

TRABAJO DE FIN DE GRADO

GRADO EN ENFERMERÍA



**UNIVERSIDAD
DE ALMERÍA**

LA INSENSIBILIDAD CONGÉNITA AL DOLOR CON ANHIDROSIS COMO ENFERMEDAD POCO PREVALENTE. ACTUALIZACIONES PARA UN ABORDAJE TERAPÉUTICO INTEGRAL.

CONGENITAL INSENSITIVITY TO PAIN WITH ANHIDROSIS AS A LITTLE
PREVALENT DISEASE. UPDATES FOR A COMPREHENSIVE THERAPEUTIC
APPROACH.

AUTOR

D. / D^a. Laura Fernández Melgarejo

DIRECTOR

Prof./Prof.^a María Teresa Belmonte García



Facultad de
Ciencias de la Salud
Universidad de Almería

Curso Académico
2020/2021
Convocatoria
Mayo

Agradecimientos

La vocación por cuidar y poder sanar a los demás me ha acompañado siempre.

El grado en enfermería, las prácticas profesionales, el trato con diferentes tipos de pacientes y el trabajo en equipo o individual, (bajo presión en muchas ocasiones), han sido fundamentales para ser capaz de afrontar situaciones en las que, mantener la calma, prestar atención a cada detalle y conseguir el bienestar de las personas es esencial.

Por ello, considero que, **ser enfermera es una recompensa** a años de aprendizaje, esfuerzo y trabajo.

Gracias infinitas a María Teresa Belmonte García, por mostrarme que la investigación también es preciosa, por permitirme elaborar este TFG que sin duda alguna me ha otorgado una nueva visión ante las enfermedades raras y me ha permitido comprender el por qué actualmente es tan necesario invertir en este tipo de estudios. Gracias también, por su incansable apoyo y ánimos durante todo este proceso y por ser tan cercana siempre.

Agradecer también a mi familia y amigos por creer siempre en mí.

Esta despedida quizás sea para siempre, pero los recuerdos imborrables de mi paso por la Universidad de Almería quedarán eternamente en mi corazón.

RESUMEN

Introducción: La ICD con anhidrosis está provocada por mutaciones del gen NTRK1 y se caracteriza por ausencia de dolor e incapacidad para sudar. Son importantes algunas consideraciones a tener en cuenta con respecto al manejo de pacientes en procedimientos anestésicos.

Objetivo: Se plantea el abordaje terapéutico de los pacientes con ICD con anhidrosis, las principales evidencias científicas relacionadas con esta enfermedad, definir los problemas de salud de estos pacientes, estudiar cómo se lleva a cabo el diagnóstico de la misma y describir las diferentes precauciones a tener en cuenta ante procesos anestésicos.

Metodología: Se realizó una búsqueda bibliográfica entre los meses de diciembre y enero mediante diferentes bases de datos y fuentes documentales como: Pubmed, Cohrane, LILACS y Cuiden, ORPHANET y el Registro Nacional de Enfermedades Raras. Se utilizaron repositorios como Google Scholar y SciELO. Se escogieron artículos redactados en Castellano o inglés y no superiores a los 5 años de antigüedad (a excepción de aquellos que contenían información para el objeto de estudio). Los registros se analizaron mediante la herramienta CASPe y atendieron a criterios de inclusión y exclusión para su selección.

Resultados: 21 publicaciones escogidas se clasificaron en 2 categorías de análisis: La primera, en función de las manifestaciones, mutaciones y diagnóstico de la ICD con anhidrosis, y la segunda, relacionada con el manejo anestésico.

Discusión: El control de la temperatura corporal es importante ante procesos anestésicos. Además, se notifican nuevas mutaciones en el gen NTRK1, aunque aún queda mucho campo de investigación con respecto a esta enfermedad.

Conclusión: No existe un tratamiento para esta enfermedad por lo que el cuidado continuado de estos pacientes es de vital importancia, así como el aumento de estudios de casos que nos permitan ampliar nuestro conocimiento.

Palabras clave: Dolor, anhidrosis, anestesia, gen NTRK1, mutaciones.

ABSTRACT

Background: CIPA is caused by mutations in the NTRK1 gene and is characterized by the absence of pain and the inability to sweat. Some considerations are important to take into account regarding the management of patients in anesthetic procedures.

Aim: The therapeutic approach of patients with CIPA, the main scientific evidence related to this disease, defining the health problems of these patients, studying how the diagnosis of the same is carried out and describing the different precautions to be taken in account before anesthetic processes.

Methodology: A bibliographic search was carried out between the months of December and January using different databases and documentary sources such as Pubmed, Cochrane, LILACS and Cuiden, ORPHANET and the National Registry of Rare Diseases. Repositories such as Google Scholar and SciELO were used. Articles written in Spanish or English and not older than 5 years old were chosen (with the exception of those that contained information for the object of study). The records were analyzed using the CASPe tool and met the inclusion and exclusion criteria for their selection.

Results: 21 selected publications were classified into 2 categories of analysis: the first, based on the manifestations, mutations and diagnosis of CIPA, and the second one, related to anesthetic management.

Discussion: Controlling body temperature is important in anesthetic processes. In addition, new mutations in the NTRK1 gene are reported, although there is still much research field regarding this disease.

Conclusions: There is no treatment for this disease, so the continued care of these patients is of vital importance, as well as the increase in case studies that allow us to expand our knowledge.

Key words: Pain, anhidrosis, anesthesia, NTRK1 gene, mutations.

ÍNDICE DE CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN	1
2. OBJETIVOS	3
3. METODOLOGÍA:	3
3.1. <i>Diseño</i>	3
3.2. <i>Pregunta de investigación</i>	3
3.3. <i>Bases de datos utilizadas</i>	4
3.4. <i>Criterios de selección</i>	5
3.5. <i>Estrategia de Búsqueda</i>	6
3.6. <i>Análisis de los datos</i>	7
4. RESULTADOS:	8
4.1. <i>Flujograma según método PRISMA.</i>	9
4.2. <i>Principales manifestaciones y mutaciones de insensibilidad congénita al dolor relacionada con anhidrosis: diagnóstico.</i>	10
4.2. <i>Precauciones ante procesos anestésicos, protocolos y guías de actuación.</i>	19
5. DISCUSIÓN	24
6. CONCLUSIÓN	27
7. BIBLIOGRAFÍA	29
8. ANEXOS	34
<i>Anexo I</i>	34
<i>Anexo II</i>	36
<i>Anexo III</i>	37
<i>Anexo IV</i>	38

1. INTRODUCCIÓN

La insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis (CIPA) es una de las enfermedades descritas según ORPHANET (Journal of Rare Diseases) como “enfermedad rara” (ORPHANET, 2012).

Las designadas como “enfermedades raras” son el conjunto de aquellas enfermedades que afectan a un número pequeño de personas con respecto al resto de la población y que debido a su rareza hacen que se planteen cuestiones más definidas. En el continente europeo, una enfermedad es considerada rara cuando la sufre 1 persona por cada 2.000 (ORPHANET, 2012).

Los primeros casos destacados de este tipo de padecimiento fueron notificados por Leplat (1846) quien informó sobre un caso de neuropatía ulcerosa al que designó como “mal perforante du pied”. Más tarde, Nélaton (1852) apreció un caso similar (Santoya y Puentes, 2019).

Dearborn (1932) se interesó por un caso en particular en el que un hombre que llevaba a cabo un espectáculo en un escenario circense, se autolesionaba sin manifestar ningún tipo de dolor (Santoya y Puentes, 2019).

La insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis puede estar impulsada por diversos tipos de mutación del gen NTRK1 en el cromosoma 1q21-22, y estas, se caracterizan por desencadenar ausencia total o severa de la percepción al dolor (ICD) e incapacidad para regular la temperatura corporal, (anhidrosis), lo que conlleva un importante motivo para desarrollar una infección (Santoya y Puentes, 2019).

Es por eso, por lo que la principal vía disponible para confirmar su diagnóstico es a través de un estudio genético para determinar la presencia o no de dichas mutaciones en este gen (Orlando, Echeverr, Bersabeth, Lozano, y Ord, 2014).

El gen NTRK1 citado anteriormente, se corresponde con los receptores neurotróficos de tirosina quinasa tipo 1, la cual es precisa para el factor de crecimiento nervioso, por lo que las mutaciones que se originan en el mismo, son críticas para la especificación de neuronas sensoriales, la maduración del sistema nervioso central y periférico y la regulación de la proliferación, diferenciación y muerte celular programada. Se ratifica que, en la colectividad de los casos, la enfermedad fue diagnosticada a través de un estudio genético (Santoya y Puentes, 2019).

Igualmente, se ha verificado que, en muchos de los casos de pacientes con CIPA, consta una relación de consanguinidad entre padres e hijos y que incluso, hay otros miembros de la familia que del mismo modo padecen la enfermedad, aunque en alguna ocasión se ha reportado algún caso que ha sido uniparental (Santoya y Puentes, 2019).

Además, esta enfermedad no sólo se define por la ausencia de la percepción de dolor y la imposibilidad para regular la temperatura corporal a través de la transpiración, sino que, además, se relaciona con la presencia de ciertas lesiones como son por ejemplo quemaduras, fracturas, úlceras... así como retraso mental de gravedad variable (Santoya y Puentes, 2019).

Es importante también al mismo tiempo, conocer cómo se lleva a cabo el manejo de los pacientes con insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis ante determinadas situaciones como son por ejemplo intervenciones que requieren el empleo de anestesia. Ante este tipo de circunstancias es importante el control de la temperatura corporal, ya que estos pacientes tienden a padecer episodios de hiper e hipotermia durante el procedimiento (Pirani, Qasem, y Katsiris, 2017), así como realizar análisis previos para comprobar que los niveles hemodinámicos del paciente están dentro de los valores normales (Urfalioglu, Arslan, Duman, Gisi, Oksuz, Yildiz, Oksuz, y Balaban, 2017).

Como justificación del tema elegido para nuestro TFG, destacamos que se ha escogido esta enfermedad rara para la elaboración del presente trabajo debido a la experiencia personal en la planta de pediatría del Hospital Torrecárdenas de Almería, relacionada con una niña de 11 años la cual presentó un episodio bastante curioso en el que mostraba una lesión importante en la muñeca derecha provocada por unas pulseras que portaba y que atravesaron la piel, no presentando la paciente ninguna percepción dolorosa ante la misma. Además, era una paciente que presentaba retraso mental. Aunque no estaba diagnosticada, tras el análisis de los datos que hemos podido encontrar a través de las publicaciones escogidas nos han hecho sospechar que se trataba de un caso de insensibilidad congénita al dolor, por lo que esto fue la principal razón de la elección del tema de nuestro estudio.

Desde estos puntos de partida, y a través de la elaboración de este TFG, se han concretado una serie de objetivos a los que proporcionaremos respuesta.

2. OBJETIVOS

+ General

- Conocer el abordaje terapéutico integral de un paciente con ICD y anhidrosis.

+ Específicos

- Reflejar las principales evidencias científicas publicadas sobre esta enfermedad rara.
- Definir los problemas de salud derivados del padecimiento de la ICD con anhidrosis.
- Estudiar la complejidad diagnóstica en el reconocimiento de esta enfermedad rara y sus peculiaridades vinculadas al diagnóstico genético.
- Describir las principales precauciones en la asistencia sanitaria ante procesos quirúrgicos que requieren el empleo de anestesia.

3. METODOLOGÍA:

3.1. Diseño

El presente trabajo se trata de una revisión bibliográfica integradora fundamentada en la exploración de datos para su investigación llevada a cabo durante los meses de diciembre de 2020 y enero de 2021 para, de este modo, poder optar por aquellos artículos más idóneos que habiliten el desarrollo de nuestro objeto de estudio fundamental: los problemas de salud que presentan los pacientes con insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis.

3.2. Pregunta de investigación

Al realizar dicha revisión bibliográfica, se proponen las siguientes preguntas de investigación: ¿QUÉ MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y MUTACIONES PRESENTA LA INSENSIBILIDAD CONGÉNITA AL DOLOR CON ANHIDROSIS? ¿CÓMO SE LLEVA A CABO SU DIAGNÓSTICO? ¿EXISTE ALGUNA PRECAUCIÓN CON RESPECTO AL MANEJO DE PROCESOS ANESTÉSICOS?

A la hora de examinarlas, podemos articular la estructura desglosada de una pregunta de investigación tipo PICO, la cual, queda representada con la tabla que se muestra a continuación:

Tabla 1: Pregunta de investigación

P	POBLACIÓN	Personas que padecen insensibilidad congénita al dolor
I	INTERVENCIÓN	Describir cuales son los posibles tratamientos para este tipo de afectación y sus complicaciones para la calidad de vida de los pacientes en determinados procesos asistenciales. (Estrategias de atención).
C	COMPARACIÓN	Pacientes con ICD que además padecen anhidrosis.
O	RESULTADOS	Establecer cómo se debe actuar ante estos pacientes, sobre todo, en determinadas situaciones de la asistencia sanitaria, teniendo en cuenta tanto sus necesidades como pacientes, así como sus tratamientos específicos.

Fuente: Elaboración propia.

Es preciso destacar que, tras realizar una primera búsqueda de artículos para el presente TFG, nos percatamos que los estudios sobre los abordajes terapéuticos y los tratamientos experimentales en este problema de salud poco frecuente eran más bien escasos, por ello, se decidió que el abordaje de la búsqueda bibliográfica también recogería estudios sobre las diferentes manifestaciones clínicas de la insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis, las mutaciones relacionadas con la misma y su diagnóstico, así como las precauciones a tener en cuenta ante procesos anestésicos, protocolos y guías de actuación.

3.3. Bases de datos utilizadas

La búsqueda de artículos o publicaciones aptas para nuestro trabajo se realizó mediante las diferentes bases de datos especializadas en ciencias de la salud, las cuales son: PubMed (Medline), LILACS, Cochrane y Cuiden. También se llevaron a cabo búsquedas de información en fuentes documentales de reconocido prestigio como Orphanet y el Registro Nacional de Enfermedades Raras. Además, se utilizaron artículos procedentes de algunos repositorios como son Google Scholar (tan solo para búsqueda bibliográfica en inglés) y SciELO.

Tras realizar la búsqueda oportuna para cribar aquellas investigaciones que tenían relación con nuestro objeto principal de estudio, se aplicaron una serie de criterios de inclusión los cuales fueron: artículos o documentos de no más de 5 años de antigüedad, (exceptuando algunos cuya información de referencia para nuestro tema de estudio permanece igual puesto que únicamente muestran conceptos generales que nos han sido

de gran ayuda para la elaboración de nuestro TFG) y estudios cuyo idioma fuese el castellano o inglés. Al mismo tiempo, se establecieron criterios de exclusión los cuales abarcaban todas aquellas publicaciones cuyo tema principal no estaba relacionado con nuestro estudio, cuyos idiomas eran diferentes a los mencionados anteriormente en los criterios de inclusión establecidos y aquellos artículos cuyo año de publicación era superior el propuesto para la elaboración de este TFG.

3.4. Criterios de selección

Criterios de inclusión:

Para poder llevar a cabo la selección de las publicaciones más relevantes para nuestro estudio se establecieron los criterios de selección que se muestran a continuación:

- Se incluyeron publicaciones explicativas sobre la enfermedad de insensibilidad congénita al dolor, con aclaraciones y conceptos generales.
- Se aceptaron estudios de aquellos pacientes que además de padecer insensibilidad congénita al dolor sufrían anhidrosis.
- Se seleccionaron aquellas publicaciones cuyos idiomas eran el castellano o el inglés.
- Se escogieron los artículos cuyos rangos de publicación estaban comprendidos entre el año 2015 y 2019 a excepción de algunos otros cuyas fechas de publicación son más antiguas debido a que la información que proporcionan no varía o nos sirvió para aclarar ciertos conceptos con respecto a la enfermedad.
- Se incluyeron publicaciones cuyo título o resumen estaban estrechamente relacionados con el tema a tratar en nuestra revisión bibliográfica.
- Se escogieron estudios con respecto al uso de anestesia en pacientes con insensibilidad congénita al dolor relacionada con anhidrosis, así como aquellos que reportaban casos explicativos sobre las diversas manifestaciones presentes en esta enfermedad, así como las mutaciones presentes en este tipo de pacientes y su diagnóstico.

Criterios de exclusión:

- Quedaron excluidas aquellas publicaciones que no abordaban ningún tema en concreto relacionado con nuestra revisión bibliográfica.
- Aquellos artículos que relacionaban insensibilidad congénita al dolor con cualquier otra afectación que no fuese anhidrosis.

- Aquellas publicaciones de más de 5 años que no estuviesen actualizadas.
- Todos aquellos estudios cuyo idioma no era ni castellano ni inglés.

3.5. Estrategia de Búsqueda

Para llevar a cabo la búsqueda de información en las bases de datos, se utilizaron las siguientes cadenas de búsqueda sin truncamiento de términos. En concreto, en la base de datos PubMed se utilizaron los siguientes descriptores comprobando su validez mediante el tesoro de términos MeSH: “Congenital”, “insensitivity”, “pain” y “anhidrosis”.

Tras la aplicación de criterios de inclusión y exclusión en el estudio para obtener información relacionada (publicaciones de los últimos 5 años, en idioma castellano o inglés), se notificaron tan sólo un total de 15 artículos, de los cuales se seleccionaron 5 en un principio.

Para ampliar la información con respecto a nuestro tema, se llevó a cabo una segunda búsqueda con diferentes descriptores también comprobados mediante el tesoro de términos MeSH: “Gene” y “mutations”, con los cuales se obtuvieron un total de 7 artículos aumentando el número de publicaciones encontradas a 22, de los cuales, se escogieron 4 aplicando criterios para depurar los registros.

Se realizaron hasta 4 búsquedas más con más términos MeSH los cuales fueron: “Anesthesia” y “therapy”, con los que se encontraron 90 publicaciones más, de las que se escogieron un total de 25.

El operador booleano utilizado fue únicamente “AND” para poder realizar así una búsqueda más selectiva conectando entre sí los descriptores relacionados, encontrándose de este modo la información necesaria para la elaboración de la revisión bibliográfica de nuestro TFG.

Con respecto a la búsqueda en SciELO se utilizaron los descriptores procedentes de MeSH que se muestran a continuación “insensitivity”, “pain”, “therapy”, “diagnosis” y “anhidrosis”. conectándose estos mismos mediante el operador booleano “AND”, obteniéndose un total de 6 artículos de los que se escogió únicamente uno. Así mismo, también se utilizó Google Scholar para la búsqueda de información al respecto, en el cual se utilizaron los siguientes descriptores: “insensitivity”, “pain”, “anhidrosis”, “anesthesia”, “gene”, “mutations” y “case report” donde se obtuvieron 459 resultados utilizando el filtro de artículos de no de más de 5 años, aplicando además el filtro “buscar

sólo en páginas en inglés”. Se llevaron a cabo además diferentes combinaciones de estos descriptores para una búsqueda más exhaustiva y concreta relacionada con nuestro tema. Finalmente se escogieron un total de 10 artículos procedentes de este repositorio tras un análisis global de los resultados obtenidos.

Del mismo modo, se realizó una búsqueda de información mediante el Registro Nacional de Enfermedades Raras introduciendo como código orpha “Síndrome de insensibilidad congénita al dolor – anhidrosis”, donde pudimos encontrar 58 publicaciones de las cuales 12 fueron seleccionadas tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión para nuestro TFG.

Toda la información referida a este apartado la pueden consultar en el Anexo I.

3.6. Análisis de los datos

Con el principal objetivo de seleccionar aquellas publicaciones o artículos relevantes para nuestra revisión bibliográfica y para asegurar que el contenido de nuestro estudio es el adecuado, se utilizó la herramienta CASPe (Critical Appraisal Skills Programme español), la cual nos es de gran ayuda para poder así, comprobar la validez de los artículos que hemos escogido mediante una serie de preguntas en función del tipo de publicación de la que disponemos (Anexo II).

Dicha herramienta nos ofrece entre 10 u 11 cuestiones a las cuales debemos responder, dependiendo del tipo de publicación. Dichas cuestiones a su vez, se clasifican en 3 subcategorías:

- Preguntas para comprobar que los resultados son válidos.
- Cuestiones para determinar los resultados de ese estudio.
- Preguntas para conocer si los resultados de esa publicación son aplicables a nuestro estudio.

Tras aplicar la herramienta CASPe, de 218 publicaciones se comprobó que 25 artículos carecían de validez, por lo que fueron descartados, junto con algunos otros por diversas cuestiones, como no tener acceso completo al estudio, o bien, por contener temática no relacionada con el tema a tratar, obteniendo un total de 21 artículos de relevancia para dar respuesta a los objetivos planteados en este TFG.

4. RESULTADOS:

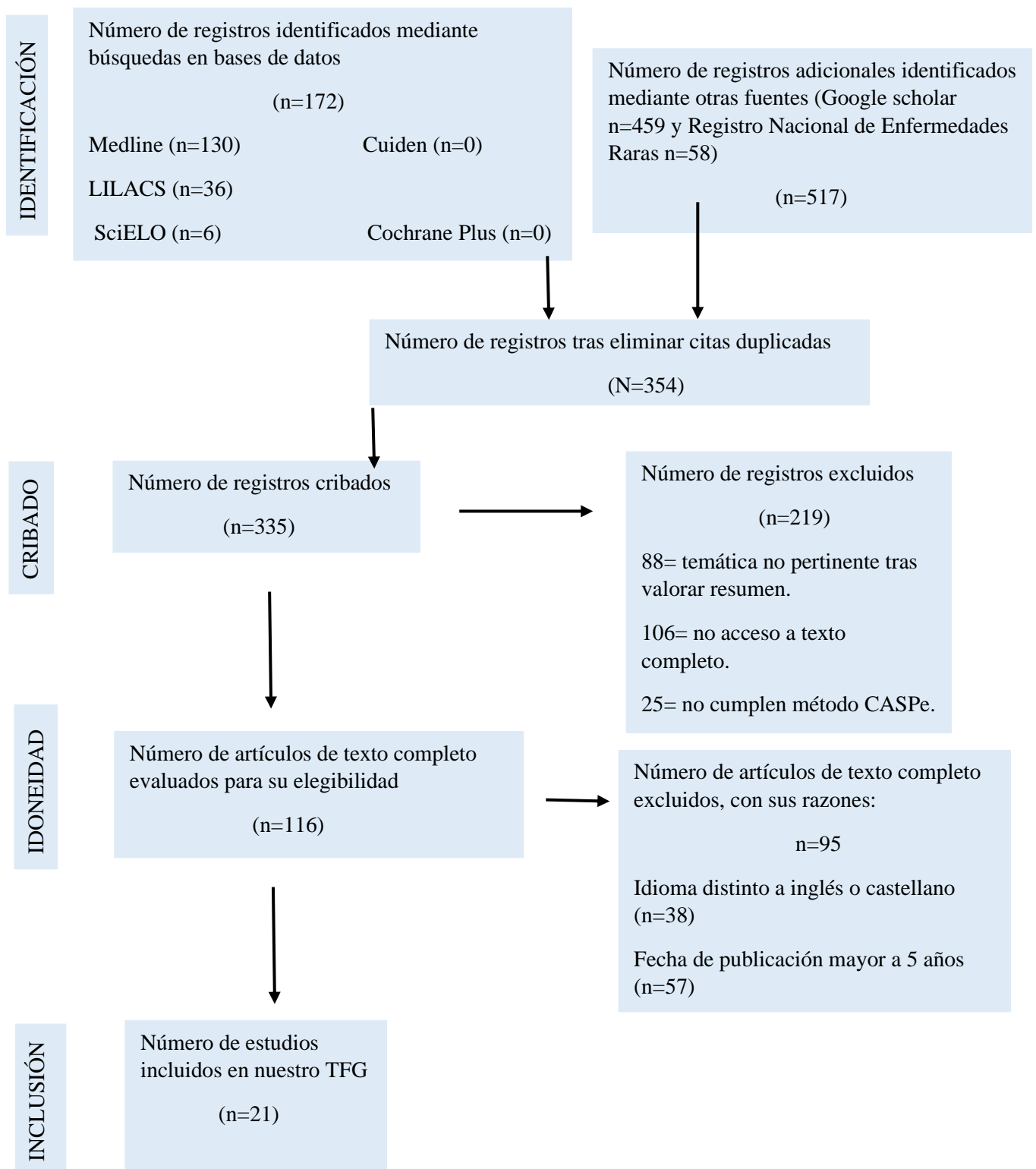
Tras la búsqueda bibliográfica que se llevó a cabo se seleccionaron 21 artículos para el desarrollo del presente TFG. Inicialmente se obtuvieron 689 artículos en total, pero al eliminar aquellos que se encontraban duplicados el número de artículos disminuyó a 354.

Tras realizar este cribado se introdujeron los criterios de inclusión y exclusión citados anteriormente, concluyendo que 95 artículos de los revisados no los cumplían, por lo que también fueron eliminados. Posteriormente, se prosiguió con la lectura de títulos y resúmenes, en la cual se descartaron un total de 88 artículos por no estar relacionados con el tema a tratar en el presente TFG. Se eliminaron además 106 publicaciones por no tener acceso completo al artículo.

Así mismo, se llevó a cabo una exhaustiva lectura de dichos artículos y se aplicó la herramienta CASPe, descartando un total de 25 artículos que no cumplían con los criterios necesarios, con lo que se obtuvo un total de 21 artículos para la correcta elaboración de este TFG.

A continuación, se puede ver reflejado lo anteriormente citado a través del siguiente flujograma que se ha realizado a través del método PRISMA (Anexo III) :

4.1. Flujograma según método PRISMA.



Fuente: Mother et al., (2009). Elaboración propia.

Tras llevar a cabo la selección de los artículos necesarios para la elaboración de este TFG, el principal objetivo de esta revisión se basa en conocer el abordaje terapéutico integral de los pacientes con insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis. Esto engloba conocer la evolución de dicha enfermedad, sus manifestaciones clínicas, qué mutaciones la producen, cómo se puede llevar a cabo su diagnóstico y las precauciones en el manejo de procesos concretos en el ámbito asistencial, como los quirúrgicos y especialmente los que requieren aplicación de anestesia.

Por tanto, para responder a los objetivos específicos que se han propuesto para este TFG, se han clasificado los resultados en función de dos categorías de análisis, concretamente, la primera, en función de las diversas manifestaciones y mutaciones en el gen NTRK1 de la insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis, así como su diagnóstico, y como segunda categoría de análisis abordaremos las precauciones ante procesos anestésicos derivados de intervenciones quirúrgicas dada la trascendencia que poseen ante este síndrome.

4.2. Principales manifestaciones y mutaciones de insensibilidad congénita al dolor relacionada con anhidrosis: diagnóstico.

Dentro de dicha categoría de análisis se han encontrado un total de 15 artículos relacionados que van a responder a una serie de objetivos del presente TFG: Estudiar cómo se lleva a cabo el diagnóstico de esta enfermedad, así como definir los problemas de salud relacionados con la ICD con anhidrosis, manifestaciones y principales mutaciones que la provocan. De los 15 artículos encontrados, 6 se correspondieron con investigaciones sobre mutaciones, 3 con publicaciones relacionadas con las manifestaciones clínicas, 2 con trabajos acerca del diagnóstico y 5 con estudios sobre el fenotipo y genotipo y base genética. Además, se trata de 10 estudios de casos, una revisión sistemática, 1 revisión bibliográfica, 1 revisión retrospectiva, 1 artículo de revisión y 1 análisis funcional.

En la tabla que se muestra a continuación podemos ver desglosado cada uno de los artículos que hemos encontrado relacionados con esta información con mayor claridad:

Tabla 1: volcado de resultados primera categoría de análisis

Título	Autores	Tipo de Estudio	Objetivos	Principales Resultados	Resumen de las Conclusiones
Novel nonsense and frameshift <i>NTRK1</i> gene mutations in Chinese patients with congenital insensitivity to pain with anhidrosis	(M. Li <i>et al.</i> , 2012)	Estudio de casos	Investigar sobre mutaciones en el gen <i>NTRK1</i> y observar su fenotipo para verificar si existen mutaciones nuevas además de las que ya se conocen.	Aparte de encontrar dos mutaciones ya conocidas se descubrieron otras dos nuevas en el gen <i>NTRK1</i> , por lo que ya son un total de 62 mutaciones diferentes relacionadas con este gen en pacientes con ICD con anhidrosis.	Se notifican dos nuevas mutaciones del gen <i>NTRK1</i> y dos recurrentes en pacientes con CIPA. Estas mutaciones son las primeras encontradas en China continental, por lo que se incrementa el espectro de mutaciones del gen <i>NTRK1</i> y su correlación con el genotipo y fenotipo de estos pacientes.
Insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis. Diagnóstico clínico, evolución y complicaciones. Reporte de un caso	(Orlando <i>et al.</i> , 2014)	Estudio de casos	En esta investigación se procede a la explicación del diagnóstico clínico, complicaciones, efectos y tratamiento sintomático administrado en una niña de 3 años y 6 meses en el Hospital Asdrúbal de la Torre, Cotacachi, Ecuador.	Son frecuentes las alteraciones de la piel (laceraciones, quemaduras...) y ortopédicas (fracturas múltiples). En este casos, la aparición de los primeros dientes antes de los 4 meses de edad fue un factor desencadenante de lesiones de automutilación, que llevó a la aparición de lesiones menores que en algunos casos conllevaron úlceras e infecciones graves, como osteomielitis. La respuesta al tratamiento antibiótico fue buena y se pudo eludir la amputación de las falanges.	Es muy importante la colaboración de los padres y familiares, que deben estar lo suficientemente formados como para para evitar posibles complicaciones en los pacientes. En este caso, la entrega y el apego familiar han sido claves en su próspera evolución.
Novel and Novel De Novo Mutations in <i>NTRK1</i> Associated With Congenital Insensitivity to Pain With Anhidrosis: A Case Report	(Q. Wang <i>et al.</i> , 2015)	Estudio de un caso	Estudiar caso de paciente de 3 años diagnosticado con ICD con anhidrosis mediante análisis clínicos y genéticos para determinar qué mutaciones están relacionadas con esta enfermedad .	Se le llevó a cabo un estudio genético tanto al paciente como a sus progenitores. Se analizaron las secuencias resultantes, determinando que el padre del paciente poseía una mutación heterocigótica en el gen <i>NTRK1</i> , la cual fue heredada por el mismo. Ni la madre ni su hermano portaban dicha mutación. Además, ésta, no se conocía con anterioridad.	Se amplía el espectro de mutaciones conocidas del gen <i>NTRK1</i> en la ICD con anhidrosis. Este estudio, otorga una nueva visión de la base genética en esta enfermedad y verifica la importancia de un estudio genético para comprobar si se trata o no de esta enfermedad. La fisiopatología consecuencia de la insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis puede proporcionar importantes pistas sobre los procesos biológicos del dolor en el ser humano y comprender sus mecanismos.

Mutations in TrkA Causing Congenital Insensitivity to Pain with Anhidrosis (CIPA) Induce Misfolding, Aggregation, and Mutation-dependent Neurodegeneration by Dysfunction of the Autophagic Flux	(Franco <i>et al.</i> , 2016)	Estudio de casos	Conocer las diversas mutaciones del gen NTRK1 que pueden ocasionar insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis y comprobar si, tienen relación con la presencia de retraso mental en los pacientes.	Tras investigar el caso de una familia con dos miembros afectados por ICD con anhidrosis (un chico de 17 años y su hermana de 8) se verificó que este gen se expresa en las neuronas colinérgicas del prosencéfalo basal durante el proceso de crecimiento del cerebro y posiblemente en otros tipos de neuronas del SNC, por lo que esto puede ser una creíble explicación de por qué los pacientes con esta enfermedad padecen discapacidad intelectual de gravedad variable.	Se concluye que las distintas mutaciones del gen NTRK1 que provocan la enfermedad conllevan varios niveles de toxicidad celular, la cual puede darnos una explicación sobre la presencia de discapacidad intelectual que se puede ver en estos pacientes. Además, se vió que dependiendo del tipo de mutación del gen NTRK1, puede haber una mayor o menor toxicidad en las neuronas del SNC, provocando distintos niveles de retraso mental.
Phenotypes and genotypes in 5 Children with Congenital Insensitivity to Pain with Anhidrosis	(Q.-L. Wang <i>et al.</i> , 2016)	Estudio de casos	El objetivo de este estudio fue establecer categorías relacionadas con la característica clínicas y la base genética de la enfermedad en pacientes chinos.	Un total de 8 pacientes respondieron el cuestionario sobre síntomas relacionados con ICD con anhidrosis. A estos 8 pacientes se les llevó a cabo un estudio genético encontrando nuevas mutaciones que afectaban al gen NTRK1.	Los resultados aumentan el espectro de características clínicas y genéticas de la enfermedad, para así ayudar a facilitar el análisis de la asociación genotipo-fenotipo en un futuro.
Identification of a mutation of the neurotrophic tyrosine kinase receptor type 1 gene in two siblings with congenital insensitivity to pain with anhidrosis novel nonsense	(T. Wang <i>et al.</i> , 2017)	Estudio de casos	Explorar la etiología de la insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis (CIPA) en dos hermanos chinos con síntomas comunes de esta enfermedad que incluyen insensibilidad congénita al dolor, incapacidad para sudar y comportamientos de automutilación.	Una nueva mutación y otra conocida se encontraron en el gen NTRK1 y se demostró que estaban relacionados con CIPA.	Tras el descubrimiento en este estudio se amplía el espectro de mutaciones conocidas del gen NTRK1 las cuales brindan nueva información sobre la etiología de la ICD con anhidrosis.

<p>A Comprehensive functional analysis of <i>NTRK1</i> missense mutations causing Hereditary Sensory and Autonomic Neuropathy type IV (HSAN IV)</p>	<p>(Shaikh <i>et al.</i>, 2017)</p>	<p>Análisis funcional</p>	<p>A través de un análisis funcional integral de siete pacientes con CIPA constatar la existencia de nuevas mutaciones del gen <i>NTRK1</i> para entender mejor la patogenicidad de la enfermedad.</p>	<p>Se detectaron 7 mutaciones nuevas con respecto al gen <i>NTRK1</i> a través de varios estudios de pacientes con una edad comprendida entre los 3 y 15 años.</p>	<p>Como conclusión, de las 7 mutaciones nuevas notificadas se encontró evidencia que respalda la patogenicidad en 6 de ellas.</p>
<p>Novel <i>NTRK1</i> mutations associated with congenital insensitivity to pain with anhidrosis verified by functional studies.</p>	<p>(Nam <i>et al.</i>, 2017)</p>	<p>Estudio de casos</p>	<p>Comprobar las diversas mutaciones que pueden alterar al gen <i>NTRK1</i> en la insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis mediante el estudio de varios casos de pacientes con esta enfermedad.</p>	<p>Tras el estudio genético de 6 pacientes de origen coreano (Dos hombres y dos mujeres) se reportaron dos mutaciones que ya eran conocidas previamente y cuatro nuevas. Dichas mutaciones nuevas no habían sido encontradas en ninguno de los 200 sujetos de control coreanos ni en la base de datos. De las 4 mutaciones nuevas, 3 se localizaron en la región codificante y 1 en el intrón. Además, estas mutaciones se encontraron también en los padres de los pacientes, tratándose de genes autosómicos recesivos.</p>	<p>Se amplía el espectro de mutaciones conocidas del gen <i>NTRK1</i> en los casos de pacientes diagnosticados con CIPA.</p>
<p>Orthopaedic manifestations of congenital indifference to pain with anhidrosis (Hereditary Sensory and Autonomic Neuropathy type IV)</p>	<p>(Kayani <i>et al.</i>, 2017)</p>	<p>Revisión retrospectiva</p>	<p>El principal fin de este estudio fue explicar la diversas manifestaciones ortopédicas de la insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis y otorgar un enfoque de gestión basado en la evidencia científica.</p>	<p>Los pacientes presentaban diversos problemas ortopédicos como fracturas, infecciones, problemas del crecimiento, subluxación articular y articulaciones de Charcot (en extremidades y columna vertebral).</p>	<p>Estrategias de tratamiento preventivo como calzado adecuado, cambios de la postura, educación sanitaria con respecto al control de la temperatura corporal a los padres y el apoyo conductual son esenciales para un mejor pronóstico de la enfermedad y reducir de este modo a largo plazo las posibles complicaciones.</p>

Phenotypic and genotypic features of a pair of	(N. Li <i>et al.</i> , 2018)	Estudio de casos	El propósito fundamental de este estudio fue determinar las características fenotípicas y genotípicas de dos gemelos idénticos procedentes de China con ICD con anhidrosis.	Ambos pacientes presentaban una secuenciación del gen NTRK1 que determinó que los dos gemelos tenían 2 variantes heterocigotas compuestas heredadas del padre y de la madre lo que podría dar explicación a los síntomas correspondientes con la enfermedad.	Aunque los gemelos idénticos tienen exactamente la misma genética, antecedentes y condiciones de vida, sus fenotipos clínicos eran diferentes. Se concluye que tratar la pyrexia recurrente es muy importante en estos pacientes.
Phenotypic heterogeneity of intellectual disability in patients with congenital insensitivity to pain with anhidrosis: A case report and literature review	(Liu <i>et al.</i> , 2018)	Estudio de casos y revision bibliográfica.	A través de esta investigación se informa sobre el primer paciente procedente del norte de China que presentó características fenotípicas y discapacidad intelectual grave causada por ICD con anhidrosis para así verificar la asociación entre mutaciones y retraso mental en pacientes con esta enfermedad.	En este estudio se comprueba que la presencia de retraso mental en los pacientes con insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis está determinada por la ubicación de la mutación NTRK1.	En este artículo, se comprueba que la discapacidad intelectual en pacientes de este tipo parece estar definida por el dominio de la proteína NTRK1 que ha puesto en peligro una mutación. Aunque se trata de un método de observación cualitativo, nos permite tener otra opción para valorar la función de una mutación sin sentido.
Manifestaciones clínicas de la insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis	(Santoya y Puentes, 2019)	Artículo de revisión	Llevar a cabo una revisión de la sintomatología clínica de la enfermedad y las alteraciones neurocognitivas reportadas en 145 casos de pacientes esta enfermedad determinados en la literatura científica entre los años 2000 y 2017.	La enfermedad se produce por la mutación del gen NTRK1. Hay relación consanguínea entre los padres de los pacientes. Las lesiones por quemaduras y fracturas son comunes. La piel suele ser gruesa y seca, hiperqueratósica y callosa debido a anhidrosis. Existen casos con varios niveles de discapacidad cognitiva y autismo.	La insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis como enfermedad multisistémica tiene implicaciones cognitivas en pacientes que padecen; sin embargo, no se conoce el nivel de impacto de esta enfermedad en el comportamiento y las funciones superiores de los pacientes afectados.
Population Study of Hand and Wrist Manifestations of Congenital Insensitivity to Pain.	(Spiteri <i>et al.</i> , 2020)	Revisión sistemática	El principal objetivo de este estudio fue evaluar el estado de la mano y la muñeca en pacientes con CIPA en las islas maltesas.	Se estudió el caso de 9 pacientes con la enfermedad. Las articulaciones interfalángicas fueron las más afectadas. En 5 pacientes se notificaron múltiples ulceraciones espontáneas o postraumáticas de la yema del dedo. La presencia de anhidrosis provocó úlceras e infecciones que requieren	La mano y la articulación de la muñeca están involucradas de diversas formas, con ulceraciones que producen posibles infecciones y osteomielitis en la mano, mientras que la articulación de la muñeca está involucrada en casos de aumento de la carga axial y transferencia de carga. El cuidado y la higiene

				la amputación de las falanges distal y media debido a la osteomielitis. La articulación de la muñeca estaba comúnmente menos afectada.	de las manos es importante en todos los pacientes especialmente en aquellos que también padecen anhidrosis. A pesar de la gravedad de las afecciones los pacientes informan de una buena función general.
Understanding the genetic basis of congenital insensitivity to pain.	(Drissi <i>et al.</i> , 2020)	Estudio de casos.	Comprender la base genética de la insensibilidad congénita al dolor: descubrir la función y el potencial analgésico de nuevos genes CIP.	Se pueden generar nuevos analgésicos a partir del conocimiento del nociceptor NGF-TRKA. Existe una mayor susceptibilidad a la infección por <i>Staphylococcus aureus</i> como consecuencia de una deficiencia de NGF-TRKA. Las mutaciones en los canales de sodio regulados por SCN9A y SCN11A pueden causar insensibilidad congénita al dolor	La insensibilidad congénita al dolor proporciona objetivos humanos claros para ampliar la investigación para descubrir y comprender el dolor y diseñar tratamientos específicos.
Molecular genetic analysis in 21 Chinese families with congenital insensitivity to pain with or without anhidrosis.	(Zhao <i>et al.</i> , 2020, p. 21)	Estudio de casos	Reconocer variantes causales en familias con integrantes afectados por CIPA y distinguir cómo las diferentes variantes del gen NTRK1 afectan a la función de la TrkA.	Se identificaron 19 variantes en el gen NTRK1, de las cuales 7 aún no eran conocidas, además de 4 nuevas también en el gen SCN9A.	Este estudio identificó diversas formas de variantes responsables de CIPA/CIP en la población china y podría otorgar nuevos conocimientos sobre su patogenia. Asimismo, este estudio relacionó una variante en NTRK1 y una delección macroscópica de SCN9A con CIPA.

Fuente: elaboración propia.

En esta categoría de análisis, encontramos que la mayoría de investigaciones se tratan de estudios de casos que nos fueron de gran ayuda para comprender las diversas manifestaciones y principales mutaciones que se relacionan con un diagnóstico de insensibilidad congénita al dolor con Anhidrosis.

Todos los artículos hallados coinciden en que la insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis se trata de una enfermedad autosómica recesiva poco frecuente que es desencadenada por las diversas mutaciones que pueden ser ocasionadas por un determinado gen conocido como NTRK1 (Neurotrophic tyrosine receptor kinase 1), el cual se encuentra en el cromosoma 1q21-22, que se encarga de codificar el dominio tirosinasa del receptor del factor de crecimiento nervioso (Orlando et al., 2014).

Según Dearborn (2005), “la anhidrosis es un trastorno funcional u orgánico de las glándulas sudoríparas, en las que el sudor está ausente o disminuido en cantidad”. Las manifestaciones encontradas más comunes en la ICD con anhidrosis son la no percepción de dolor, así como la incapacidad para llevar a cabo una adecuada regulación de la temperatura corporal debido a la presencia de anhidrosis, que es la ineptitud de sudar como mecanismo de compensación de dicha temperatura (Santoya y Puentes, 2019).

Así mismo, este tipo de pacientes conllevan otro tipo de manifestaciones, como son por ejemplo las musculoesqueléticas, las cuales se relacionan sobre todo con fracturas, infecciones, trastornos del crecimiento, articulaciones de Charcot y luxación de articulaciones (Kayani, Sewell, Platinum, Olivier, Briggs, y Eastwood, 2017).

Se confirma, además, que el síntoma que más se da en la insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis es la pirexia recurrente, provocada por la anhidrosis, que según Kayani et al., (2017) se caracteriza por el aumento de la temperatura corporal por encima de los valores normales (37°C).

También se ha notificado, mediante el análisis bidimensional de la marcha, que los pacientes diagnosticados con esta enfermedad tienen una mayor velocidad de marcha y longitud de paso con respecto a otras personas, lo cual evidencia la mayor amplitud de movimiento en las articulaciones más grandes de los pacientes con CIPA. Además, debido a que estos pacientes a menudo tienen retraso mental y problemas de comportamiento, se produce un movimiento violento al caminar y una falta de acción de amortiguación protectora al saltar o caer desde una altura determinada (Kayani et al., 2017).

Encontramos que las manifestaciones en miembros inferiores son la característica más habitual, con diferentes grados de afectación del pie y el tobillo en todos los casos, lo que conlleva lesiones traumáticas, úlceras crónicas posteriores e incluso, en algunos casos, amputaciones de dedos (Spiteri, Mifsud, Azzopardi, y Giele, 2020). La cronicidad de estas lesiones hace que la osteomielitis sea recurrente en estos casos, lo que puede conducir fácilmente a la sepsis si no se diagnostica o no se cuida adecuadamente (Spiteri et al., 2020).

El diagnóstico de la insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis en algunos casos se pudo llevar a cabo a través del examen histopatológico de biopsias procedentes del nervio sural, donde había escasez de fibras nerviosas y una reducción de la mielina alrededor de los axones restantes (Kayani et al., 2017). Se comprobó que el área fascicular transversal y el diámetro del axón eran mucho menores que los de controles de la misma edad (Kayani et al., 2017).

Por otra parte, para la detección de anhidrosis el diagnóstico se puede llevar a cabo a través de pruebas cuantitativas de sudor y pruebas de histamina intradérmica (Spiteri et al., 2020).

Según Orlando *et al.*, (2014), el diagnóstico también se llevó a cabo tras varios sucesos que hicieron sospechar del padecimiento de insensibilidad congénita al dolor, ya que desde las primeras horas de vida hay casos que presentan episodios de fiebre inexplicables, o no manifiestan reacción alguna ante estímulos dolorosos como por ejemplo durante la colocación de dispositivos venosos.

El desarrollo psicomotor se puede comprobar mediante el test de Denver, en el que se puede comprobar la existencia o no de un retraso en el desarrollo madurativo global. El diagnóstico siempre se confirma al comprobar si existe o no la mutación presente en el gen NTRK1 (Orlando et al., 2014).

Por tanto, todos los estudios confirman que el principal motivo por el cual se desarrolla la enfermedad es la mutación del gen NTRK1, también conocido como TRKA.

Recientemente se ha demostrado que la falta de señalización de este gen hace que se incremente la susceptibilidad de los pacientes a padecer infecciones, sobre todo, aquellas provocadas por *Staphylococcus aureus* (Qiu, Zhao, Yao, y Jia, 2020).

Asimismo, esta bacteria también puede provocar casos de osteomielitis y artritis séptica, que también están presentes en algunos casos de esta enfermedad (Drissi, Woods, y Woods, 2020).

Se han anunciado a través de diversos estudios nuevas mutaciones ligadas al gen NTRK1, por lo que se ratifica que no sólo una mutación en concreto es la que estimula el desarrollo de insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis, sino que ésta, viene determinada por varios factores que pueden afectar a este gen.

Además de la mutación del gen NTRK1 que ya se conocía en un inicio, (C300stop), se identificaron nuevas mutaciones en este gen de carácter homocigótico como la denominada c.899_900delinsAA. Posteriormente se comprobó que en la mayoría de casos también la tenía algún otro familiar, y que, además, el resto de la familia podían ser portadores de la misma (Franco, Melero, Sarasola, Acebo, Luque, Calatayud-Baselga, García-Barcina, y Vilar, 2016).

Posteriormente se comprobó la existencia de algunas otras mutaciones más que cubren diferentes dominios del gen NTRK1, denominadas TrkA-736 (c.2206-2^a G), la cual es una breve eliminación de 7 residuos en el dominio quinasa del gen NTRK1 y L213P (c.637T C), una mutación sin sentido en el dominio extracelular del gen TrkA, relacionado con dificultades del habla (Franco et al., 2016).

Estas mutaciones se encuentran en diferentes regiones del gen NTRK1, y las hay de diversos tipos: sin sentido, por delección, por truncamiento o de diferentes formas (Franco et al., 2016).

Se examinaron algunos casos con un fenotipo que se correspondía con diagnósticos de CIPA, destacando, que los padres no padecían ningún tipo de característica relacionada con la enfermedad. Se realizó un estudio genético, y mediante un análisis de secuenciación se notificaron varios pacientes que eran homocigotos para diferentes mutaciones del gen TrkA, otros individuos con una mutación heterocigótica sin sentido y algún caso con dos mutaciones heterocigóticas sin sentido (Shaikh, Chen, Halsall, Nahorski, Omoto, Young, Phelan, y Woods, 2017). La secuenciación de ambos padres en todos los casos estudiados confirmó que las mutaciones se produjeron debido a un trastorno autosómico recesivo (S. Shaikh *et al.*, 2013).

Curiosamente, cada mutación de las identificadas se localizó intracelularmente dentro del dominio quinasa, como ocurre con la inmensa mayoría de las mutaciones del gen NTRK1 (S. Shaikh *et al.* 2013).

Al mismo tiempo, hemos podido comprobar que las diferentes mutaciones que se dan en el gen TrkA que provocan CIPA inducen diversos niveles de toxicidad celular, en concreto, se cree que existen mutaciones que provocan una toxicidad mayor que otras, (Franco *et al.*, 2016). Esto, puede suponer dar explicación al retraso mental de variable gravedad que padecen los pacientes con insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis, ya que esta toxicidad celular afecta al desarrollo del Sistema Nervioso Central (Franco *et al.*, 2016).

Si nos basamos en la correlación genotipo-fenotipo de las familias a las que se les han realizado estudios genéticos, se confirma que el patrón de herencia de los alelos mutantes del gen NTRK1 es autosómico recesivo (Nam, Li, Yoon, Eom, Kim, Jung, y Choi, 2017).

Además, también se ha confirmado que en la mayoría de casos, existe una relación de consanguinidad con los padres de los pacientes, y que suelen tener hermanos o familiares con dicha enfermedad (Santoya y Puentes, 2019).

4.2. Precauciones ante procesos anestésicos, protocolos y guías de actuación.

Dentro de esta categoría de análisis se han encontrado un total de 6 artículos que nos han sido útiles para la elaboración de este TFG. Todos ellos son estudios de casos.

En la segunda tabla que se muestra a continuación podemos comprobar el volcado de resultados de nuestra búsqueda más fácilmente:

Tabla 2: volcado de resultados segunda categoría de análisis

Título	Autores	Tipo de Estudio	Objetivos	Principales Resultados	Resumen de las Conclusiones
Anesthesia Procedure for Congenital Insensitivity to Pain in a Child with Anhidrosis Syndrome: A Rare Case	(Urfalioglu <i>et al.</i> , 2017)	Estudio de casos	Identificar cómo se lleva a cabo el manejo anestésico en un caso de un niño de 9 años que padece la enfermedad: un caso raro.	Durante la intervención de este paciente, la cual duró 35 minutos, los valores hemodinámicos se mantuvieron estables y no era necesario el uso de opioides o bloqueadores neuromusculares. La temperatura corporal osciló entre 36,1°C-36,9°C.	A pesar de la ausencia de sensibilidad al dolor en este tipo de enfermedad, existe una necesidad absoluta relacionada con la administración de anestesia en intervenciones quirúrgicas debido a la hiperestesia táctil. El Propofol puede considerarse una de las mejores opciones ya que puede evitar la conciencia y proporciona un nivel válido de anestesia con monitorización, que también es útil para controlar la temperatura corporal.
Congenital insensitivity to pain: How should anesthesia be managed?	(Özmete <i>et al.</i> , 2017)	Estudio de casos	El principal objetivo de este estudio fue conocer el manejo adecuado de la anestesia en pacientes con CIPA para evitar posibles complicaciones.	Un niño diagnosticado con CIPA fue programado para una endoscopia gástrica bajo sedación. Se consiguió una sedación profunda y se mantuvo la respiración espontánea. No se evidenció ningún tipo de complicación durante la intervención.	Debido a la rareza de la enfermedad, no se dispone de datos suficientes relacionados con el manejo anestésico seguro en este tipo de pacientes. Por tanto, se concluye que es necesaria una mayor experiencia clínica, reportes de casos y estudios para aclarar el tiempo de vaciamiento gástrico, el pH gástrico y el tono del esfínter esofágico en este tipo de pacientes para establecer el manejo adecuado de la anestesia.

Anesthetic considerations in a parturient with congenital insensitivity to pain with anhidrosis	(Pirani <i>et al.</i> , 2017)	Estudio de casos	El principal objetivo de este estudio fue conocer el manejo anestésico de una parturienta diagnosticada con CIPA en un parto por cesárea.	Se administró profilaxis con ranitidina 50 mg, metoclopramida 10 mg y citrato sódico oral 30 ml además de un bolo intravenoso de 500 ml de solución salina al 0,9% antes de la anestesia neuroaxial. La paciente necesitó tres bolos intravenosos de fenilefrina 100 mg para mantener su presión arterial sistólica por encima de 100 mmHg antes de la incisión en la piel. A lo largo de toda la cirugía permaneció con valores hemodinámicos normales y no requirió analgesia intravenosa. Fue dada de alta a los dos días y nunca precisó analgesia en el postoperatorio.	Se concluye la recomendación de una valoración perioperatoria absoluta, ya que los pacientes con CIPA perciben diversos grados de sensación de dolor. Las consideraciones anestésicas han de contener la posible inestabilidad hemodinámica secundaria a la disfunción autonómica, la prevención de la aspiración y el control de la temperatura corporal.
Anesthetic management of a patient with congenital insensitivity to pain with anhidrosis by coadministration of remifentanyl	(Takeuchi <i>et al.</i> , 2018)	Estudio de casos	El principal objetivo fue comprobar si el manejo anestésico de un paciente con CIPA podía o no ser exitoso mediante el uso de pequeñas dosis de fentanilo y remifentanilo.	Tras someter a un hombre de 37 años con CIPA a dos operaciones ortopédicas se pudo equilibrar la dosis de remifentanilo para evitar los extremos de hiperalgesia cuando la dosis es demasiado baja y escalofríos cuando la dosis es demasiado alta. Ambas operaciones resultaron ser todo un éxito.	No existe ningún informe que haya descrito con anterioridad el manejo anestésico de pacientes con CIPA con remifentanilo, por lo que, tras este estudio, se concluye que éste es potencialmente útil para personas con esta enfermedad.
Office-Based Anesthetic and Oral Surgical Management of a Child With Hereditary Sensory Autonomic Neuropathy Type IV: A Case Report	(Prabhu <i>et al.</i> , 2018)	Estudio de casos	Conocer cómo llevar a cabo de forma segura un procedimiento que requiera anestesia de forma oral evitando así un riesgo innecesario.	La administración con óxido nítrico en oxígeno fue todo un éxito, aplicando además benzocaína al 20% en el sitio quirúrgico en lugar de administrar anestesia general. Se disponía de acceso intravenoso para manejar cualquier tipo de complicación.	El tratamiento en pacientes con CIPA presenta un número de desafíos únicos en términos de anestesia y su administración. En un entorno de cirugía dental u oral, si el procedimiento no es complejo, el presente estudio muestra un claro ejemplo de cómo realizar una intervención con éxito con sólo sedación de óxido-nitroso-oxígeno.

Anesthetic management of children with congenital insensitivity to pain with anhidrosis	(Qiu <i>et al.</i> , 2020)	Estudio de casos	Conocer el manejo anestésico de un niño de un 1 año de edad ante una intervención necesaria debido una mordedura de lengua.	Se debe asegurar una cierta profundidad de anestesia durante la inducción anestésica y la cirugía para calmar la respuesta al estrés producida por la intubación endotraqueal y la operación. El niño no necesitó analgesia y no hubo infusión intravenosa continua durante la intervención.	Los analgésicos opioides no son necesarios para la anestesia general en pacientes con CIPA. La temperatura corporal, el dióxido de carbono espiratorio final y el índice bispectral deben ser supervisados.
---	----------------------------	------------------	---	--	--

Fuente: Elaboración propia

En muchos de los casos de pacientes con insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis existe la presencia de discapacidad intelectual y por tanto a la hora de llevar a cabo ciertos procedimientos como por ejemplo la extracción de una pieza dental es imposible a veces que los pacientes permanezcan inmóviles, por lo que, en este tipo de situaciones, se decide proceder a manejar la situación mediante la utilización de anestesia (Prabhu, Fortier, Newsome y Reebye, 2018).

En este tipo de casos, en los que la intervención no requiere una sedación total del paciente como la extracción dental, se ha determinado que utilizar óxido nitroso y oxígeno a través de una mascarilla para así poder tener acceso intravenoso y anestésico de forma local, tras previa monitorización del paciente, es eficaz. Además, el uso de ungüento tópico de benzocaína al 20% colocándolo alrededor de la zona a intervenir, en este caso, los dientes, no genera ningún tipo de complicación (Prabhu *et al.*, 2018).

En otros casos en los que la sedación por otras cuestiones sí debe ser de forma general, administrar mediante vía venosa periférica midazolam, atropina y ketamina puede ser una opción. Es muy importante el control de la temperatura corporal en todo momento gracias a la monitorización del paciente durante todo el proceso. La sedación total se puede conseguir mediante la administración de Propofol y existen casos en los que se puede conservar la respiración espontánea (Özmete, Şener, Bali, Çalışkan, y Arıboğan, 2017).

Otra opción ante intervenciones que requieren el empleo de anestesia general puede ser la administración vía intravenosa de ketamina y de midazolam, manteniendo el estado de sedación mediante sevoflurano al 2% junto con ketamina a intervalos (Urfalioglu *et al.*, 2017)

También es importante realizar análisis previos para comprobar que los niveles hemodinámicos del paciente están dentro de los valores normales. Además, la monitorización también es un factor que se debe tener muy en cuenta, a través de ECG (electrocardiograma), medición de la presión arterial, SpO₂ (saturación de oxígeno) y CO₂ espiratorio final (EtCO₂), así como el índice bispectral (BIS) y el control de la temperatura por ejemplo mediante una sonda esofágica (Urfalioglu *et al.*, 2017)

En ninguna de estas opciones se determinó alguna anomalía en las funciones vitales o complicación.

La principal preocupación anestésica en pacientes con esta enfermedad es la disfunción del sistema nervioso autónomo. Estos pacientes poseen un mayor riesgo de regurgitación del contenido gástrico y aspiración, inestabilidad hemodinámica, bradicardia e incapacidad para regular la temperatura (Pirani *et al.*, 2017).

Como los pacientes con CIPA tienen anhidrosis, la hiper e hipotermia son consideraciones importantes en el manejo anestésico, por lo que los pacientes deben tener un control continuo de la temperatura independientemente del tipo de cirugía al que son sometidos (Pirani *et al.*, 2017).

Con respecto al empleo de anestesia en mujeres embarazadas diagnosticadas con CIPA, se confirmó que el uso de anestesia neuroaxial para un parto por cesárea es una opción efectiva. Además, las personas que padecen esta enfermedad al no experimentar estímulos dolorosos, no requieren analgesia intra o postoperatoria (Pirani *et al.*, 2017).

Aunque estos pacientes no poseen percepción del dolor, aún tienen respuesta de estrés a otros estímulos como por ejemplo, la intubación endotraqueal, por lo que se debe garantizar una cierta profundidad de anestesia durante la cirugía para aliviar esa respuesta de estrés en aquellas intervenciones que requieren anestesia general (Qiu *et al.*, 2020).

Se ha confirmado que el estrés y la ansiedad de los pacientes con CIPA ante intervenciones invasivas pueden elevar la temperatura corporal, y, por tanto, se recomienda aplicar la premedicación conveniente. Aunque puede haber una relación entre el desarrollo de hipertermia y el empleo de fármacos anticolinérgicos en pacientes con CIPA, existen informes de casos que muestran el manejo seguro de estos fármacos sin provocar hipertermia (Özmete *et al.*, 2017).

5. DISCUSIÓN

El objetivo general de esta revisión bibliográfica integradora era conocer las distintas manifestaciones que aparecen en el síndrome de insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis, así como describir qué mutaciones se producen en el gen NTRK1, cómo se puede llevar a cabo su diagnóstico y qué precauciones se deben tener en cuenta a la hora de someter al paciente a una intervención que requiera el uso de anestesia.

Como se ha podido comprobar a través de los estudios escogidos, autores como M. Li *et al.*, (2012), Santoya y Puentes, (2019) o Q. Wang *et al.*, (2015), coinciden en que la

insensibilidad congénita al dolor con Anhidrosis se origina a partir de las diversas mutaciones que pueden afectar al gen NTRK1.

Diversos estudios como por ejemplo T. Wang *et al.*, (2017) o Zhao *et al.*, (2020), confirmaron la existencia de nuevas mutaciones en dicho gen que aún no estaban notificadas y, por tanto, no eran conocidas, ampliando así el espectro de mutaciones distinguidas con respecto a dicho gen.

En lo que a las manifestaciones clínicas de la insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis se refiere, autores como Santoya y Puentes, (2019) o Spiteri *et al.*, (2020) coinciden en que los principales síntomas se relacionan con la no reacción ante estímulos dolorosos, así como la ausencia de sudoración que permite llevar a cabo la termorregulación adecuada que requiere el cuerpo humano para poder controlar la temperatura corporal y evitar posibles oscilaciones que normalmente en este síndrome se caracterizan por episodios de fiebre inexplicables. Además, suelen ser pacientes que padecen retraso mental de gravedad variable.

También se concluye según Santoya y Puentes, (2019), que existe una relación de consanguinidad entre los padres de los pacientes, y que, además, en la mayoría de los casos se reporta algún otro familiar como por ejemplo hermanos con la misma enfermedad, aunque existe algún otro caso en el que no hay presencia de dicha consanguinidad, como es el caso de los estudios realizados por Kayani *et al.*, (2017) o T. Wang *et al.*, (2017) en los que se reportaron casos de este tipo.

Relacionado con el diagnóstico de la insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis en estudios como los publicados por Orlando *et al.*, (2014), se comenzó a sospechar de la posible presencia de la enfermedad por la ausencia de percepción del dolor ante diversos estímulos desde edades muy tempranas, así como episodios de fiebre inexplicables debidos a la presencia de anhidrosis, la cual se caracteriza por la incapacidad para sudar y poder regular de este modo la temperatura corporal.

Además, para confirmar la existencia de esta enfermedad en los pacientes, se les realizó a todos un estudio genético como se confirman en las investigaciones de T. Wang *et al.*, (2017) o Spiteri *et al.*, (2020), con el fin de determinar si constaba algún tipo de mutación en el gen NTRK1, que es la causa que provoca la enfermedad como ya se ha especificado anteriormente, aunque hay estudios como (Kayani *et al.*, 2017) que determinan que también se puede diagnosticar a través de un análisis histopatológico de muestras

provenientes del nervio sural, y de hecho, en el estudio de Spiteri et al., (2020) también se llevó a cabo esta técnica en los pacientes de mayor edad, realizando el estudio genético sólo a los más jóvenes.

Por otra parte, se incluyó en este TFG información útil para conocer el abordaje de pacientes con CIPA en intervenciones que requerían el uso de anestesia.

según (Özmete et al., 2017) realmente no hay protocolos o guías de actuación que definan cómo se debe abordar el manejo anestésico en aquellos pacientes que presentan este tipo de enfermedad, por lo que realmente es un campo un tanto desconocido.

Investigaciones como las realizadas por Pirani *et al.*, (2017) y Urfalioglu *et al.*, (2017), coinciden en destacar que lo más importante a la hora de someter a estas personas a intervenciones que requieran sedación es la monitorización de sus constantes vitales para comprobar que, sobre todo, la temperatura corporal se mantiene en valores normales y no existen picos de fiebre que puedan llevar a complicaciones.

En cuanto a los fármacos escogidos para anestesiarse a los pacientes seleccionados en los distintos estudios, existen diferentes tipos que no dieron lugar a ninguna complicación significativa, como por ejemplo el Propofol, que según Urfalioglu *et al.*, (2017), puede considerarse una de las mejores opciones ya que previene la conciencia y proporciona un nivel suficiente de sedación con monitorización. En otro de los estudios analizados, sin embargo, se utilizó remifentanilo, que según Takeuchi y colaboradores (2018), aunque no existía previamente algún informe que describiese el manejo anestésico con este fármaco, se concluyó que también es útil para personas que presentan este tipo de enfermedad.

Se demostró también que la administración de óxido nitroso en oxígeno fue, según la investigación de Prabhu *et al.*, (2018), todo un éxito, aplicando además benzocaína al 20% en el sitio quirúrgico considerándose ésta, una anestesia local en vez de anestesia general.

En definitiva, como principales fortalezas en los estudios consultados, destacamos las aportaciones al conocimiento de esta ER en Nam *et al.*, (2017), Li et al., (2012) y Wang *et al.*, (2015), determinaron la existencia de nuevas mutaciones presentes en el gen NTRK1, lo cual supone un gran avance en la investigación de éste área relacionado con la insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis.

La principal debilidad que hemos podido encontrar a la hora de llevar a cabo nuestra investigación, es la escasez de artículos de evidencia científica relacionada con esta enfermedad y la escasez o nula existencia de protocolos y guías de actuación como apuntaba en su investigación Özmete *et al.*, (2017), que junto al corto periodo de tiempo del que se dispone para llevar a cabo la realización de este TFG, hace que se limite la confección de un informe de investigación más minucioso y exacto. De forma más generalizada, tras estudiar esta enfermedad poco prevalente, creemos necesaria una mayor formación del personal sanitario así como una mayor investigación en el campo de las enfermedades raras y su abordaje enfermero para prestar de este modo, una asistencia de superior calidad, bien planificada para satisfacer las necesidades de salud reales de estos pacientes.

6. CONCLUSIÓN

En lo que se refiere a la insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis, al tratarse de una enfermedad rara, la evidencia científica de la que se dispone en ciertos campos de actuación como por ejemplo el manejo de anestesia ante técnicas en las que es necesario su uso es más bien escasa, lo cual nos ha dificultado la búsqueda de información ante este tipo de situaciones para conocer cómo se debe actuar adecuadamente.

No se disponen actualmente de guías de práctica clínica o protocolos que indiquen cómo proceder ante condiciones en las que se requiere el empleo de anestesia, tan sólo existen estudios de casos que nos muestran qué técnicas de las que se han comprobado pueden ser una opción a la hora de llevarlo a cabo.

Se confirma que es muy importante el control de la temperatura corporal de estos pacientes debido a los episodios recurrentes de fiebre que éstos experimentan provocados por la presencia de anhidrosis, teniendo en cuenta que ante procesos anestésicos pueden tener circunstancias de hiper o hipotermia.

En lo que respecta al abordaje terapéutico de los mismos, se extrae la conclusión de la importancia de un diagnóstico temprano para evitar futuras complicaciones a través de estudios genéticos u otras pruebas como por ejemplo exámenes histopatológicos del nervio sural. No existe un tratamiento como tal para esta enfermedad por lo que el cuidado continuo de estos pacientes también es de vital importancia, teniendo en cuenta siempre las principales manifestaciones que pueden llevar a la sospecha del padecimiento de insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis las cuales son la no percepción del dolor,

la incapacidad para realizar una fusión exudativa adecuada, regular la temperatura corporal y algunas otras manifestaciones importantes y comunes como son fracturas, úlceras o luxaciones de articulaciones.

Así mismo, en lo que a las mutaciones existentes en esta enfermedad se refiere, es importante destacar que las alteraciones en el gen NTRK1 son las principales causantes de esta dolencia, y se determina, que no sólo una mutación es la que provoca la enfermedad, sino que existen varios tipos que pueden afectar de distinta forma al cromosoma 1q21-22.

Por último, destacar que actualmente no se dispone de toda la inversión necesaria destinada al estudio de las enfermedades raras, en concreto, a la insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis. De hecho, la elaboración de un informe de investigación que identifique claramente qué puntos son los más importantes para el cuidado, así como los posibles tratamientos y su aplicación efectiva se hace prácticamente imposible. Este es uno de los motivos que nos mueven a afirmar que aún queda mucho por estudiar respecto a este tema, y no debemos olvidar que estos pacientes deben tener la oportunidad de estar en igualdad de condiciones respecto a otras personas con enfermedades más prevalentes, en concreto, cuando nos referimos a los avances de su enfermedad, pues es parte importante de nuestro trabajo como enfermeros otorgándoles información veraz respecto a su enfermedad que les permita tener una oportunidad para mejorar su calidad de vida.

7. BIBLIOGRAFÍA

- CASPe. (2016). Instrumentos para la lectura crítica | CASPe. Retrieved May 19, 2020, from <http://www.redcaspe.org/herramientas/instrumentos>
- Drissi, I., Woods, W. A., & Woods, C. G. (2020). Understanding the genetic basis of congenital insensitivity to pain. *British Medical Bulletin*, *133*(1), 65-78. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldaa003>
- Franco, M. L., Melero, C., Sarasola, E., Acebo, P., Luque, A., Calatayud-Baselga, I., García-Barcina, M., & Vilar, M. (2016). Mutations in TrkA causing congenital insensitivity to pain with anhidrosis (CIPA) induce misfolding, aggregation, and mutation-dependent neurodegeneration by dysfunction of the autophagic flux. *Journal of Biological Chemistry*, *291*(41), 21363-21374. <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.722587>
- Geng, X., Liu, Y., Ren, X., Guan, Y., Wang, Y., Mao, B., Zhao, X., & Zhang, X. (2018). Novel *NTRK1* mutations in Chinese patients with congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Molecular Pain*, *14*, 174480691878114. <https://doi.org/10.1177/1744806918781140>
- Hartono, F., Tanjung, C., E Besinga, K., Marpaung, D., Ananditya, T., & Budisantoso, A. B. (2020). Catastrophic results due to unrecognized of congenital insensitivity to pain with anhidrosis in children with multiple long bones fractures: A case report of 27 years follow-up of two siblings. *International Journal of Surgery Case Reports*, *73*, 213-217. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2020.07.010>
- ISCIII. *RPER v.0.14.3*. (s. f.). Recuperado 5 de mayo de 2021, de <https://registroraras.isciii.es/Comun/Inicio0.aspx>
- Kayani, B., Sewell, M. D., Platinum, J., Olivier, A., Briggs, T. W. R., & Eastwood, D. M. (2017). Orthopaedic manifestations of congenital indifference to pain with anhidrosis (Hereditary Sensory and Autonomic Neuropathy type IV). *European Journal of Paediatric Neurology*, *21*(2), 318-326. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2016.08.009>
- Kurth, I., Baumgartner, M., Schabhüttl, M., Tomni, C., Windhager, R., Strom, T. M., Wieland, T., Gremel, K., & Auer-Grumbach, M. (2016). Whole exome sequencing in congenital pain insensitivity identifies a novel causative intronic

- NTRK1*- mutation due to uniparental disomy. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 171(6), 875-878. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32458>
- Lee, S.-T., Lee, J., Lee, M., Kim, J.-W., & Ki, C.-S. (2009). Clinical and genetic analysis of Korean patients with congenital insensitivity to pain with anhidrosis: *NTRK1* Mutations in CIPA. *Muscle & Nerve*, 40(5), 855-859. <https://doi.org/10.1002/mus.21340>
- Li, M., Liang, J. Y., Sun, Z. H., Zhang, H., & Yao, Z. R. (2012). Novel nonsense and frameshift *NTRK1* gene mutations in Chinese patients with congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Genetics and molecular research: GMR*, 11(3), 2156-2162. <https://doi.org/10.4238/2012.May.18.8>
- Li, N., Sun, J., Guo, S., Liu, Y., Wang, C., Zhu, C., & Zhang, X. (2018). Phenotypic and genotypic features of a pair of Chinese identical twins with congenital insensitivity to pain and anhidrosis: A case report. *Medicine*, 97(47), e13209. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013209>
- Liu, Z., Liu, J., Liu, G., Cao, W., Liu, S., Chen, Y., Zuo, Y., Chen, W., Chen, J., Zhang, Y., Huang, S., Qiu, G., Giampietro, P. F., Zhang, F., Wu, Z., & Wu, N. (2018). Phenotypic heterogeneity of intellectual disability in patients with congenital insensitivity to pain with anhidrosis: A case report and literature review. *Journal of International Medical Research*, 46(6), 2445-2457. <https://doi.org/10.1177/0300060517747164>
- Masri, A., Shboul, M., Khasawneh, A., Jadallah, R., ALmustafa, A., Escande-Beillard, N., Hamamy, H., Bakri, F., & Reversade, B. (2020). Congenital insensitivity to pain with anhidrosis syndrome: A series from Jordan. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 189, 105636. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2019.105636>
- Montes, Y. E. S., & Rozo, P. P. (2020). *Manifestaciones clínicas de la insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis*. 36, 18.
- Nabiyev, V., Kara, A., & Aksoy, M. C. (2016). Multidisciplinary assessment of congenital insensitivity to pain syndrome. *Child's Nervous System*, 32(9), 1741-1744. <https://doi.org/10.1007/s00381-016-3059-5>

- Nam, T. S., Li, W., Yoon, S., Eom, G. H., Kim, M. K., Jung, S. T., & Choi, S. Y. (2017). Novel NTRK1 mutations associated with congenital insensitivity to pain with anhidrosis verified by functional studies. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 22(2), 92-99. <https://doi.org/10.1111/jns.12205>
- Orlando, B., Echeverr, A., Bersabeth, M., Lozano, A., & Ord, C. P. (2014). Diagnóstico clínico , evolución y complicaciones. Reporte de un caso. *Arch Argent Pediatr*, 112(5), 200-205.
- Orphanet. (2012). Orphanet: Sobre las enfermedades raras. Retrieved April 16, 2020, from https://www.orphabin/Education_AboutRareDiseases.php?lng=ES
- Özmete, Ö., Şener, M., Bali, Ç., Çalışkan, E., & Arıboğan, A. (2017). Congenital insensitivity to pain: How should anesthesia be managed? *Turkish Journal of Pediatrics*, 59(1), 87-89. <https://doi.org/10.24953/turkjped.2017.01.016>
- Pirani, Z., Qasem, F., & Katsiris, S. (2017). Anesthetic considerations in a parturient with congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *International Journal of Obstetric Anesthesia*, 29, 70-72. <https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2016.10.005>
- Prabhu, S., Fortier, K., Newsome, L., & Reebye, U. N. (2018). Office-based anesthetic and oral surgical management of a child with hereditary sensory autonomic neuropathy type IV: A case report. *Anesthesia Progress*, 65(3), 181-186. <https://doi.org/10.2344/anpr-65-03-07>
- Qiu, Y., Zhao, L., Yao, D., & Jia, Y. (2020). Anesthetic management of children with congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Pediatric Investigation*, 4(4), 296-298. <https://doi.org/10.1002/ped4.12152>
- Rosemberg, S., Marie, S. K. N., & Kiemann, S. (s. f.). *Congenital Insensitivity to Pain With Anhidrosis (Hereditary and Autonomic Neur thy IV)*. 7.
- Santoya, Y., & Puentes, P. (2019). Manifestaciones clínicas de la insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis. *Salud Uninorte*, 36(1), 178-196.
- Shaikh, S. S., Chen, Y., Halsall, S., Nahorski, M. S., Omoto, K., Young, G. T., Phelan, A., & Woods, C. G. (2017). A Comprehensive Functional Analysis of *NTRK1* Missense Mutations Causing Hereditary Sensory and Autonomic Neuropathy Type IV (HSAN IV). *Human Mutation*, 38(1), 55-63. <https://doi.org/10.1002/humu.23123>

- Spiteri, M., Mifsud, M., Azzopardi, T., & Giele, H. (2020). Population Study of Hand and Wrist Manifestations of Congenital Insensitivity to Pain. *Hand*. <https://doi.org/10.1177/1558944720906556>
- Sugiyama, Y., Gotoh, S., Urasawa, M., Kawamata, M., & Nakajima, K. (2018). Hemodynamic Response to Massive Bleeding in a Patient with Congenital Insensitivity to Pain with Anhidrosis. *Case Reports in Anesthesiology*, 2018, 1-4. <https://doi.org/10.1155/2018/9593458>
- Svec, A., Feldinszka, J., & Kokavec, M. (2018). Congenital insensitivity to pain in one family. *Journal of Pediatric Orthopaedics B*, 27(4), 369-374. <https://doi.org/10.1097/BPB.0000000000000418>
- Takeuchi, Y., Fujita, Y., Shimomura, T., Kurokawa, S., Noguchi, H., & Fujiwara, Y. (2018). Anesthetic management of a patient with congenital insensitivity to pain with anhidrosis by coadministration of remifentanyl. *JA Clinical Reports*, 4(1), 0-3. <https://doi.org/10.1186/s40981-018-0208-8>
- Tsuchihashi, N., Uehara, N., Miwa, Z., Yoshida, N., & Sugimoto, K. (2021). Perception of pungent, gustatory and olfactory stimuli in patients with congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Journal of Oral Science*, 63(1), 104-106. <https://doi.org/10.2334/josnugd.20-0160>
- Urfalioglu, A., Arslan, M., Duman, Y., Gisi, G., Oksuz, G., Yildiz, H., Oksuz, H., & Balaban, A. (2017). Anesthesia procedure for congenital insensitivity to pain in a child with anhidrosis syndrome: A rare case. *Journal of Nippon Medical School*, 84(5), 237-240. <https://doi.org/10.1272/jnms.84.237>
- Varma, A. V., McBride, L., Marble, M., & Tilton, A. (2016). Congenital insensitivity to pain and anhidrosis: Case report and review of findings along neuro-immune axis in the disorder. *Journal of the Neurological Sciences*, 370, 201-210. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.09.037>
- Wang, Q., Guo, S., Duan, G., Xiang, G., Ying, Y., Zhang, Y., & Zhang, X. (2015). Novel and novel de novo mutations in NTRK1 associated with congenital insensitivity to pain with anhidrosis: A case report. *Medicine (United States)*, 94(19), 1-4. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000871>

- Wang, Q.-L., Guo, S., Duan, G., Ying, Y., Huang, P., Liu, J. Y., & Zhang, X. (2016). Phenotypes and Genotypes in Five Children with Congenital Insensitivity to Pain with Anhidrosis. *Pediatric Neurology*, *61*, 63-69. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2016.04.006>
- Wang, T., Li, H., Xiang, J., Wei, B., Zhang, Q., Zhu, Q., Liu, M., Sun, M., & Li, H. (2017). Identification of a novel nonsense mutation of the neurotrophic tyrosine kinase receptor type 1 gene in two siblings with congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Journal of International Medical Research*, *45*(2), 549-555. <https://doi.org/10.1177/0300060517691699>
- Zhao, F., Mao, B., Geng, X., Ren, X., Wang, Y., Guan, Y., Li, S., Li, L., Zhang, S., You, Y., Cao, Y., Yang, T., & Zhao, X. (2020). Molecular genetic analysis in 21 Chinese families with congenital insensitivity to pain with or without anhidrosis. *European Journal of Neurology*, *27*(8), 1697-1705. <https://doi.org/10.1111/ene.14234>

8. ANEXOS

Anexo I

Tabla 3: Estrategias de búsqueda.

Bases de datos/Repositorios	Fórmula de Búsqueda	Número total de registros encontrado	Número total de registros escogidos
Pubmed/Medline Total: 130	((congenital) AND (insensitivity to pain)) AND (anhidrosis)	15	5
	((Congenital) AND (insensitivity to pain)) AND (anhidrosis) AND (gene mutations)	7	4
	(congenital insensitivity to pain) AND (mutations)	56	10
	(congenital insensitivity to pain) AND (anesthesia)	10	6
	((congenital insensitivity to pain) AND (gene mutations)) AND (therapy)	8	2
	((congenital insensitivity to pain) AND (NTRK1 gene mutations))	16	7
	((congenital insensitivity to pain) AND (phenotype)) AND (genotype) AND (anhidrosis) AND (phenotype) AND (genotype)	9	1
SciELO Total= 6	(insensitivity) and (pain) and (therapy)	2	0
	(insensitivity) and (pain) and (diagnosis)	3	1
	(insensitivity) and (pain) and (anhidrosis)	1	0
Registro Nacional de Enfermedades Raras Total= 58	Código orpha: “Síndrome de insensibilidad congénita al dolor- anhidrosis”.	58	12

Cuiden Total=0	congenital insensitivity to pain with anhidrosis diagnosis	0	0
	Insensitivity to pain and anhidrosis and diagnosis	0	0
	insensitivity to pain with anhidrosis and manifestations	0	0
LILACS Total=36	insensitivity to pain AND anhidrosis	0	0
	congenital insensitivity to pain	36	2
Cochrane Plus Total=0	congenital insensitivity to pain and anhidrosis	1	0
	congenital insensitivity to pain and anhidrosis and anesthesia	0	0
	congenital insensitivity to pain and anhidrosis and diagnosis	0	0
Google Scholar Total=459	congenital insensitivity to pain" with anhidrosis and anesthesia and gene mutations and manifestations and case report	459	10

Fuente: elaboración propia.

Anexo II

Tabla 4: Uso de herramienta Caspe

Validez de los resultados	Tema definido	Sí. La población estudiada son pacientes con ICD con anhidrosis.
	Búsqueda de tipo de artículo apropiado	Abordaje terapéutico: no evidencia científica.
		Problemas de salud derivados de la ICD con anhidrosis: Referenciados en este TFG.
		Complejidad diagnóstica. Precauciones en asistencia sanitaria en manejo anestésico.
	Inclusión de estudios relevantes	Sí. Se realizó un cribado de los artículos encontrados dejando aquellos con mayor evidencia científica.
	Autores valoran la calidad de los resultados	Sí. La mayoría de los estudios presentan resultados significativos.
Mezcla de resultados de los estudios razonable	Debido a la similitud de los resultados presentados es razonable agruparlos.	
Resultados propiamente dichos	Resultado global: Al tratarse de una enfermedad rara es complicado encontrar estudios estadísticamente significativos.	
	Precisión: No se dispone de evidencia sobre abordaje terapéutico que nos proporcione intervalos de confianza en este tipo de pacientes.	
Aplicabilidad	Sí es aplicable en la práctica clínica pero no se da con la suficiente frecuencia como para obtener resultados fiables. Es un tema controvertido puesto que el número de casos de estos pacientes es bajo y no se dispone de evidencias sobre tratamientos, por lo tanto, como suele ocurrir con este tipo de enfermedades la financiación para la investigación de las mismas suele ser insuficiente.	

Fuente: Elaboración propia.

Anexo III

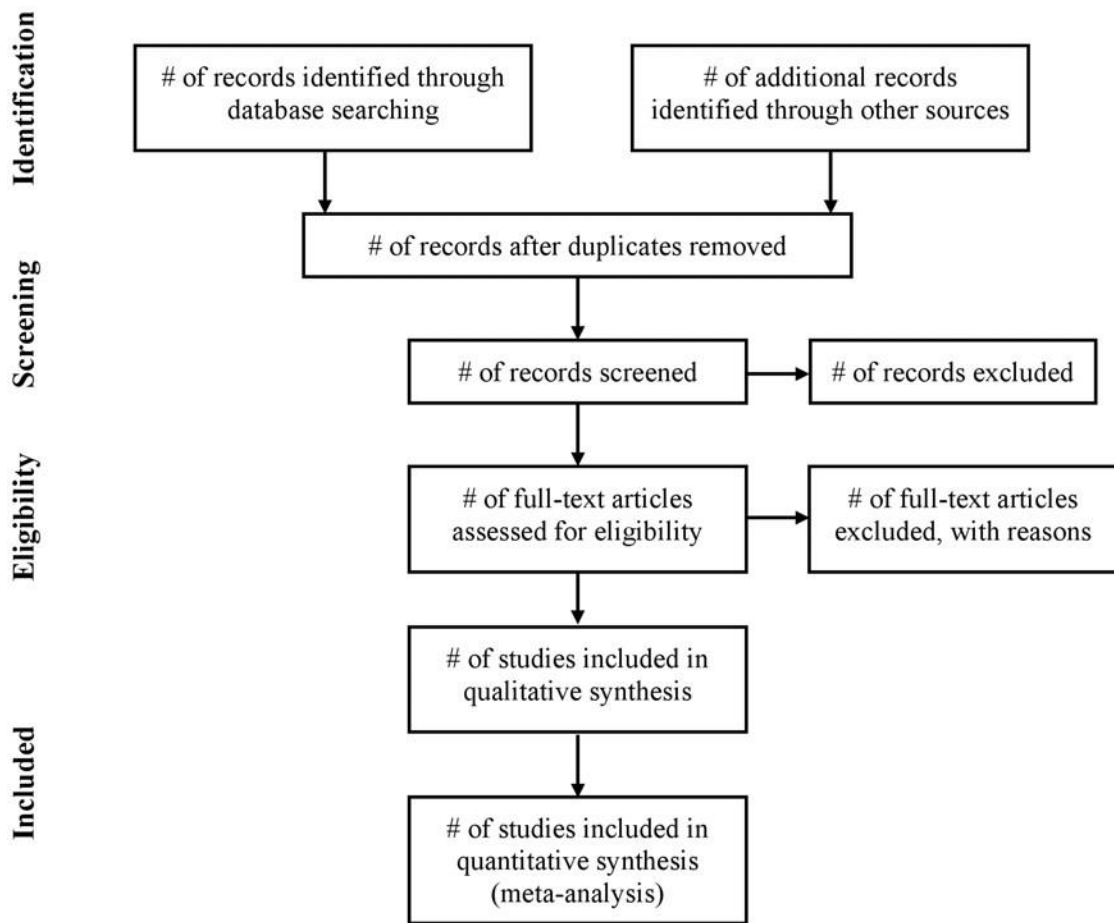


Ilustración 1: Modelo flujograma PRISMA. Fuente: (Moher et al., 2009)

Anexo IV



Ilustración 1: Lesión en H. Torrecárdenas de Almería. (se ha autorizado la reproducción de la imagen con fines formativos y de investigación).