las medidas de macrocirculación destacan:

- Ultrasonografía Doppler.
- Volumen de pulso.
- Índice tobillo/brazo: es la relación entre la presión arterial del brazo y la pierna. Un índice entre 0,3 y 0,9 es frecuente en los pacientes con claudicación intermitente.
- Distancia de la claudicación.

Las principales medidas de microcirculación evaluadas son:

- Capilaroscopia, basada en la visualización de los capilares en la raíz de las uñas de los dedos de manos y pies. Permite valorar la morfología dinámica, el flujo de sangre y la velocidad de los hematíes<sup>55,56</sup>.
- Medición de la Tc<sub>p</sub> O<sub>2</sub>. Analiza la presión de oxígeno en la piel mediante un análisis de la microcirculación y perfusión de los tejidos después de la difusión del oxígeno desde los vasos. La medición se hace en el dorso del pie mediante un electrodo. Se considera un rango normal entre 50 y 60 mmHg y un rango de isquemia media entre 10 y 30 mmHg. En los pacientes en los que persiste un Tc<sub>p</sub> O<sub>2</sub> < 10 mmHg indica peor pronóstico, pudiendo llegar a precisar amputación en los 3 meses siguientes.

Se han usado 2 índices: el índice de perfusión regional (RPI) y el índice de vasodilatación (Tc<sub>p</sub> O<sub>2</sub> 42/Tc<sub>p</sub> O<sub>2</sub> 45). El índice RPI compara el Tc<sub>p</sub> O<sub>2</sub> de la extremidad inferior con el del tórax, considerando que el Tc<sub>p</sub> O<sub>2</sub> en el pie es la cuarta parte del torácico en los pacientes con isquemia.

El otro índice usado es el índice de la vasodilatación (Tc<sub>p</sub> O<sub>2</sub> 42/Tc<sub>p</sub> O<sub>2</sub> 45). Tc<sub>p</sub> O<sub>2</sub> 42 representa la vasodilatación submáxima y el Tc<sub>p</sub> O<sub>2</sub> 45 representa la máxima vasodilatación. El valor normal es 0,47, lo cual equivale a un tono vasomotor normal. Un índice bajo nos indica vasoconstricción. Los pacientes con claudicación intermitente tienen un índice de 0,37 y en los pacientes con isquemia severa disminuye a 0,29, mientras que en los pacientes con claudicación neurógena es de 0,61.

El Tc<sub>p</sub> O<sub>2</sub> es una de las medidas microcirculatorias más utilizadas para valorar la estimulación de la médula espinal en la isquemia periférica, en donde se ha demostrado unos incrementos en sus mediciones en el pie después de la neuroestimulación<sup>55,57</sup>.

- Perfusión mediante Doppler láser: muestra un incremento de la velocidad de flujo con una tendencia a la normalización de ambos, la onda de pulso y la amplitud de la onda, después de usar la neuroestimulación. Se ha establecido que un flujo de sangre de 0,70 ml/100 g de tejido/min o mayor podría ser indicativo de realizar tratamiento con neuroestimulación.

En algunas publicaciones previas, se propuso que la combinación de alivio del dolor mayor del 75%, un incremento en el Tc<sub>p</sub> O<sub>2</sub> de 10 mmHg sobre el valor de base, y un aumento en el pico del flujo de 10 cm/s sobre el nivel basal podrían ser valores para realizar una selección de los pacientes que se beneficiarían de la neuroestimulación<sup>55,57,58</sup>, aunque todavía no se ha llegado a confirmar su sensibilidad, especificidad y valores predictivos como parámetros predictores terapéuticos de preservación de miembros con isquemia crítica.

## Bibliografía

1. Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD). TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). Eur J Vasc Endovasc Surg. 2000;19 Suppl A:1-244.
2. Richards H, Langston A, Kulkarni R, Downes EM. Does patient controlled analgesia delay the diagnosis of compartmental syndrome following intramedullary nailing of the tibia? Injury. 2004;35:296-8.
3. Hayes C, Armstrong, Brown A. Perioperative ketamine intravenous infusion for the prevention of persistent post amputation pain: a randomized, controlled trial. Anaesth Intensive Care. 2004;32:330-8.
4. Rasmussen PV, Sindrup SH, Jensen TS et al. Symptoms and signs in patients with suspected neuropathic pain. Pain. 2004;110:461-9.
5. Perkins TM, Khelet H. Chronic pain as an outcome of surgery. A review of predictive factors. Anesthesiology. 2000;93:1123-33.
6. Rüger LJ, Irnich D, Abahji TN, Crispin A, Hoffman U, Lang PM. Characteristics of pain in patients with peripheral arterial disease. Pain. 2008;139:201-8.
7. Augustinsson LE, Linderöth B, Mannheimer C, Eliasson T. Spinal cord stimulation in cardiovascular disease. Neurosurg Clin North America. 1995;6:157-65.
8. Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. Pain. 1990;41:273-81.
9. Svendsen KB. Breakthrough pain in malignant and non malignant diseases: a review of prevalence, characteristics and mechanisms. Eur J Pain. 2005;9:195-206.
10. Ballantyne JC, Mao J. Opioid therapy for chronic pain. N Eng J Med. 2003;349:1943-53.
11. Wolf CJ. Dissecting out mechanisms responsible for postoperative neuropathic pain. Implications for diagnosis and therapy. Life Sci. 2004;74:2605-10.
12. Moraca RJ, Sheldon DG, Thirlby RC. The role of epidural anesthesia and analgesia in surgical practice. Ann Surg. 2003;238:663-73.
13. Dabu-Bondoc SM. Regional anesthesia and perioperative outcome: what is new? Curr Opin Anesthesiol. 2004;17:435-9.
14. Ubbink DT, Vermeulen H. Spinal cord stimulation for non-reconstructable chronic critical leg ischaemia. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(3):CD004001.
15. Ubbink DT, Vermeulen H, Spincemaille GHJJ, Gersbach PA, Berg P, Amann W. Systematic review and meta-analysis of con-

- trolled trials assessing spinal cord stimulation for inoperable critical leg ischemia. *Br J Surg*. 2004;91:948-55.
16. Pedrini L, Magnoni F. Spinal cord stimulation for lower limb ischemic pain treatment. *Interact Cardio Vasc Thorac Surg*. 2007; 6:495-500.
  17. Corning JL. Spinal anesthesia and local medication of the cord. *N Y Med J*. 1885;42:483-5.
  18. Sicard A. Les injections medicamenteuses extradurales par voie sacro-coccygienne. *C R Soc Biol Paris*. 1901;53:396.
  19. Cathelin MF. Une nouvelle voie d'injection rachidienne. Methode des injections epidurales par le procede di canal sacre. Application a l'homme. *C R Soc Biol Paris*. 1901;53:452.
  20. Pagés F. Anestesia metamérica. *Rev San Militar Madr*. 1921;11: 351-81.
  21. Heldt HJ, Moloney JC. Negative pressure in the epidural space. *Am J Med Sci*. 1928;175:371.
  22. Gutiérrez A. Anestesia metamérica. *Rev Cir Buenos Aires*. 1932; 12:1.
  23. Curbelo MM. Continuous peridural segmental anesthesia by mean of an urethral catheter. *Curr Res Anesth*. 1949;28:13.
  24. Hingson RA, Edward WE. Continuous caudal anesthesia in obstetrics. *Am J Surg*. 1942;57:449-64.
  25. Pert CB, Snyder SH. Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. *Science*. 1973;179:1011-4.
  26. Gwathmey O, Walker T, Byrd CW. Continuous epidural sympathetic block as a diagnostic and therapeutic aid for peripheral arterial diseases. *Ann Surg*. 1963;157:989-1000.
  27. Crile GW. Nitrous anesthesia and a note on anoci-association; a new principle in operative surgery. *Surg Gynecol Obstet*. 1911; 13:170-3.
  28. Wong CA. Combined spinal/epidural labour analgesia. *Tech Reg Anesth Pain Mgt*. 2003;7:181-8.
  29. Kehlet H. Effect of postoperative pain treatment on outcome: current status and future strategies. *Langebecks Arch Surg*. 2004;389:486-90.
  30. Cameron CM, Scott DA, McDonald WM, Davies MJ. A review of neuraxial epidural morbidity: experience of more than 8000 cases at a teaching hospital. *Anesthesiology*. 2007;106:997-1002.
  31. Orduña MJ, López-Rouco M, Corredoira JC, Pardo JF, Alonso GP, Cerqueiro JM. Colonización e infección tras cateterización epidural temporal. *Rev Esp Dolor*. 2000;7:511-9.
  32. Walf H. Epidural anesthesia and spinal haematoma. *Can J Anaesth*. 1996;46:1260-71.
  33. Llau Pitarch JV, de Andrés Ibáñez J, Gomar Sancho C, Gómez Luque A, Hidalgo Martínez, Torres Morera LM. Guía clínica de fármacos inhibidores de la hemostasia y anestesia regional neuroaxial. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2005;52:413-20.
  34. Horlocker TT, Wedel DJ, Benzan H, Brown D, Enneking FK, Heit JA, et al. Regional anesthesia in anticoagulated patients. Defining the risks. The second ASRA Consensus Conference on neuroaxial anesthesia and anticoagulation. *Reg Anesth Pain Med*. 2003;28:172-97.
  35. Horlocker TT, Abel MD, Messick JM Jr, Schroeder DR. Small risk of serious neurological complications related to lumbar epidural catheter placement in anesthetized patients. *Anesth Analg*. 2003;96:1547-52.
  36. Cashman JN, Dolin SJ. Respiratory and haemodynamic effects of acute postoperative pain management: evidence from published data. *Br J Anesth*. 2004;93:212-23.
  37. Candido KD, Stevens RA. Post-dural puncture headache: pathophysiology and prevention, and treatment. *Best Pract Res Clin Anesthesiol*. 2003;17:451-69.
  38. Ballantyne JC, McKenna JM, Ryder E. Epidural analgesia-experience of 5628 patients in a large teaching derived audit. *Acute Pain*. 2003;4:89-97.
  39. Stand T, Burmeister MA, Ohnesorge H, Wilhelm S, Striepke M, Gottschalk A, et al. Patient controlled epidural analgesia reduces analgesic requirements compared to continuous epidural infusion after major abdominal surgery. *Can J Anaesth*. 2003; 50:258-64.
  40. Vicente KJ, Kada-Bekhaled K, Hillel IG, Cassano A, Orser BA. Programming errors contribute to death from patient-controlled analgesia: case report and estimate of probability. *Can J Anaesth*. 2003;50:328-32.
  41. Davis AM, Inturrisi CD. D-metadhone blocks morphine tolerance and N-methyl-aspartate-induced hyperalgesia. *J Pharmacol Exp Therap*. 1999;289:1048-53.
  42. Beattie WS, Buckley DN, Forrest JB. Epidural morphine reduces the risk of post-operative myocardial ischaemia in patients with cardiac risk factors. *Can J Anaesth*. 1993;40:532-41.
  43. Werawatganon T, Charuluxamumn S. Patient controlled intravenous opioid analgesia versus continuous epidural analgesia for pain after intrabdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;25(1):CD004088.
  44. Ballantyne JC, Carr DB, deFerranti S, Suarez T, Lau J, Chalmers T, et al. The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: cumulative metaanalysis of randomized controlled trials. *Anesth Analg*. 1998;86:49-59.
  45. Subramanian K, Subramanian B, Steinbrook RA. Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: A quantitative and qualitative systematic review. *Anesth Analg*. 2004;99:482-95.
  46. Walker SM, Goudas LL, Cousins MJ, Carr DB. Combinations of spinal analgesia. *Anesth Analg*. 2002;95:674-715.
  47. Milligan KR, Conery PN. The efficacy and safety of epidural infusions of levopropivacaine with and without clonidine for postoperative pain relief. *Anesth Analg*. 2000;91:393-7.
  48. Santamaría Roqueiro B, Freijo Guerrero J, Aguilera Celorrio L. Ketamina: un fármaco a tener en cuenta. *Act Anestes Reanim*. 2006;16:100-5.
  49. Stojanovic MP, Abdi S. Spinal cord stimulation. *Pain Physician*. 2002;5:156-66.
  50. Constantini A. Spinal cord stimulation. *Minerva Anesthesiol*. 2005;71:471-4.
  51. Erdeek MA, Staats PS. Estimulación de la médula espinal por angina de pecho y vasculopatía periférica. *Anesthesiol Clin North America*. 2003;21:797-804.
  52. Wu M, Komori N, Qin C. Sensory fibres containing vanilloid receptor-1 (VR-1) mediate spinal cord stimulation-induced vasodilatation. *Brain Res*. 2006;1107:177-84.
  53. Shealy CN, Mortimery JT, Eswick JB. Electrical inhibition of pain by stimulation of the dorsal columns: preliminary clinical report. *Anesth Analg*. 1967;46:489-93.
  54. Cook AW, Oygur A, Baggenstos P, Pacheco S, Kleriga E. Vascular diseases of extremities. Electrical stimulation of spinal cord posterior roots. *N Y State J Med*. 1973;76:366-8.
  55. Ubbink DT, Spincemaille GHJJ, Prins MH, Reneman RS, Jacobs MJHM; for the Dutch Spinal Cord Stimulation Study Group. Microcirculatory investigations to determine the effect of spinal cord stimulation for the critical leg ischemia: the Dutch multicentre randomized controlled trial. *J Vasc Surg*. 1999;30:236-44.
  56. Jacobs MJHM, Jörning PJG, Soures RJ, Kitslaar PJEHM, Slaaf DW, Reneman RS. Foot salvage and improvement of microvascular blood flow as a result of epidural spinal cord electrical stimulation. *J Vasc Surg*. 1990;12:354-60.
  57. Ubbink DT, Gersbach PA, Berg P, Amann W, Gamain J. The best Tcp O<sub>2</sub> parameter to predict the efficacy of spinal cord stimulation to improve limb salvage in patients with inoperable critical leg ischemia. *Int Angiol*. 2003;22:356-63.
  58. Linderroth B, Gumasereka L, Meyerson BA. Effects of sympathectomy on skin and muscle microcirculation during dorsal column stimulation: animal studies. *Neurosurgery*. 1991;29:874-9.