



Traducción del artículo facilitada por la fundación:  
Neural Therapy Research Foundation  
<https://neuraltherapyrf.org/>

*Revisión*

---

# Uso Terapéutico de Anestésicos Locales en Bajas Dosis en Dolor, Inflamación y otras Condiciones Clínicas: Scoping Review

---

David Vinyes, Montserrat Muñoz-Sellart y Lorenz Fischer





Revisión

# Uso Terapéutico de Anestésicos Locales en Bajas Dosis en Dolor, Inflamación y otras Condiciones Clínicas: Scoping Review

David Vinyes <sup>1,2,3,\*</sup> , Montserrat Muñoz-Sellart <sup>1,2,3</sup> y Lorenz Fischer <sup>4</sup>

- 1 Institut de Teràpia Neural i Medicina Reguladora, 08202 Sabadell, Barcelona
  - 2 Máster en Formación Permanente en Terapia Neural Médica y Odontológica, Universidad de Barcelona - IL3, 08018 Barcelona
  - 3 Fundación Neural Therapy Research Foundation, 08202 Sabadell, Barcelona
  - 4 Ex-Departamento de Terapia Neural, IKIM, Universidad de Berna, 3012 Berna, Suiza
- \* Correspondencia: david@institutdeterapianeural.cat

**Resumen:** El uso de bajas dosis de anestésicos locales (AL) ha transformado significativamente la atención al paciente al proporcionar un alivio rápido y eficaz del dolor y otras condiciones clínicas, al tiempo que minimiza el tiempo de recuperación. El objetivo de este estudio es identificar y describir las pruebas científicas existentes sobre el uso terapéutico de las dosis bajas de AL en diversas alteraciones e identificar las lagunas en la bibliografía actual con el fin de priorizar la investigación futura. Esta revisión sistemática de alcance se adhirió a las directrices metodológicas esbozadas en el marco de Arksey y O'Malley, que incluye cinco etapas distintas. De los 129 estudios incluidos, el 37,98% (n=49) eran ensayos clínicos, el 55,03% (n=71) eran estudios observacionales y el 6,97% (n=9) eran revisiones sistemáticas. La indicación más comúnmente comunicada para el uso de dosis bajas de LA fue el tratamiento del dolor crónico (72,86%), seguido del tratamiento del dolor agudo (13,17%). Además, también se identificaron indicaciones no relacionadas con el dolor (13,95%). En general, la administración de dosis bajas de AL de acción corta demostró resultados favorables en cuanto al tratamiento del dolor y la reducción de las escalas de ansiedad y depresión, lo que tuvo un impacto positivo en la calidad de vida de los pacientes. Esta revisión representa la primera revisión sistemática sobre el papel terapéutico de los AL. Para corroborar los efectos positivos notificados en cuanto a eficacia y seguridad, es necesaria la realización de investigaciones más rigurosas que incluyan ensayos controlados aleatorios (ECA) más amplios y bien diseñados, así como un seguimiento de los resultados a largo plazo.

**Palabras clave:** anestésicos locales; terapia neural; terapia con anestésicos locales; procaína; lidocaína



Citation: Vinyes, D.; Muñoz-Sellart, M.; Fischer, L. Therapeutic Use of Low-Dose Local Anesthetics in Pain, Inflammation, and Other Clinical Conditions: A Systematic Scoping Review. *J. Clin. Med.* 2023, 12, 7221. <https://doi.org/10.3390/jcm12237221>

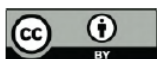
Academic Editor: Umberto Aguglia

Received: 6 October 2023

Revised: 15 November 2023

Accepted: 18 November 2023

Published: 21 November 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## 1. Introducción

El uso de anestésicos locales (AL) con fines terapéuticos se remonta a su descubrimiento, cuando el oftalmólogo austriaco Carl Koller realizó la primera intervención quirúrgica utilizando las propiedades anestésicas de la cocaína en 1894 [1]. En 1905, Einhorn sintetizó el anestésico local procaína y, un año más tarde, Spiess informó de la rápida reducción de la inflamación con inyecciones de procaína, atribuyendo este efecto a su acción sobre el sistema nervioso [2]. A lo largo de los años, la comunidad médica ha ampliado las ideas pioneras de los hermanos Huneke y otros, lo que ha llevado al uso generalizado de las AL con fines terapéuticos en Europa, a menudo denominada terapia neural (TN) o anestesia local terapéutica [3-8].

El uso terapéutico de la AL para el tratamiento del dolor y otras afecciones clínicas está bien documentado [9-12] y aceptado, como demuestra su inclusión en el seguro básico obligatorio de algunos países, como Suiza, Austria o Colombia. Tradicionalmente utilizados en el ámbito quirúrgico para la analgesia a corto plazo, el uso terapéutico de los AL tiene ahora como objetivo proporcionar un alivio sostenido del dolor y otras disfunciones actuando sobre el sistema nervioso autónomo (SNA). El SNA desempeña un papel fundamental en la regulación de los procesos inflamatorios e inmunitarios, la (micro)circulación y, por tanto, el dolor, y otras afecciones clínicas [13-20].

Uno de los aspectos intrigantes de esta terapia es el uso de dosis bajas de AL de acción corta en zonas de lesión o inflamación, nervios, ganglios y otras, como los puntos gatillo miofasciales. El principio subyacente es modular los mecanismos de autorregulación y las propiedades plásticas del sistema nervioso, en particular del SNA [4,5,17,18,21-25]. El papel del SNA en la comprensión moderna de la inflamación y el dolor es fundamental, ya que el SNA controla las cascadas neuroinmunológicas e inflamatorias reflejas [13,16,17,26-29]. La aceptación global y la aplicación de la terapia con AL se están expandiendo rápidamente, y esta revisión pretende contribuir al desarrollo actual de este enfoque terapéutico. Nos centramos en los estudios que utilizan AL de dosis bajas y acción corta, sin aditivos ni combinaciones con otros fármacos, a concentraciones de hasta el 2%, con fines terapéuticos, sin la intención de conseguir anestesia local, según los criterios conocidos como TN [3-5]. La eficacia y la seguridad de este enfoque se han explorado en afecciones que van desde el dolor, la inflamación y otras afecciones, como la hipertensión arterial y el síndrome de estrés postraumático hasta los pacientes postCOVID-19 [3,9-11,17,21,22,30-51]. Sin embargo, se desconoce el alcance y el diseño de estos estudios. Esta revisión tiene como objetivo resumir y describir la evidencia científica actual del uso terapéutico de los AL para el tratamiento del dolor y otras condiciones, al tiempo que identifica las lagunas en la bibliografía para orientar futuras investigaciones.

## 2. Materiales y Métodos

### 2.1. Diseño del estudio

Para recopilar la información pertinente, se llevó a cabo una revisión exhaustiva sistemática de acuerdo con las directrices metodológicas del marco de Arksey y O'Malley, que recomienda las siguientes etapas: (1) identificación de la pregunta de investigación; (2) identificación de los estudios pertinentes; (3) selección de los estudios; (4) registro de los datos; y (5) cotejo, resumen y comunicación de los resultados. El informe de esta revisión de alcance se compiló mediante la extensión para revisiones de alcance de los Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (PRISMA-ScR) [52].

Véase en el anexo A la lista de verificación PRISMA-ScR del presente estudio.

### 2.2. Identificando la Pregunta de Investigación

Para desarrollar nuestra pregunta de investigación, utilizamos el marco PICO (población, intervención, comparador y resultados) [53].

La pregunta de investigación fue la siguiente: En pacientes con diversas afecciones médicas, ¿qué revela la bibliografía existente sobre la aplicación terapéutica de dosis bajas de AL con concentraciones inferiores al 2%?

### 2.3. Identificando Estudios Relevantes

Se seleccionaron todos los estudios publicados en la literatura que utilizaban AL solos e incluían cualquier medida de eficacia o seguridad (como el informe de toxicidad) o resultados con una finalidad terapéutica. Se incluyeron estudios en los que la intervención incluía AL, con o sin un comparador. Para los estudios que incluían un comparador, sólo se seleccionaron aquellos que contenían al menos un grupo que utilizaba AL solos o diluidos con una solución salina. Se excluyeron los estudios que se centraban en otros tipos de resultados (como la rentabilidad y el pronóstico).

Se tuvieron en cuenta los diseños de estudios experimentales y cuasiexperimentales, incluidos los ensayos controlados aleatorizados, los ensayos controlados no aleatorizados, los estudios pre-post y los estudios de series temporales interrumpidas. Además, se consideraron para su inclusión los estudios observacionales analíticos, incluidos los estudios de cohortes prospectivos y retrospectivos, los estudios de casos y controles y los estudios transversales analíticos. Esta revisión también incluyó diseños de estudios observacionales descriptivos, como series de casos, informes de casos individuales, estudios transversales descriptivos, así como estudios cualitativos, revisiones sistemáticas y metanálisis que cumplieran los criterios de inclusión.

Por el contrario, se excluyeron las revisiones narrativas, las opiniones de expertos y las cartas al editor. También se excluyeron los estudios que implicaban el uso sistémico o la combinación con otros fármacos, como antiinflamatorios, corticosteroides o fitoterapia, así como intervenciones no farmacológicas como la acupuntura.

Nuestro objetivo era identificar todos los estudios publicados sobre el uso de dosis bajas de AL con fines terapéuticos. Nuestra búsqueda bibliográfica no tuvo limitaciones de idioma ni de tiempo. Para ello, desarrollamos una estrategia de búsqueda basada en los términos incluidos en el Anexo B y la aplicamos a las siguientes bases de datos (n=4):

- MEDLINE a través de PubMed
- Cochrane Library - incluida la Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) y CENTRAL (ensayos clínicos)
- LILACS

Se realizó una búsqueda concisa en Google Scholar para identificar posibles estudios que pudieran no haber sido incluidos en las bases de datos seleccionadas. Además, se realizó una búsqueda concisa haciendo referencia a los estudios incluidos.

#### *2.4. Selección del Estudio*

Dos revisores evaluaron de forma independiente los artículos en función de los criterios de inclusión por título y resumen. Tras esta fase inicial de cribado, se obtuvieron los textos completos de los artículos que cumplían estos criterios y se realizó una segunda revisión para confirmar la inclusión basada en el texto completo. Para que un artículo pasara a esta segunda fase de cribado, debía cumplir todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión. Cualquier desacuerdo se resolvió mediante discusión o consulta con un tercer revisor. Se utilizó Rayyan Qatar Computing Research Institute (QCRI), una app para web y mobile para revisiones sistemáticas, 2016, como software de gestión de datos para ambas fases de cribado.

#### *2.5. Gráficos de Datos*

Se elaboró una tabla de extracción de datos para cotejar los datos relevantes para esta revisión y facilitar la discusión de las variables. Las variables de extracción incluyeron: autor(es), año de publicación, fuente de origen/país de origen, objetivos, características de la población de estudio y tamaño de la muestra, tipo de estudio, tipo de intervención y comparador (si procedía), resultado de eficacia o seguridad, cómo se midió el resultado y hallazgos clave relacionados con la pregunta de la revisión. Además, los datos relativos a la seguridad de la intervención se registraron específicamente en aquellos artículos en los que se proporcionó dicha información.

Dos revisores extrajeron y verificaron los datos de forma independiente, y cualquier discrepancia fue resuelta por un tercer revisor.

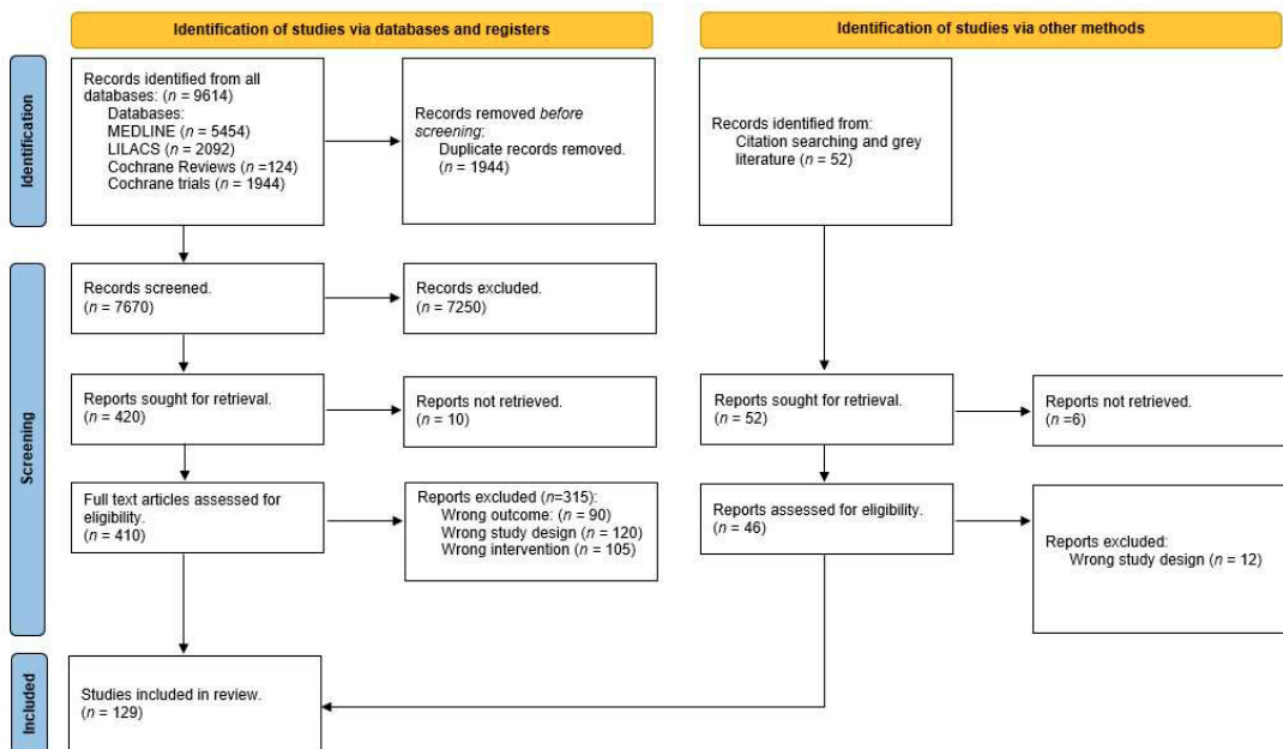
#### *2.6. Recopilar, Resumir y Comunicar los Resultados*

En cuanto a la presentación de los resultados, se realizó una síntesis narrativa en la que se utilizaron el texto y las tablas de los estudios para proporcionar un resumen descriptivo y una explicación de las características y los hallazgos del estudio. Esta información se presentó visualmente y en tablas de evidencia. Las características y los principales hallazgos de los estudios incluidos se presentaron en una síntesis narrativa que destacaba las lagunas en las pruebas y proporcionaba posibles interpretaciones e implicaciones de los resultados.

### **3. Resultados**

#### *3.1. Búsqueda de Resultados y Selección de Estudio*

Inicialmente se identificaron un total de 9614 publicaciones de todas las bases de datos seleccionadas (Medline, LILACS y Cochrane Library). Además, encontramos 52 artículos a través de búsquedas de citas y literatura gris. Tras eliminar los duplicados (n=1944), se examinaron manualmente un total de 7670 publicaciones procedentes de las diferentes estrategias de búsqueda. Basándonos en los títulos y resúmenes, excluimos 7250 publicaciones, lo que dio como resultado 420 artículos. De éstos, 10 no pudieron recuperarse, por lo que se extrajeron 410 artículos de texto completo y se evaluó su elegibilidad. De este grupo, se excluyeron 315 estudios por las razones expuestas en la figura 1.



**Figura 1.** Diagrama de flujo PRISMA del proceso de inclusión de la revisión del alcance.

Además de la búsqueda en la base de datos, se identificaron 52 publicaciones a partir de la búsqueda de citas, 6 de las cuales no se recuperaron. De los 46 estudios evaluados para su elegibilidad, se excluyeron 12 porque no cumplían los criterios de elegibilidad en relación con el tipo de estudio, en este caso, artículos de opinión.

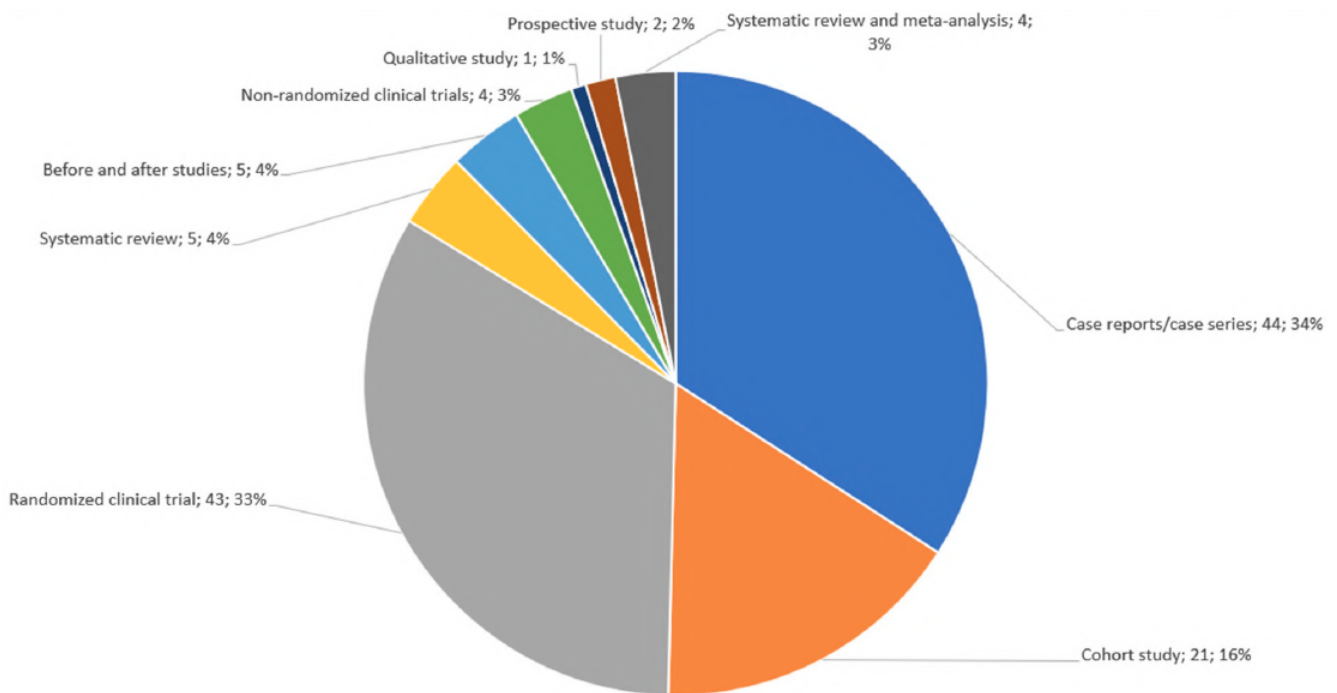
Como resultado, se incluyeron 129 estudios en la revisión. El proceso de inclusión de estudios se muestra en la Figura 1.

### 3.2. Descripción de los Estudios Incluidos

Las principales características de los estudios incluidos se presentan en la Tabla Suplementaria S1.

En cuanto a los tipos de estudios incluidos, 49 (36%) fueron ensayos clínicos, tanto aleatorizados como no aleatorizados, 71 (57%) estudios observacionales y 9 (7%) revisiones sistemáticas. De los 71 estudios observacionales incluidos, 44 (34%) eran informes de casos/series de casos, 21 (16%) eran estudios de cohortes, 1 (1%) era un estudio cualitativo, 2 (2%) eran estudios observacionales prospectivos y 5 (4%) eran estudios del tipo antes y después. La figura 2 muestra la distribución de los estudios por tipo. La mediana del número de pacientes fue de 44 (17, 78,5), correspondiendo los números más altos a la población de las revisiones sistemáticas. Sin embargo, no se disponía de la población de pacientes de todos los estudios seleccionados. Todas las publicaciones tenían una finalidad terapéutica, y también se encontraron efectos adversos relacionados con el uso de AL y la evaluación de su alergenidad. Los AL más frecuentemente notificados fueron lidocaína (n=54), procaína (n=36), y bupivacaína (n=30).

La mayoría de los estudios se realizaron en Turquía (n=24), Estados Unidos (n=19), Alemania (n=11), Cuba (n=10), España (n=10), Suiza (n=7), Corea (n=6) y China (n=8). Las publicaciones restantes procedían de otros 18 países, entre ellos Canadá, Escocia, Japón, Italia, Nueva Zelanda, Colombia, Brasil, Venezuela, Grecia, Hungría, Dinamarca, Reino Unido, Bélgica, Rusia, Líbano e India.



**Figura 2.** Distribución de los artículos incluidos según el tipo de estudio

La mediana del año de publicación fue 2016, con un rango intercuartílico de 2010 a 2019, lo que indica que más de la mitad de los estudios seleccionados se realizaron entre 2011 y marzo de 2022.

En total, el 63,5% de los artículos se publicaron en revistas médicas generales.

Se identificaron revistas de especialidad, como revistas de tratamiento del dolor (17,05%, n=22), revistas de neurología o psiquiatría (10,85%, n=14) y revistas de anestesiología (8,52%, n=11), entre otras.

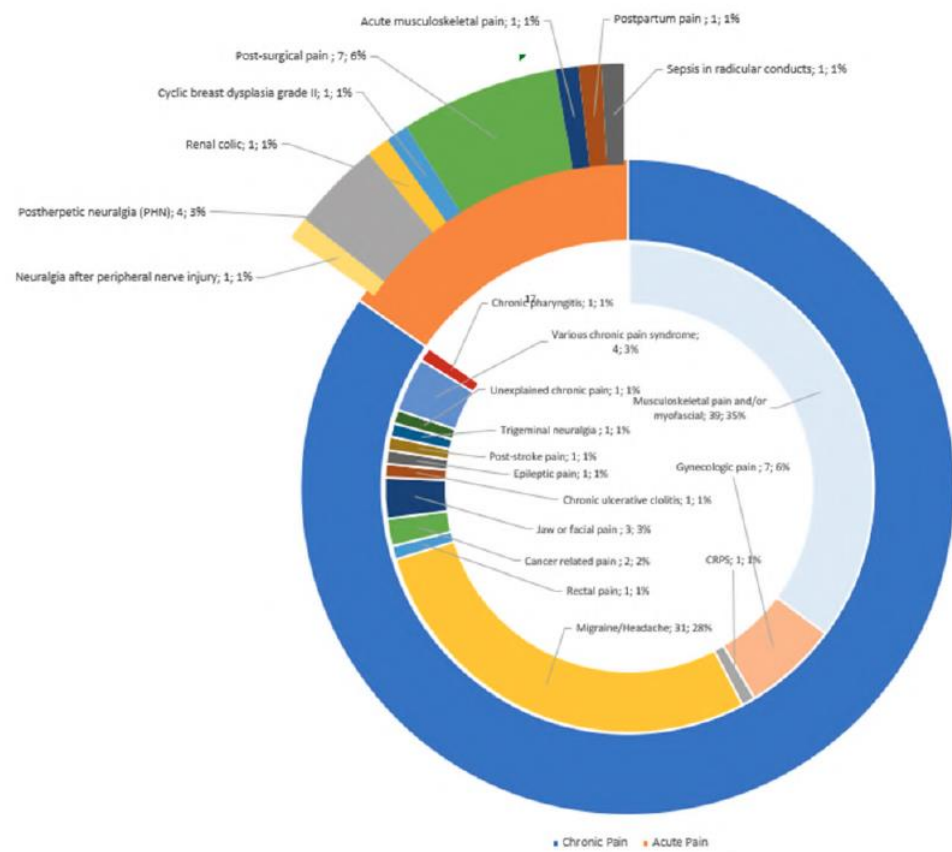
### 3.3. Descripción de las Indicaciones

La principal indicación de los AL en dosis bajas y acción corta fue el dolor crónico (73%, n=94). Además, se identificó dolor agudo (13%, n=17). Dentro de la categoría de dolor crónico, las afecciones más prevalentes fueron el dolor musculoesquelético y/o miofascial (n=39), seguido de la migraña/dolor de cabeza (n=31). La Figura 3 ilustra las diversas indicaciones terapéuticas para el dolor crónico y agudo.

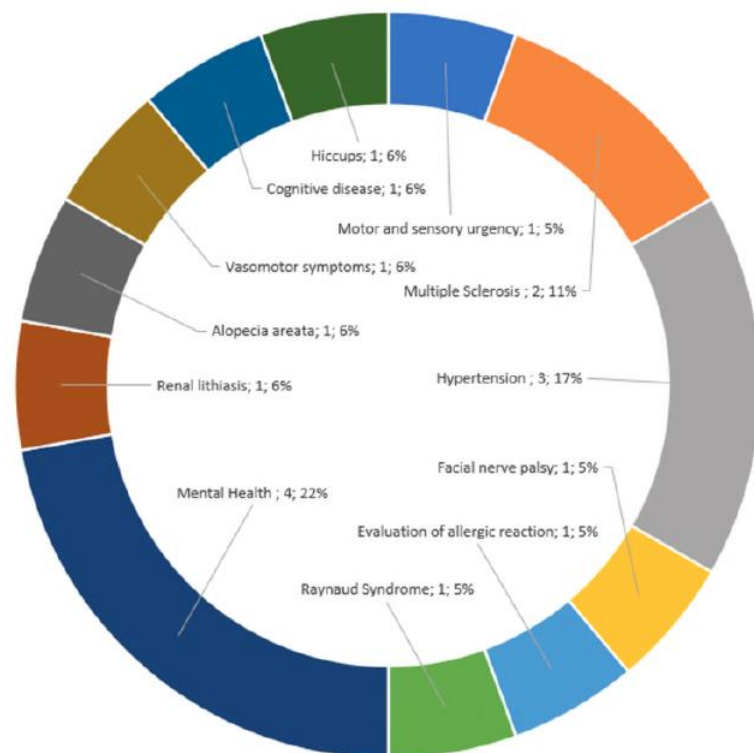
También se observó que se utilizaban AL en dosis bajas para indicaciones no relacionadas con el dolor (14%, n=18). La figura 4 muestra las diversas indicaciones no relacionadas con el dolor identificadas.

En los estudios recopilados, el 47,28% (n=61) informó del uso de AL en dosis bajas para la aplicación segmentaria basada en reflejos viscerocutáneos y para inyecciones ganglionares. Mientras tanto, aproximadamente el 18,60% (n=24) informó de su uso para la aplicación local o "loco dolendi", o con infiltración de puntos gatillo, y el 21,70% (n=28) realizó la aplicación ganglionar buscando efectos sistémicos. En conjunto, el 10,35% (n=14) de los estudios documentaron una aplicación mixta de los AL, combinando el tratamiento local, segmental y con campo de interferencia (gatillo neuromodulador [18]).

La figura 5 presenta las actuales lagunas de evidencia identificadas en la literatura centrándose en el tipo de indicación y el tipo de estudio.



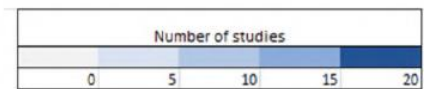
**Figura 3.** Indicaciones terapéuticas y temas principales de los artículos incluidos. CRPS: Síndrome de dolor regional complejo



**Figura 4.** Indicaciones no relacionadas con el dolor.

	Experimental studies		Observational studies				Systematic reviews	Systematic review and meta-analysis	Total	
	Randomized clinical trial	Non-randomized clinical trial	Case reports/case series	Cohort study	Before and after studies	Prospective study				Qualitative study
Musculoskeletal pain and/or	20	3	2	10	2	1	0	0	1	39
Gynecologic pain	0	0	6	1	0	0	0	0	0	7
CRPS	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
Migraine/headache	9	0	11	3	3	0	0	3	2	31
Rectal pain	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
Cancer related pain	0	0	2	0	0	0	0	0	0	2
Jaw or facial pain	1	0	2	0	0	0	0	0	0	3
Chronic ulcerative colitis	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Epileptic pain	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
Post-stroke pain	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
Trigeminal neuralgia	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
Unexplained chronic pain	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
Various chronic pain	1	0	2	0	0	0	0	1	0	4
Chronic pharyngitis	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
Neuralgia after peripheral nerve injury	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
PHN	0	1	1	1	0	0	0	0	1	4
Renal colic	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Cyclic breast dysplasia grade II	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
Post-surgical pain	2	1	1	2	0	0	0	0	1	7
Acute musculoskeletal pain	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
Postpartum pain	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
Sepsis in radicular conducts	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
Motor and sensory urgency	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
Multiple Sclerosis	1	0	0	1	0	0	0	0	0	2
Hypertension	1	0	1	1	0	0	0	0	0	3
Facial nerve palsy	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
Evaluation of allergic reaction	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Raynaud syndrome	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
Mental health	1	0	2	0	0	0	1	0	0	4
Renal lithiasis	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Alopecia areata	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
Vasomotor symptoms	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Cognitive disease	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Hiccups	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
	42	8	41	21	5	2	1	4	5	129

CRPS: Complex regional pain syndrome; PHN: Post-herpetic neuralgia



**Figura 5.** Las actuales lagunas de evidencia identificadas en la literatura se centran en el tipo de indicación y el tipo de estudio. CRPS: síndrome de dolor regional complejo; PHN: neuralgia posherpética.

### 3.4. Resultados

Nuestra investigación abarcó un total de 124 estudios (96,12%) que evaluaron principalmente la eficacia de los AL, mientras que cinco estudios (3,87%) se centraron específicamente en aspectos de seguridad. Los resultados más prevalentes identificados dentro de los estudios centrados en la eficacia incluyeron estadísticas sustanciales sobre el alivio del dolor (41,6%), mejoras en la calidad de vida de los pacientes (8,3%), menor consumo de analgésicos (6,25%) y mejores puntuaciones en las escalas de ansiedad y depresión (6,25%).

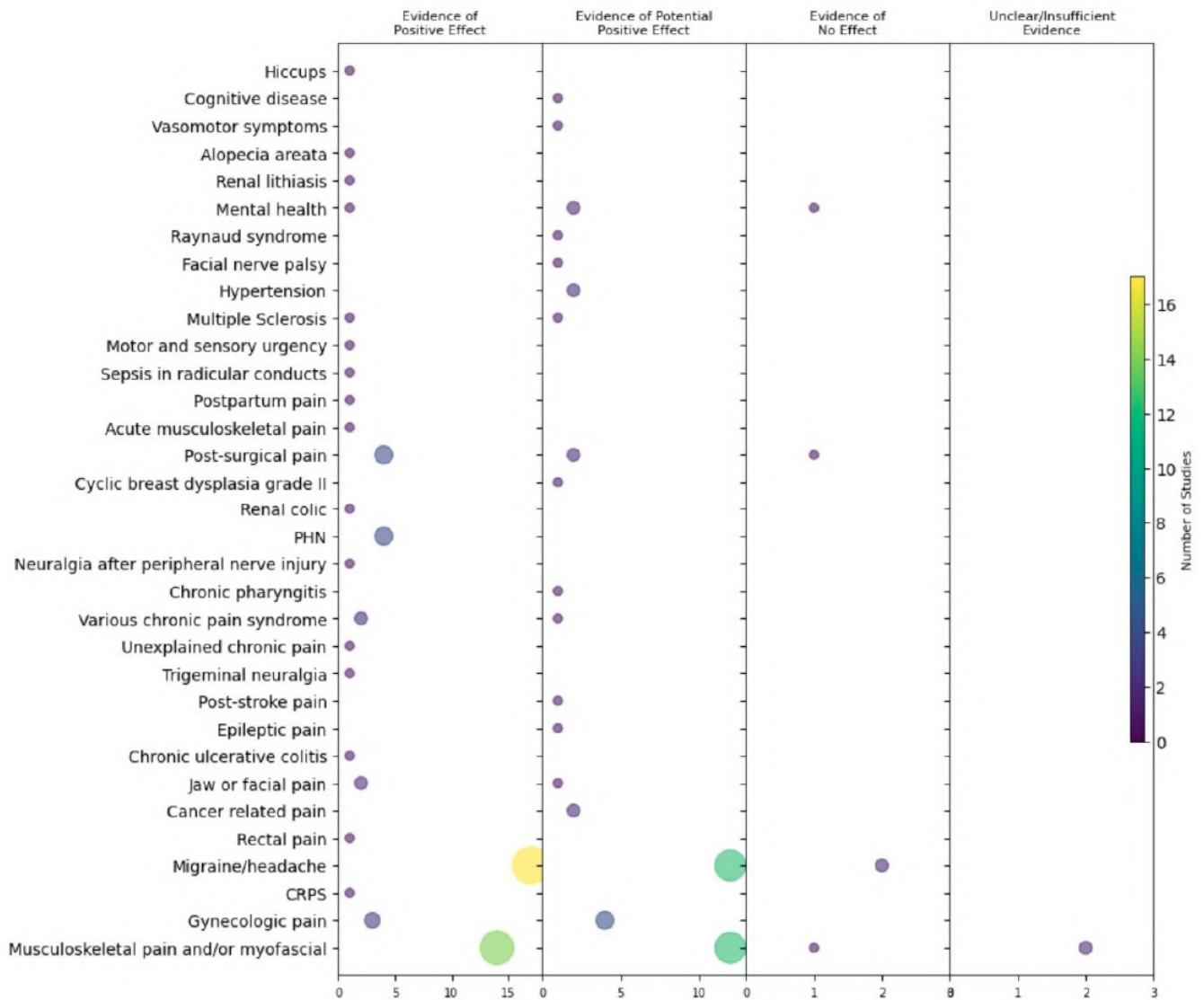
Dentro de la cohorte de estudios que evaluaron la eficacia, un subconjunto notable -69 estudios (53,48%)- consideró la seguridad como un aspecto secundario. De ellos, 18 estudios (26,08%) informaron de reacciones adversas transitorias y leves. Éstas incluían síntomas localizados, como dolor y picor en el lugar de la inyección, y síntomas vasomotores autolimitados, como náuseas, mareos y entumecimiento. Es fundamental destacar que no se documentaron reacciones adversas graves ni reacciones alérgicas en ninguno de los estudios revisados. La procaína y la lidocaína resultaron ser los anestésicos locales más investigados en los estudios recopilados. En cuanto a la seguridad y la aparición



de efectos adversos, los estudios con lidocaína mostraron una mayor frecuencia de acontecimientos notificados en comparación con los realizados con procaína, aunque ninguno de ellos mostró efectos adversos importantes.

Con frecuencia, las inyecciones de AL con fines terapéuticos tuvieron un efecto positivo (48,06%) o potencialmente positivo (36,43%). Sólo un pequeño porcentaje de estudios no informó de ningún efecto o proporcionó pruebas poco claras/insuficientes (8,52% y 3,87%, respectivamente).

La figura 6 muestra el efecto de la intervención por indicación terapéutica e identifica las lagunas de evidencia en la literatura actual.



**Figura 6.** Mapa de evidencia por el efecto de la intervención. El color y el tamaño de la burbuja se refieren al número de estudios identificados por indicación y efecto de la intervención. CRPS: Síndrome de dolor regional complejo; PHN: Neuralgia post-herpética.

En cuanto a los estudios que exploraron el impacto de los AL sobre el estrés agudo, se notificaron efectos positivos. En cuanto al estrés, la ansiedad o la depresión como resultados secundarios (n=4), un estudio demostró una mejora de la ansiedad o la depresión, dos sugirieron un posible efecto positivo, mientras que uno no informó de ninguna mejora significativa de la ansiedad o la depresión.

#### 4. Discusión

Nuestra revisión se diseñó para consolidar los conocimientos científicos existentes sobre el uso terapéutico de AL en dosis bajas para diversas afecciones y para identificar áreas que

justifiquen una mayor investigación. Históricamente, el alcance y el diseño de los estudios que evalúan la eficacia terapéutica y la seguridad de los AL han permanecido en gran parte desconocidos. Este Scoping Review pone de relieve las pruebas emergentes que subrayan la versatilidad de los AL más allá de su función anestésica tradicional.

Nuestros hallazgos apoyan firmemente el uso terapéutico de los AL en diversas afecciones. Si bien el dolor, la ansiedad y la depresión fueron las principales preocupaciones, los AL también demostraron su eficacia en el tratamiento de la neuralgia, diversos síndromes de dolor crónico, el cólico renal, la litiasis y otros. Su papel en el alivio del estrés, tanto agudo como postraumático, es coherente con los principios de la terapia neural, una terapia de neuroregulación que hace hincapié en la función reguladora del SNA. Al dirigirse a regiones neuronales específicas con los AL, se genera un proceso regulador que puede ayudar a mejorar los estados físicos, mentales y emocionales.

#### *4.1. Propiedades de los AL y Mecanismos de Acción*

Los AL actúan bloqueando los canales de sodio voltaje dependientes, inhibiendo la conducción nerviosa y produciendo así analgesia local. Desarrolladas originalmente para aplicaciones quirúrgicas, los AL más recientes se han sintetizado para prolongar la duración de la anestesia. Sin embargo, la regulación terapéutica no depende de la acción prolongada de los AL. Más bien, lo que importa es la capacidad de "reiniciar" la conducción patológica, independientemente de la duración de esta interrupción [17,21]. Los AL son una opción terapéutica importante en el tratamiento analgésico del dolor. Su uso en las estrategias de alivio del dolor es lógico porque bloquean eficazmente la conducción de las fibras nerviosas nociceptivas periféricas, atenuando así la actividad de todo el sistema nociceptivo. Esto incluye amortiguar la respuesta de las neuronas de amplio rango dinámico (WDR) en la médula espinal y atenuar la sensibilización central [16,54].

Con el tiempo, se ha descubierto que los AL ejercen una serie de efectos alternativos, como la modulación de la cascada inflamatoria, inhibición de los mediadores inflamatorios, antiarrítmico [55], protección contra el tromboembolismo [56], actividad antimicrobiana e incluso propiedades anticancerígenas [57-62].

Los AL presentan potentes efectos antiinflamatorios que actúan tanto a nivel humoral como celular [62], superando potencialmente en eficacia y tolerabilidad a los agentes antiinflamatorios esteroideos o no esteroideos tradicionales [63]. Reducen la inflamación al tiempo que preservan las respuestas curativas y protectoras del organismo, controlando eficazmente el dolor sin retrasar la cicatrización ni aumentar el riesgo de infección [64]. Además, concentraciones más bajas de AL pueden mantener un efecto antiinflamatorio y, en consecuencia, analgésico, minimizando el riesgo de toxicidad potencial [65].

Más allá de los efectos inmediatos de los AL y sus propiedades alternativas, es necesario considerar otros mecanismos para explicar los resultados terapéuticos sostenidos observados en afecciones como el dolor y la inflamación resistentes a la terapia. El papel del SNA es importante en este contexto. Nuestras investigaciones previas postulan la existencia de bucles de retroalimentación positiva en las vías del dolor y la inflamación controladas por el SNA [17,18,25,65]. Curiosamente, estos mecanismos básicos de retroalimentación son universales y pueden activarse por diversos desencadenantes, como infecciones, traumatismos mecánicos o estrés psicológico [13,17,28,66]. En consecuencia, los resultados de nuestro estudio dilucidan por qué un único agente, como los AL, puede ser terapéuticamente eficaz en una amplia gama de diagnósticos clínicos. En las secciones siguientes, mostramos la importancia del SNA en la aparición de bucles de retroalimentación y su interrupción por los LA.

##### *4.1.1 Circuitos Neuronales Reflejos*

La organización anatómica de las vías neuronales, caracterizada por principios de convergencia y divergencia, ejemplifica un mecanismo biológico fundamental que facilita los bucles de retroalimentación positiva dentro de los circuitos reflejos [17]. Un excelente ejemplo de ello es la convergencia de aferentes nociceptivas viscerales y somáticas en las mismas neuronas multirreceptivas del asta dorsal de la médula espinal (neuronas de amplio rango dinámico WDR). Las fibras subsiguientes dan lugar a vías eferentes divergentes que se proyectan a: (1) centros cerebrales superiores, (2) núcleos simpáticos o parasimpáticos dentro del asta lateral, (3) el asta anterior, que inerva la musculatura esquelética [5].

Clínicamente, esto puede provocar un aumento del tono miofascial periférico y de la turgencia cutánea, cambios en la microcirculación e hiperalgesia, lo que indica procesos de sensibilización en los que el sistema nervioso simpático desempeña un papel central. La sensibilización periférica resultante aumenta la hiperactividad simpática, amplificando así la entrada nociceptiva a la médula espinal [65]. Este refuerzo recíproco entre mecanismos periféricos y centrales constituye un bucle de retroalimentación positiva en el que interviene el SNA [25]. Desde el punto de vista de la intervención, la interrupción transitoria de estas vías reflejas mediante la administración de AL puede facilitar la reversión a la homeostasis fisiológica [17,20,25]. La aplicación estratégica de los AL puede adaptarse a cada persona dirigiéndose a estructuras anatómicas específicas como puntos gatillo, cicatrices, ganglios simpáticos y nervios periféricos. El bloqueo repetido de los aferentes nociceptivos sensibilizados mediante los AL contribuye a la modulación de los cambios neuroplásticos dentro de los centros neuronales, atenuando potencialmente la "memoria del dolor" [65]. Además, pueden aplicarse simultáneamente combinaciones útiles de inyecciones, que tienen un efecto positivo sobre los mecanismos inhibitorios, como el control de puerta del dolor postulado por Melzack y Wall [67], reduciendo la transmisión nociceptiva en el asta dorsal.

#### 4.1.2. Mecanismos de Acoplamiento Fisiopatológico entre los Sistemas Simpático y Nociceptivos

En condiciones patológicas, puede producirse un cortocircuito entre las fibras eferentes simpáticas y las aferentes nociceptivas, un fenómeno denominado "acoplamiento aferente simpático" [16,68]. Los aferentes nociceptivos [68-70], e incluso las células inmunitarias [71], pueden expresar receptores adrenérgicos. Esta expresión facilita un nexo patológico en el que el flujo simpático eferente adquiere la capacidad de activar directamente las vías nociceptivas aferentes, así como de modular las respuestas inmunitarias, creando una cascada que puede potenciar el dolor y la inflamación, estableciendo así un bucle de retroalimentación positiva que se autoperpetúa [17].

Un proceso similar se denomina "germinación simpática", en el que las fibras simpáticas sufren cambios morfológicos, elaborando estructuras en forma de cesta en los ganglios de la raíz dorsal de los aferentes nociceptivos en condiciones inflamatorias y neuropáticas [72-74]. Esta reorganización estructural permite aumentar y acelerar la respuesta nociceptiva a estímulos simpáticos (periféricos o centrales), exacerbando así el dolor en un bucle de retroalimentación positiva [5]. Se ha demostrado que los LA reducen el brote simpático en los ganglios de la raíz dorsal con aumento de la actividad espontánea [75,76].

#### 4.1.3. Sensibilización y Mecanismos Neuroplásticos

Los procesos de sensibilización pueden inducir cambios neuroplásticos periféricos y centrales [77], lo que permite al sistema nervioso adquirir y retener nuevos estados funcionales como el aprendizaje y la memoria. Esta capacidad de neuroadaptación se extiende a los ganglios simpáticos, donde puede resultar en la potenciación de la respuesta neuronal postsináptica a la actividad presináptica repetitiva (potenciación sináptica a largo plazo LTP) [78-80], mostrando la eficacia de los AL en la reducción indirecta de la LTP.

Por lo tanto, el sistema nervioso simpático puede almacenar engramáticamente estímulos "antiguos" y responder a nuevos estímulos fisiológicos con una respuesta patológica de superación [17,65,66,78,81,82]. Esto puede considerarse un proceso de memoria y aprendizaje [28,77,82]. Cualquier activación del sistema simpático, periférico o central (incluidas las emociones), puede amplificar las manifestaciones sintomáticas, como el dolor o la inflamación, estableciendo bucles de retroalimentación positiva [17,24]. El bloqueo repetido inducido por el LA de las neuronas aferentes nociceptivas sensibilizadas también permite modular los cambios plásticos en los centros neuronales ("memoria del dolor") [65].

#### 4.1.4. Interacciones neuroinmunológicas e implicaciones terapéuticas

El SNA y el sistema inmunitario forman una red de comunicación dinámica e intrincada, como demuestran numerosas investigaciones [13,15,17,19,25-28,83]. Estas cascadas neuroinmunológicas e inflamatorias reflectantes constituyen un principio de reacción general del organismo bajo la dirección del SNA [17]. Pudimos detectar varios bucles de retroalimentación positiva interdependientes que pueden exacerbar la inflamación y el dolor [17].

Estos bucles de retroalimentación dependen en gran medida del SNA, y los efectos simpáticos desempeñan un papel importante junto con la influencia moduladora de las citocinas y las fibras vagales que interactúan en los centros simpáticos del tronco encefálico [17]. Estos bucles funcionan simultáneamente, reforzándose mutuamente y perpetuando la respuesta fisiológica [17].

Un aspecto destacable de estas interacciones neuroinmunes es su consistencia en todos los estados patológicos, independientemente de la naturaleza del estímulo inicial, ya sea infección, trauma mecánico o estrés psicológico [13,16,17,28,66]. Esta consistencia sugiere que la comunicación neuroinmune patológica básica puede ser modulada eficazmente por los AL, en particular mediante intervenciones como los bloqueos del ganglio estrellado, que pueden "reiniciar" estas vías desreguladas [17].

En consecuencia, postulamos un mecanismo patogénico unificado dentro del sistema neuroinmune, predominantemente bajo la regulación del sistema nervioso simpático [17]. Este principio común explica la eficacia de los bloqueos de los ganglios estrellados con AL en el tratamiento de una amplia gama de afecciones, como el dolor agudo y crónico, el síndrome de dificultad respiratoria aguda, la neumonía, la lesión cerebral traumática, el trastorno de estrés posttraumático, las enfermedades autoinmunes, la insuficiencia cardíaca con arritmias, los trastornos microcirculatorios, la disfunción autonómica, la inflamación neurogénica, el síndrome de dolor regional complejo, la respuesta inflamatoria sistémica temprana en traumatismos graves, etc. [17,19,38,39,84-91].

#### 4.2. Seguridad

En los artículos revisados no se encontraron efectos adversos significativos derivados de la toxicidad de los LA, lo que concuerda con la bibliografía establecida que subraya sistemáticamente la naturaleza dependiente de la dosis de la toxicidad. La administración de AL en dosis bajas es remarcablemente segura. Aunque históricamente ha habido preocupación por las posibles reacciones alérgicas a los LA, especialmente a la procaína, nuestra revisión y las investigaciones recientes han disipado en gran medida estos temores. En nuestra revisión, la lidocaína y la procaína resultaron ser los AL predominantes de elección, probablemente influidas por sus perfiles de toxicidad relativamente bajos. El predominio de la lidocaína puede atribuirse a su amplia disponibilidad y a la menor incidencia de reacciones alérgicas. Sin embargo, cuando se evalúa exclusivamente desde el punto de vista de la toxicidad, la procaína puede ser la elección más prudente debido a su toxicidad aún más baja, su semivida más corta y la falta de dependencia del metabolismo hepático, especialmente en contextos terapéuticos sin intención anestésica.

Cualquier procedimiento basado en agujas conlleva riesgos inherentes asociados a la punción, incluidas complicaciones potenciales como hematomas graves y neumotórax. La presencia de LA en el espacio del líquido cefalorraquídeo puede comprometer funciones vitales. Es importante destacar que la gravedad de estas complicaciones está relacionada con la dosis. No obstante, nuestro estudio muestra un alto nivel de seguridad, ya que no se notificaron complicaciones en los estudios revisados.

Esta seguridad, combinada con su eficacia demostrada, subraya la importancia de explorar los AL para nuevas aplicaciones terapéuticas.

#### 4.3. Limitaciones de nuestra Revisión de Alcance

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. De nuestra revisión inicial de más de 9000 publicaciones, una mayoría significativa fue excluida. La amplia gama de variaciones metodológicas y de diseño, especialmente evidente en publicaciones que abarcan varias décadas, introduce una variabilidad considerable en la bibliografía. Dado que el uso terapéutico de los AL abarca más de un siglo, esta variabilidad puede considerarse un rasgo característico de la bibliografía más que una limitación estricta. No obstante, es esencial reconocer que esta variabilidad plantea dificultades a la hora de extraer conclusiones definitivas. Aun reconociendo estas limitaciones inherentes, es importante destacar que nuestra revisión está a la vanguardia de la consolidación de la literatura sobre el uso terapéutico de los AL dentro de un marco metodológico unificado.

#### 4.4. Futuro

La investigación reciente e histórica subraya el diverso potencial terapéutico de los AL más allá de su función anestésica primaria. Las instituciones académicas modernas están explorando cada vez más el uso terapéutico de AL en bajas dosis, especialmente en áreas como el tratamiento del dolor, la inflamación, la disfunción y otras afecciones. La estrategia de reutilización de fármacos ofrece una vía prometedora para estos agentes, dados sus efectos secundarios mínimos, sus interacciones farmacológicas insignificantes, su asequibilidad y su disponibilidad mundial. Los notables efectos beneficiosos de los AL se están investigando cada vez más en relación con otras comorbilidades, como el cáncer, como ponen de manifiesto Badwe et al. y otros estudios de referencia [60]. Aunque su seguridad y eficacia están bien establecidas, existe una necesidad urgente de aumentar la investigación sobre las aplicaciones terapéuticas expansivas de los AL.

Nuestra revisión destaca la necesidad de estudios observacionales de alta calidad para complementar los ensayos clínicos y proporcionar una perspectiva social más amplia y completa.

#### 5. Conclusiones

En resumen, nuestro scoping review pone de relieve el versátil potencial terapéutico de los AL en diversos contextos clínicos y mecanismos de acción conocidos. Cuando se utilizan con criterio médico, los AL han demostrado sistemáticamente su seguridad y eficacia en el tratamiento del dolor, la inflamación y otras condiciones, y síntomas relacionados, sin efectos adversos significativos. Se necesitan estudios más rigurosos para dilucidar los mecanismos fisiopatológicos e identificar nuevas vías terapéuticas. La investigación futura debe dar prioridad a la determinación de la dosis óptima, el perfeccionamiento de las metodologías de tratamiento y la evaluación de los resultados a largo plazo.

Materiales complementarios: La siguiente información complementaria puede descargarse en: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/jcm12237221/s1> Anexo A: Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR) Check Anexo B: Términos usados para definir la estrategia de búsqueda; Tabla S1: Características de los estudios incluidos.

**Author Contributions:** Conceptualization, D.V.; methodology, D.V., M.M.-S. and L.F.; validation, D.V., M.M.-S. and L.F.; formal analysis, D.V., M.M.-S. and L.F.; writing—original draft preparation, D.V., M.M.-S.; writing—review and editing, D.V., M.M.-S. and L.F. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

La Fundación Neural Therapy Research Foundation ha proporcionado apoyo financiero para la asistencia metodológica y de redacción médica en el desarrollo de esta revisión de alcance, número de registro 3213 el 15 de abril de 2021.

**Institutional Review Board Statement:** Not applicable.

**Informed Consent Statement:** Not applicable.

**Data Availability Statement:** Data supporting the reported results can be found using the public PUBMED/Medline, Cochrane Library and LILACS databases.

**Acknowledgments:** The authors acknowledge GOC Health Consulting for their methodological and medical writing support.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

#### References

1. Koller, C. Personal reminiscences of the first use of cocaine as local anesthetic in eye surgery. *Curr. Res. Anesth. Analg.* **1928**, *7*, 9. [\[CrossRef\]](#)
2. Spiess, G. Die Bedeutung der Anästhesie in der Entzündungstheorie. *Münch Med. Wschr.* **1906**, *53*, 345–351.
3. Weinschenk, S. Neural therapy—A review of the therapeutic use of local anesthetics. *Acupunct. Relat. Ther.* **2012**, *1*, 5–9. [\[CrossRef\]](#)