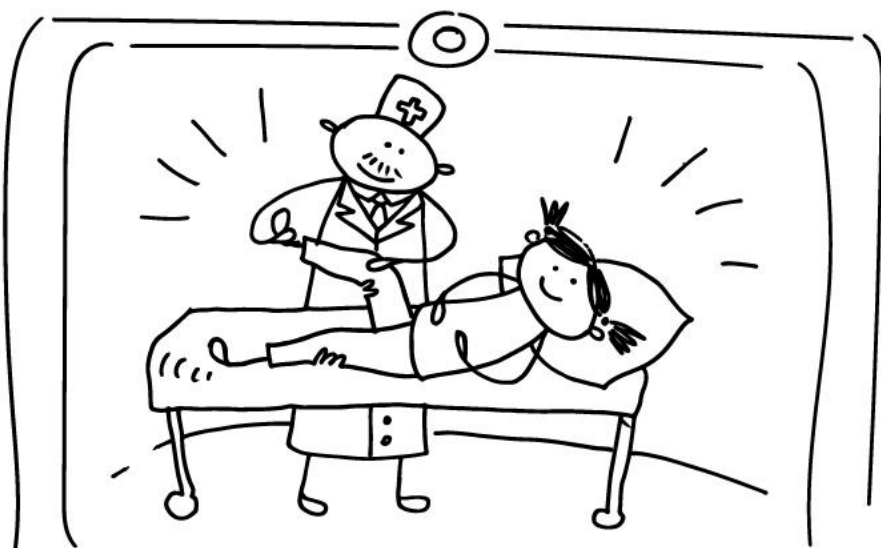


# 7 Jornada Nacional sobre dolor infantil

3 de noviembre 2023



*La atención a los niños y jóvenes con dolor y sus familias: Un deber inexcusable*



# U=23

Colaboran:



**Ponente:** Julian Taylor

**Cargo:** Grupo Función Sensitivomotora. Hospital Nacional de Paraplégicos. Toledo.

**Email:** [juliantaylorgreen2@gmail.com](mailto:juliantaylorgreen2@gmail.com)

**Conflicto de Interés:** Julian Taylor es inventor en la patente PCT/ES2009/070561 que abarquen las aplicaciones de LM/dolor de las moléculas análogas estructurales y de 2OHAO hasta al menos 2029.

**Descarga de Responsabilidad:**



«¿Acento? Hablo castellano andaluz; esto es lo que hay»

**Jorge Cadaval de los Morancos**


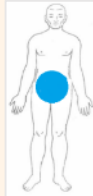
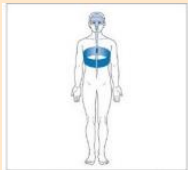



«¿Acento? ¡No soy de los Morancos! Hablo castellano con acento manchego, más allá de la canal de la mancha»



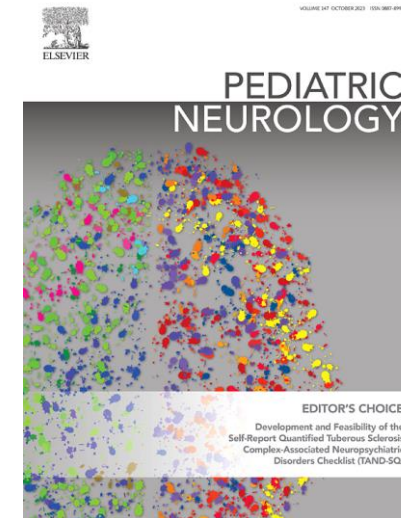
Yo, María Dolores, he sido con  
DOLORMINHA, a veces es que me  
Investigan de Psicología de Toledo  
para la defensa del niño en el  
que tengo yo con un hijo. Trabajo  
Dolores en el Hospital de Toledo  
desde profesor de Toledo  
*María Dolores*  
08/11/23 x

- **300.000 personas con Lesión Medular (LM) actualmente en Europa**
- **11.000 nuevos casos LM al año**
- **Dos tercios pacientes con LM padecen del dolor crónico**
- **Un tercio tienen dolor severo**
- **El dolor interfiere con la rehabilitación y la calidad de vida**

Tipo	Sistema	Estructuras implicadas
Dolor nociceptivo	Musculoesquelético	Hueso, articulaciones, músculo, trauma muscular inflamación Inestabilidad mecánica Espasmos musculares Síndrome secundario de sobrecarga 
	Visceral	Impactación intestinal, etc Cefalia 
Dolor Neuropático	“Al nivel”	Compresión de raíz Siringomielia Trauma/isquemia medular Trauma a raíz y medula 
	“Por debajo del nivel”	Trauma/isquemia medular 

# Caracterización del dolor de los jóvenes con lesión medular y la influencia genética

**NHS**  
Buckinghamshire Healthcare  
NHS Trust



**ISCoS**  
The International  
Spinal Cord Society



Research priorities of the pediatric spinal cord injury population: an international insight for rehabilitation care (*Riós-León et al. accepted October 2023*).

## ¿Es el dolor una prioridad para los jóvenes después de una lesión medular?

### ***Las 10 principales prioridades de investigación reportadas por Adolescentes y Adultos Jóvenes:***

Intestino (85% HD)

Movimiento de piernas/pies (84% HD)

Vejiga (84% HD)

Espasmos (83% HD)

Respiración/tos (81% HD)

**Dolor (80% HD)**

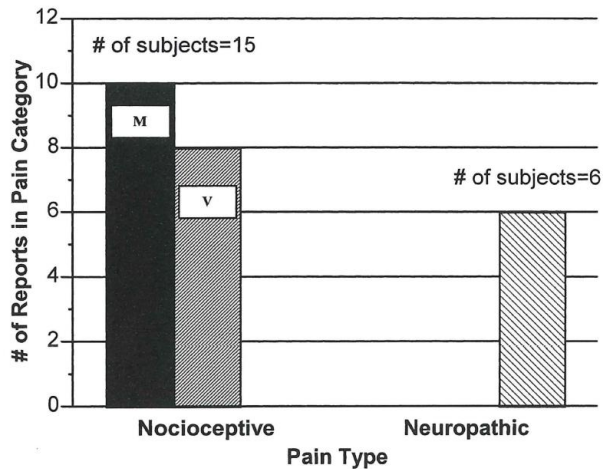
Función física (79% LD)

Sit-to-stand(78 % de HD)

Movimiento de brazos/manos (78% HD)

Caminar/capacidad de movimiento (78% HD)

## El dolor nociceptivo es prevalente en jóvenes con lesión medular



Jan FK, Wilson PE. 2004.



## La depresión y la ansiedad asociada con el dolor medular de inicio pediátrico predicen la interferencia con el sueño, la angustia y la intensidad del dolor

Step	Predictors	Pain characteristics											
		Intensity (average)		Frequency		Duration		Distress		Daily interference		Sleep interference	
		$\beta$	$\Delta R^2$	$\beta$	$\Delta R^2$	$\beta$	$\Delta R^2$	$\beta$	$\Delta R^2$	$\beta$	$\Delta R^2$	$\beta$	$\Delta R^2$
1	Gender	0.13	0.02	0.03	<0.01	0.04	<0.01	0.04	<0.01	0.01	0.00	0.11	0.01
2	Injury level	-0.04		0.05		0.14		0.09		-0.07		0.16*	
	Age of injury	0.24**		0.23*		0.13		0.10		0.20*		0.24**	
	Duration of injury	0.18*	0.05	0.16*	0.05	0.35***	0.12	0.16	0.03	0.22*	0.04	0.27**	0.10
3	Muscle spasms	0.13		0.15*		0.14		0.04		0.10		0.09	
	UTIs	0.23**		0.11		0.03		0.15		0.23**		0.14	
	Pressure ulcers	0.05	0.09	0.11	0.06	0.07	0.03	0.03	0.03	0.13	0.10	-0.01	0.03
4	Depression Sx	0.10	0.01	0.23**	0.05	0.11	0.01	0.43***	0.18	0.14	0.01	0.30***	0.09
	Anxiety Sx	0.30**	0.09	0.13	0.01	-0.07	0.00	0.25**	0.04	0.34***	0.11	0.11	0.00

Gender was coded as 0= male and 1= female; injury level was coded as 0= paraplegia and 1= tetraplegia; muscle spasm was coded as 0= no and 1= yes in the past year; pressure ulcers were coded as 0= no and 1= yes in the past year; the figure for UTIs (urinary tract infections) shows the total number in the past year. \* $P < 0.05$ ; \*\* $P < 0.01$ ; \*\*\* $P < 0.001$ .

Murray et al. 2016.

Jan FK, Wilson PE. A survey of chronic pain in the pediatric spinal cord injury population. *J Spinal Cord Med.* 2004;27 Suppl 1:S50-3. doi: 10.1080/10790268.2004.11753785. PMID: 15503703.

Murray CB, Zebracki K, Chlan KM, Moss AC, Vogel LC. Medical and psychological factors related to pain in adults with pediatric-onset spinal cord injury: a biopsychosocial model. *Spinal Cord.* 2017 Apr;55(4):405-410. doi: 10.1038/sc.2016.137. Epub 2016 Sep 27. PMID: 27670804.



# 7 Jornada Nacional sobre dolor infantil

3 de noviembre 2023



> Spinal Cord. 2023 Oct;61(10):536-540. doi: 10.1038/s41393-023-00919-w. Epub 2023 Jul 25.

## The international spinal cord injury pain basic data set (version 3.0)

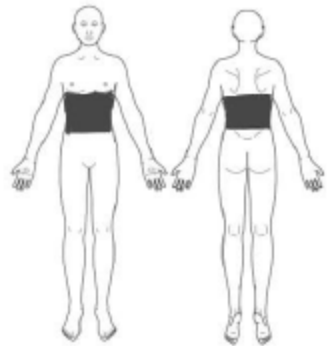
Eva Widerström-Noga <sup>1,2</sup>, Fin Biering-Sørensen <sup>3</sup>, Thomas N Bryce <sup>4</sup>, Diana D Cardenas <sup>5</sup>, Nanna B Finnerup <sup>6</sup>, Mark P Jensen <sup>7</sup>, J Scott Richards <sup>8</sup>, Jan Rosner <sup>9,10</sup>, Julian Taylor <sup>11,12,13</sup>

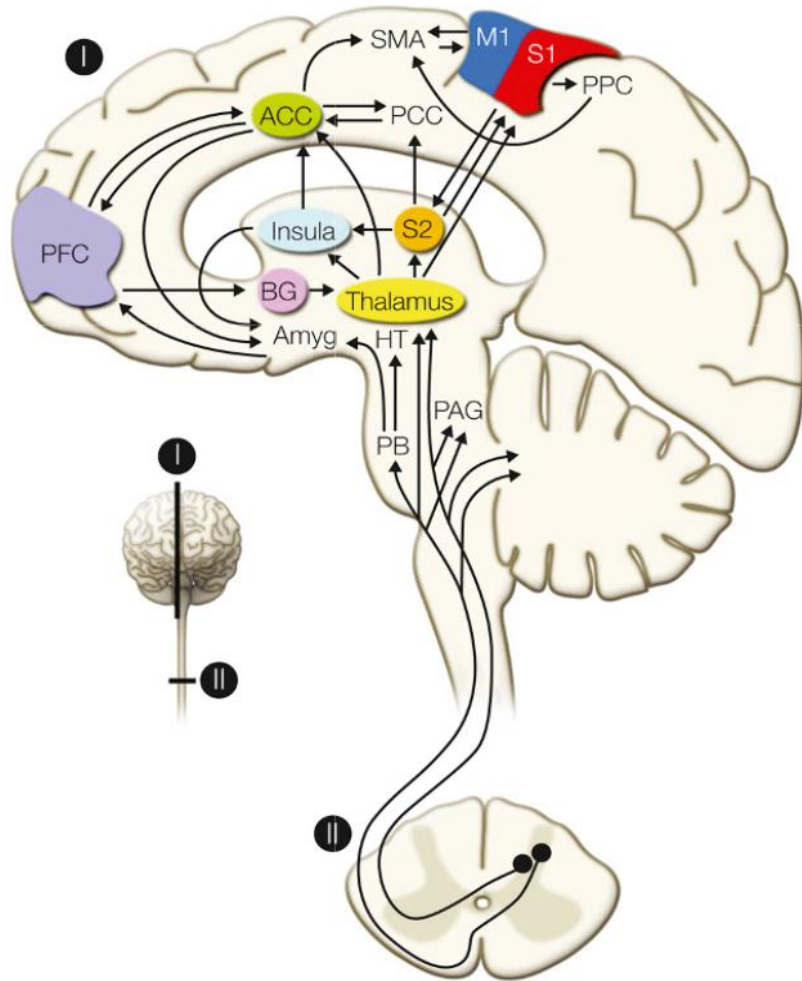
Affiliations + expand

PMID: 37491608 DOI: 10.1038/s41393-023-00919-w

Aspectos sobre la localización, intensidad y tratamiento del dolor tras la lesión medular están documentados.

### Tipo de dolor ISCI-P: Dolor al nivel de la lesión medular

Logares / sitios del dolor (puede ser más de uno, así que marque todo lo que corresponda): derecha (Dcha), media (M) o izquierda (Izq)	Dcha	M	Izq	Tipo de dolor Intensidad y duración del dolor Tratamiento del dolor
<b>Cabeza</b>				<b>Tipo de dolor (marque uno):</b>
Cuello/hombros: garganta cuello hombro				<input type="checkbox"/> Nociceptivas <input type="checkbox"/> Musculoesquelético <input type="checkbox"/> Visceral <input type="checkbox"/> Otra cosa _____
<b>Brazos/manos:</b> brazo superior codo antebrazo muñeca mano/dedos				<input type="checkbox"/> Neuropático <input checked="" type="checkbox"/> LM a nivel <input type="checkbox"/> LM por debajo del nivel <input type="checkbox"/> Otra cosa _____
<b>Torso frontal/genitales:</b> pecho abdomen pelvis/genitales	X	X	X	<input type="checkbox"/> Otra _____ <input type="checkbox"/> Desconocido
<b>Atras:</b> espalda espalda baja				<b>Intensidad y aparición del dolor:</b> <b>Intensidad media del dolor en la última semana:</b> 0 = ausencia de dolor; 10 = dolor tan malo como puedas imaginar <input type="checkbox"/> 0; <input type="checkbox"/> 1; <input type="checkbox"/> 2; <input type="checkbox"/> 3; <input type="checkbox"/> 4; <input type="checkbox"/> 5; <input type="checkbox"/> 6; <input type="checkbox"/> 7; <input type="checkbox"/> 8; <input type="checkbox"/> 9; <input checked="" type="checkbox"/> 10
<b>Glúteos/caderas:</b> nalgas cadera ano				<b>Fecha de inicio:</b> 2006/09/28
<b>Parte superior de la pierna/muño</b>				<b>Treatment utilizado para reducir este dolor</b> <input type="checkbox"/> Ninguno <input type="checkbox"/> Fisioterapia (por ejemplo, ejercicio)
<b>Parte inferior de las piernas/pies:</b> rodilla espinilla tarsaro tobillo pie/dedos de los pies				<input type="checkbox"/> Terapia pasiva y de estimulación (por ejemplo, masaje, nervio eléctrico transcutáneo o estimulación de la médula espinal) <input type="checkbox"/> Relajación y psicoterapia (por ejemplo, meditación, terapia cognitivo-conductual) <input checked="" type="checkbox"/> Medicamentos: orales y tópicos (por ejemplo, antiepilépticos, AINE) <input type="checkbox"/> Intervención de procedimiento (p. ej., acupuntura, bloqueo nervioso, estimulación epidural de la médula espinal) <input type="checkbox"/> Intervenciones quirúrgicas <input type="checkbox"/> Otra _____
<b>Dibujo opcional del dolor: dolor no-evocado en el pecho</b> 				

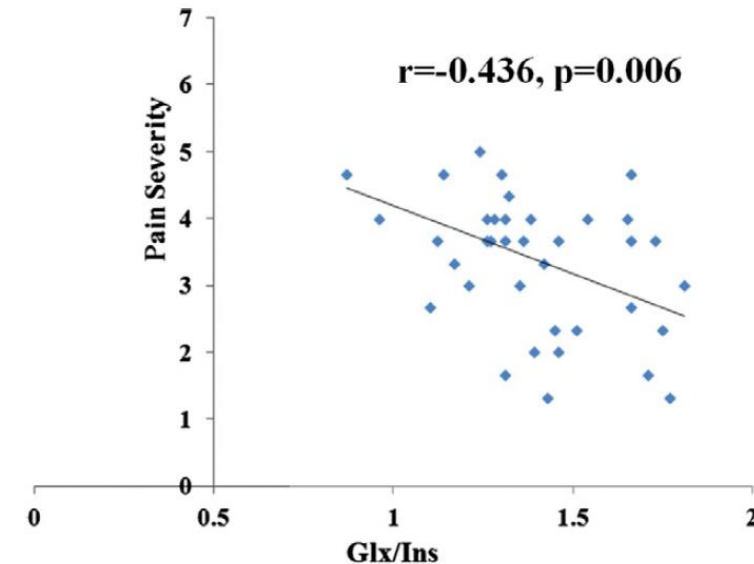
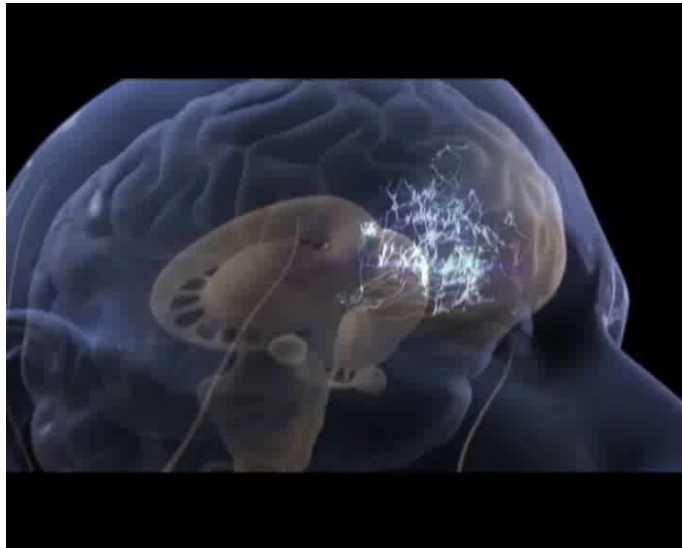


Disfunción del sistema de modulación endógena del dolor (MED) en adultos con lesión medular y dolor neuropático (Albu et al., 2015).



Neuroelectrics – STARSTIM –  
Estimulación transcranial con corriente directa

## El dolor crónico: reconocido como una enfermedad por el ICD-11



**Cambio en el metabolismo del glutamato**  
**Neurogliosis**  
**Muerte celular neuronal**

Fundación  
**Alicia Koplowitz**

**Objetivo 1:** documentar las características biopsicosociales de los tipos de dolor en la población con LM de inicio pediátrico de acuerdo con el Conjunto de Datos Básicos del Dolor por Lesión Medular Espinal Internacional (ISCIP) y también con el sistema de clasificación del dolor neuropático.

**Objetivo 2:** caracterizar el impacto de los polimorfismos de un solo nucleótido en los genes que codifican el canal de TRPA como posibles factores genéticos de riesgo para el dolor por lesión medular.

## CRITERIOS DE INCLUSIÓN

De 7 a 18 años de edad.

Nivel neurológico de C7-L5 (incluida la cola de caballo) diagnosticado hace más de 6 meses

## DISEÑO

Estudio transversal.

## MEDIDAS DE RESULTADOS

Conjunto de datos básicos de dolor por lesión medular (ISCIP) (1) y sistema de clasificación del dolor neuropático (2). Validación de la LM, cuestionarios de dolor y escala numérica de valoración (3). La prueba de umbral térmico se realizó con el método de límites (4).

## ANÁLISIS DE DATOS

El análisis de los datos se realizó utilizando Sigmaplot versión 11.0 con un valor de  $P < 0,05$  como estadísticamente significativo.

*Este protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica local (Aprobación número 784; 2021).*

1. Widerström-Noga E, Biering-Sørensen F, Bryce TN, Cardenas DD, Finnerup NB, Jensen MP, Richards JS, Siddall PJ. The International Spinal Cord Injury Pain Basic Data Set (version 2.0). Spinal Cord. 2014;52(4):282-6. doi: 10.1038/sc.2014.4.

2. Finnerup NB, Haroutounian S, Kamerman P, Baron R, Bennett DLH, Bouhassira D et al. Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. Pain. 2016;157(8):1599-606. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000492.

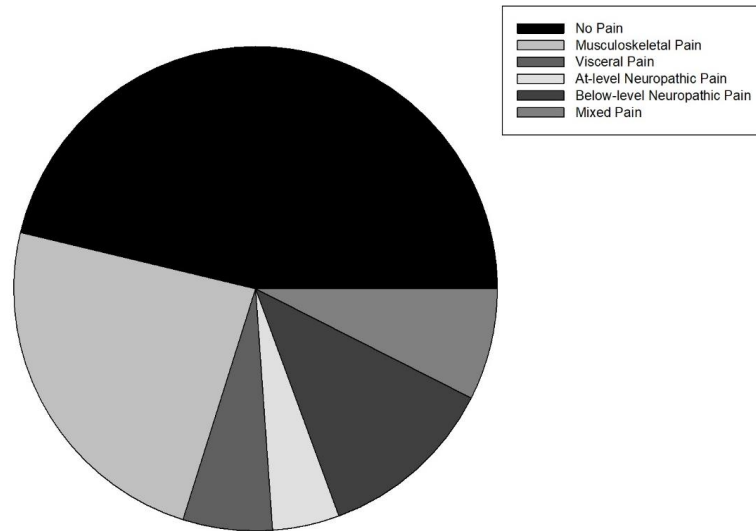
3. Castarlenas E, Miró J, Sánchez-Rodríguez E. Is the verbal numerical rating scale a valid tool for assessing pain intensity in children below 8 years of age? J Pain. 2013;14(3):297-304. doi: 10.1016/j.jpain.2012.12.004.

4. Verriotis M, Peters J, Sorger C, Walker SM. Phenotyping peripheral neuropathic pain in male and female adolescents: pain descriptors, somatosensory profiles, conditioned pain modulation, and child-parent reported disability. Pain. 2021 Jun 1;162(6):1732-1748. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002172.

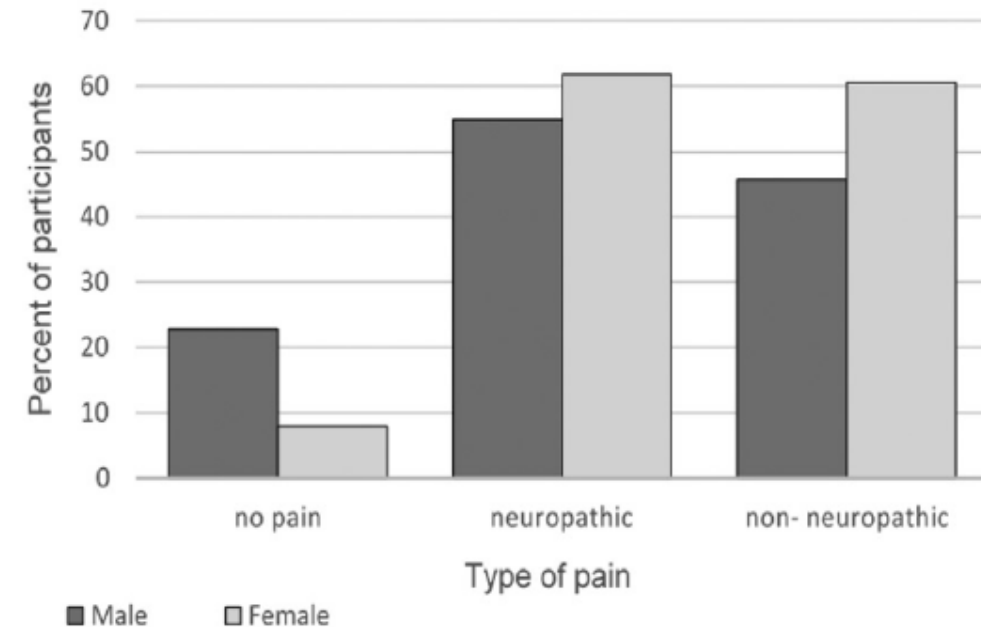
Age group (years)	Number (%)
7-18	51 (100)
7-12	23 (46.0)
13-14	10 (20.0)
15-17	17 (34.0)
18	1 (2.0)
Gender of Child/Adolescent	
Female	27 (47.1)
Male	24 (52.9)
SCI neurological level, severity and functional grade	
C1-4 ASIA Impairment scale (AIS) A-B or C-D	3 (6.0) / 8 (16.0)
C5-8 ASIA Impairment Scale grade (AIS) A-B or C-D	3 (6.0) / 2 (4.0)
T1-S5 Impairment Scale grade (AIS) A-B or C-D	10 (20.0) / 25 (50.0)
Tetraplegia/Paraplegia/Cauda equina	16 (31.4) / 35 (68.6) / 0 (0.0)
Motor Incomplete/Complete	42 (82.4) / 9 (17.6)
Time since injury (years)	
0-5	13 (25.5)
≥5	38 (74.5)
Etiology	
Traumatic/Atraumatic (Inflammatory/Non-inflammatory/Idiopathic)	14 (27.5) / 29 (56.9)
Congenital	8 (15.7)

# ¿Cuál es el tipo de dolor más prevalente en los jóvenes con LM?

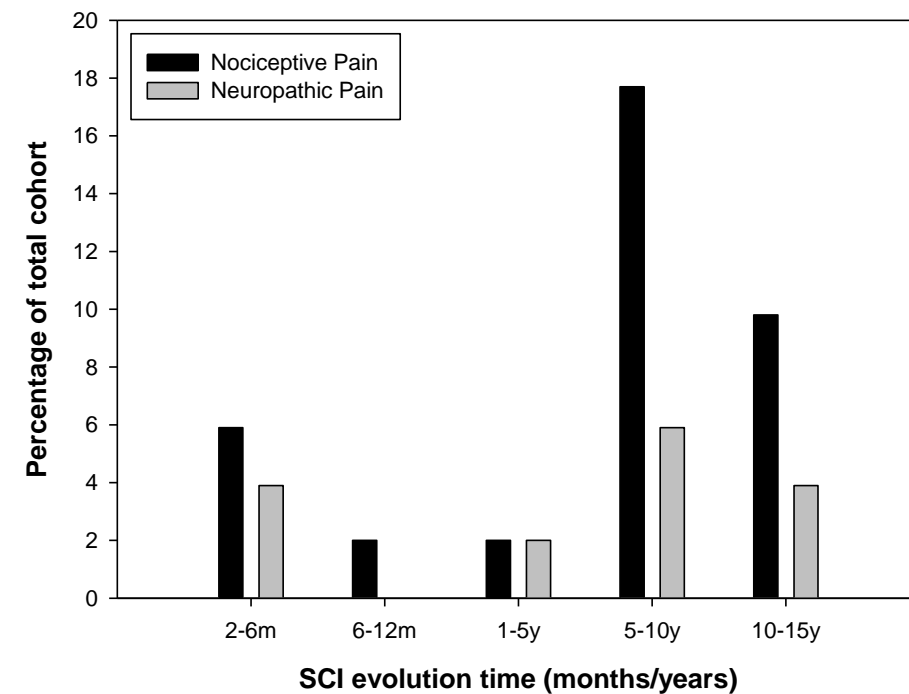
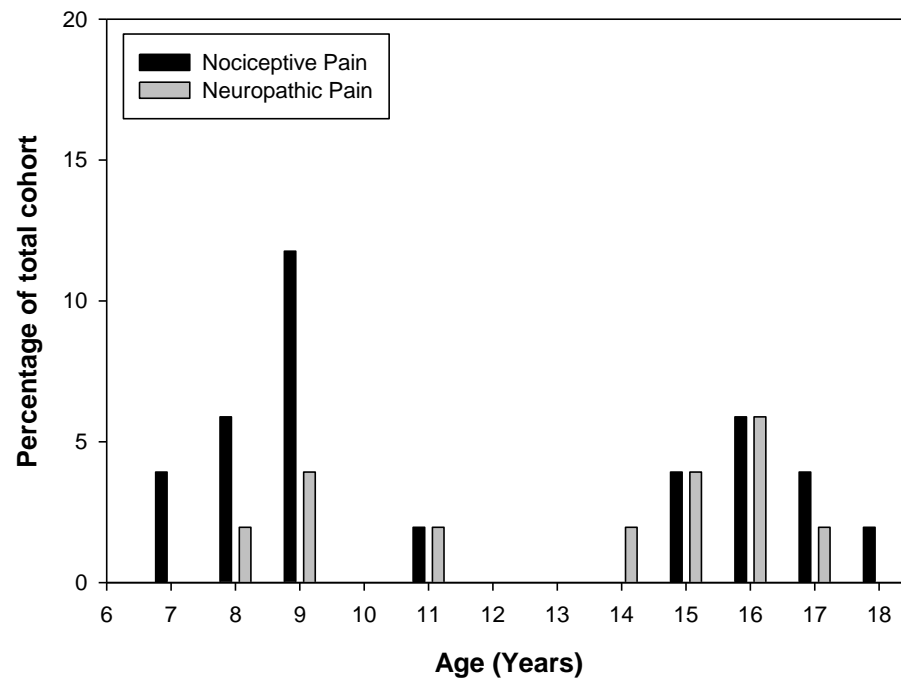
## Dolor musculoesquelético



No Pain	31	46.3
Musculoskeletal Pain	16	23.9
Visceral Pain	4	6.0
At-level Neuropathic Pain	3	4.5
Below-level Neuropathic Pain	8	11.9
Mixed Pain	5	7.5

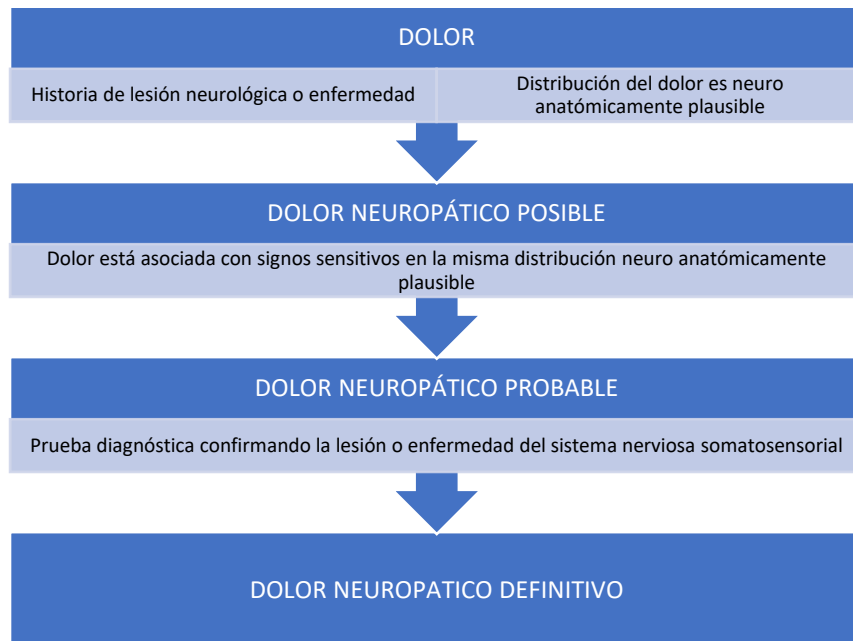


- El dolor nociceptivo y neuropático se presenta mayoritariamente a los 9 y 16 años de edad
- El dolor nociceptivo se desarrolla principalmente entre 5 y 10 años después de la lesión medular



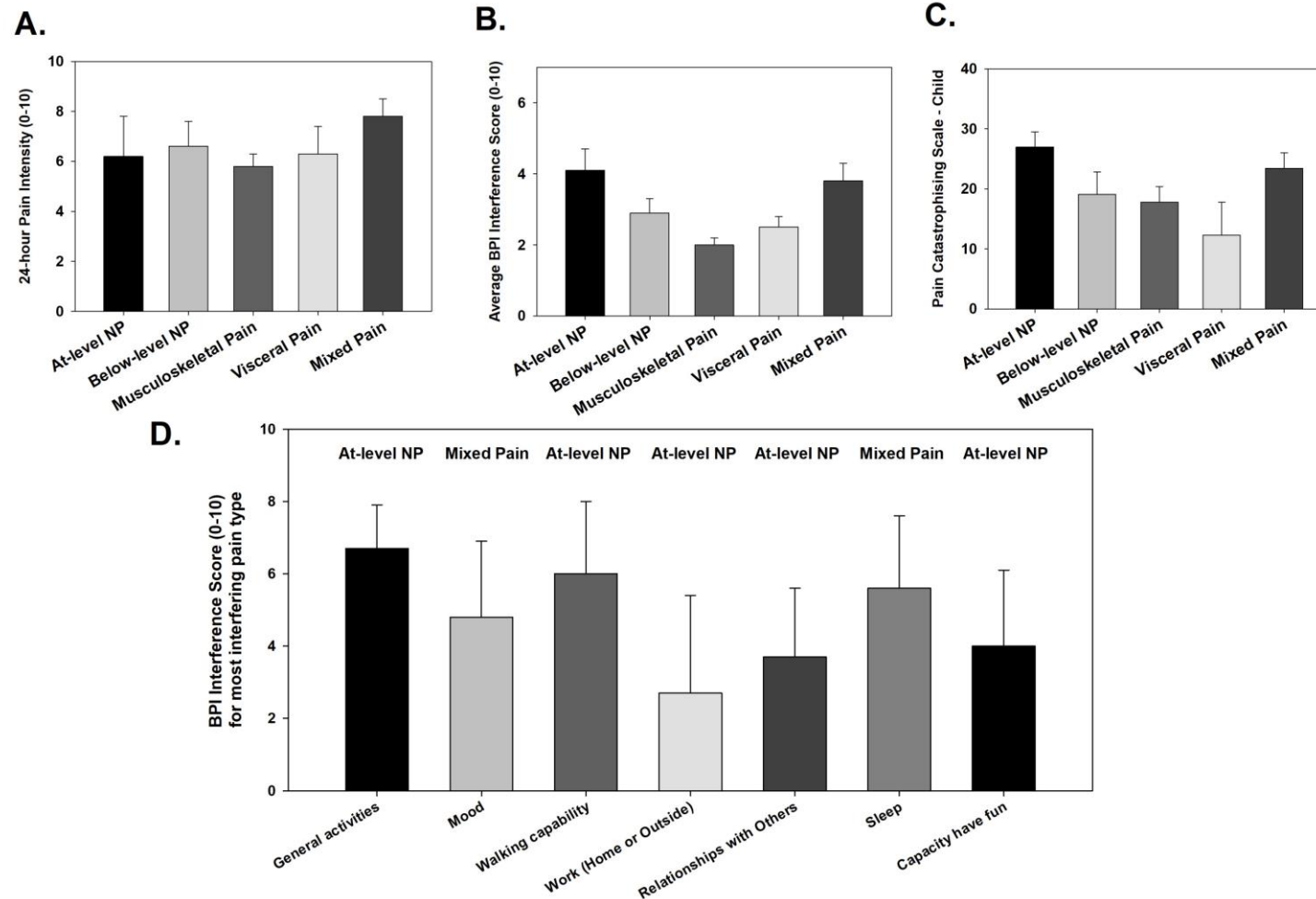


- El dolor neuropático se puede detectar mediante herramientas de cribado (DN4)
- El dolor neuropático se puede clasificar con el sistema de clasificación del dolor neuropático (Neupsig)



Participant #	Age (years) and Gender (Male or Female)	Initial DN4 Screening for NP					Possible NP			Probable NP			Radiological evidence of lesion	Treatment	
		At-Level SCI Nº DN4 Descriptors	Below-Level SCI Nº DN4 Descriptors	At-Level SCI DN4 Score (0-10)	Below-Level DN4 Score (0-10)	DN4 > 4	SCI Severity (AIS), Neurological Level, Aetiology, Time since injury (months)	At-level pain distribution and intensity within 3 dermatomes below neurological level	Below-level pain distribution and intensity from 4 dermatomes below neurological level	Possible At- or Below-Level SCI NP	Nº At-level SCI DN4 negative signs: hyposensitivity to light touch or filament	Nº Below-level SCI DN4 negative signs: hyposensitivity to light touch or filament			Probable At- or Below-Level SCI NP
#15	15 / F	5 (B, PC, T, P&N, I)	6 (B, PC, T, P&N, N, I)	5	7	Yes	A / C4 / Atraumatic / 4	Yes (Left arm and hand) / 3	Yes (Left arm and hand) / 9	Yes, At & Below SCI	1 (Filament)	2 (Light touch and Filament)	Yes, At & Below SCI	Cavernoma C5-C6 with C2-C8 haemorrhage	Paracetamol Ibuprofen Gabapentin
#22	14 / F	0	2 (B, T)	0	2	No	C / C4 / Atraumatic / 40	NA	Yes (Left foot) / 8	Yes, Below SCI	1 (Light touch)	2 (Light touch and Filament)	Yes, Below SCI	Myelitis C4-C7	Paracetamol
#27	17 / F	0	3 (T, P&N, I)	0	6	Yes	A / T8 / Traumatic / 2	NA	Yes (Both feet, left upper leg) / 5	Yes, Below SCI	0	2 (Light touch and Filament)	Yes, Below SCI	Myelopathy following T8 T11 fracture	
#39	16 / M	0	2 (T, N)	0	3	No	C / T3 / Congenital / 82	NA	Yes (Both lower legs and feet) / 2	Yes, Below SCI	0	1 (Light touch)	Yes, Below SCI	Diffuse axonal neuropathy	
#40	9 / F	2 (ES, P&N)	2 (ES, P&N)	2	2	No	A / T12 / Congenital / 110	Yes (Left upper leg) / 8	Yes (Left knee) / 8	Yes, At & Below SCI	0	1 (Light touch)	Yes, Below SCI	Spinal Bifida	
#62	8 / M	0	4 (ES, T, P&N, N)	0	6	Yes	D / T8 / Traumatic / 72	NA	Yes (Both feet) / 3	Yes, Below SCI	1 (Filament)	2 (Light touch and Filament)	Yes, Below SCI	Paravertebral mass/TBC	Gabapentin
#63	11 / F	0	2 (T, P&N)	0	4	Yes	D / T11 / Traumatic / 144	NA	Yes (Both feet and legs) / 10	Yes, Below SCI	2 (Light touch and Filament)	0	Yes, At SCI	Tumors T11-L1 siringomyelia cavities	Gabapentin
#67	16 / M	4 (ES, T, N, I)	4 (ES, T, N, I)	4	4	Yes	C / T7 / Traumatic / 180	Yes (Upper back) / 8	Yes (Lower back) / 8	Yes, At & Below SCI	0	0	No	Minimal central canal dilatation C6-C7	Ibuprofen Dex ketoprofen

El dolor neuropático a nivel y el dolor mixto interfieren más con las actividades de la vida diaria y el sueño



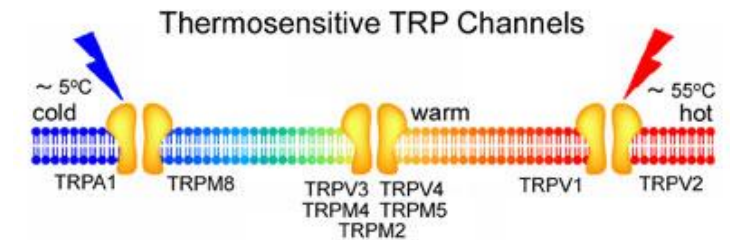
## ¿Qué tipo de dolor afecta negativamente la movilidad y calidad de vida de los jóvenes con LM?

Todos los tipos de dolor nociceptivo y neuropático afecta la movilidad y la calidad de vida, incluyendo un mayor nivel de la ansiedad

Mean ± SE (number)	No Pain (n=28)	At-level Neuropathic Pain (n=3 Possible)	Below-level Neuropathic Pain (n=8 Possible)	Musculoskeletal Pain (n=16)	Visceral Pain (n=4)	Mixed Pain (n=5)
SCIM III – Total Score	72.0±1.1	69.7±2.9	68.5±0.8	76.3±0.7*	62.0±2.4**	70.4±2.8
SCIM III – Mobility Score	27.3±0.5	19.0±0.3*	21.6±0.8*	24.8±0.5*	17.3±10.7*	18.6±0.2**
CPASS	9.4±0.4	27.0±1.5*	19.1±1.3*	18.5±0.8**	12.3±2.8	23.4±1.2*
EQ-5D Index	0.78±0.01	0.57±0.10*	0.61±0.03*	0.63±0.01*	0.52±0.05**	0.56±0.05*

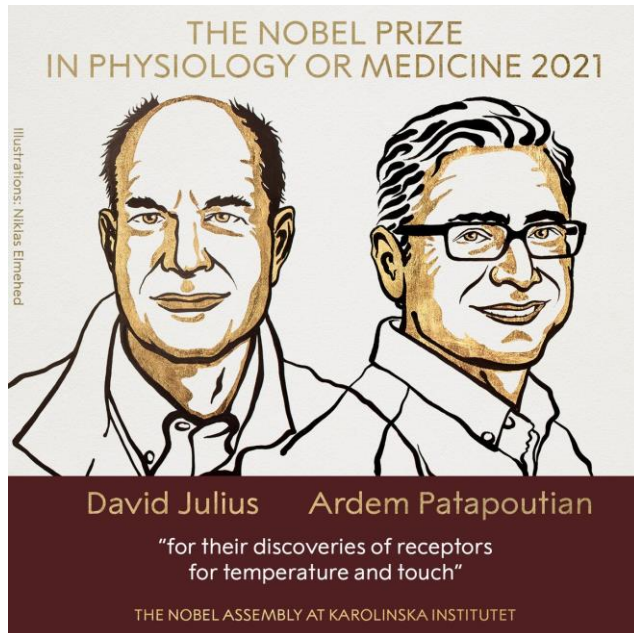
# ¿A qué modalidad sensorial responden los canales termosensibles TRPA1?

Frío



DOLSCI-GEN

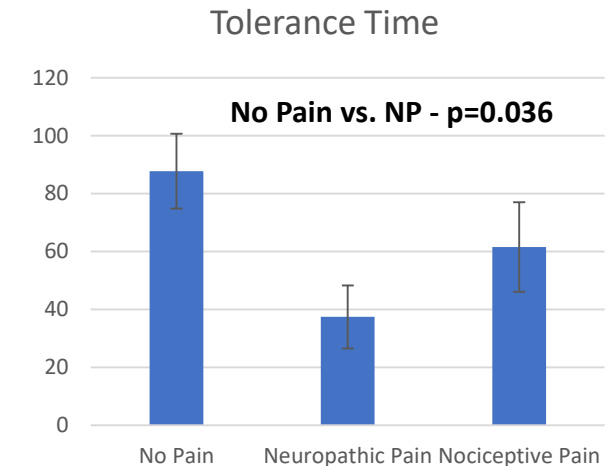
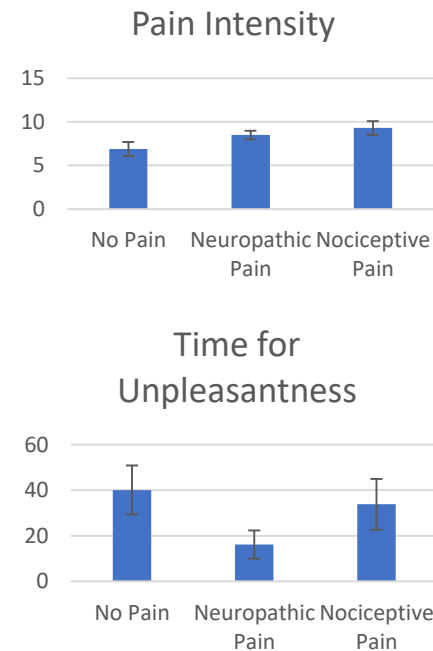
Receptor	Temperature Threshold for Activation	Expression	Other effective stimuli
TRPV1	43°C <	sensory neurons epithelial cells/ brain	capsaicin/ proton lipids/ alcohol 2-aminoethoxydiphenyl borate
TRPV2	52°C <	sensory neurons/ brain/ spinal cord lung/ liver/ spleen/ colon/ heart	mechanical stimulus 2-aminoethoxydiphenyl borate
TRPV3	32-39°C <	sensory neurons/ brain/ spinal cord nasal cavity/ skin/ stomach/ colon	camphor/ carvacrol 2-aminoethoxydiphenyl borate thymol/ eugenol/ menthol
TRPV4	27-39°C <	sensory neurons/ hypothalamus skin/ kidney/ blood vessels/ lung/ inner ear	hypotonic stimulus/ 4αPDD mechanical stimulus epoxyicosatrienoic acids
TRPM2	35°C <	brain/ pancreas etc.	cADPR/ ADPR/ β-NAD <sup>+</sup>
TRPM4	warm	ubiquitous	Ca <sup>2+</sup>
TRPM5	(15~35°C)	taste cells/ pancreas	Ca <sup>2+</sup> phospholipase C
TRPM8	< 25-28°C	sensory neurons/ prostate	menthol
TRPA1	< 17°C ?	sensory neurons inner ear	allyl isothiocyanate 3'-tetrahydrocannabinol cinnamaldhyde/ allyl carvacrol mechanical stimulus ?





Autorizo el envío del video precedente a los participantes en la Prueba de Frío en Casa (proyecto sobre el dolor del investigador Julian Taylor del H.Parapléjicos de Toledo) . En el video aparecemos: mi hija , Victoria López Navarro (DNI: 49680461R) y yo mismo ,Agustín López Díaz-Guerra ( DNI: 18165745T).

## La prueba del pressor con frío en casa identifica a los jóvenes diagnosticados con dolor neuropático



**PREPARACIÓN**

1. Pídele a su padre o cuidador que le ayude con esta prueba y que ponga en marcha el registrador eligiendo los siguientes pasos.

2. Verifique que su padre o cuidador pueda manejar el registrador de agua fría. El registrador debe estar en el agua helada y el registrador en el cubo de agua helada.

3. Pídele a su padre o cuidador que verifique que el agua que se va a utilizar sea la temperatura adecuada.

4. Pídele a su padre o cuidador que llene el cubo de agua helada con agua helada.

**PRUEBA**

Esta prueba se realiza en un lugar tranquilo y con un padre o cuidador.

- Pídele a su padre o cuidador que llene el cubo de agua helada con agua helada y que ponga en marcha el registrador.
- Pídele a su padre o cuidador que retire la mano en el agua helada y que comience a contar.
- Pídele a su padre o cuidador que registre el tiempo que tarda en retirar la mano del agua helada.
- Pídele a su padre o cuidador que registre el tiempo que tarda en retirar la mano del agua helada.
- Pídele a su padre o cuidador que registre el tiempo que tarda en retirar la mano del agua helada.

**Nota/Advertencia:** Tiempo máximo permitido para el registro de agua helada: 10 minutos. Si se supera este tiempo, el registrador se apagará automáticamente.

**Nota/Advertencia:** Tiempo máximo permitido para el registro de agua helada: 10 minutos. Si se supera este tiempo, el registrador se apagará automáticamente.

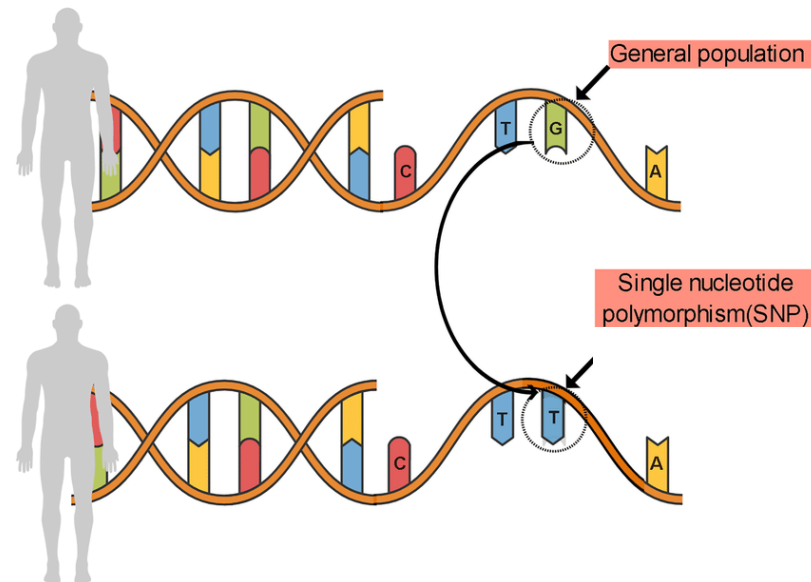
**Nota/Advertencia:** Cuando el registrador se apague, el tiempo que se muestra en la pantalla es el tiempo que ha pasado desde que se comenzó a registrar.

McIntyre MH; 23andMe Research Team; Kless A, Hein P, Field M, Tung JY. Validity of the cold pressor test and pain sensitivity questionnaire via online self-administration. PLoS One. 2020 Apr 16;15(4):e0231697. doi: 10.1371/journal.pone.0231697. PMID: 32298348; PMCID: PMC7162430.

## Perfiles genéticos

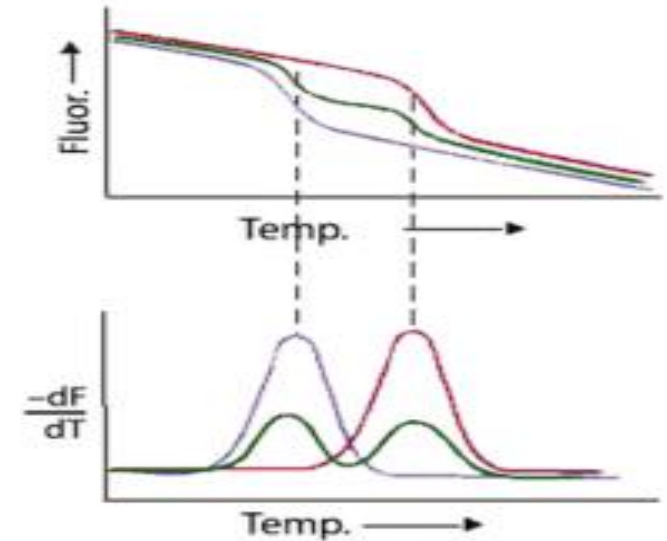
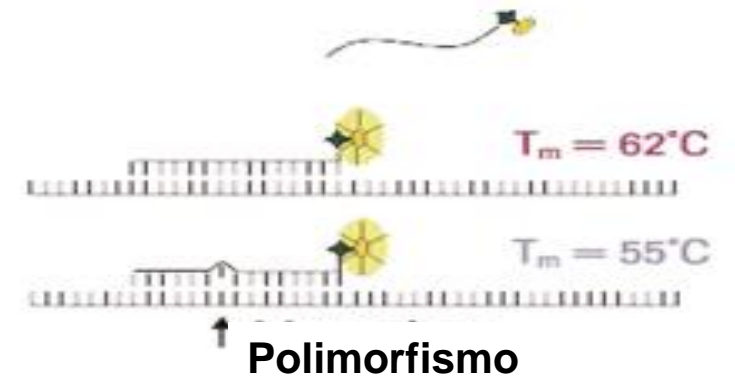
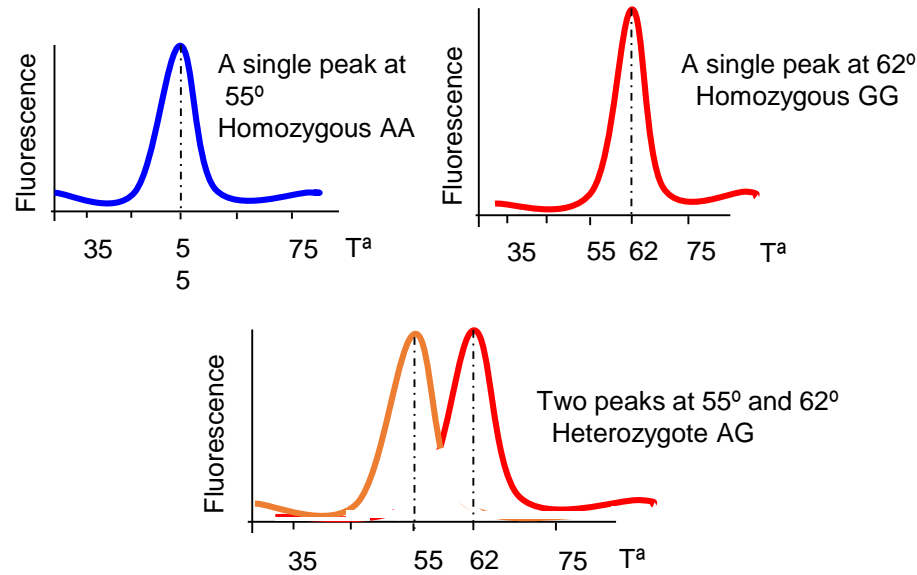
El análisis del genoma ha identificado millones de cambios de un solo nucleótido en el ADN humano (SNP)

- \* Si el SNP afecta a más del 1% de la población sin causar directamente una enfermedad - **Polimorfismos**
- \* Si el SNP afecta a menos del 1% de la población y causa una enfermedad - **Mutación**



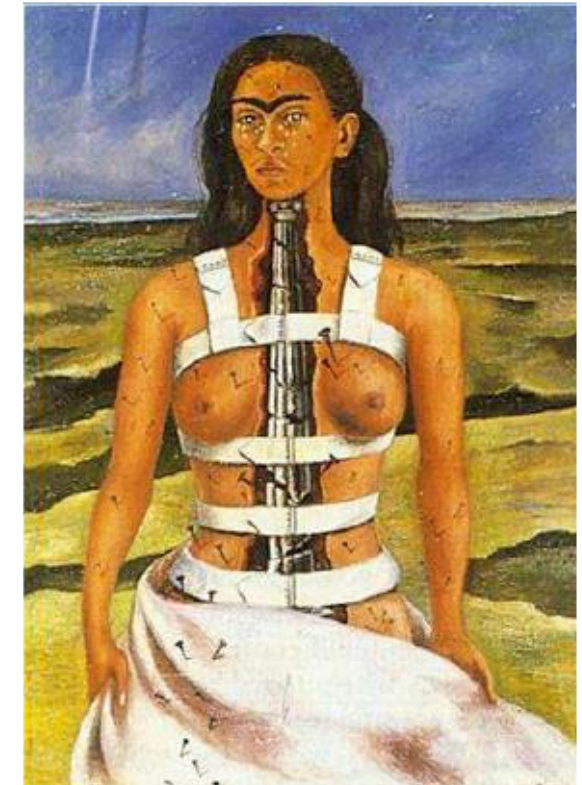
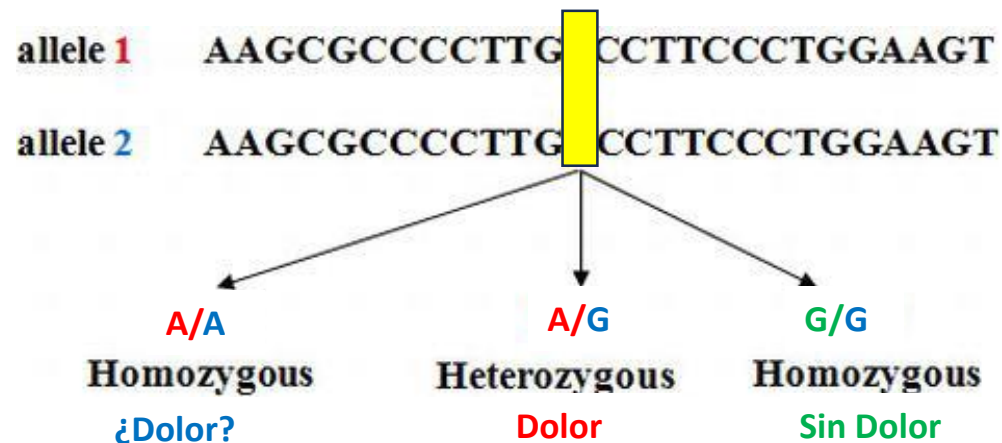
Perforador de tarjetas de sangre  
Eliminar la hemoglobina  
Lisis celular

Elución de ADN adherida a la tarjeta  
PCR en tiempo real con sondas sencillas  
Análisis de la temperatura de fusión de los híbridos



## Asociación con dolor de los genotipos de rs#1, rs#2 y rs#3

TRPA1	Total n (%)	No Pain n (%)	Pain n (%)	OR	CI-95%	p-value
<b>rs#1</b>						
AG	7 (10.6)	2 (6.1)	5 (15.2)	2.77	0.50-15.42	0.25
GG	59 (89.4)	31 (93.9)	28 (84.8)	0.36	0.06-2.01	0.25
<b>rs#2</b>						
AA	8 (12.1)	4 (12.1)	4 (12.1)	1.00	0.23-4.39	1.000
AG	26 (39.4)	9 (27.3)	17 (51.5)	<b>2.83</b>	1.02-7.91	0.047
GG	32 (48.5)	20 (60.6)	12 (36.4)	<b>0.37</b>	0.14-1.00	0.050
<b>rs#3</b>						
AA	15 (22.7)	10 (30.3)	5 (15.2)	0.41	0.12-1.37	0.15
AT	25 (37.9)	10 (30.3)	15 (45.5)	1.92	0.70-5.26	0.21
TT	26 (39.4)	13 (39.4)	13 (39.4)	1.00	0.37-2.68	1.00



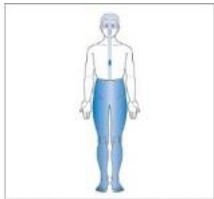
Frida Kahlo. La Columna Rota, 1944.



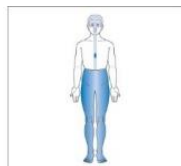


**A/G**  
Factor Riesgo  
3.39

**G/G**  
Factor Protección  
0.31



**A/G**  
Factor Riesgo  
13.33



**A/G**  
Factor Riesgo  
10.67

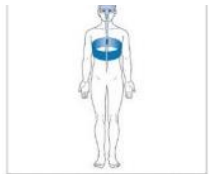


## Asociación con dolor de los genotipos AG y GG de rs#2

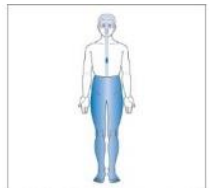
rs#2	Total n (%)	No Pain n (%)	Pain n (%)	OR	CI-95%	p-value
<b>Nociceptive Pain</b>						
AA	7 (12.1)	4 (12.1)	3 (12.0)	0.99	0.20-4.88	0.99
AG	23 (39.7)	9 (27.3)	14 (56.0)	<b>3.39</b>	1.13-10.19	0.03
GG	28 (48.3)	20 (60.6)	8 (32.0)	<b>0.31</b>	0.10-0.91	0.03
<b>Musculoskeletal Pain</b>						
AA	7 (12.7)	4 (12.1)	3 (13.6)	1.15	0.23-5.70	0.87
AG	22 (40.0)	9 (27.3)	13 (59.1)	<b>3.41</b>	1.23-12.1	0.02
GG	26 (47.3)	20 (60.6)	6 (27.3)	<b>0.24</b>	0.08-0.79	0.02
<b>Visceral Pain</b>						
AA	5 (11.4)	4 (12.1)	1 (9.1)	0.73	0.07-7.28	0.79
AG	15 (34.1)	9 (27.3)	6 (54.5)	3.20	0.78-13.14	0.11
GG	24 (54.5)	20 (60.6)	4 (36.4)	0.37	0.09-1.53	0.17
<b>Neuropathic Pain (NeupSig Grading)</b>						
AA	5 (10.9)	4 (12.1)	1 (7.7)	0.60	0.06-5.98	0.67
AG	16 (34.8)	9 (27.3)	7 (53.8)	3.11	0.82-11.79	0.10
GG	25 (54.3)	20 (60.6)	5 (38.5)	0.41	0.11-1.52	0.18
<b>Neuropathic Pain (DN4)</b>						
AA	4 (9.5)	4 (12.1)	0 (0)	NC	-	-
AG	15 (35.7)	9 (27.3)	6 (66.7)	<b>3.33</b>	1.09-25.98	0.04
GG	23 (54.8)	20 (60.6)	3 (33.3)	0.33	0.07-1.53	0.16
<b>At-level Neuropathic Pain (DN4)</b>						
AA	4 (10.8)	4 (12.1)	0 (0)	NC	-	-
AG	10 (27.0)	9 (27.3)	1 (25.0)	0.89	0.08-9.70	0.92
GG	23 (62.2)	20 (60.6)	3 (75.0)	1.95	0.18-20.82	0.58
<b>Below-level Neuropathic Pain (DN4)</b>						
AA	4 (10.3)	4 (12.1)	0 (0)	NC	-	-
AG	14 (35.9)	9 (27.3)	5 (83.3)	<b>13.33</b>	1.36-130.30	0.03
GG	21 (53.8)	20 (60.6)	1 (16.7)	0.13	0.01-1.24	0.08
<b>Mixed Pain</b>						
AA	4 (10.5)	4 (12.1)	0 (0)	NC	-	-
AG	13 (34.2)	9 (27.3)	4 (80.0)	<b>10.67</b>	1.05-108.6	0.05
GG	21 (55.3)	20 (60.6)	1 (20.0)	0.16	0.02-1.62	0.12



rs#2 – A & rs#3 - A  
Factor de Riesgo  
5.71



rs#2 – A & rs#3 - A  
Factor de Riesgo  
10.0



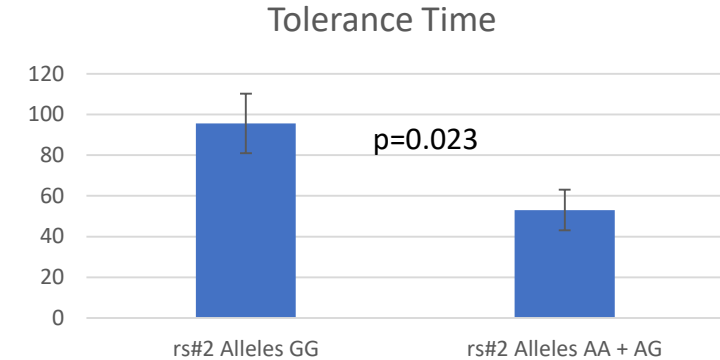
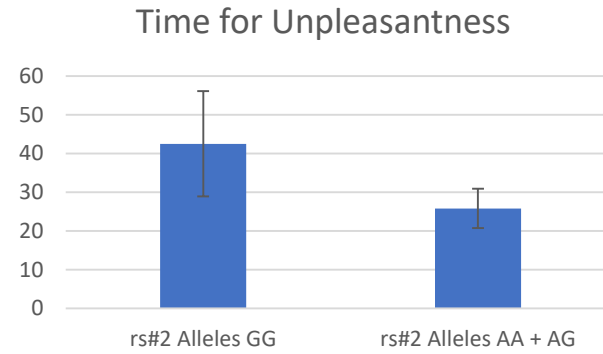
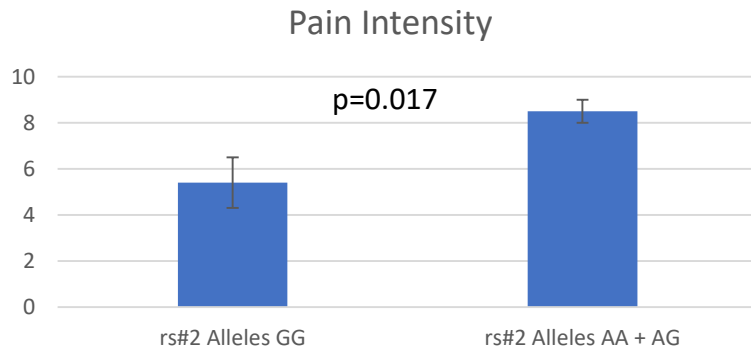
rs#2 – A & rs#3 - A  
Factor de Riesgo  
10.0

## Asociación con dolor con un alelo A de en rs#2 y rs#3

rs#2_allele_A Y rs#3_allele_A	Total n (%)	No Pain n (%)	Pain n (%)	OR	CI-95%	p-value
Nociceptive Pain	11 (100)	3 (27.3)	8 (72.7)	5.71	1-10-20.14	0.04
Musculoskeletal Pain	11 (100)	3 (27.3)	8 (72.7)	5.71	1.31-24.87	0.02
Visceral Pain	6 (100)	3 (50.0)	3 (50.0)	3.75	0.63-22.24	0.15
Neuropathic Pain (NeupSig Grading)	8 (100)	3 (37.5)	5 (62.5)	5.25	1.22-31.90	0.03
At-level Neuropathic Pain	6 (100)	3 (50.0)	3 (50.0)	10.00	1.36-73.3	0.04
Below-level Neuropathic Pain	7 (100)	3 (42.9)	4 (57.1)	5.71	1.04-31.5	0.05
Neuropathic Pain (DN4)	7 (100)	3 (42.9)	4 (57.1)	5.00	1.36-47.02	0.02
At-level Neuropathic Pain (DN4)	4 (100)	3 (75.0)	1 (25.0)	3.33	0.26-42.92	0.36
Below-level Neuropathic Pain (DN4)	6 (100)	3 (50.0)	3 (50.0)	10.00	1.36-73.32	0.02
Mixed Pain	5 (100)	3 (60.0)	2 (40.0)	6.67	0.78-57.06	0.08

¿La presencia del factor protector (genotipo GG en rs#2) y factor de riesgo (AA/AG en rs#2) determinar la intensidad o la tolerancia al dolor por frío en jóvenes con lesión medular?

### La tolerancia al dolor por frío



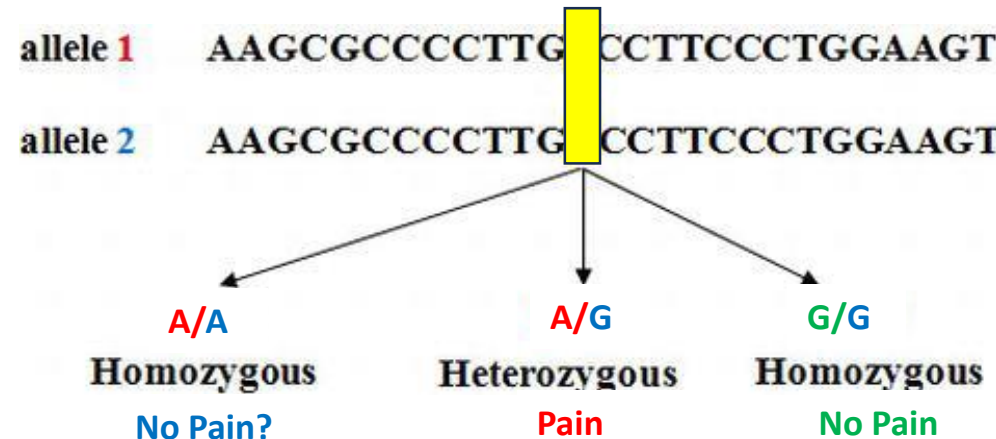
**PREPARACIÓN**

1. Verifique que su padre o cuidador pueda manejar la mano con la que generalmente no escribe (justo por encima de la muñeca en el cubo o frigidero).
2. Pídale a su padre o cuidador que verifique que el agua que use está cerca de la temperatura ambiente.
3. Pídale a su padre o cuidador que llene su cubo o frigidero un octavo parte lleno de hielo.
4. Pídale a su padre o cuidador que añada agua a temperatura ambiente para que, con el hielo, el cubo o el frigidero estén tres cuartas partes llenos.

**PRUEBA**

Esta prueba es como un juego para muchos niños y sus padres o cuidadores.

1. Pídale a su padre o cuidador que baje un reloj y que cuente el tiempo desde cuando coloque la mano, justo hasta la muñeca, en el cubo o frigidero de agua helada. El tiempo máximo para mantener la mano en el agua helada es de 2 minutos y 30 segundos.
2. Pídale a su padre o cuidador que meta la mano en el agua helada y que cronometre cuando:
  - Padre/Cuidador - Tiempo hasta cuando siente que el frío es incómodo: \_\_\_ minutos \_\_\_ segundos
  - Padre/Cuidador - Tiempo hasta cuando siente que el frío es muy incómodo: \_\_\_ minutos \_\_\_ segundos
3. Ahora su padre o cuidador pueden sacar su mano del agua helada.
4. Pregúntele a su padre o cuidador cuánto fue la intensidad del frío más incómodo que sintieron, con el uso de los números del 0 al 10 (ningún frío más incómodo es "0" y el frío más incómodo imaginable es "10").
  - Padre/Cuidador - Cuanto frío más incómodo sintió: Ningún frío incómodo 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Máximo frío incómodo imaginable
5. Pídale a su padre o cuidador que repita la prueba con la mano izquierda (pasos 2 a 5).
  - Niña/Adolescente - Tiempo cuando siente que el frío es incómodo: \_\_\_ minutos \_\_\_ segundos
  - Niña/Adolescente - Tiempo cuando siente que el frío es muy incómodo: \_\_\_ minutos \_\_\_ segundos
6. Haz una foto de esta prueba y envíala al equipo de investigación en Toledo (WhatsApp - 92163048 o a juliantaylor2@gmail.com).



Autorizo el envío del video precedente a los participantes en la Prueba de Frío en Casa (proyecto sobre el dolor del investigador Julian Taylor del H.Paraplégicos de Toledo) . En el video aparecemos: mi hija , Victoria López Navarro (DNI: 49680461R) y yo mismo ,Agustín López Díaz-Guerra ( DNI: 18165745T).

## Farmacoterapia (NNT):

- Antidepresivos tricíclicos – 3.6
- Serotonina - recaptación de noradrenalina – 6.4
- Pregabalina – 7.7
- Gabapentina – 7.2

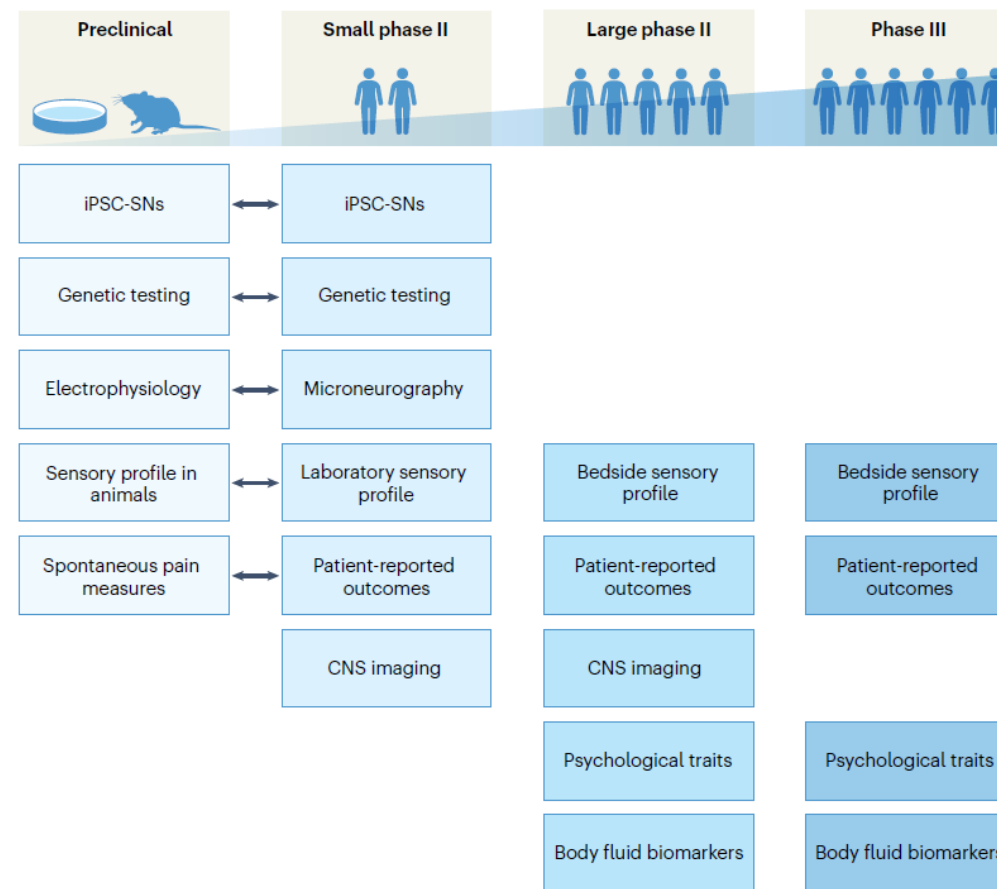
## Recomendaciones de IASP:

- Diagnóstico estandarizado
- Más estudios pediátricos
- Criterios de diagnóstico del dolor neuropático de la IASP y herramientas de detección
- Clasificación basada en fenotipos sensoriales

## Características del ensayo

- Estratificación de pacientes para optimizar el Rx
- Mayor duración de la prueba (> 12 semanas)

Finnerup et al. *Lancet Neurol.* 2015 Feb;14(2):162-73.



Baron R, Dickenson AH, Calvo M, Dib-Hajj SD, Bennett DL. Maximizing treatment efficacy through patient stratification in neuropathic pain trials. *Nat Rev Neurol.* 2023 Jan;19(1):53-64. doi: 10.1038/s41582-022-00741-7. Epub 2022 Nov 18. PMID: 36400867.

## Diagnóstico y tratamiento personalizado del dolor: estratificación de pacientes/chequeo periódico/dolor de novo

### Bedside Sensory Profile (Cold Tolerance Time)

6	150
36	150
9	150
46	150
24	150
29	143
65	95
70	90
61	80
40	75
33	73
32	72
74	50
19	48
67	44
54	41
52	40
14	39
22	35
5	34
59	33
56	31
68	30
15	21
39	12

## Diagnóstico y tratamiento personalizado del dolor: estratificación de pacientes/chequeo periódico/dolor de novo



## Diagnóstico y tratamiento personalizado del dolor: estratificación de pacientes/chequeo periódico/dolor de novo

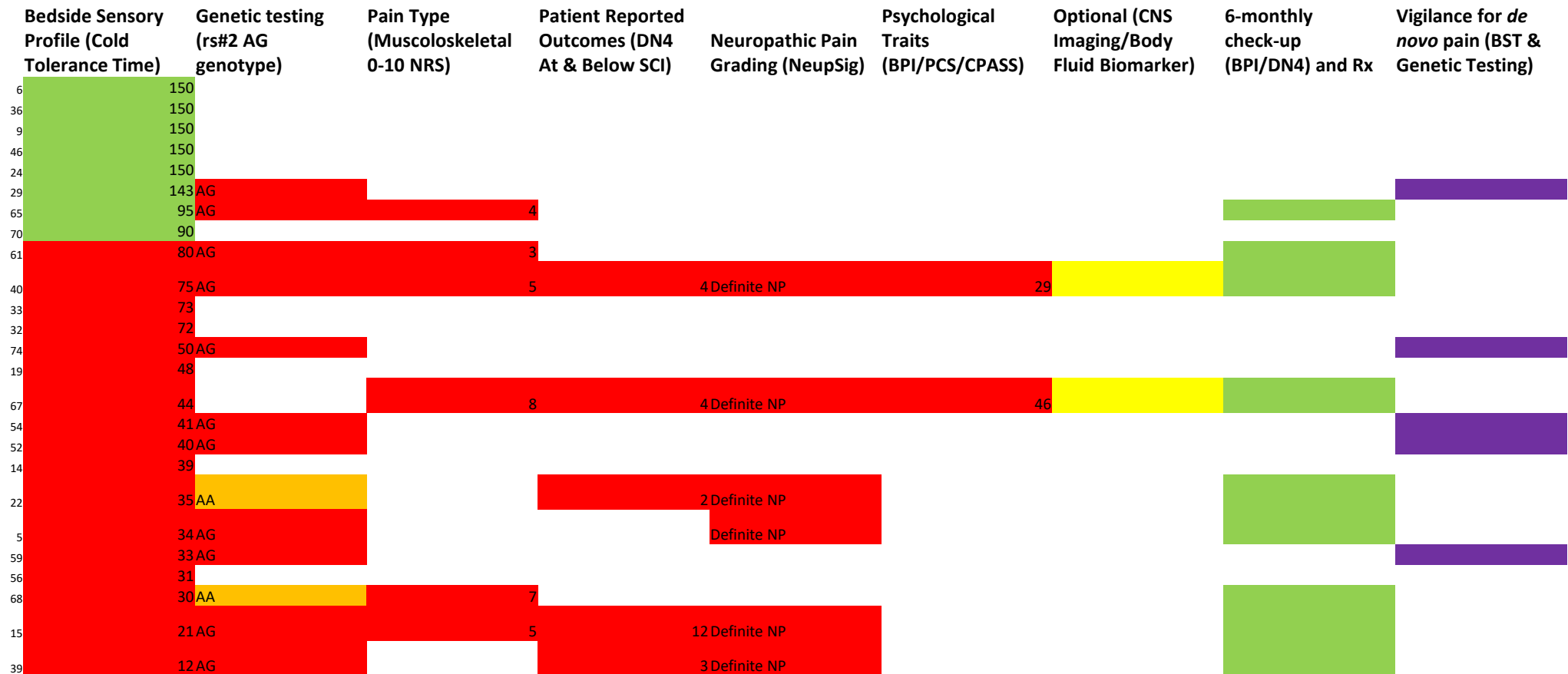
	Bedside Sensory Profile (Cold Tolerance Time)	Genetic testing (rs#2 AG genotype)	Pain Type (Musculoskeletal 0-10 NRS)	Patient Reported Outcomes (DN4 At & Below SCI)	Neuropathic Pain Grading (NeupSig)	Psychological Traits (BPI/PCS/CPASS)
6	150					
36	150					
9	150					
46	150					
24	150					
29	143	AG				
65	95	AG		4		
70	90					
61	80	AG		3		
40	75	AG		5	4 Definite NP	29
33	73					
32	72					
74	50	AG				
19	48					
67	44			8	4 Definite NP	46
54	41	AG				
52	40	AG				
14	39					
22	35	AA			2 Definite NP	
5	34	AG			Definite NP	
59	33	AG				
56	31					
68	30	AA		7		
15	21	AG		5	12 Definite NP	
39	12	AG			3 Definite NP	

## Diagnóstico y tratamiento personalizado del dolor: estratificación de pacientes/chequeo periódico/dolor de novo

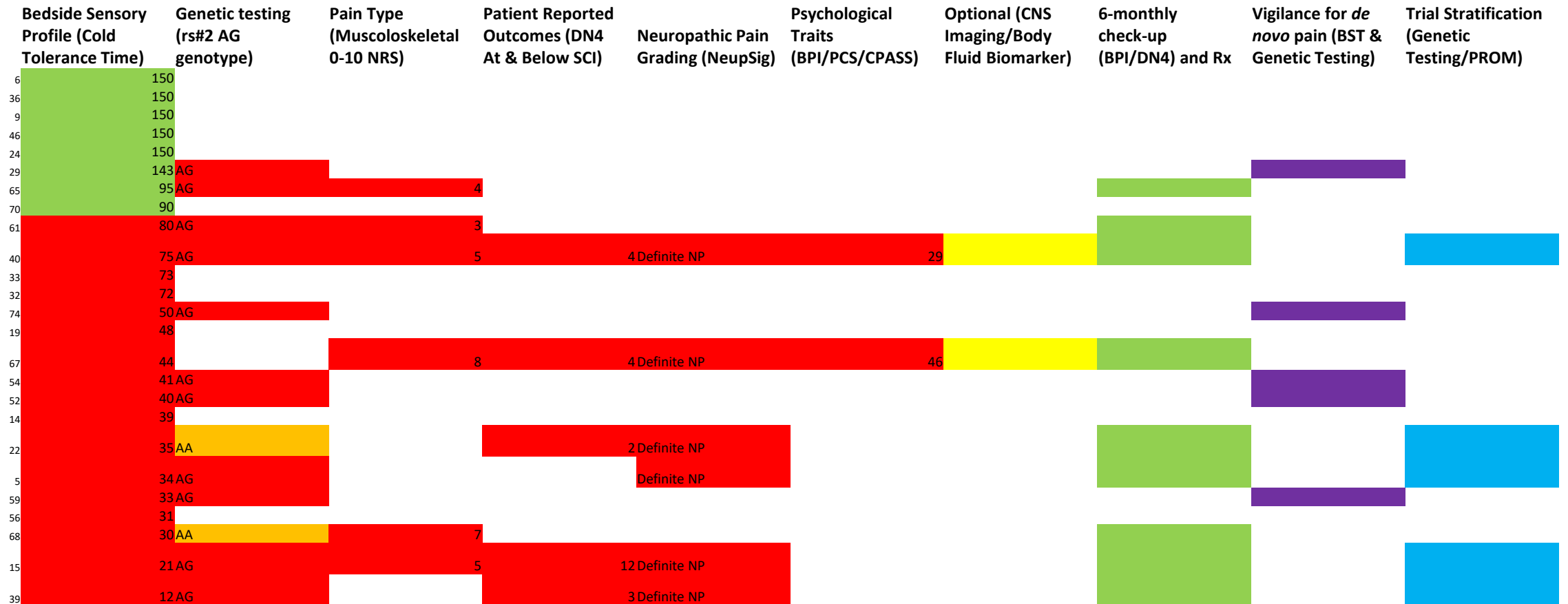
Bedside Sensory Profile (Cold Tolerance Time)	Genetic testing (rs#2 AG genotype)	Pain Type (Musculoskeletal 0-10 NRS)	Patient Reported Outcomes (DN4 At & Below SCI)	Neuropathic Pain Grading (NeupSig)	Psychological Traits (BPI/PCS/CPASS)	Optional (CNS Imaging/Body Fluid Biomarker)	6-monthly check-up (BPI/DN4) and Rx
6	150						
36	150						
9	150						
46	150						
24	150						
29	143 AG						
65	95 AG		4				
70	90						
61	80 AG		3				
40	75 AG		5	4 Definite NP	29		
33	73						
32	72						
74	50 AG						
19	48						
67	44		8	4 Definite NP	46		
54	41 AG						
52	40 AG						
14	39						
22	35 AA			2 Definite NP			
5	34 AG			Definite NP			
59	33 AG						
56	31						
68	30 AA		7				
15	21 AG		5	12 Definite NP			
39	12 AG			3 Definite NP			



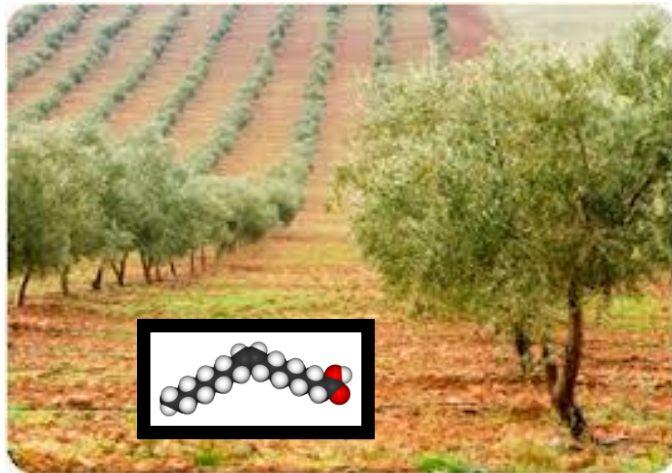
## Diagnóstico y tratamiento personalizado del dolor: estratificación de pacientes/chequeo periódico/dolor de novo



## Diagnóstico y tratamiento personalizado del dolor: estratificación de pacientes/chequeo periódico/dolor de novo



## Los nutraceuticos para el dolor tras lesión medular



### Ensayos clínicos de ácidos grasos omega – Red Europea DOLSCI

- Participación del público y de los pacientes en el diseño
- Criterios de diagnóstico de dolor neuropático de la IASP (medidas de resultado informadas por el paciente)
- Tipo de dolor con la LM
- Estratificación de pacientes según su “bedside sensory profile” y presencia de factores de riesgo genéticos

# 2-OHOA (NFX-88) para el dolor tras lesión medular



EJP  
European Journal of Pain

ORIGINAL ARTICLE

### Oral 2-hydroxyoleic acid inhibits reflex hypersensitivity and open-field-induced anxiety after spared nerve injury

G. Aulia-Martin<sup>1</sup>, I. Galán-Arrese<sup>1</sup>, A. Ferrer-Domínguez<sup>1</sup>, X. Buncquans<sup>1</sup>, J. Gómez-Soriano<sup>1</sup>, F.V. Escobar<sup>1</sup>, S. Taylor<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Departamento Fisiología Clínica, IISGM, Hospital Nacional de Parapléjicos, Toledo, Spain  
<sup>2</sup> Department of Biopsychology, University of the Bahamas, Nassau, Bahamas, Spain  
<sup>3</sup> Spanish Government of Valencia, Valencia, Universidad de Valencia, Valencia, Spain

Correspondence  
G. Aulia-Martin  
gaulia@iisgm.com

Handling editor  
Dr. Julian Taylor

Received 15 October 2022  
Accepted 15 October 2022  
Published online 15 October 2022

Copyright © 2022 Taylor & Francis

https://doi.org/10.1080/10999097.2022.2144444

ISSN 1099-9097 print/ISSN 1363-5867 online

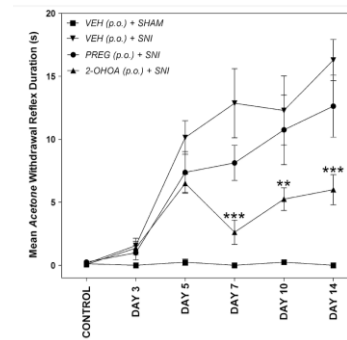
#### Abstract

**Background:** Recently, fatty acids have been shown to modulate sensory function in animal models of neuropathic pain. In this study, the antinociceptive effect of 2-hydroxyoleic acid (2-OHOA) was assessed following spared nerve injury (SNI) with reflex and centrally mediated behavioural responses.

**Methods:** Intra- and antinociceptive behavioural responses of daily administration of 2-OHOA (100 mg/kg, p.o.) was assessed in Wistar rats by measuring hindpaw reflex hypersensitivity to von Frey and thermal plate stimulation up to 7 days after SNI, while its modulatory effect on hindpaw spinal dorsal horn neurogenesis was assessed with CG-42 immunohistochemistry. *In vitro* the effect of 2-OHOA (120 µM) on cyclooxygenase protein expression (COX-2/COX-1 ratio) in lipopolysaccharide-activated macrophage cells was tested with Western blot analysis. Finally, the effects of 2-OHOA treatment on the plate-evoked aversive paradigm (PEAP) and the open-field induced anxiety test were tested at 21 days following nerve injury compared with vehicle-treated sham and pregabalin-SNI (50 mg/kg, p.o.) control groups.

**Results:** Oral 2-OHOA significantly reduced ipsilateral mechanical and thermal hypersensitivity up to 7 days after SNI. Additionally, 2-OHOA decreased the COX-2/COX-1 ratio in lipopolysaccharide-activated macrophage cells, and CG-42 expression within the ipsilateral lumbar spinal dorsal horn 7 days after SNI. 2-OHOA significantly attenuated nociceptive responses in the open-field test compared with the vehicle-treated sham group at 21 days after SNI.

**Conclusions:** Oral administration of the modified omega-9 fatty acid, 2-OHOA, mediates antinociceptive and prevents open-field-induced anxiety in the SNI model in Wistar rats, which is mediated by an inhibition of spinal dorsal horn neurogenesis activation.




Julian Taylor es inventor en la patente PCT/ES2009/070561 que abarca las aplicaciones de LM/dolor de las moléculas análogas estructurales de 2OHAO hasta al menos 2029.

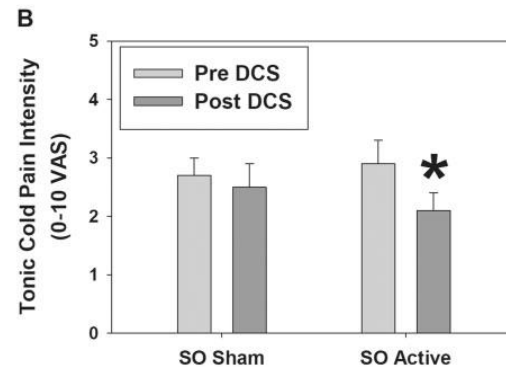
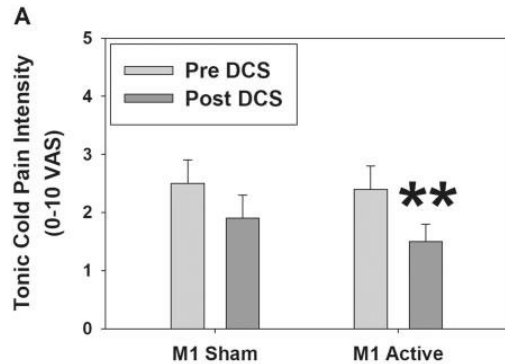
# La tDCS inhibe el dolor por frio y nuestro sistema analgésico natural contra el dolor

*Pain Medicine*, 22(12), 2021, 2908–2917  
doi: 10.1093/pm/pnab125  
Advance Access Publication Date: 2 April 2021  
Preliminary Research Article

OXFORD

## Efficacy of Anodal Suboccipital Direct Current Stimulation for Endogenous Pain Modulation and Tonic Thermal Pain Control in Healthy Participants: A Randomized Controlled Clinical Trial

Guillermo García-Barajas, PT\*,<sup>†</sup> Diego Serrano-Muñoz, PhD,<sup>‡</sup> Julio Gómez-Soriano, PT, PhD,<sup>‡</sup> Juan Avendaño-Coy, PhD,<sup>‡</sup> Josue Fernández-Carnero, PhD,<sup>§,¶,||</sup> Alvaro Megia García, PhD,<sup>||</sup> Antonio Segura-Fragosa, PhD,<sup>\*\*</sup> and Julian Taylor , PhD\*,<sup>††</sup>



Neuroelectrics – STARSTIM –  
Estimulación transcranial de corriente directa (tDCS)

## Relevancia de los factores genéticos de riesgo y el perfil sensitiva con frio para la atención a los jóvenes y adultos con lesión medular:

- Mejoría en el diagnóstico y tratamiento precoz del dolor en jóvenes con lesión medular antes de su cronificación – *tratamiento multidisciplinar con un enfoque biopsicosocial*.
- Identificar y entender la base genética de porque algunos pacientes responden o no a los tratamientos actuales de dolor – *atención al paciente habitual*.
- Relevancia para optimizar la eficacia de nuevos tratamientos farmacológicos y no-farmacológicos para el dolor y para pacientes con patologías similares – *nuevos ensayos clínicos*.

### ¿Preguntas?:

¿Por qué la tasa del dolor neuropático es entre 4 – 12% en los jóvenes mientras que en adultos puede llegar hasta al menos 60%? ¿Cuál es la base biológica de un posible base de protección contra este tipo de dolor?

¿Cómo puede estar relacionados los canales de frio con el dolor musculoesquelético tras lesión medular pediátrica?

¿Como puede estar relacionados los receptores de frio en el sistema nervioso central para controlar el dolor crónico tras lesión medular pediátrica?

Fundación  
Alicia Koplowitz

Grupo Función Sensitivomotora del Hospital Nacional de Paraplégicos de Toledo (Marta Ríos-León, Beatriz Huidobro, Raquel Menchero)

Stoke Mandeville Spinal Research, Buckinghamshire NHS Healthcare Trust Charitable Funds

Fundación Hospital Nacional de Paraplégicos de Toledo y Fundación de Investigaciones Biomédicas.

Colaboradores de PEPSCI.

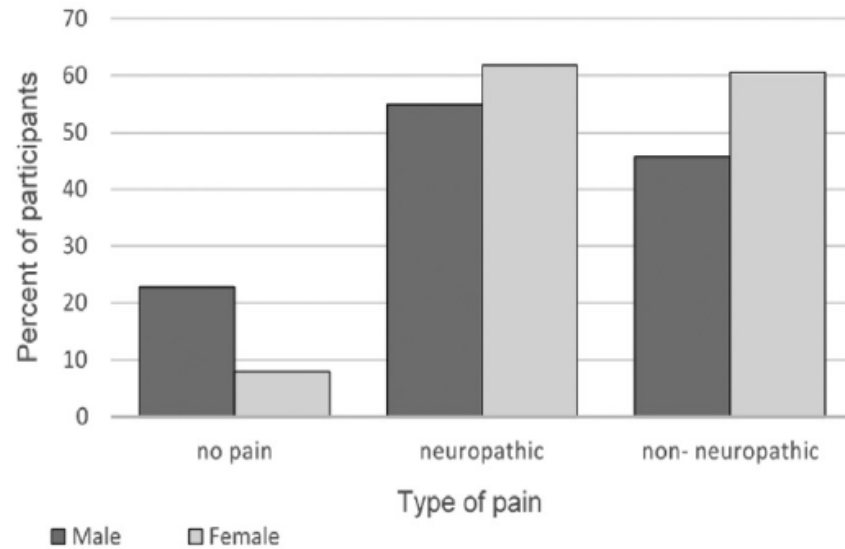
Red Dolor Infantil



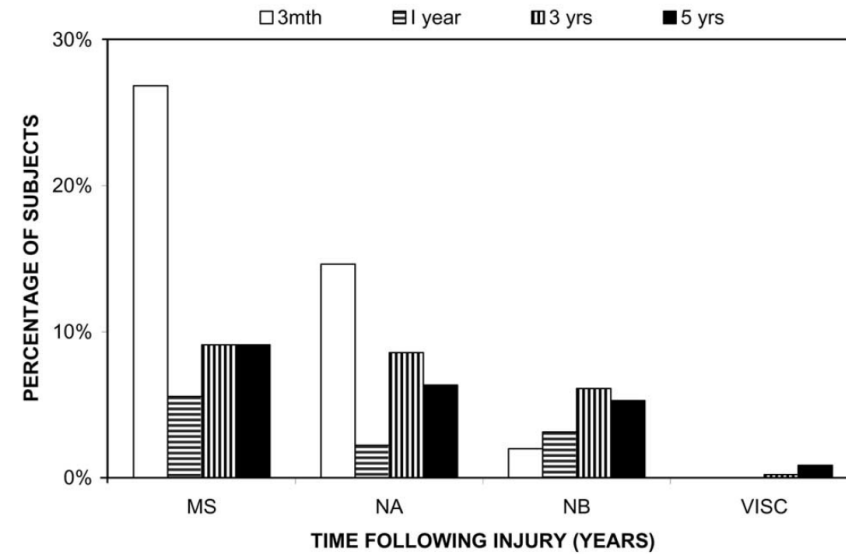
Proyecto financiado por PID2020-119948RB-I00 (MCIN/AEI/ 10.13039/501100011033), Fundación Koplowitz, y por "FEDER Una manera de hacer Europa".

- El dolor musculoesquelético es el más prevalente, pero el dolor neuropático se puede detectar mediante herramientas de cribado y se puede graduar
- El dolor neuropático a nivel y el dolor mixto interfieren más con las actividades de la vida diaria y el sueño
- Todos los tipos de dolor se asocian con movilidad y calidad de vida reducida.
- El genotipo AG en rs#2 se asocia con dolor musculoesquelético, neuropático por debajo del nivel y dolor mixto.
- El genotipo GG en rs#2 es un factor protector para el dolor musculoesquelético.
- El genotipo GG y AA/AG en rs#2 determinan la hiposensibilidad o hipersensibilidad al dolor por frío, respectivamente.





Felix et al. 2021.



Siddall et al. 2003.

Felix ER, Cardenas DD, Bryce TN, Charlifue S, Lee TK, MacIntyre B, Mulroy S, Taylor H. Prevalence and Impact of Neuropathic and Nonneuropathic Pain in Chronic Spinal Cord Injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 2022 Apr;103(4):729-737. doi: 10.1016/j.apmr.2021.06.022. Epub 2021 Jul 31. PMID: 34343523.

Siddall PJ, McClelland JM, Rutkowski SB, Cousins MJ. A longitudinal study of the prevalence and characteristics of pain in the first 5 years following spinal cord injury. *Pain.* 2003 Jun;103(3):249-257. doi: 10.1016/S0304-3959(02)00452-9. PMID: 12791431.

EXPLORATORY TONIC 12°C COLD STIMULUS			
	No Pain	Neuropathic Pain	Nociceptive Pain
V2 dermatome cold Intensity (0-10) at 5s	6.2 ± 0.5 (26)	<b>8.6 ± 0.9 (8) p=0.026</b>	6.9 ± 0.8 (17)
At-level tonic 12°C cold Intensity (0-10) at 5s	5.6 ± 0.6 (26)	7.6 ± 0.8 (8)	7.1 ± 0.8 (16)
6.2L4 dermatome cold Intensity (0-10) at 5s	2.9±0.6 (28)	4.5± 1.4 (8)	4.4 ± 0.8 (17)
V2 dermatome cold Intensity (0-10) at 60s	7.7±0.4 (23)	<b>9.4±0.4 (7) p=0.034</b>	7.2±0.9 (13)
At-level tonic 12°C cold Intensity (0-10) at 60s	6.5±0.6 (23)	7.7±1.2 (7)	6.4±0.9 (15)
L4 dermatome cold Intensity (0-10) at 60s	4.4±0.7 (27)	3.8±1.3 (8)	4.3±0.9 (20)
EXPLORATORY COLD AND HEAT THRESHOLD SUBANALYSIS (METHOD OF LIMITS)			
	No Pain (n=13)	Neuropathic Pain (n=2)	Nociceptive Pain (n=8)
V2 dermatome cold pain threshold (°C)	5.8±2.0	9.2±9.2	11.7±3.3
At-level cold pain Threshold (°C)	4.3±1.5	4.4±4.4	9.8±2.9
L4 dermatome cold pain threshold (°C)	3.2±1.4	4.0±4.0	9.9±2.4
V2 dermatome heat pain threshold (°C)	42.5±1.0	45.2±4.4	42.4±1.6
At-level heat pain threshold (°C)	45.1±1.0	44.7±5.4	43.4±1.7
L4 dermatome heat pain threshold (°C)	47.3±1.0	46.9±3.1	44.5±1.5