

ARTÍCULO ESPECIAL

COVID-19 y dolor: qué conocemos hasta ahora

COVID-19 and pain:
what we know so far

RESUMEN:

El SARS-CoV-2 es un nuevo coronavirus extendido por todo el mundo que ha obligado a la declaración de pandemia por la Organización Mundial de la Salud. Su sintomatología, que varía desde síntomas gripales hasta la muerte, ha supuesto una fractura en la vida de la población, afectando también a la atención sanitaria. Hemos realizado una búsqueda bibliográfica sistemática en las principales bases de datos *online* (PubMed, Medline, UpToDate, Embase, Scopus y Cochrane Library) con las siguientes palabras clave: “COVID-19”, “*coronavirus and SARS-CoV-2*”, “*pain*”, “*chronic pain*”. Se han incluido publicaciones desde la descripción de la enfermedad hasta diciembre de 2020, acerca de la repercusión que ha tenido sobre el dolor en sus diferentes ámbitos, las características clínicas y su manejo.

AUTORES:

María Teresa Fernández Martín, Facultativo Especialista de Área. Servicio de Anestesia, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid

Esperanza Ortigosa Solórzano, Coordinadora de la Unidad del Dolor. Servicio de Anestesia, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Hospital Universitario de Getafe. Madrid

CORRESPONDENCIA:

eosolorzano@gmail.com

ABSTRACT:

SARS-CoV-2 is a new coronavirus spread throughout the world that has forced the declaration of a pandemic by the World Health Organization. Its symptomatology, which varies from flu symptoms to death, has resulted in a fracture in the life of the population, also affecting health care. We have carried out a systematic bibliographic search in the main online databases (PubMed, Medline, UpToDate, Embase, Scopus and Cochrane Library) with the following keywords: “COVID-19”, “*coronavirus and SARS-CoV-2*”, “*pain*” and “*chronic pain*”. Publications have been included from the description of the disease until December 2020, about the impact it has had on pain in its different areas, clinical characteristics and management.

RECIBIDO: 4 / enero / 2021

REVISADO: 10 / enero / 2021

Palabras clave: COVID-19, SARS-CoV-2, dolor, dolor crónico, manejo del COVID, tratamiento del COVID.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, pain, chronic pain, COVID management, COVID treatment.

Introducción

A fines de diciembre de 2019 apareció una nueva enfermedad de etiología desconocida en Wuhan, China (1). El 30 de enero de 2020 el director general de la Organización Mundial de la Salud lo declaró “emergencia de salud pública de importancia internacional”. La aparición de este nuevo virus, SARS-CoV-2, conocido como COVID-19, supuso una fractura en la manera de vivir y de trabajar en todo el mundo, con efectos en un futuro todavía desconocidos.

El brote de Wuhan, extendido a Europa y a América, impuso unas estrategias de contención de la infección como fueron el aislamiento social, la ausencia de relaciones interpersonales y el cese de la actividad comercial y de los servicios no esenciales.

La elevada atención que precisó el número de pacientes afectados de COVID-19 obligó a la redistribución de los recursos sanitarios, con suspensión de la actividad no urgente. Aunque el derecho a la salud lleva implícito el derecho a un adecuado tratamiento del dolor (la *Constitución Española* de 1978, en su artículo 43, reconoce el derecho a la protección de la salud y por tanto el derecho de los ciudadanos a recibir una asistencia sanitaria adecuada) y la Organización Mundial de la Salud determinó que el alivio del dolor es un derecho fundamental (2), en esas circunstancias fue considerado un procedimiento no urgente, por lo que el seguimiento y el tratamiento de dolor crónico fue disminuido o interrumpido durante la pandemia. Este hecho ha afectado tanto al tratamiento de los pacientes como a su salud mental.

El objetivo de esta revisión ha sido analizar el impacto del COVID-19 sobre el dolor crónico. Se han seleccionado revisiones sistemáticas y extensión de metanálisis para revisiones de alcance (PRISMA-ScR). Las bases de datos consultadas han sido PubMed, Scopus, UpToDate, Embase y Cochrane Library. La búsqueda de bibliografía no publicada incluyó: sitios para organizaciones del dolor y la Organización Mundial de la Salud. Los artículos que cumplieron con los criterios de inclusión fueron aquellos sobre el manejo de pacientes con dolor crónico durante la pandemia de COVID-19 publicados después de su comienzo (diciembre de 2019). Se consideraron todos los estudios de investigación primarios, revisiones, metanálisis, guías y textos publicados en los sitios web. No hubo restricción de idioma.

COVID-19 como factor implicado en el dolor

Los síntomas iniciales para reconocer la enfermedad producida por el SARS-CoV-2 han sido fundamentalmente fiebre, tos seca o disnea, aunque el dolor también ha sido un síntoma precoz de esta afección respiratoria (dolor de garganta, mialgias, dolor lumbar, cefalea) (3,4). Pero esta enfermedad ha mostrado un lado más dramático, algunos pacientes han sufrido y sufren una evolución tórpida, con trombosis periférica y tromboembolismo pulmonar y, sobre todo, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) que precisa de ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y ventilación mecánica, con resultado de muerte en el 1,8-3,4 % de los casos (5).

De toda la sintomatología, centraremos nuestra atención en el dolor. La International Association for the Study of Pain (IASP) define el dolor, y sobre todo el dolor crónico, como aquel dolor persistente o recurrente durante más de 3 meses a pesar de la resolución del daño tisular (6).

Un buen punto para iniciar esta revisión es recordar que el dolor, especialmente el crónico, es el resultado de la interacción de factores biológicos, psicológicos y sociales. Y la enfermedad COVID-19 parece influir en cada uno de ellos.

Conocemos la relación entre enfermedad vírica aguda (gripe, síndrome respiratorio agudo grave o SARS) con síntomas como mialgias, fatiga, además de síntomas generales (7,8). Tras la epidemia del SARS, se ha observado la existencia de pacientes con síndrome de fatiga crónica, mialgia, depresión y trastorno de sueño persistente hasta 1-2 años después de la infección (9).

Los pacientes afectados de otros patógenos (virus del río Ross, *Coxiella burnetii* y virus de Epstein-Barr) también experimentaron síndromes posvirales de fatiga, pérdida de memoria y dolor durante más de 1 año (10).

Con respecto al SARS-CoV-2, los estudios son recientes y relacionan infección del virus e inflamación, centrándose sobre todo en la “tormenta de bradicininas” (11). La bradicinina no solo contribuye al estado proinflamatorio sino que también sensibiliza las fibras sensitivas, lo que produce hiperalgesia (12). Estos cambios inflamatorios e inmunológicos podrían explicar por qué los ancianos, inmunodeprimidos y obesos (cuya

La pandemia por COVID-19 ha tenido graves consecuencias, ya que ha conducido a un aumento del dolor

respuesta inflamatoria está aumentada) pueden haber tenido un mayor impacto por COVID-19. Adicionalmente, la infección por COVID-19 puede incluir encefalopatía y cambios estructurales en el cerebro y en la médula similares a los que se producen en otras infecciones víricas (13).

El elevado número de complicaciones cerebrales en pacientes con infección por SARS-CoV-2, hizo pensar que su neurotropismo podría causar los problemas neurodegenerativos con una base inflamatoria (14). Como se mostró anteriormente para otras infecciones por SARS-CoV, se ha propuesto un mecanismo de propagación a través de la lámina cribiforme del hueso etmoides, desde la nariz hasta el epitelio olfatorio, donde los receptores ACE2 están altamente expresados. Este neurotropismo viral a través del bulbo olfatorio podría ser especialmente responsable de la anosmia frecuentemente reportada en estos pacientes (15). El SARS-CoV-2 también puede alcanzar partes más profundas del cerebro, incluidos el tálamo y el tronco encefálico, contribuyendo potencialmente a la insuficiencia respiratoria (16) y también a los síntomas dolorosos. (FIG 1)

Se analizó el metabolismo de la tomografía por emisión de positrones (PET) cerebral en comparación con sujetos sanos en todo el cerebro, y los hallazgos se confrontaron con la hipótesis de la propagación del SARS-CoV-2 desde el bulbo olfatorio a otras estructuras límbicas y posiblemente al tallo cerebral. Así, el hipometabolismo del radiofármaco FDG podría considerarse un biomarcador cuantitativo de esta afección, aunque se necesitan estudios de cohortes para especificar la relación existente entre hipometabolismo y posible persistencia de desórdenes cognitivos, emocionales, síntomas respiratorios residuales o complicaciones dolorosas (17).

Además de la acción directa del virus, son múltiples los factores que actúan o acrecientan la sintomatología dolorosa. El dolor crónico asocia comorbilidades y edad avanzada, lo que aumenta el riesgo de infecciones (incluida COVID-19). Por otro lado, no está totalmente claro si los pacientes con dolor crónico son más susceptibles a la infección, aunque se debe tener en cuenta la interacción entre el dolor y el sistema inmune, pues está demostrado que la persistencia del dolor y la ausencia de tratamiento de este induce inmunosupresión (18).

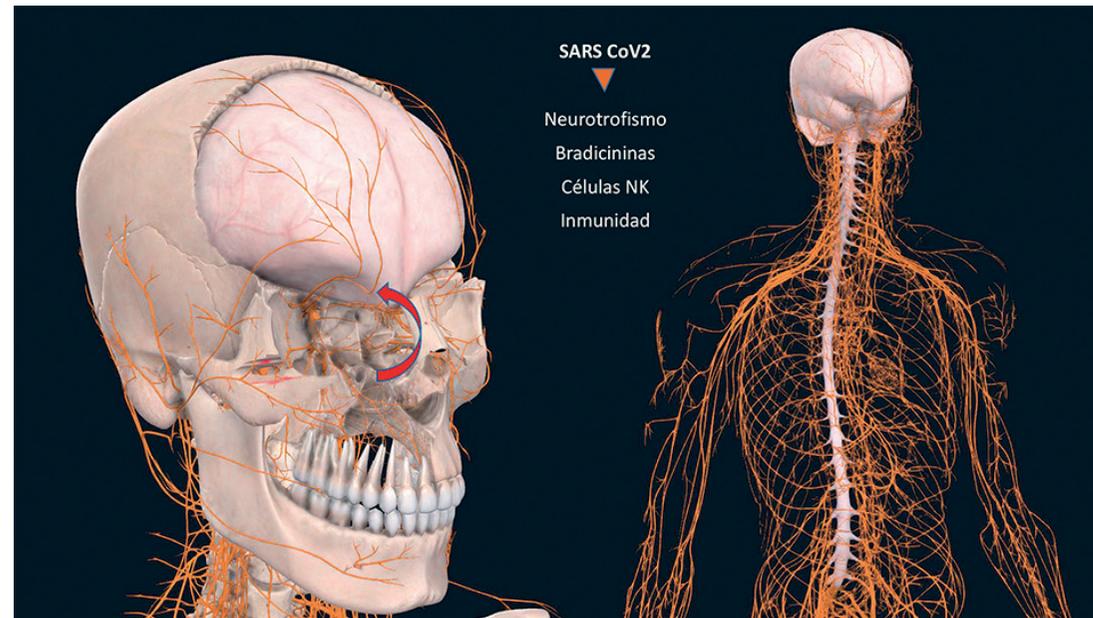


Figura 1.

No podemos olvidar que algunos tratamientos que utilizamos para paliar el dolor pueden deprimir el sistema inmune. Un ejemplo son los esteroides, que inducen una insuficiencia adrenal secundaria (19) o los opioides. Hay estudios que indican que estos últimos disminuyen las células *natural killer* (NK) con efecto dependiente de la dosis, e interfieren en la respuesta celular innata, o indirectamente actuando sobre el eje hipotálamo-pituitario-adrenal (produciendo corticosteroides) o en el sistema simpático (produciendo adrenalina). Ambos actúan sobre los linfocitos modulando negativamente la respuesta de las células NK (20). La morfina y el fentanilo producen mayor depresión que la buprenorfina (21). En modelos animales se ha visto que la morfina también puede actuar a través de la vía D1 (receptores de dopamina en el núcleo estriado) (22).

Muchos pacientes de los que necesitaron atención en UCI han presentado a largo plazo limitaciones funcionales, trastornos psicológicos y dolor crónico, lo que hace suponer que esta infección no se comportará de manera diferente (23). Pero no solo los pacientes que han sufrido infección por COVID-19 han presentado

exacerbación de su sintomatología. Esta pandemia ha asociado aspectos sociales como el confinamiento, el cese de las actividades habituales, el impacto financiero, etc. que han influido en toda la población. El aislamiento, la limitación del contacto interpersonal, el miedo a la enfermedad, al futuro incierto y a la ruina económica, entre otras, han aumentado las tasas de temor y ansiedad (24). El estrés persistente puede llevar a variedades de enfermedad mental grave (ansiedad, depresión, trastorno del sueño o ideas de suicidio) (25).

Es importante reconocer que los pensamientos y emociones están muy relacionados con el dolor físico. Así pues, las consecuencias psicosociales de la COVID-19 pueden influir en el dolor y muy probablemente a la inversa también. Dicho de otra manera, aquellos pacientes que ya tenían dolor crónico tendrán posiblemente un impacto negativo relacionado con la infección, mientras que aquellos que no tenían previamente dolor crónico se pueden añadir al grupo de este (11) (Tabla I).

Tratamiento durante la COVID-19: cómo hemos cambiado

Los pacientes con dolor crónico requieren un tratamiento multidisciplinario a largo plazo, incluso durante una pandemia. Son en su mayoría ancianos con múltiples comorbilidades y son más susceptibles a la morbilidad y mortalidad por SARS-CoV-2. Es necesario revisar las prácticas de manejo del dolor durante la pandemia con respecto a las medidas de reasignación de recursos, las colaboraciones comunitarias, el uso de analgésicos e intervenciones contra el dolor. El paciente con dolor crónico se enfrenta a un riesgo potencial de deterioro funcional y emocional durante una pandemia, lo que puede aumentar la carga sanitaria a largo plazo (26).

Durante el periodo del confinamiento todas las consultas de dolor electivas y los procedimientos de dolor intervencionistas fueron cancelados o pospuestos (27). Esta interrupción ha tenido graves consecuencias, ya que ha conducido a un aumento del dolor, un empeoramiento psicológico y una disminución de la calidad de vida en estos pacientes.

En comparación con la población general, los pacientes afectados de dolor crónico sufren de mayor ansiedad, estrés y

Tabla I.

1. La infección por COVID-19 puede incluir encefalopatía y cambios estructurales en el cerebro y en la médula
2. El neurotrofismo de la infección por SARS-CoV-2 podría causar problemas neurodegenerativos con una base inflamatoria
3. La bradicinina contribuye al estado proinflamatorio y también sensibiliza las fibras sensitivas, lo que produce hiperalgesia
4. El SARS-CoV-2 en tálamo y tronco encefálico, podría contribuir a la insuficiencia respiratoria y a los síntomas dolorosos

depresión (28), que a su vez aumentan el riesgo de cronificar el dolor. Otro factor importante en estos pacientes es la relación entre la alteración del sueño y el dolor, con correspondencia bidireccional. El dolor perturba la calidad del sueño y la falta de sueño exagera aún más el dolor. La ansiedad y la alteración del sueño en el confinamiento han aumentado la incertidumbre, la preocupación y el miedo a la enfermedad, la soledad y los síntomas depresivos graves; agravados por el hecho de que el aislamiento y el cierre de muchos servicios (rehabilitación, fisioterapia, grupos de apoyo psicológico, etc.) han limitado los mecanismos que muchos pacientes han estado utilizando para controlar el dolor.

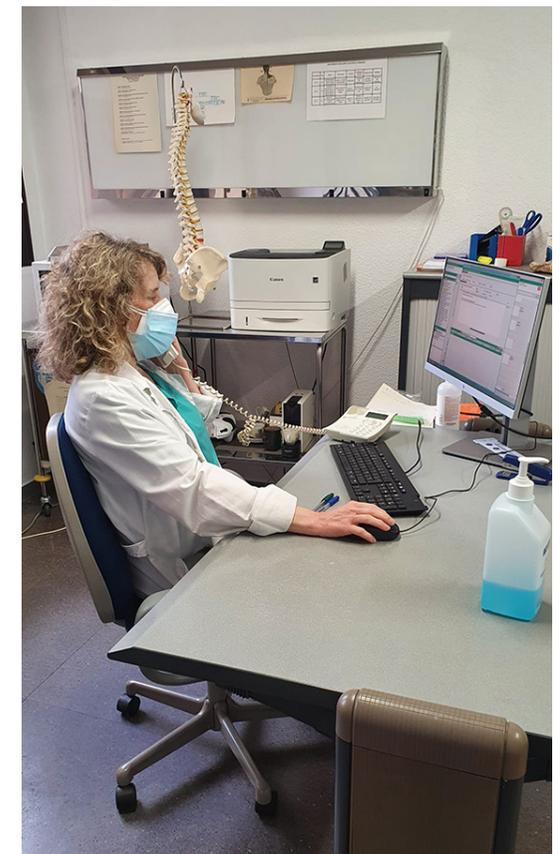
El confinamiento ha abocado a la población, especialmente a los pacientes vulnerables afectados de dolor crónico, a una menor actividad física y ejercicio (debido al miedo a salir de casa y al cierre de centros deportivos), un cambio en la dieta (con aumento de consumo de alimentos calóricos “de confort”) y la ausencia de ayuda a domicilio. Estos cambios han provocado el agravamiento de las comorbilidades y el dolor crónico, mientras que la interrupción del tratamiento ha tenido y tiene consecuencias alarmantes, no solo para las personas sino para el sistema sanitario y la sociedad, tanto a corto como a largo plazo.

En este escenario, la telemedicina, que incluye medios tan diversos de comunicación como el teléfono, el vídeo, el correo electrónico, el fax, etc., ha emergido como una tecnología clave para una comunicación eficiente y una solución sostenible para proporcionar servicios esenciales de atención de la salud (Figura 2).

Telemedicina, una nueva herramienta

El manejo crónico del dolor requiere visitas frecuentes al médico para el asesoramiento tanto farmacológico como no

Figura 2.



farmacológico del tratamiento. El confinamiento, las restricciones de movimientos, los requisitos de distanciamiento social y físico o el temor de que los centros de atención médica puedan estar infectados han llevado a evitar que los pacientes acudan a los centros de atención médica en persona. Es aquí donde la telemedicina ha sido de especial utilidad para que los pacientes tuvieran una consulta médica (29).

De conformidad con las directrices, recomendaciones y prácticas clínicas, la telemedicina debe considerarse siempre que sea posible (30,31). Los servicios de telemedicina ofrecen numerosas ventajas, especialmente en la atención rutinaria o no urgente. Se puede evitar la exposición innecesaria de las personas involucradas en la prestación de asistencia sanitaria. Se reduce la necesidad de equipos de protección personal (EPI), lo que conlleva la reducción en el consumo de recursos. Mejora el acceso a la atención de salud y se reduce el uso de medios en toda la infraestructura sanitaria, ya bastante estresada durante la pandemia actual, todo lo cual puede proporcionar un ahorro económico sustancial a todos los niveles (32,33).

En cuanto a las desventajas, en este momento hay falta de claridad sobre las implicaciones jurídicas de su utilización. El uso de la tecnología no puede reemplazar la medicina clínica basada en la consulta médica en persona y el examen físico del paciente. Otras limitaciones son el aumento de las posibilidades de diagnóstico erróneo y la incapacidad para llevar a cabo investigaciones radiológicas para el diagnóstico.

¿Qué evidencia tenemos del uso de la telemedicina en el dolor crónico?

El uso a gran escala de la telemedicina en el tratamiento del dolor crónico es poco frecuente. Generalmente se ha centrado en intervenciones psicológicas, ejercicio, terapias de reducción del estrés, etc. Varias revisiones sistemáticas en adultos reportan reducción del dolor, de la discapacidad, de la depresión y de la ansiedad en los grupos de intervención en comparación con los grupos de control (34,35). Por el contrario, las terapias psicológicas realizadas por internet o aplicaciones móviles han arrojado solo un efecto beneficioso pequeño en niños y adolescentes con dolor crónico mixto (36).

El manejo del dolor crónico se basa en una buena evaluación e historia clínica. Esta evaluación se puede realizar de forma remota utilizando versiones electrónicas de varios cuestionarios y escalas. Se ha comprobado la fiabilidad y validez de la realización telemática de cuestionarios sobre el dolor, como el de McGill en formato corto (SF-MPQ, Short-Form McGill Pain Questionnaire) y el Pain Disability Index, con un número significativamente mayor de pacientes que prefieren realizar este tipo de cuestionarios de forma electrónica (37). Del mismo modo, muchos cuestionarios para la evaluación de pacientes con dolor lumbar crónico han demostrado una buena fiabilidad y una validez moderada (38). Los cuestionarios de ansiedad, depresión y sueño también pueden recogerse electrónicamente. De todo ello se deduce que es posible realizar telemáticamente una evaluación e historia del dolor detalladas.

El examen físico constituye la piedra angular del tratamiento del dolor crónico para determinar su origen. Una exploración física minuciosa es fundamental. Por lo tanto, la primera consulta al menos debe ser preferiblemente una consulta física. Una vez establecido el diagnóstico se puede pasar a la vía telemática, aunque en estas circunstancias especiales se debe hacer comprender al paciente que en ocasiones no se puede realizar un examen físico completo.

Un aspecto importante del manejo del dolor crónico es el tratamiento no farmacológico, como educación sobre ergonomía, actividad física, modificación del estilo de vida, asesoramiento y habilidades de afrontamiento, etc., y todos estos componentes se pueden impartir fácilmente mediante la telemedicina.

En el ámbito de la atención primaria la telemedicina es un importante sistema de cribado y derivación de pacientes al hospital de manera eficaz, no solo en patologías de gran impacto por su gravedad, sino en otras que por su prevalencia suponen una carga asistencial importante.

¿Viene la telemedicina a quedarse entre nosotros?

Una de las preguntas que nos deberíamos hacer es si la telemedicina es una herramienta pasajera en tiempos de pandemia o viene para instalarse. Ya algunas unidades la tenían instaurada como elemento de mejora para la coordinación entre las unida-

des de dolor y atención primaria, mejorando la accesibilidad de los pacientes y descongestionando los servicios hospitalarios.

Aunque, según la evidencia, los efectos beneficiosos de la telemedicina son muy prometedores, sigue habiendo una incertidumbre sustancial en torno a muchos aspectos de los estudios realizados en torno a ella. Estos incluyen tamaños muestrales pequeños, defectos metodológicos, escasos beneficios, insuficientes evaluaciones a largo plazo, escasa recogida de acontecimientos adversos, etc. (39). Es necesario, además, explorar la satisfacción y aceptación por parte de los pacientes, así como estudios de daños (producidos en estos) y deserciones de este tipo de atención.

Si viene a quedarse, lo cual es muy probable, debemos desarrollar nuevas guías clínicas para aplicarlas en nuestra práctica médica y caminar hacia nuevos modelos de salud. Y quizás en los próximos años realicemos una medicina que no se parezca en nada a la actual. Estas guías deberían incluir principios generales y un marco práctico. Los principios generales deberían ser comunes a todas las directrices futuras, mientras que el marco práctico debe abordar principalmente el escenario actual de la pandemia (40-42). Entre otros, deben especificar claramente los términos de la primera consulta, consultas de seguimiento, manejo del paciente, consentimientos, medicamentos que se pueden recetar a través de la teleconsulta, etc. (43). Y los profesionales que utilizan esta vía deben mantener las mismas normas éticas y profesionales que las observadas en las tradicionales consultas cara a cara.

Herencia “COVID”

Por lo que sabemos hasta ahora, no hay muchos datos disponibles sobre el impacto de la pandemia COVID-19 y las medidas de aislamiento sobre los pacientes con dolor crónico. Lo que sí está claro es que la enfermedad COVID-19 por sí misma se asocia con síntomas dolorosos, incluida mialgia, artralgia, dolor abdominal, dolor de cabeza y dolor torácico, incluso en pacientes no ingresados en UCI (44). Los supervivientes pueden tener efectos a largo plazo, como puede ser el dolor, que precisan de nuestra atención y manejo (45).

Según estudios recientes, más del 35 % de los pacientes afectados por esta enfermedad desarrollan síntomas neurológicos (46).

Todas estas manifestaciones neurológicas podrían derivar en cuadros dolorosos, desde la neuralgia periférica al síndrome de dolor postraumático, que deben ser diagnosticados y tratados, lo que supone un reto para los médicos.

El estudio de Nieto y cols. (47) sobre el impacto que ha tenido el confinamiento en pacientes con dolor crónico ha mostrado cambios en el dolor desde el comienzo del encierro. Correlacionando la intensidad del dolor y las puntuaciones de discapacidad, confirmaron un aumento en la intensidad, la frecuencia de los episodios de dolor, la interferencia de este en las actividades cotidianas (como la capacidad de trabajo y las actividades de ocio), la angustia causada por el dolor y los efectos en el sueño y en la actividad física. Específicamente, cuando se preguntó a los encuestados sobre cambios (no necesariamente relacionados con el dolor), las puntuaciones medias mostraron un empeoramiento en la actividad física, las actividades sociales, las actividades laborales, el estado emocional y el bienestar global. Estos datos resaltan la importancia de prestar atención a las personas con dolor crónico durante las crisis de salud, ya que su problema de dolor y su salud en general pueden empeorar, como han señalado los expertos.

La cefalea es el síntoma cerebral más común, con una prevalencia variable del 6,5 % al 23 %, y una prevalencia media del 8 % en diferentes estudios (48). El dolor de cabeza persistente se ha observado incluso semanas después de la recuperación (49). Los pacientes presentaban una cefalea holocraneal, opresiva, de comienzo posterior a las 2 semanas tras la recuperación de los síntomas respiratorios, sin causa física (trombosis venosa). La patogenia de la cefalea diaria persistente es ampliamente conocida: algunos estudios creen que el dolor puede deberse a la producción de citocinas y la persistente activación glial, responsables de precipitar el cuadro clínico (50) y también de los trastornos neurológicos en la COVID-19.

Enfermedades concretas como la fibromialgia, la neuropatía periférica o la migraña crónica han mostrado modificaciones clínicas. La fibromialgia ha mostrado peores resultados en los test de evaluación (calidad de sueño, fatiga, dolor, rigidez) en pacientes que padecieron la enfermedad COVID-19 (51). Estudios posteriores confirmarán si el empeoramiento se debe al estado de hipersensibilidad de la enfermedad. Consonni y cols. (52) observaron durante la pandemia quejas similares sobre el cambio de

Una exploración física minuciosa es esencial, por lo que, al menos, la primera consulta debe ser presencial

hábitos y preocupaciones en los pacientes con neuropatía periférica y migraña crónica. Sin embargo, ambos grupos de pacientes tuvieron reacciones distintas. En los pacientes con neuropatía, la angustia pandémica afectó a la salud física con un empeoramiento de las condiciones clínicas, especialmente al sufrir cambios en su atención, mientras que en los pacientes con migraña afectó al comportamiento, principalmente con fragilidad psicológica. Esto sugiere la necesidad de personalizar la atención de los pacientes según sus condiciones de dolor crónico.

En conclusión, es necesario tiempo para confirmar algunos de los datos obtenidos en los escasos estudios respecto al impacto de la enfermedad COVID-19 sobre el dolor crónico. Existen escasas evidencias sobre la base física, sin embargo, el aspecto psicológico parece más claro. Incluso en personas con un diagnóstico de dolor crónico no afectadas directamente por el coronavirus, el brote pandémico y el posterior bloqueo han sido factores estresantes importantes (53). Por lo tanto, se deben diseñar intervenciones interdisciplinarias en las que los psicólogos y el personal de atención médica trabajen juntos para minimizar el malestar psicológico de los pacientes con síndromes de dolor crónico. Estos síndromes podrían aumentar la demanda de atención médica en un momento extremadamente difícil. En esta situación la telemedicina es una excelente opción para el manejo de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wuhan Municipal Health Commission. Report of clustering pneumonia of unknown etiology in Wuhan City. 2019. <http://wjw.wuhan.gov.cn/front/web/showDetail/2019123108989>
2. Declaración Universal de los Derechos Humanos. Disponible en: <http://www.un.org/es/documents/udhr> [último acceso 18 febrero de 2021].
3. Pascarella G, Strumia A, Piliago C, Bruno F, Del Buono R Costa F, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med*. 2020;288(2):192-206. DOI: 10.1111/joim.13091.
4. Song XJ, Xiong DL, Wang ZY. Pain management during the COVID-19 pandemic in China: lessons learned. *Pain Med*. 2020;21(7):1319-23. DOI: 10.1093/pm/pnaa143.
5. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA*. 2020;323:1488-94. DOI: 10.1001/jama.2020.3204.
6. Loeser JD, Treede RD. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain*. 2008;137:473-7. DOI: 10.1016/j.pain.2008.04.025.
7. Campbell A, Rodin R, Kropp R, Mao Y, Hong Z, Vachon J, et al. Risk of severe outcomes among patients admitted to hospital with pandemic (H1N1) influenza. *CMAJ*. 2010;182:349-55. DOI: 10.1503/cmaj.091823.
8. Hui DS, Chan MC, Wu AK, Ng PC. Severe acute respiratory syndrome (SARS): epidemiology and clinical features. *Postgrad Med J*. 2004;80:373-81. DOI: 10.1136/pgmj.2004.020263.
9. Moldofsky H, Patcai J. Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome; a case-controlled study. *BMC Neurol*. 2011;11:37. DOI: 10.1186/1471-2377-11-37.
10. Hickie I, Davenport T, Wakefield D, Vollmer-Conna U, Cameron B, Vernon SD, et al. Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: prospective cohort study. *BMJ*. 2006;333:575. DOI: 10.1136/bmj.38933.585764.AE.
11. Garvin MR, Alvarez C, Miller JI, Prates ET, Walker AM, Amos BK, et al. A mechanistic model and therapeutic interventions for COVID-19 involving a RAS-mediated bradykinin storm. *Elife*. 2020;9:e59177. DOI: 10.7554/eLife.59177.
12. Clauw DJ, Häuser W, Cohen SP, Fitzcharles MA. Considering the potential for an increase in chronic pain after the COVID-19 pandemic. *Pain*. 2020;161:1694-7. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001950.
13. Beggs S, Liu XJ, Kwan C, Salter MW. Peripheral nerve injury and TRPV1-expressing primary afferent C-fibers cause opening of the blood-brain barrier. *Mol Pain*. 2010;6:74. DOI: 10.1186/1744-8069-6-74.
14. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms.

- ACS Chem Neurosci. 2020;11:995-8. DOI: 10.1021/acschemneuro.0c00122.
15. Tancheva L, Petralia MC, Miteva S, Dragomanova S, Solak A, Kalfin R, et al. Emerging neurological and psychobiological aspects of COVID-19 infection. *Brain Sci.* 2020;10(11):852. DOI: 10.3390/brainsci10110852.
 16. Gandhi S, Srivastava AK, Ray U, Tripathi PP. Is the collapse of the respiratory center in the brain responsible for respiratory breakdown in COVID-19 patients? *ACS Chem Neurosci.* 2020;11:1379-81.
 17. Guedj E, Million M, Dudouet P, Tissot-Dupont H, Bregeon F, Camilleri S, et al. 18F-FDG brain PET hypometabolism in post-SARS-CoV-2 infection: substrate for persistent/delayed disorders? *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020;30:1-3.
 18. Marchand F, Perretti M, McMahon SB. Role of the immune system in chronic pain. *Nat Rev Neurosci.* 2005;6:521-32. DOI: 10.1038/nrn1700.
 19. Liu MM, Reidy AB, Saatee S. Perioperative steroid management: approaches based on current evidence. *Anesthesiology.* 2017;127:166-72. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001659.
 20. Kosciuzuk U, Knapp P, Lotowska-Cwiklewska AM. Opioid-induced immunosuppression and carcinogenesis promotion theories create the newest trend in acute and chronic pain pharmacotherapy. *Clinics (Sao Paulo, Brazil).* 2020;75:1554. DOI: 10.6061/clinics/2020/e1554.
 21. Franchi S, Moschetti G, Amodeo G. Do all opioid drugs share the same immunomodulatory properties? A review from animal and human studies. *Front Immunol.* 2019;10:2914. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02914.
 22. Saurer TB, Carrigan KA, James SG. Suppression of natural killer cell activity by morphine is mediated by the nucleus accumbens shell. *J Neuroimmunol.* 2006;173:3-11. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2005.11.009.
 23. McLean SA, Clauw DJ. Predicting chronic symptoms after an acute "stressor"-lessons learned from 3 medical conditions. *Med Hypotheses.* 2004;63:653-8. DOI: 10.1016/j.mehy.2004.03.022.
 24. Bendau A, Petzold MB, Pyrkosch L, Mascarell Maricic L, Betzler F, Rogoll J, et al. Associations between COVID-19 related media consumption and symptoms of anxiety, depression and COVID-19 related fear in the general population in Germany. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2020 Jul 20;1-9. DOI: 10.1007/s00406-020-01171-6.
 25. Bakioğlu F, Korkmaz O, Ercan H. Fear of COVID-19 and Positivity: Mediating role of intolerance of uncertainty, depression, anxiety, and stress. *Int J Ment Health Addict.* 2020 May 28;1-14. DOI: 10.1007/s11469-020-00331-y.
 26. Chan D, Xu Feng Lin, Jane MG, Liu CW. Clinical challenges and considerations in management of chronic patients during a COVID-19 pandemic. *Ann Acad Med Singap.* 2020;49:669-73. DOI: 10.47102/annals-acadmedsg.2020130.
 27. Malhotra N, Joshi M, Datta R, Bajwa SJ, Mehdiratta L. Indian Society of Anaesthesiologists (ISA National) Advisory and Position Statement regarding COVID19. *Indian J Anaesth.* 2020;64:25963. DOI: 10.4103/ija.IJA_288_20.
 28. Sarzi-Puttini P, Vellucci R, Zuccaro SM. The appropriate treatment of chronic pain. *Clin Drug Investig.* 2012;32:21-33. DOI: 10.2165/11630050-000000000-00000.
 29. Ghai B, Malhotra N, Jit S S. Telemedicine for chronic pain management during COVID-19 pandemic. *Indian J Anaesth.* 2020; 64:456-46. DOI: 10.4103/ija.IJA_652_20.
 30. Shanthanna H, Strand NH, Provenzano DA, Lobo CA, Eldabe S, Bhatia A, et al. Caring for patients with pain during the COVID-19 pandemic: Consensus recommendations from an international expert panel. *Anaesthesia.* 2020;75:935-44. DOI: 10.1111/anae.15076.
 31. Cohen SP, Baber ZB, Buvanendran A, McLean LTCBC, Chen Y, Hooten WM, et al. Pain management best practices from multispecialty organizations during the COVID-19 pandemic and public health crises. *Pain Med.* 2020;21:1331-46. DOI: 10.1093/pm/pnaa127.
 32. Chauhan V, Galwankar S, Arquilla B, Garg M, Somma SD, El-Menyar A, et al. Novel coronavirus (COVID-19): Leveraging telemedicine to optimize care while minimizing exposures and viral transmission. *J Emerg Trauma Shock.* 2020;13:20-4.
 33. Ayyagari A, Bhargava A, Agarwal R, Mishra SK, Mishra AK, Das SR, et al. Use of telemedicine in evading cholera outbreak in MahakumbhMela, Prayag, UP, India: An encouraging experience. *Telemed J E Health.* 2003;9:89-94. DOI: 10.1089/153056203763317693.

34. Slattery BW, Haugh S, O'Connor L, Francis K, Dwyer CP, O'Higgins S, et al. An evaluation of the effectiveness of the modalities used to deliver electronic health interventions for chronic pain: Systematic review with network meta-analysis. *J Med Internet Res*. 2019;17:e1108. DOI: 10.2196/11086.
35. Sundararaman LV, Edwards RR, Ross EL, Jamison RN. Integration of mobile health technology in the treatment of chronic pain: A critical review. *RegAnesth Pain Med*. 2017;42:488-98. DOI: 10.1097/AAP.0000000000000621.
36. Fisher E, Law E, Dudeney J, Eccleston C, Palermo TM. Psychological therapies (remotely delivered) for the management of chronic and recurrent pain in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;4:CD011118. DOI: 10.1002/14651858.CD011118.pub3.
37. Cook AJ, Roberts DA, Henderson MD, Van Winkle LC, Chastain DC, Hamill-Ruth RJ. Electronic pain questionnaires: A randomized, crossover comparison with paper questionnaires for chronic pain assessment. *Pain*. 2004;110:310-7. DOI: 10.1016/j.pain.2004.04.012.
38. Azevedo BR, Oliveira CB, Araujo GMD, Silva FG, Damato TM, Pinto RZ, et al. Is there equivalence between the electronic and paper version of the questionnaires for assessment of patients with chronic low back pain? *Spine*. 2020;45:E329-35. DOI: 10.1097/BRS.0000000000003281.
39. Chhabra HS, Sharma S, Verma S. Smartphone app in self-management of chronic low back pain: A randomized controlled trial. *Eur Spine J*. 2018;27:2862-74. DOI: 10.1007/s00586-018-5788-5.
40. Flodgren G, Rachas A, Farmer AJ, Inzitari M, Shepperd S. Interactive telemedicine: Effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015:CD002098. DOI: 10.1002/14651858.CD002098.pub2.
41. Baker J, Stanley A. Telemedicine technology: A review of services, equipment, and other aspects. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2018;18:60. DOI: 10.1007/s11882-018-0814-6.
42. Boodley CA. Primary care telehealth practice. *J Am Acad Nurse Pract*. 2006;18:343-5. DOI: 10.1111/j.1745-7599.2006.00146.x.
43. Aguarwal N, Jain P, Pathak R, Gupta R. Telemedicine in India: A tool for transforming health care in the era of COVID-19 pandemic. *J Educ Health Promot*. 2020;9:190. DOI: 10.4103/jehp.jehp_472_20.
44. Lovell N, Maddocks M, Etkind SN, Taylor K, Carey I, Vora V, et al. Characteristics, symptom management, and outcomes of 101 patients with COVID-19 referred for hospital palliative care. *J Pain Symptom Manage*. 2020;60:77-81. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2020.04.015.
45. Kemp HI, Corner E, Colvin LA. Chronic pain after COVID-19: implications for rehabilitation. *Br J Anaesth*. 2020;125:436-40. DOI: 10.1016/j.bja.2020.05.021.
46. Niazkar HR, Zibae B, Nasimi A, Bahri N. The neurological manifestations of COVID-19: a review article. *Neurol Sci*. 2020;41:1667-71. DOI: 10.1007/s10072-020-04486-3.
47. Nieto R, Pardo R, Sora B, Feliu-Soler A, Luciano JV. Impact of COVID-19 lockdown measures on spanish people with chronic pain: an online study survey. *J Clin Med*. 2020;9:3558. DOI: 10.3390/jcm9113558.
48. Uygun Ö, Ertas M, Ekizoğlu E, Bolay H, Özge A, Orhan EK, et al. Headache characteristics in COVID-19 pandemic-a survey study. *J Headache Pain*. 2020;21:121. DOI: 10.1186/s10194-020-01188-1.
49. Sampaio Rocha-Filho PA, Voss L. Persistent headache and persistent anosmia associated with COVID-19. *Headache*. 2020;60:1797-9. DOI: 10.1111/head.13941.
50. Yamani N, Olesen J. New daily persistent headache: a systematic review on an enigmatic disorder. *J Headache Pain*. 2019;20:80. DOI: 10.1186/s10194-019-1022-z.
51. Salaffi F, Giorgi V, Sirotti S, Bongiovanni S, Farah S, Bazzichi L, et al. The effect of novel coronavirus disease-2019 (COVID-19) on fibromyalgia syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;16.
52. Consonni M, Telesca A, Grazi L, Cazzato D, Lauria G. Life with chronic pain during COVID-19 lockdown: the case of patients with small fibre neuropathy and chronic migraine. *Neurol Sci*. 2021;42(2):389-97.
53. Serrano-Ibáñez ER, Esteve R, Ramírez-Maestre C, Ruiz-Párraga GT, López-Martínez AE. Chronic pain in the time of COVID-19: Stress aftermath and central sensitization. *Br J Health Psychol*. 2020. DOI: 10.1111/bjhp.12483. Online ahead of print.