



## ***Novedades en el tratamiento del dolor de espalda: ¿son el futuro las terapias celulares?***

*News in the treatment of back pain: are the future cell therapies?*

C. Pérez Hernández

*Jefa de Unidad del Dolor. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid. Universidad Alfonso X el Sabio (UAX). Madrid, España*

Es indudable la repercusión que el dolor de espalda crónico tiene en la salud de la población; de hecho es la primera causa de discapacidad en el mundo y en nuestro país [1]. Además, sabemos que el impacto que produce tanto en costes sanitarios como en laborales es muy elevado. Todo esto, añadido al incremento de la supervivencia y la inversión de la pirámide poblacional, hace que se estime que este problema será cada vez más prevalente y consumirá más recursos [2].

En la actualidad el abordaje del dolor de espalda está lejos de ser óptimo. Sí que existe un consenso en la necesidad de un abordaje multidisciplinar y multimodal, especialmente en los pacientes complejos. Dentro de este abordaje multimodal los tratamientos farmacológico e intervencionista actuales no han aportado una solución definitiva al problema.

Si nos centramos en el intervencionismo, existen múltiples tratamientos según la etiología del dolor avalados en las cuatro guías publicadas hasta 2018 que, a pesar de no estar actualizadas desde el 2013, mantienen un nivel de evidencia bien documentado [3]. Sin embargo, ninguna de las guías valoradas en esta revisión analiza los tratamientos intervencionistas de la llamada medicina regenerativa. En este sentido, en el mes de enero de 2019 apareció una guía de la Sociedad Americana de Intervencionismo (ASIPP), novedosa y con un buen nivel de calidad, analizada con los criterios de Agencia de Investigación y Calidad de la Atención Médica (AHRQ), que posiciona la evidencia disponible con respecto a las infiltraciones con plasma rico en factores (PRP) y con células mesenquimales (CM) en el dolor espinal [4].

La guía concluye con una evidencia de nivel 3 (niveles de 1 a 5; nivel 3 es nivel de evidencia débil) para la infiltración intradiscal tanto de PRP como de CM (basado en un ensayo randomizado de alta calidad y múltiples estudios observacionales de moderada calidad); un nivel 4 (evidencia limitada) para la infiltración epidural (basa-

do en un ensayo randomizado de alta calidad y múltiples estudios observacionales de moderada calidad); un nivel 4 para la infiltración de articulación facetaria (basado en un ensayo randomizado controlado y dos estudios observacionales de calidad moderada); y un nivel 4 para la infiltración sacroiliaca (basado en un ensayo randomizado controlado de buena calidad, un estudio de calidad moderada observacional y un caso de baja calidad).

Nos podemos preguntar si esta guía realmente presenta el inicio de terapias con posibilidad de cambiar algunas de nuestras pautas en el futuro; la respuesta es claramente que sí. El motivo es sencillo: en los últimos años ha habido numerosos trabajos que explican por qué el disco intervertebral está presente en gran parte de la fisiopatología del dolor de espalda y cómo el abordaje desde el punto de vista de restauración de la homeostasis normal con PRP o CM, e incluso con novedosos tratamientos biológicos desarrollados para la reconstrucción discal, pueden ser importantes en la resolución del dolor de espalda en un futuro no muy lejano [5-7].

A pesar de ello, en la actualidad el abordaje con PRP o CM está limitado a casos refractarios debido a la escasa evidencia y a la falta de ensayos clínicos bien diseñados y de adecuado tamaño [4]. Uno de los problemas añadidos a la hora de consolidar la evidencia con estos tratamientos es la variedad de conceptos y tratamientos en los PRP y las CM.

Los PRP pueden ser ricos o pobres en leucocitos, y ricos o pobres en fibrina; también según su producción pueden ser PRP simples, PRP-sobrenadante, PRP-lisados, y ser obtenidos en circuito abierto o cerrado. Las diferencias especialmente en su composición podrían ser determinantes para la eficacia en la regeneración según el tejido dañado [8]. En la patología de espalda serían los pobres en fibrina y leucocitos, especialmente en la primera los más adecuados. Si son realizados en circuito abierto lo más adecuado sería una doble

centrifugación a más de 3500 rpm durante 10-15 min cada centrifugación, y activado con cloruro cálcico (que es lo que hacemos en nuestro grupo) o con trombina; este método permitiría obtener un PRP rico en plaquetas y citoquinas y pobre o ausente en leucocitos y eritrocitos [9, 10]. En cuanto a la seguridad de los PRP, en nuestro país, al ser considerado un medicamento, es obligatorio reportar los efectos adversos a través de la AEMPS [11]. La acción biológica del PRP se debe a la presencia de factores de crecimiento y citoquinas localizados en el interior de los gránulos alfa de las plaquetas, haciendo similar su acción a otras células mesenquimales con funciones paracrinas, pero diferenciándose de ellas porque al no tener núcleo no pueden restaurar las proteínas.

En el otro lado de las terapias analizadas en el artículo están las CM, que nuevamente da un amplio espectro de variedades dentro de las mismas; aunque inicialmente se consideraban solo las derivadas de médula ósea, en la actualidad, especialmente en las terapias de la espalda, las más utilizadas son las derivadas de tejido mesenquimal graso adulto de los adipocitos y, al igual que con los PRP, pueden ser obtenidas por muy diferentes métodos, tanto con dispositivos comercializados como a través de sistemas abiertos, de los cuales el más utilizado es el método de Coleman [8]. En España están reguladas como terapia celular [12]. Los mecanismos de acción reparadora de las CM se basan en tres principios: la capacidad de diferenciación en diferentes tipos celulares, su función paracrina secretadora de citoquinas y los factores de crecimiento y sus propiedades inmunomoduladoras [13]. Se sabe que son especialmente útiles en las patologías en las que predomina la degeneración sobre la inflamación [4].

Respecto a las contraindicaciones de uso, los autores de la guía determinan: discrasias hematológicas, disfunción plaquetaria, septicemia, infección en el área de inyección o fiebre, hemoglobina < 10 g/dl, cáncer, enfermedades genéticas con un mosaico del 100 % y las contraindicaciones para procesos intervencionistas. Y advierten de las dudas sobre sus efectos adversos especialmente en enfermedades mediadas por priones, como podrían ser el párkinson o el alzheimer.

La guía analiza también algunas recomendaciones de cómo usarlas y el pre y postinfiltración; creemos importante recordar la necesidad de evitar AINE y corticoides desde 2-3 semanas previas hasta 10 días después, el reposo posterior de días a 2 semanas, y no retrasar la inyección una vez obtenidas para evitar la degeneración del PRP o las CM. Respecto a los efectos adversos parece ser una terapia segura y simplemente sin efectos importantes detectados hasta la actualidad.

Como conclusión, es evidente que la llamada medicina regenerativa está consolidándose como una posibilidad novedosa de tratamiento del dolor; no solo a nivel musculotendinoso sino también a nivel de la patología espinal. En los próximos años asistiremos probablemente al desarrollo de muchas dianas terapéuticas en este sentido, pero en la actualidad ya disponemos de tratamientos que permiten un abordaje diferente en pacientes refractarios avalados en esta guía.

## BIBLIOGRAFÍA

1. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, Regional, and National Incidence, Prevalence, and Years Lived With Disability for 310 Diseases and Injuries, 1990-2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1545-602. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31678-6.
2. Informe anual del Sistema Nacional de Salud 2017. Resumen ejecutivo. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Centro ed publicaciones; 2017. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/InfAnualSNS2017/ResumenEjecutivo2017.pdf>
3. Hoydonckx Y, Kumar P, Flamer D, Costanzi M, Raja SN, Peng P, et al. Quality of Chronic Pain Interventional Treatment Guidelines From Pain Societies: Assessment With the AGREE II Instrument. *Eur J Pain*. 2019. DOI: 10.1002/ejp.1524.
4. Navani A, Manchikanti L, Albers SL, Latchaw RE, Sanapati J, Kaye JA, et al. Responsible, Safe, and Effective Use of Biologics in the Management of Low Back Pain: American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) Guidelines. *Pain Physician*. 2019;22(1S):S1-S74.
5. Hodgkinson T, Shen B, Diwan A, Hoyland JA, Richardson SM. Therapeutic potential of growth differentiation factors in the treatment of degenerative disc diseases. *JOR Spine*. 2019;2(1):e1045. DOI: 10.1002/jsp2.1045.
6. Anitua E, Padilla S. Biologic Therapies to Enhance Intervertebral Disc Repair. *Regen Med*. 2018;13(1):55-72. DOI: 10.2217/rme-2017-0111.
7. Chu G, Shi C, Wang H, Zhang W, Yang H, Li B. Strategies for Annulus Fibrosus Regeneration: From Biological Therapies to Tissue Engineering. *Front Bioeng Biotechnol*. 2018;6:90. DOI: 10.3389/fbioe.2018.00090.
8. Andia I, Maffulli N. A Contemporary View of Platelet-Rich Plasma Therapies: Moving Toward Refined Clinical Protocols and Precise Indications. *Regen Med*. 2018;13(6):717-28. DOI: 10.2217/rme-2018-0042.
9. Martínez-Martínez A, Ruiz-Santiago F, García-Espinosa J. Plasma rico en plaquetas: ¿mito o realidad? *Radiología*. 2018;60(6):465-75. DOI: 10.1016/j.rx.2018.08.006.
10. Urits I, Viswanath O, Galasso AC, Sottosani ER, Mahan KM, Aiudi CM, et al. Platelet-Rich Plasma for the Treatment of Low Back Pain: A Comprehensive Review. *Curr Pain Headache Rep*. 2019;23(7):52. DOI: 10.1007/s11916-019-0797-6.
11. Informe de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre el uso de Plasma Rico en Plaquetas. INFORME/V1/23052013. Fecha de publicación: 23 de mayo de 2013.
12. Directrices de la agencia española de medicamentos y productos sanitarios sobre la nomenclatura de las sustancias activas de los medicamentos en investigación de terapia avanzada que contengan células. Versión 2. Fecha de publicación: 4 de septiembre de 2013.
13. Torres-Torrillas M, Rubio M, Damia E, Cuervo C, del Romero A, Peláez P, et al. Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells: A Promising Tool in the Treatment of Musculoskeletal Diseases. *J Mol Sci*. 2019;20(12):2-22. DOI: 10.3390/ijms20123105.