

EDITORIAL

Medicina intervencionista, evidencia y retos en el futuro

El comité nacional de uniformidad de criterios de los EE.UU. define la medicina intervencionista del dolor (MID) como una disciplina de la medicina dedicada al diagnóstico y tratamiento del dolor y desórdenes relacionados, mediante la aplicación de técnicas intervencionistas en el manejo del dolor subagudo, crónico, persistente e intratable, independientemente o en conjunción con otras modalidades de tratamiento¹. Asimismo, la comisión asesora de pagos de Medicare (MedPAC) ha descrito las técnicas intervencionistas como procedimientos mínimamente invasivos, tales como colocación de agujas en áreas seleccionadas, ablación de nervios y algunas técnicas quirúrgicas, como la discectomía y la implantación de bombas de infusión intratecal y estimuladores medulares².

Es importante diferenciar entre el dolor agudo y el crónico. El primero es esencial para nuestra supervivencia, mientras que el segundo puede a su vez diferenciarse entre dolor crónico per se, que se extiende más allá de la duración esperada, y el síndrome de dolor crónico (SDC), el cual se define como una condición compleja con componentes físicos, psicológicos, emocionales y sociales. Aunque las dos formas de dolor crónico pueden co-existir, el SDC tiene componentes reconocidos de patrones de comportamiento e influencias psicológicas y socioeconómicas. Ante la complejidad del problema, la MID nace en la década de los 50 como una rama de la anestesiología regional y por tanto fuertemente ligada a bloqueos con anestésicos locales realizados en base a puntos de referencia anatómicos y el uso de fármacos, principalmente opiáceos. John Bonica, el padre de la medicina del dolor, advocó por un enfoque multidisciplinario en un intento de aliviar el sufrimiento y el dolor de aquellos pacientes con dolor crónico. Considerando la presentación multifactorial del dolor

crónico y el entendimiento limitado del mismo en aquellas etapas iniciales de nuestra disciplina, no es de extrañar que la mayoría de los estudios consistiesen en una descripción de casos clínicos con poco valor científico. Recientemente, las guías de la *American Society of Interventional Pain Physicians* evaluaron el nivel de evidencia para las técnicas terapéuticas y diagnósticas en el dolor crónico espinal³. La metodología utilizada en esta revisión sistemática utiliza entre otras las guías de Cochrane y el informe unificado de las normas de ensayos (CONSORT). El nivel de evidencia se clasifica como buena, regular o limitada. En cuanto a las técnicas diagnósticas la evidencia fue buena en 4 de las 8 estudiadas (bloqueo de las ramas mediales a nivel cervical, torácico y lumbar e inyección intraarticular sacroilíaca, cuando el nivel de alivio del dolor es mayor de 75% y se hace un bloqueo controlado con anestésico local o placebo). La evidencia fue regular para la discografía de provocación lumbar, y limitada para la discografía de provocación cervical y torácica, así como para los bloqueos selectivos de las raíces nerviosas. De igual forma, resulta curioso que de un total de 42 técnicas intervencionistas terapéuticas evaluadas, solo 5 (inyección epidural interlaminar lumbar, caudal y transforaminal, para dolor por hernia de disco o radiculitis; epidural interlaminar cervical, para dolor por hernia de disco o radiculitis, y radiofrecuencia térmica para dolor por artropatía facetaria a nivel lumbar) demostraron buena evidencia. Antes de dramatizar sobre estos resultados es importante considerar que la falta de evidencia no es evidencia de ausencia. En otras palabras, cabe recordar que algunas de las intervenciones consideradas en esta revisión no han sido evaluadas en estudios de calidad y por ello la evidencia es limitada o ausente, pero ello no implica de por sí que no puedan funcionar para algunas indicaciones específicas.

Asimismo, en años recientes el uso liberal de opiáceos en pacientes con dolor crónico no maligno ha desatado una epidemia de muertes por sobredosis sin precedentes, y otros fármacos no opiáceos, comúnmente englobados bajo el término de adyuvantes (anticonvulsivantes, antidepresivos tricíclicos, etc.), solo han mostrado mejoría marginal en un grupo selecto de pacientes.

Vale la pena recordar que el dolor es una experiencia subjetiva y que hay una notable variabilidad en el nivel de dolor que diferentes personas pueden experimentar. Un ejemplo es la neuralgia del trigémino (NT). Esta afección es el resultado comúnmente de un atrapamiento de la raíz del trigémino por una compresión microvascular en el punto de entrada del tallo cerebral. Estudios de resonancia magnética⁴ han encontrado que un 17% de adultos tienen la malformación arteriovenosa, mientras que la prevalencia de NT es de 10/1000.000⁵. Por tanto solo una de cada 2.000 personas con la lesión sufren de NT. Cabe resaltar el caso de las amputaciones de extremidades. Aunque todas las amputaciones conllevan la sección de los mismos nervios, aproximadamente un 25% escapan del dolor del miembro fantasma y un 75% no llegarán a sufrir dolor intenso⁶. Estas diferencias en la respuesta al dolor han sido tradicionalmente atribuidas a factores psicosociales y culturales, de personalidad y educación; en otras palabras, a factores ambientales. Otros factores, tales como el género, la edad y la genética, son intrínsecos al individuo.

A pesar de todos estos avances, una pregunta que se hacen nuestros pacientes clama por una respuesta. ¿Por qué a mí?!

Algunos rasgos biológicos están afectados por los genes, el ambiente y la interacción entre ambos. Es posible que la susceptibilidad al dolor persistente sea el resultado de una compleja interacción entre múltiples genes y el ambiente. Debido al peso de los factores ambientales, el reconocimiento de un importante componente genético tomó a muchos por sorpresa. Desafortunadamente, la mayoría de los genes relacionados con el dolor crónico resultan de polimorfismos genéticos que alteran funciones celulares. El fenotipo observado tras una lesión celular es el resultado de la interacción de diversos polimorfismos genéticos y factores ambientales. Estos polimorfismos son variantes en la secuencia de DNA. Las variantes inusitadas que afectan a menos del 1% de la población son llamadas mutaciones. Los genes que difieren ligeramente debido a estas variantes son llamados alelos. Si pasamos por alto las mutaciones

mendelianas, el fenotipo de dolor está determinado por polimorfismos de unos cientos de genes con solo una pequeña fracción contribuyendo a la condición dolorosa.

La primera evidencia de la herencia y su valor en el dolor se observó en un raro desorden familiar: la insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis. Alteraciones en los alelos del gen SCN9A, que codifica la subunidad alfa de la proteína del canal de sodio Nav1.7, están involucradas en esta condición y en otras en que se observa dolor extremo. Otro gen de particular importancia en el dolor crónico es el CACNG2. Polimorfismos de este gen se han asociado con una alta posibilidad de desarrollar dolor neuropático crónico tras cirugía.

En cualquier discusión que aluda a genes del dolor es importante el hacer la distinción entre los alelos que causan o predisponen a una enfermedad que puede ser dolorosa y aquellos alelos responsables de que dos individuos sujetos a un mismo estímulo nociceptivo refieran diferentes niveles de dolor. Como ejemplo se podría considerar un paciente con diabetes. Aquellos genes relacionados con el desarrollo de esta enfermedad estarán presentes independientemente de si hay o no dolor neuropático y por tanto es difícil esclarecer su papel exacto en la variabilidad en la expresión de dolor en estos pacientes. Los estudios genéticos en nocicepción acaban de iniciarse, pero nos enseñan sin duda un camino que mejorará nuestro entendimiento del dolor y la posibilidad de terapias clínicas.

A pesar de todos estos avances, un problema fundamental con el dolor es que el diagnóstico depende en gran medida de la respuesta del paciente, la cual es enteramente subjetiva. Como ya hemos visto, esta respuesta depende en gran medida de factores ambientales, y su fenotipo, su expresión, depende de la interacción entre factores genéticos, ambientales y la interrelación de ambos. En los últimos años, una nueva disciplina ha venido a llenar este vacío. La resonancia magnética funcional está brindándonos oportunidades de evaluar vías del dolor en el cerebro. El sueño de «poder ver el dolor» parece por fin al alcance de nuestras manos. Llama la atención la interacción entre las vías de comunicación del dolor físico con las vías involucradas en la parte afectiva del mismo. Así vemos que áreas como la corteza prefrontal dorsolateral y ventrolateral, que están involucradas en funciones de atención, expectación y reevaluación de situaciones, están ligadas íntimamente con las áreas de la corteza del cíngulo anterior, el sistema límbico, el tálamo y la corteza somatosensorial

primaria (S1), las cuales envían vías descendentes inhibitorias a través de la sustancia gris periacueductal hacia la espina dorsal. Es interesante el considerar que estas áreas están involucradas en el sistema de gratificación mesencefálica, donde la dopamina y los opioides desempeñan un papel primordial. De hecho experimentos recientes han demostrado un enlace entre personalidad y efecto placebo mediado por el sistema de opioides y dopaminérgico. Estudios de imágenes han mostrado una activación en el núcleo accumbens (NAC) inducida por placebo mediada por opioides, la cual se correlaciona con la activación de opioides. De esta forma, el efecto placebo produciría una activación de la red antinociceptiva mediada por opiáceos, y la dopamina mediante interacción a nivel de la sustancia nigrostriatal estaría ligada al procesamiento del dolor y los efectos placebo, tal como se ha observado en la enfermedad de Parkinson. Estudios con PET Scan mostraron una liberación significativa de dopamina en regiones dorsales y ventrales de los ganglios basales en voluntarios sanos⁷. La activación de la transmisión mediada por receptores D2/dopamina a nivel del núcleo caudado y el putamen está positivamente asociada con variaciones individuales en la puntuación subjetiva de la cualidad del dolor. En contraste, la activación mesolímbica (núcleo accumbens) mediada por dopamina en receptores D2 y D3 está relacionada con la respuesta emocional (aumento del afecto negativo y temor). Lo anterior demuestra que los receptores D2 en el ganglio basal están involucrados en la respuesta al dolor y que contribuyen a las variaciones individuales en la experiencia dolorosa de los elementos físicos y emocionales, aunque con diferentes substratos neuroanatómicos.

Sin embargo, solo la integración de los diversos aspectos moleculares, genéticos y ambientales podrá mejorar las intervenciones terapéuticas futuras. Es importante entender que una inyección en un paciente con dificultades psicológicas graves puede no proveer el alivio esperado hasta que el problema subyacente esté controlado. Una medicina del dolor personalizada donde se considere al individuo y se le ofrezcan terapias específicas para el manejo de su condición es la próxima frontera en la medicina del dolor, y la medicina intervencionista está llamada

a ser líder en esta nueva propuesta. Específicamente, la estimulación de alta frecuencia, la estimulación en ráfagas y la estimulación de las raíces dorsales prometen revolucionar el campo de la neuromodulación. Asimismo, nuevas técnicas como la descompresión lumbar mínimamente invasiva (mild), la descompresión percutánea de los discos intervertebrales, el perfeccionamiento de la radiofrecuencia fría para ablación de ramas mediales y laterales para el tratamiento del dolor facetario y sacroilíaco y el uso de la misma para el manejo del dolor crónico de rodilla y cadera, el uso de células madre y factores de crecimiento, y nuevas formulaciones epidurales de liberación lenta pueden cambiar la forma en que la medicina intervencionista mejorará el espectro de opciones para nuestros pacientes con dolor crónico.

BIBLIOGRAFÍA

1. The National Uniform Claims Committee. Specialty designation for Interventional Pain Management-09.
2. Medicare Payment Advisory Commission Report to the Congress. Paying for Interventional Pain Services in ambulatory settings. Dec. 2001.
3. Manchikanti L, Salahadin A, Sairam A, et al. An update of the comprehensive evidence-based guidelines for interventional techniques in chronic spinal pain. Part II: Guidance and recommendations. *Pain Physician*. 2013;16:S49-283.
4. Miller JP, Acar F, Hamilton BE, et al. Radiographic evaluation of trigeminal neurovascular compression in patients with and without trigeminal neuralgia. *J Neurosurg*. 2009;100:627-32.
5. Manzoni GC, Torelli P. Epidemiology of typical and atypical craniofacial neuralgias. *J Neurol Sci*. 2005;26(2):S65-7.
6. Sherman R, Devor M, Casey Jones DE, et al. *Phantom pain* Nueva York: Plenum; 1996. p.1-264.
7. Scott DJ, Heitzeg MM, Koeppe RA, et al. Variations in the human pain stress experience mediated by ventral and dorsal basal ganglia dopamine activity. *J Neurosci*. 2006;26(42):10789-95.

Ricardo Vallejo

Director de Investigación del *Millennium Pain Center* Bloomington
Departamento de Ciencias Biológicas
Illinois State University
Profesor Adjunto de Investigación
Wesleyan University
Normal, Illinois

Coordinador Científico de la Clínica del Dolor
Hospital Quirón Teknon
Barcelona