

## **Investigación centrada en los pacientes : Una conversación con la Dra. Anne Louise Oaklander**

Los editores de PRF el 27 de Julio de 2012.

Esta es la novena de una serie de entrevistas con los asesores científicos del Foro PRF

Los investigadores rara vez pisan las consultas, y los médicos a menudo no son conscientes de las posibilidades de investigación entre los pacientes que atienden. ¿Cómo cerrar la brecha ? La Dra. Anne Louise Oaklander, MD, PhD, ha intentado responder a esa pregunta. La Dra. Oaklander es una profesora asociada de neurología en la Escuela de Medicina de Harvard en Boston, EE.UU., una neuróloga en el Hospital General de Massachusetts, donde dirige la unidad de la lesión del nervio y el servicio de neurodiagnóstico de la biopsia de piel, y cuida a pacientes con algunas de las formas más difíciles de dolor crónico. Además, dirige un laboratorio en donde se investiga el dolor crónico y los trastornos del picor. Es una apasionada en diferenciar cuidadosamente los síntomas de los pacientes, centrando la atención en los síndromes de dolor poco reconocidos, y fundamentando la investigación mecánica en la realidad clínica. La Dra. Oaklander dio la bienvenida a Megan Talkington a su oficina, donde hablaron de lo que los investigadores pueden aprender de los pacientes, la satisfacción de los descubrimientos , y los desafíos de comunicar nuevos hallazgos. Abajo encontramos una transcripción editada de la conversación.

### **¿Podría Vd. contarles a nuestros lectores su interés en la investigación?**

Nuestro laboratorio cuenta con una serie de proyectos en curso, con el nexo común de la disfunción neurosensorial. Estoy particularmente interesada en el diagnóstico, ya que esto proporciona la base para el tratamiento, y me gusta descubrir nuevos síndromes neuropáticos, nuevas enfermedades. Puede parecer poco probable que en el año 2012 , todavía hay enfermedades por descubrir, pero en realidad, las hay. Ese es el enfoque central de mi carrera que me produce gran satisfacción.

### **¿Existen otros síndromes que Vd. está tratando de descubrir?**

Si. Los esfuerzos actuales incluyen el redescubrimiento de un dolor neuropático que está justo delante de nosotros aunque es en parte un gran desconocido. Me refiero a los quistes de Tarlov, que son pequeños quistes que se forman sólo en las raíces de los nervios sensoriales. Se forman en el espacio subaracnoideo que es empujado de forma distal, cuando los cuerpos celulares de las neuronas aferentes primarias, migran fuera de la médula espinal, para formar los ganglios de la raíz dorsal durante la embriogénesis. Este espacio permite al líquido cefalorraquídeo seguir su recorrido a lo largo de las raíces de los nervios sensoriales a través de conexiones tenues. En algunos casos, el fluido es impulsado dentro de los tejidos neuronales cuando aumenta la presión intracraneal (durante la tos o con el movimiento del intestino, por ejemplo), y esto hace que poco a poco se formen quistes. Estos quistes en algunos casos dañan los axones sensoriales y cuerpos celulares en los ganglios de la raíz dorsal, y el síntoma más común que producen es dolor neuropático.

Estos quistes perineurales fueron descritos por primera vez en 1937 por el neurocirujano Isadore Tarlov, que los descubrió en las autopsias. Él no tenía ninguna información acerca de los síntomas de los pacientes, por lo que escribió en su primer artículo que no causaban síntomas clínicos. Más tarde trató pacientes que tenían estos quistes durante la vida y reconoció que son una causa de radiculopatía, como un disco herniado. Pero sus trabajos posteriores no recibieron la atención adecuada, difundiéndose y manteniéndose la teoría de su primer artículo. Así que nació el mito de que los quistes de Tarlov son lesiones irrelevantes, y sigue estando hoy muy difundido. De hecho, los radiólogos a menudo ven los quistes de Tarlov en las resonancias magnéticas, pero no informan de ellos, porque se les ha enseñado que estos quistes son un hallazgo incidental de ningún significado médico - al igual que un dermatólogo puede no informar de las pecas.

Aprendí acerca de los quistes de Tarlov por los pacientes. Mi primer paciente con quistes de Tarlov tenía vulvodinia - dolor en la vulva presente durante décadas y a menudo atribuido a causas psiquiátricas. Se habían probado muchos tratamientos, incluyendo vestibulectomía vulvar, o amputación de las partes externas de su vulva, un tratamiento estándar, sin embargo, nunca había visto a un neurólogo con anterioridad hasta que yo la atendí. Cuando pedí una resonancia magnética de su médula espinal, reveló grandes quistes de Tarlov. Al principio no tenía ni idea si éstos estaban relacionados. Siendo que no había ninguna mención de los quistes de Tarlov en los libros de texto o bibliografía reciente, tuve que obtener y leer los documentos históricos, que me abrieron los ojos y me permitieron replantear su enfermedad como neurológica y no psiquiátrica.

Esto es importante porque los quistes de Tarlov pueden ser tratados y en algunos casos curados por completo con procedimientos quirúrgicos o percutáneos que definitivamente colapsan o eliminan los quistes, pero sólo si se reconoce el diagnóstico correcto y el médico conoce las opciones de un tratamiento. Así que los quistes Tarlov son una causa curable de radiculopatía dolorosa - y no son raros, se producen casos. Pero debido al poco conocimiento que los médicos tienen sobre ellos, la mayoría de los pacientes no reciben el diagnóstico adecuado y no son tratados.

Propuse simposios sobre los quistes de Tarlov para presentarlos en la reunión de la American Pain Society (Sociedad Americana del Dolor), y durante dos años consecutivos el comité del programa científico rechazó mi petición argumentando que si nadie había oído hablar de esto, ¿qué importancia podía tener?. En realidad, los profesionales del dolor deberían dar la bienvenida a esta información, ya que podrían aprender a hacer la aspiración percutánea de un quiste por imagen guiada, que ha sido publicado como un tratamiento eficaz y definitivo.

### **¿Qué investigación se está haciendo de los quistes de Tarlov ?**

Por el hecho de ser una mujer especializada en el dolor neuropático, acudieron a mí muchos pacientes con quistes de Tarlov, siendo este el detonante para realizar un correcto diagnóstico y empezar a investigar esta fisiopatología. En 2010, varios colegas y yo publicamos el primer artículo sobre los quistes de Tarlov en la bibliografía del dolor [ Hiers et al, 2010 ] . Un artículo posterior en prensa en el New England Journal of Medicine describe un estudio detallado de una enfermera que tenía 21 quistes de Tarlov, y a pesar de muchas visitas médicas por su dolor neuropático crónico, la causa permaneció sin diagnosticar durante la mayor parte de su vida adulta. Cuando murió inesperadamente de leucemia, tuve la oportunidad de hacer una autopsia y un estudio neuropatológicos muy detallados. Espero que una vez que aparezca la noticia en el NEJM, la comunidad del dolor lo revisará. Y espero que las comunidades de neurología, neurocirugía, radiología y ginecología se den cuenta también de la entidad de la enfermedad, con la finalidad de que más pacientes obtengan tanto un diagnóstico como un tratamiento.

Obtuve por primera vez en el mundo una subvención para la investigación de los quistes de Tarlov, y dirigimos el mayor estudio de quistes identificados radio-lógicamente, y el primer informe de los síntomas de los quistes, de un grupo de 500 pacientes sintomáticos. Una gran parte del problema es que el paciente promedio de quistes de Tarlov es una mujer con dolor pélvico crónico, pero la media de médicos que tratan la columna vertebral son hombres, lo que ha impedido la comunicación directa necesaria para establecer el vínculo entre los síntomas y la causa. Algunos de los pacientes ni siquiera mencionan su dolor pélvico y la disfunción, y no es un tópico que muchos médicos varones se sienten incómodos preguntando a sus pacientes mujeres sobre este tema. Esto ha creado una situación de "no preguntes, no cuentes" que ni médicos ni pacientes han sido capaces de concienciar ni a la comunidad pública ni médica.

### **¿Está investigando nuevos tratamientos prometedores para el dolor neuropático?**

Tenemos una gran iniciativa de tratamientos en curso sobre la estimulación cerebral no invasiva para el dolor neuropático. He optado por involucrarme en los dispositivos por varias razones, incluido el hecho de que el cerebro trabaja principalmente por transmisión eléctrica. Y aunque hay una serie de medicamentos eficaces para el dolor neuropático están limitados por los efectos secundarios sistémicos. La ventaja de esta terapia es que por lo general afecta sólo a una zona muy pequeña bajo el electrodo, y hay pocos, si los hay, efectos secundarios sistémicos. Así que estos dispositivos son mejor tolerados por la mayoría de la gente.

Mi beca post-doctoral del dolor estaba en el departamento de neurocirugía de la Universidad Johns Hopkins, donde conocí los estimuladores neuronales implantados para el dolor. La estimulación cerebral no invasiva se traslada al exterior del cuerpo. La tecnología que está más avanzada se llama estimulación magnética tras-craneal o TMS, que supone el uso de electroimanes de alta resistencia para generar impulsos eléctricos que recorren el cráneo, duramadre y líquido cefalorraquídeo para activar los potenciales de acción en la corteza. La técnica se utiliza para investigar y tratar varios trastornos neurológicos, inclusive derrames cerebrales, trastornos del movimiento, y problemas visuales. TMS ha sido aprobado por la FDA [ EE.UU. Food and Drug Administration ] para el tratamiento de la depresión mayor. Para el tratamiento del dolor neuropático, que a menudo va dirigido a la corteza motora. No está claro si es la puesta en marcha de los propios axones motores los que produce el alivio del dolor o si es la sinapsis de segundo orden que afectan al tálamo. Sin embargo, varios ensayos clínicos encuentran que TMS es eficaz para un número de síndromes de dolor neuropático y otros síndromes que pueden o no pueden ser neuropáticos, inclusive la fibromialgia.

La TMS (Estimulación Magnética Tras-craneal) funciona del siguiente modo, la parte de la corteza donde se pretende dirigir se asigna a una ubicación en el exterior de la cabeza. Entonces tenemos una paleta que contiene bobinas electromagnéticas contra el cráneo, y cuando estamos en la ubicación correcta, se presiona un botón para disparar impulsos electromagnéticos que estimulan los potenciales de acción en la corteza subyacente.

### **¿Cuánto tiempo dura el efecto?**

La TMS ha de repetirse para tener un efecto de larga duración o terapéutico. Normalmente los pacientes tienen que volver cinco días a la semana durante varias semanas. Si encuentran que es eficaz en la reducción de su dolor, algunos vienen periódicamente. La conectividad eléctrica en el cerebro cambia, por lo que, al igual que otras formas de estimulación necesita ser renovada periódicamente.

Configurar esto ha sido una tarea enorme, y costó un año obtener la aprobación de nuestro Institutional Review Board (Consejo de Revisión Institucional). Pero los datos son alentadores para el dolor neuropático, y la necesidad es tan grande, que he seguido adelante.

**Vd. está en una posición única, ya que está activa tanto en consultas como en la investigación en laboratorio. ¿Hay algo que usted desearía que otros investigadores del dolor supieran sobre la situación clínica de los pacientes o, por el contrario, que Vd. desee que sus compañeros en consulta entendieran de la investigación ?**

Hay mucha gente que hace ambas cosas, investigación y atención médica - instituciones clínicas tales como Harvard están llenas de esta clase de profesionales. Pero la mayoría no están en el campo del dolor . Así que el problema es cómo obtener más solapamiento entre la investigación del dolor y los médicos que tratan el dolor. Hay una sólida comunidad de investigación básica del dolor, pero no hay suficientes profesionales llevando a cabo investigación del dolor de alta calidad clínicamente relevante. Espero estar entre ambos, e intento influenciar a los investigadores del dolor a considerar preguntas más clínicamente relevantes, e interesar a los médicos de las oportunidades de investigación del dolor crónico. Oriento a los residentes aquí, y soy un núcleo preceptor en la clínica de los residentes de neurología', y trato de animar a algunos de estos jóvenes neurólogos a considerar una carrera centrada en el dolor y la picazón.

**Durante su carrera , ¿cómo ha evolucionado su pensamiento acerca del dolor ?**

Cuando era residente de neurología, el dolor no era algo que se tratara o enseñara. Compartía la sospecha común de los pacientes que se quejaban de dolor crónico, percibiéndoles como una molestia clínica en el mejor de los casos, y de drogadictos en el peor - y como personas que tenían que salir de mi consulta lo más rápidamente posible.

Incluso como científico de los nervios periféricos, sólo tenía un vago conocimiento de las fibras C y fibras Aδ . Mi investigación como estudiante de posgrado se centró en los axones mielinizados , y no estaba solo en eso. La mayoría de los neurólogos neuromusculares todavía se centran casi exclusivamente en los axones mielinizados . Hay muy pocos neurólogos académicos interesados en fibras amielínicas .

**¿Qué le hizo interesarse en el dolor ?**

Honestamente los pacientes. Le debo toda mi carrera a mis pacientes.

**¿Qué le hizo cambiar de opinión acerca de los pacientes con dolor ?**

¡Conocí a esta gente! Llegué a conocerles, y me di cuenta que, de hecho, la mayoría no estaban chalados, o al menos no más chalados que yo. Y en realidad, la mayoría no eran drogadictos . Claro, uno se encuentra con el drogadicto ocasional, pero lo hace en todas las áreas de la medicina.

Me dí cuenta que la mayoría eran trabajadores, gente honesta como cualquier otra persona tratando de vivir sus vidas ante una grave incapacidad por su dolor crónico. En medicina sabíamos tan poco acerca de este que era vergonzoso. No sabíamos la causa de sus síntomas, no teníamos tratamientos efectivos , y muchos pacientes fueron marginados por el entorno médico y tuvieron que luchar para obtener ayuda .

Cuanto más aprendía , más me daba cuenta que *el status quo* se equivocaba, y que estos pacientes merecían investigadores y médicos inteligentes que les proporcionaran la misma experiencia que se espera en otras áreas de la medicina.

**Usted habla en pasado - que los médicos no sabían las causas de los síntomas , y que no tenían nada que ofrecer a los pacientes. ¿Vd. todavía encuentra que no tiene buenos tratamientos para ayudar a sus pacientes?**

En la mayoría de los casos podemos ayudarles. Los problemas no son tanto la falta de medicamentos, aunque sí necesitamos más y mejores medicamentos. Los problemas están a nivel de la entrega: La mayoría de los médicos no saben cómo y cuándo utilizar las herramientas que ya tenemos. Ese el motivo que me ha sacado del laboratorio, y ahora estoy dispuesta a hablar con los periodistas para ayudar a educar al público y a los compañeros médicos. Me he dado cuenta que no es suficiente que yo sepa tratar a estos pacientes, sino que tengo que ayudar a correr la voz para que más de mis compañeros médicos también lo sepan.

**Si pudiera hacer una lista de cosas por hacer para los investigadores que estudian el dolor, ¿qué sería lo primero de la lista?**

Les diría que se pusieran en contacto con sus compañeros médicos. Que pasaran tiempo en la consulta, que conocieran a los pacientes, se reunieran con los médicos . Averiguaran cuáles son los problemas y cuáles son los fenómenos. Porque entonces podrán ver la falta de comunicación.

Si vas a dedicar tu carrera a la investigación del dolor, te lo debes a tí mismo, a los patrocinadores de tu investigación, a los pacientes por dedicar un tiempo a investigar los problemas clínicos . Hay maravillosas oportunidades para los científicos dispuestos a estudiar las enfermedades que no son tan estudiadas . En vez de simplemente utilizar modelos animales contrastados, pensad en crear nuevos modelos para los que hay necesidades clínicas urgentes.

**Muchas gracias por compartir sus experiencias sobre PRF .**