

Extraído del web de la Fundación EEUU del Síndrome de Ehlers-Danlos, <http://www.ednf.org>

## ***El dolor crónico es una manifestación del Síndrome de Ehlers-Danlos***

### **Resumen**

El Síndrome de Ehlers-Danlos (SED) es un grupo de enfermedades sistémicas hereditarias del tejido conectivo caracterizadas por hiperlaxitud articular, extensibilidad de la piel y fragilidad de los tejidos. Aunque la presencia de dolor ha sido documentado en los diferentes tipos del SED, su historia, distribución y tratamiento aún no han sido definidos. Hemos realizado una entrevista semiestructurada a 51 personas afectadas por diversos tipos de SED. Una abrumadora mayoría dicen sufrir dolor crónico de inicio temprano, generalmente en la infancia, que incluye varias articulaciones y que es refractario a una amplia variedad de intervenciones tanto farmacológicas como físicas. Nuestros datos muestran que el dolor crónico es una manifestación común del SED.

**Palabras clave:** Síndrome de Ehlers-Danlos, dolor crónico, enfermedades hereditarias del tejido conectivo, su historia natural, analgésicos.

### **Introducción**

El Síndrome de Ehlers-Danlos (SED) es un grupo de enfermedades hereditarias del tejido conectivo caracterizadas por diferentes grados de hiperlaxitud articular, extensibilidad de la piel y fragilidad de los tejidos (Beighton, 1993). Se han descrito 9 tipos diferentes del SED; cada tipo se distingue clínicamente de los demás según el sistema del organismo al que afecta de manera más importante. La mayor parte de los SED se heredan de manera autosómica dominante aunque se han descrito formas autosómicas recesivas y con herencia ligada al sexo. El diagnóstico del SED es clínico. Aunque se han promulgado otros criterios diagnósticos para cada tipo de SED, es imposible determinar, en una amplia mayoría de personas afectadas, el tipo exacto de SED que padecen (Beighton et al., 1998). Este grado variable de expresión clínica probablemente justifica el infradiagnóstico del SED y de ahí la falta de datos apropiados sobre la prevalencia de los diversos tipos del SED. El SED tipo III es la forma más común de la enfermedad presentándose con hiperlaxitud generalizada complicada frecuentemente con dislocaciones recurrentes (Beighton, 1993). Las personas afectadas, a menudo son incapaces de andar debido a la inestabilidad de sus articulaciones. El SED tipos I y II cuya manifestación principal son la extensibilidad de la piel y la hiperlaxitud generalizada son las formas mejor reconocidas de la enfermedad (Beighton, 1993). El SED tipo IV es poco común, pero también es el que está asociado a una mayor morbilidad y reducida esperanza de vida (Beighton, 1993). El SED tipo IV está asociado con rotura espontánea de los órganos internos, por ej. las arterias, el intestino, el útero y a un grado menor de manifestaciones en la piel y las articulaciones.

Aunque se ha constatado la presencia de dolor, su contribución a la totalidad de la morbilidad asociada con la enfermedad no se ha apreciado nunca, ni tampoco su intensidad, ni su alcance se han investigado formalmente. La motivación para el presente estudio ha sido proporcionada por los hallazgos de Lumley et al. (1994) quienes señalaron que el dolor afecta significativamente el funcionamiento psicosocial de las personas con SED. El presente estudio indica que el dolor crónico, frecuentemente invalidante, de inicio en la infancia y de distribución diversa es un hecho constante en la vida de la mayoría de las personas afectadas con los diferentes tipos del SED. La presencia de dolor en asociación con la ausencia de un enfoque sistemático para el dolor crónico impacta dramáticamente en el bienestar de estas

personas y, como sugieren previos estudios, influyen sus interacciones sociales.

Los métodos para la recogida de datos han sido recogidos en forma de entrevistas semiestructuradas en una muestra de personas que padecen SED en la Clínica de las enfermedades hereditarias del tejido conectivo de la Universidad de Connecticut y entre los asistentes a la reunión anual de la Fundación Nacional de Ehlers-Danlos (*Ehlers-Danlos National Foundation*) que tuvo lugar del 15 al 18 de Agosto de 1995 en Cincinnati. Las entrevistas fueron dirigidas por uno de nosotros (AS en el Centro Clínico General de Investigación de la Universidad de Connecticut en Farmington y JS en Cincinnati). La duración de las entrevistas fue de entre 20 y 60 minutos y además del sexo, la edad y el tipo de SED, se investigaron tres temas principales:

1. La experiencia de dolor crónico, que fue descrita a través de una serie de preguntas concernientes a la intensidad, el tiempo de inicio y la progresión general para cada localización identificada (según el cuestionario McGill-Melzac, Melzak, 1975). La intensidad fue valorada según la escala análogica de 10 puntos con 0= sin dolor y 10= el peor dolor imaginable. A los entrevistados se les asesoró para que describieran la cualidad del dolor con adjetivos. Se les dio una lista de adjetivos tales como pulsátil, quemante, hormigueo, etc...
2. El impacto funcional del dolor crónico, que se obtuvo a través de una lista de 5 ítems (sueño, funcionamiento sexual, relaciones sociales, actividad física, escuela o trabajo).
3. Estrategias utilizadas para controlar el dolor, que se obtuvieron a través de una lista de 8 ítems (medicación, narcóticos, rehabilitación, calor/frío, masaje, férulas/vendajes, ejercicios, otros).

La estrategia para codificar los datos con el fin de hacer un análisis descriptivo incluyó la categorización de las localizaciones del dolor, la cualidad del dolor, las estrategias para hacerle frente y el período de inicio (infancia, adolescencia, vida adulta).

## Resultados

### *Características de la muestra*

La demografía de la muestra se puede ver en la tabla 1. La mayoría (42/51) de los entrevistados eran mujeres. La edad de los participantes oscilaba entre los 9 y los 70 años con una media de 34, pero solamente 6 tenían menos de 20 años.

Para el propósito del estudio confiamos en las personas afectadas sobre su diagnóstico.

Quince de los participantes fueron entrevistados en Connecticut y el resto en Cincinnati. Los pacientes entrevistados en Connecticut habían sido evaluados previamente por uno de nosotros (PT). Veintiocho (55%) de los entrevistados padecían SED tipo III. Aunque no existe una estadística adecuada sobre la frecuencia relativa de cada tipo de SED, este número refleja la distribución observada por nosotros en la clínica. El resto (23) estaban distribuidos entre los tipos I, II, IV y el Síndrome de Hiperlaxitud Articular, una enfermedad fenotípicamente similar al SED. Dos personas estaban afectadas por un tipo de SED que no pudo ser clasificado.

### *Características del dolor*

Cuarenta y seis de las 51 personas entrevistadas indicaron que tenían dolor crónico durante

los últimos seis meses o más (Tabla 1). De los adultos solamente dos (2/45) se sentían libres de dolor crónico.

Las respuestas individuales a las localizaciones del dolor, la intensidad, y su curso están resumidas en la Tabla 2. Las personas con SED tipo IV parecen tener un número sustancialmente menor de localizaciones dolorosas comparadas con las personas con SED tipo I y tipo III; el pequeño tamaño de la muestra imposibilita un análisis estadístico significativo. La media de la intensidad del dolor calculado para cada persona fue de 5.3 para el total de la muestra y similar para todos los tipos. Cuarenta y tres (48%) de las personas indicaron que su dolor había empeorado en el curso de sus vidas. (Tabla 2). Los entrevistados identificaron un total de 13 localizaciones principales de su dolor, oscilando desde las 22 personas (43%) que observaron dolor en el codo hasta 42 (80%) que dijeron tener dolor en los hombros en un momento u otro. Un número parecido de personas dijeron tener dolor en las manos (38,5%), rodillas (36,71 %) y espalda (34,67%). Interesante fue el hecho de que casi la mitad de los entrevistados dijeron tener frecuentes dolores de cabeza y un tercio, dolor de estómago.

Aproximadamente el 70% de los enfermos dijeron tener dolor continuo en las extremidades inferiores, tobillos, pies, dedos de los pies y caderas. La descripción de la cualidad del dolor sugiere un patrón de distress importante, descrito como punzante, pulsátil o quemante...

Las localizaciones y el tiempo de inicio del dolor en el ciclo de la vida de los 45 adultos se muestran en la Figura 1. Aproximadamente el 50% de las personas entrevistadas señalan que el inicio del dolor, en la mayor parte de las localizaciones, ha sido en la vida adulta, aunque el dolor en los hombros, rodillas, tobillos, pies y dedos de los pies comenzó antes. De todas maneras, 40 personas de los cuarenta y cinco (89%) adultos recuerdan que el dolor crónico empezó en, al menos, una localización en la infancia o en la adolescencia.

El porcentaje de personas que experimentan disfunción en varias áreas se presenta en la Figura 2. El sueño y la actividad física fueron las actividades en las que se notó más disfunción y la actividad sexual la que menos, aunque de todas formas fue sustancial (45%). Solamente 6 entrevistados (11,8%) dijeron no tener ninguna disfunción con relación al dolor.

### ***Estrategias utilizadas***

Los entrevistados identificaron más de 20 estrategias principales para hacer frente al dolor. La Figura 3 muestra la utilización (número de los que lo usan o que lo han probado) de las 7 estrategias más frecuentes y su eficacia para el total de la muestra.

Las estrategias adicionales menos frecuentes incluyen la distracción, la dieta, TENS, reposo, cama y almohada de agua, terapia craneosacral, shiatsu, trabajo energético, fumar y el uso de la técnica Alexandre. Éstas fueron usadas en menos del 5 % de los casos. Ochenta y ocho % de los entrevistados toman medicación para el dolor y el 51% toman narcóticos.

### **Discusión**

Un número de puntos que emerge claramente de las entrevistas a estas personas con SED. Primero, y lo más sorprendente, es el hecho de que el dolor de moderado a severo es una constante diaria para todos ellos. Además, el dolor asociado al SED comienza pronto en la vida y no desaparece a lo largo de ella.

Una amplia mayoría de las personas afectadas sienten que su dolor ha ido a peor en el curso de sus vidas. A pesar de estas observaciones, hemos sido incapaces de encontrar ningún artículo revisando el tratamiento del dolor asociado al SED.

Los problemas de dolor asociados con el SED son complejos y, además no son uniformes. La mayoría de las personas afectadas por el SED tienen dolor en varias zonas de su cuerpo. El origen de esos dolores es también variable.

Algunos dolores son probablemente secundarios a las frecuentes dislocaciones/subluxaciones, algunos provienen de lesiones repetidas de los tejidos blandos o de las múltiples operaciones y de las lesiones resultante en los nervios.

El limitado tamaño de nuestra muestra imposibilita un análisis estadístico de los diferentes patrones del dolor asociados al SED. Parece que el número de las localizaciones del dolor y su intensidad son similares en los diferentes tipos del SED con la excepción de las personas afectadas por el SED tipo IV quienes parecen identificar menos localizaciones de dolor. Esto podría reflejar la menor hiperlaxitud articular en este tipo del SED.

Esta historia de una larga vida con dolor y discomfort ha obligado a estas personas a investigar numerosas estrategias para hacer frente a su dolor continuo. La mayor parte de los enfermos toman algún tipo de medicación y más de la mitad de la muestra toman opioides. Estos pacientes han probado y utilizado multitud de intervenciones físicas (como la rehabilitación...). También han intentado la terapia física sobre todo para el dolor de hombros, espalda, rodillas y caderas. El masaje, el uso de calor y frío, y la manipulación quiropráctica se usan con frecuencia para hacer frente al dolor diario asociado a esta condición. La necesidad de utilizar múltiples estrategias sugiere que ninguna es uniformemente exitosa.

Claramente se necesita mucha más investigación sobre el estudio del origen del dolor y de la eficacia de intervenciones específicas en estas personas. Entretanto se pueden extrapolar algunos principios básicos del tratamiento del dolor crónico en otras enfermedades crónicas. Ciertamente una lista de los dolores padecidos debería formar parte de su historia clínica (Portenoy, 1988). Los diferentes tipos de dolor que las personas con SED experimentan pueden tener diferentes orígenes, diferentes intensidades y una diferente forma de evolucionar según el curso clínico. Una lista detallada de los dolores nos permitirá un mejor entendimiento y tratamiento de cada tipo de dolor y facilitará una intervención para el mismo. Se debería enseñar a cada personas afectada una técnica de tratamiento del dolor que debería usarse de manera constante y rutinaria (Paige y Cioffi, 1993).

Desde el punto de vista farmacológico, los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) parecerían tener el rol más importante, especialmente si el dolor es de origen inflamatorio. Debería tenerse en cuenta que el uso crónico de estas sustancias está frecuentemente asociado con consecuencias hematológicas, renales y hepáticas; por lo tanto debería ser monitorizados si se usan de forma crónica. Se deberían usar con mayor precaución en el caso de los enfermos afectados por el SED tipo IV, quienes son más propensos al sangrado fácil y a las magulladuras. Para el dolor moderado o severo, se utiliza a menudo un AINE en combinación con un opioide débil (Acute Pain Management Guideline Panel, 1992). Este enfoque, en el dolor crónico no maligno se considera controvertido (Turk, et al. 1994). De todas formas, si se usa, deberían tomarse medidas de precaución para que no alcancen los niveles tóxicos en personas que toman un gran número de comprimidos cada día. En este caso, un AINE o acetaminofeno puede administrarse junto con codeína o oxycodon. Opioides, tanto de larga como de corta duración, deben tenerse en cuenta para el dolor severo. Deben controlarse y monitorizarse los efectos secundarios como el estreñimiento que suele causar un enorme malestar. Se deben administrar laxantes profilácticos. Un nuevo medicamento, Tramadol, que es un analgésico opioide, debe evaluarse como alternativa de los opioides para algunas de las personas con SED y dolor crónico ya que carecen de alguno de los efectos secundarios tradicionalmente asociados con los opioides (Sunshine, 1992). Finalmente, los antidepresivos tricíclicos pueden ser beneficiosos. Estos medicamentos pueden ayudar al

enfermo a dormir mejor y tener un efecto analgésico en particular en el dolor neuropático. El dolor neuropático proviene de las lesiones de los nervios y es, a menudo, resistente a los opioides.

Los métodos no farmacológicos, tales como rehabilitación y ejercicio se suelen aconsejar pero pueden ser traumáticos y estresantes (someter las articulaciones a más tensión de la debida) para este grupo de enfermos. De todas maneras, la rehabilitación o el ejercicio físico que tiene lugar en el agua (hidroterapia), puede ser menos dañina para las articulaciones y más divertida. Técnicas de terapia cognitivo-conductual pueden ser también extremadamente valiosas. Éstas incluyen hipnosis, respiración, meditación, imagen visual, y otras formas de distracción.

Obviamente las limitaciones de nuestro estudio son el tamaño de la muestra y la amplia representación de mujeres en la misma, el sesgo en la selección y la falta de un grupo de control. No obstante estas limitaciones, nuestros hallazgos son congruentes con nuestra práctica clínica.

Resumiendo, nuestros datos revelan que las personas con SED experimentan dolor severo y frecuente durante la mayor parte de sus vidas. Estos problemas no han sido reconocidos previamente en la literatura publicada hasta el momento presente. Puesto que los SED son relativamente raros, no se ha realizado ningún estudio sistemático sobre el dolor en esta población o sobre su alivio.

Extrapolar tratamientos de la literatura en otras enfermedades nos ha permitido un punto de partida desde el cual se puede desarrollar un algoritmo de tratamiento clínico del dolor. Se debe tener en cuenta el SED en el diagnóstico diferencial de cualquier dolor musculoesquelético crónico. Claramente se necesita más investigación para identificar maneras más humanas de tratar los devastadores efectos de este síntoma en las personas que padecen SED.

## Agradecimientos

Este trabajo está dedicado a la difunta Nancy H. Rogowski, fundadora de la Fundación Nacional Ehlers-Danlos de EEUU cuya dedicación a la causa ha afectado profundamente la vida de muchas personas. Los autores quieren agradecer, a todas las personas con SED que han participado en el estudio, su colaboración. También agradecen al Dr. Richard J. Wenstrup, Cincinnati, sus comentarios. Este trabajo ha sido becado por el General Clinical Research Center y por la Fundación Nacional Ehlers-Danlos.

## Referencias

- Acute Pain Management Guideline Panel (1992): Acute Pain Management: Operative or Medical Procedures and Trauma. AHCPR Pub. No. 92-32. Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services.
- Beighton P, de Paepe A, Danks D, Finidori G, Gedde-Dahl T, Goodman R, Hall JG, Hollister DW, Horton W, McKusick V A, Opitz JM, Pope FM, Pyeritz RE, Rimoin DL, Sillence D, Spranger JW, Thompson E, Tsipouras P, Viljoen D, Winship I, Young I. International nosology of heritable disorders of connective tissue. Berlin, 1986. Am J Med Genet 1988;29:581-594.
- Beighton P. The Ehlers-Danlos syndromes. In Beighton P. (Ed): McKusick's Heritable Disorders of Connective Tissue, 5<sup>th</sup> edition. St. Louis: Mosby, 1993:189-257.

- Lumley MA, Jordan M, Rubenstein R, Tsipouras P, Evans MI. Psychosocial functioning in the Ehlers-Danlos syndrome. Am J Med Genet 1994;53: 149-152.
- Melzack R. McGill pain questionnaire: major properties and scoring methods. Pain 1975;1 :277-299.
- Paige D, Cioffi AM. Pain Assessment and Measurement. In RS Sinatra, AH Hord, B Ginsberg, LM Preble (eds) Acute Pain: Mechanisms and Management. St. Louis: Mosby y earbook, 1992.
- Portenoy R. Practical aspects of pain control in cancer. CA 1988;38:327-52.
- Sunshine A, Olson NZ, Zighelboim I, DeCastro A, Minn FL. Analgesic oral efficacy of tramadol hydrochloride in post-operative pain. Clin Pharmacol Ther 1992;51:740-746.
- Turk DC, Brody MC, Okifuji EA. Physicians attitudes and practices regarding the long term prescribing of opioids for non-cancer pain. Pain 1994;59:201-208.

**Autores:** Anubha Sacheti, Judy Szemere, Bruce Bernstein, Triantafylos Tafas, Neil Schechter, Petros Tsipouras.

"Reprinted by permission of Elsevier Science, Inc. Journal of Pain and Symptom Management, Vol.14, No.2, pp. 88-93. Copyright 1997 by the U.S. Cancer Pain Relief Committee." Department of Pediatrics, University of Connecticut Health Center, Farmington CT (A.S., J.S., B.B., N.S., P.T.), Center for Children's Health and Development, Saint Francis Hospital and Medical Center, Hartford CT (B.B., N.S.), Department of Biology, University of Athens, Greece (T. T. ).

AS and JS contributed equally to this paper.

**Corresponding Author:** Petros Tsipouras, MD Department of Pediatrics University of Connecticut Health Center. 263 Farmington Avenue, Farmington, CT 06030.