

Utilidad del tensor de difusión en el diagnóstico del dolor

S. PEDRAZA GUTIÉRREZ, J. PUIG ALCÁNTARA Y G. BLASCO SOLÀ

RESUMEN

El dolor crónico tiene una gran importancia social y siguen sin estar claros sus mecanismos fisiopatológicos, aunque se ha propuesto la existencia de una reorganización cortical.

Las diferentes técnicas neurorradiológicas pueden ser útiles para definir mejor los cambios asociados al dolor crónico. En esta revisión se pretende hacer mención breve a la contribución de las técnicas morfológicas, bioquímicas y funcionales, pero revisando más profundamente la utilidad de la imagen del tensor de difusión (DTI) y de la tractografía en el estudio del dolor crónico. La neuroimagen puede ayudar a cuantificar de una manera objetiva el dolor y a detectar la respuesta o falta de respuesta de las nuevas terapias del dolor crónico.

Palabras clave: Dolor crónico. Imagen del tensor de difusión. Tractografía.

ABSTRACT

Chronic pain is a matter of great social importance and its pathophysiological mechanisms are still not fully understood although the existence of cortical reorganization has been proposed.

A variety of neuroradiological techniques may be useful to better define changes associated with chronic pain. The intention of this review is to give a brief summary of the contribution made by morphological, biochemical and functional analyses and to examine more deeply the usefulness of diffusion tensor imaging (DTI) and tractography in the study of chronic pain. Neuroimaging can help to objectively quantify pain and detect response to or the lack thereof, to new therapies for chronic pain. (DOLOR. 2012;27:29-31)

Corresponding author: Salvador Pedraza Gutiérrez, sapedraza@gmail.com

Key words: Chronic pain. Diffusion tensor imaging. Tractography.

Servicio de Radiología-IDI
Instituto de Investigación Biomédica de Girona (IDIBGI)
Hospital Universitario de Girona Dr. Josep Trueta
Universidad de Girona
Girona

Dirección para correspondencia:

Salvador Pedraza Gutiérrez
Centro de RM. IDI
Servicio de Radiología
Hospital Universitario de Girona Dr. Josep Trueta
Avda. de Francia, s/n
17007 Girona
E-mail: sapedraza@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El dolor crónico es un problema grave que afecta al 20% de población, y es una de las causas más frecuentes de invalidez en personas mayores de 65 años.

El manejo médico actual tiene varias limitaciones:

- Los métodos para definir dolor y analgesia son subjetivos, y tampoco existen unos métodos objetivos para medir la eficacia de las nuevas terapias en el dolor crónico.
- Por otro lado, los diversos tratamientos existentes tienen la limitación de la aparición de efectos adversos importantes con la administración crónica de los mismos.

Por todo ello, es importante seguir mejorando en el diagnóstico y manejo y tratamiento del dolor crónico.

Los mecanismos asociados a la cronificación del dolor no están claros, pero se ha propuesto la existencia de una reorganización cortical llamada plasticidad funcional¹. En este contexto, es interesante analizar la utilidad de las nuevas técnicas de neuro-radiología para demostrar los cambios cerebrales asociados al dolor crónico o la respuesta a las intervenciones terapéuticas o farmacológicas^{2,3}.

AVANCES EN NEUROIMAGEN

Con el uso de nuevas técnicas de resonancia magnética (RM) en pacientes con dolor se han producido avances en cuatro áreas concretas del conocimiento del dolor:

- Cambios anatómicos con el dolor crónico. A nivel cerebral se ha demostrado como respuesta al dolor crónico la aparición de un cambio estructural en el parénquima cerebral consistente en la aparición de un cambio del grosor de la sustancia gris encefálica¹. De modo concreto, los pacientes con dolor crónico muestran un aumento del grosor de la sustancia gris en núcleos de la base de modo bilateral y en tálamo izquierdo y una reducción del grosor de la sustancia gris en tronco y áreas somatosensoriales.

En un estudio reciente⁴ se demuestran los cambios producidos en pacientes con tratamiento crónico con opioides. El estudio demuestra la aparición de un aumento del grosor de la sustancia gris a nivel de la amígdala pero también en hipotálamo, *girus* frontal inferior izquierdo, zona posterior ventral derecha del cíngulo y zona inferior basal de la protuberancia. Es importante remarcar que estos cambios son persistentes pese a la retirada del tratamiento con opioides. Este estudio inicial apoya

la hipótesis de que la exposición a opioides se asocia a cambios funcionales y estructurales en los circuitos de recompensa y afectividad. Por ello, es importante intentar estudiar directamente estos circuitos relacionados con el dolor crónico.

- Cambios bioquímicos con el dolor crónico. Mediante espectroscopia por RM se han demostrado hallazgos relacionados con los cambios bioquímicos que se producen ante el dolor crónico. Como muestra, cabe señalar que, en un estudio reciente en pacientes con fibromialgia⁵, los autores demuestran la existencia en el *girus* poscentral de un valor alto de glutamato + glutamina y una ratio elevada de glutamato + glutamina/creatina. Se apreciaban, asimismo, cambios asociados en el hipocampo que los autores sugieren que pueden estar en relación con la depresión acompañante de estos pacientes. Esta observación remarca la importancia de los circuitos entre diversas estructuras encefálicas en los pacientes con dolor crónico.
- Cambios funcionales con el dolor crónico. Los estudios mediante RM funcional han demostrado la existencia de cambios en el funcionamiento cerebral en situaciones de dolor crónico. Concretamente, se han definido las áreas del cerebro involucradas en el procesamiento y control del dolor y el efecto de ciertos fármacos contra el dolor. Por ejemplo, en un estudio en pacientes con migraña⁶ se demostró una hiperactivación específica en el polo anterior del lóbulo temporal medial. Además, los autores demostraron mediante DTI una conectividad aumentada entre dicho lóbulo temporal medial y el núcleo pulvinar del tálamo. La explicación detallada de la utilidad de la RM funcional sobrepasa los objetivos de esta revisión y se explica en otro capítulo de esta monografía, pero es importante remarcar la utilidad de combinar estudios funcionales y de DTI para entender mejor los circuitos implicados en el dolor crónico.

- Cambios en la conectividad del sistema nervioso ante el dolor crónico. La técnica de DTI se basa en el análisis de la anisotropía de los tejidos. La DTI permite analizar las fibras de sustancia blanca cerebral y la visualización de los tractos existentes. La tractografía es la técnica de imagen que permite crear una representación gráfica de estos tractos de sustancia blanca. Esta técnica nos aporta una información de la microestructura cerebral.

Anatómicamente, se han implicado a diversas áreas del cerebro, cerebelo y tronco en el circuito de transmisión del dolor crónico⁷. Los estudios con RM funcional han definido las áreas del cerebro involucradas en el procesamiento y control del dolor.

Sin embargo, nuestro conocimiento de las conectividades anatómicas es escaso. La DTI podría ser útil para definir las conectividades anatómicas encefálicas implicadas en el dolor. A continuación comentaremos diversos trabajos en este sentido. La DTI se ha usado para demostrar el trayecto de la vía espinotalámica desde el *girus* poscentral al área posterolateral del cordón medular a través del núcleo ventral posterolateral del tálamo. Este circuito ha sido implicado en la patogenia del dolor en pacientes con infarto cerebral⁸.

En otro estudio se han demostrado⁷ las conexiones de sustancia blanca que se originan en la sustancia gris periacueductal (SGP) y en el núcleo cuneiforme (NC). En el estudio sobre ocho voluntarios se apreciaron conexiones desde SGP a córtex prefrontal, amígdala, tálamo, hipotálamo y bulbo. Todo ello confirma que hay un circuito anatómico que maneja el procesamiento craneocaudal del dolor a través del tronco. La conexión a la amígdala indica su papel central en el manejo del dolor. La conexión con el tálamo indica también su papel central en la modulación del dolor. Se apreció poca conectividad entre SGP y NC. Las conexiones con lóbulo frontal pueden indicar también un circuito de neuromodulación.

En otro trabajo⁹ se ha demostrado también la importancia de la conectividad con la sustancia gris periacueductal.

En otro estudio¹⁰ en pacientes con cefalea en racimos se apreciaban cambios en la sustancia blanca de tronco, lóbulo frontal, lóbulo temporal, lóbulo occipital, cápsula interna, tálamo derecho y cerebelo. Los autores sugieren que los cambios en la anisotropía de tronco pueden estar en relación con cambios en el lemnisco medial y las vías simpáticas centrales.

En un trabajo en pacientes con lesión medular completa¹¹ y dolor neuropático persistente se demostró la existencia por DTI de cambios en la difusibilidad en las regiones asociadas con el dolor o con el circuito de recompensa, es decir, núcleo *accumbens*, córtex orbitofrontal, prefrontal, dorsolateral y parietal posterior. En un trabajo previo⁷ se había sugerido que el núcleo *accumbens* del cerebelo podría estar implicado en la modulación de respuesta al dolor.

En otro estudio con voluntarios a los cuales se provocó una distensión rectal dolorosa¹², se demostró por RM funcional la activación de diversas áreas encefálicas. Mediante DTI se demostró la existencia de conexiones directas entre ínsula y cuatro áreas concretas, como córtex cingular anterior, tálamo, córtex secundario somatosensorial (S2) y córtex prefrontal (PFC).

Todos estos estudios iniciales realizados con un número bajo de pacientes indican la necesidad de que se realicen muchos más estudios con series más largas para validar mejor la utilidad de la DTI en la valoración de circuitos encefálicos activados en pacientes con dolor crónico¹³.

CONCLUSIÓN

Se ha demostrado la existencia de cambios microestructurales encefálicos en pacientes con dolor crónico. Los estudios con RM funcional aportan una información importante para comprender mejor los circuitos implicados en el dolor, pero es esencial también la realización de estudios con DTI para analizar la activación concreta de ciertos circuitos entre las diversas áreas encefálicas implicadas en el dolor crónico.

La neuroimagen puede ayudar a entender mejor los circuitos neuronales del dolor y puede ayudar al desarrollo de nuevos biomarcadores de imagen que puedan facilitar la demostración de la utilidad de los nuevos tratamientos ante el dolor crónico.

BIBLIOGRAFÍA

- Schmidt-Wilcke T, Leinisch E, Gänßbauer S, et al. Affective components and intensity of pain correlate with structural differences in gray matter in chronic back pain patients. *Pain*. 2006;125(1-2):89-97.
- Borsook D, Ploghaus A, Becerra L. Utilizing brain imaging for analgesic drug development. *Curr Opin Investig Drugs*. 2002;3(9):1342-7.
- Borsook D, Moulton EA, Schmidt KF, Becerra LR. Neuroimaging revolutionizes therapeutic approaches to chronic pain. *Mol Pain*. 2007; 3:25.
- Younger JW, Chu LF, D'Arcy NT, Trott KE, Jastrzab LE, Mackey SC. Prescription opioid analgesics rapidly change the human brain. *Pain*. 2011;152(8):1803-10.
- Fayed N, García-Campayo J, Magallan R, et al. Localized 1H-NMR spectroscopy in patients with fibromyalgia: a controlled study of changes in cerebral glutamate/glutamine, inositol, choline, and N-acetyl aspartate. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(4):R134.
- Moulton EA, Becerra L, Maleki N, et al. Painful heat reveals hyperexcitability of the temporal pole in interictal and ictal migraine States. *Cereb Cortex*. 2011;21(2):435-48.
- Hadjipavlou G, Dunckley P, Behrens TE, Tracey I. Determining anatomical connectivities between cortical and brainstem pain processing regions in humans: a diffusion tensor imaging study in healthy controls. *Pain*. 2006;123(1-2):169-78.
- Hong JH, Kwon HG, Jang SH. Probabilistic somatotopy of the spinothalamic pathway at the ventroposterolateral nucleus of the thalamus in the human brain. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011;32(7): 1358-62.
- Owen SL, Heath J, Kringelbach M, et al. Pre-operative DTI and probabilistic tractography in four patients with deep brain stimulation for chronic pain. *J Clin Neurosci*. 2008;15(7):801-5.
- Teepker M, Menzler K, Belke M, et al. Diffusion tensor imaging in episodic cluster headache. *Headache*. 2012;52(2):274-82.
- Gustin SM, Wrigley PJ, Siddall PJ, Henderson LA. Brain anatomy changes associated with persistent neuropathic pain following spinal cord injury. *Cereb Cortex*. 2010;20(6):1409-19.
- Moisset X, Bouhassira D, Denis D, Dominique G, Benoit C, Sabata JM. Anatomical connections between brain areas activated during rectal distension in healthy volunteers: a visceral pain network. *Eur J Pain*. 2010;14(2):142-8.
- Yamada K, Nagakane Y, Yoshikawa K, et al. Somatotopic organization of thalamocortical projection fibers as assessed with MR tractography. *Radiology*. 2007;242(3):840-5.