

¿Es la fibromialgia un dolor neuropático?

M.D. FERRER GARCÍA Y A. MONTES

RESUMEN

Los pacientes con fibromialgia (FM) perciben como dolorosos estímulos como temperatura o presión. Además de menor umbral de dolor, tienen dolor amplificado y un control inhibitorio del dolor menos eficaz. Presentan, asimismo, mecanismos anormales de sumación temporal y sensibilización central. Este aumento del *windup* y la prolongación de las post-sensaciones son fenómenos asociados a la enfermedad. El SPECT ha demostrado que en los pacientes con FM hay anomalías en la irrigación del tálamo, núcleo caudado y techo protuberancial. Existen, además, factores genéticos, bioquímicos, hormonales, inmunológicos o microtraumáticos musculares involucrados en la fisiopatología de la enfermedad. Los criterios diagnósticos de FM no son específicos, ni tampoco la definición de dolor neuropático, y sí hay evidencia de que la fibromialgia y el dolor neuropático responden a fármacos con diferentes mecanismos de acción. Todo ello establece similitudes en la fisiopatología y en el abordaje terapéutico entre el dolor neuropático y el que presentan los pacientes con FM.

Palabras clave: Fibromialgia. Dolor neuropático. Fisiopatología.

ABSTRACT

Patients with fibromyalgia (FM) perceive as painful thermal or pressure stimuli with a decreased threshold. Besides this decreased pain threshold they show amplified and less efficacious inhibitory control of pain. Moreover, suffer abnormal mechanisms of temporal summation and central sensitization. Windup increase and prolonged after-sensations are present. The SPECT imaging has demonstrated in patients with FM abnormalities in the blood flow in the thalamus, caudate nucleus and brainstem. Other factors as genetics, biochemistry, hormones, immunology and muscle microtrauma have been involved in the pathophysiology of the disease. Altogether produces close similarities in the pathophysiology and therapeutic management between neuropathic pain and the pain suffered by the patients with FM.

Key words: Fibromyalgia. Neuropathic pain. Pathophysiology.

Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor
Hospitales del IMAS
Universitat Autònoma de Barcelona
Barcelona

Dirección para correspondencia:

M.^a Dolores Ferrer
Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor
Hospital del Mar
Pg. Marítim, 25-29
08003 Barcelona

La fibromialgia (FM) es un síndrome doloroso crónico cuyo diagnóstico se basa en la presencia de dolor musculoesquelético generalizado y dolor en exceso en al menos 11 de 18 zonas anatómicas predefinidas, de duración superior a 3 meses¹.

Otros síntomas son: rigidez matutina, fatiga, sueño no reparador, colon irritable, hipersensibilidad a la luz, el sonido, los olores, alteraciones cognitivas, ansiedad y depresión. Sabemos que el dolor en la FM es difuso y que implica al sistema musculoesquelético pero que, frecuentemente, se asocia con dolor cutáneo y visceral.

El dolor neuropático se define como dolor iniciado o causado por una lesión primaria o disfunción del sistema nervioso². La definición de Merskey y Bogduk no es suficientemente clara, y ha merecido críticas^{3,4}. Hay que precisar el significado de disfunción. Los pacientes con una polineuropatía diabética o una neuralgia postherpética parece apropiado incluirlos en el grupo de pacientes con dolor neuropático, pero hay enfermedades, como ocurre en el síndrome doloroso regional complejo, la cefalea migrañosa y la propia fibromialgia, que reflejan cierta «disfunción» del SN, y este concepto es ya más vago, si bien todos comparten mecanismos fisiopatológicos y respuestas a determinados tratamientos.

El dolor neurogénico se define como dolor iniciado o causado por una lesión primaria o disfunción o perturbación transitoria del sistema nervioso central o periférico². Por lo tanto, puede incluirse en la definición el área de hiperalgesia secundaria transitoria que rodea un área de estimulación aferente primaria intensa, la disfunción sensorial cutánea que acompaña a alteraciones viscerales (corazón, uréteres, próstata), la hiperalgesia secundaria posterior a la cirugía y la activación prolongada de nociceptores aferentes primarios y sensibilización central o periférica. En determinadas situaciones, hay pruebas objetivas de este tipo de dolor, en términos anatómicos. Como ejemplo, en el caso de la neuropatía diabética (ND), hay dolor en un área de sensibilidad anormal y, en pacientes con neuralgia postherpética (NPH), podemos observar una zona de alodinia y de disfunción sensorial. La progresión de síndromes dolorosos miofasciales regionales a dolor musculoesquelético generalizado puede ser otro ejemplo. En otros pacientes, no hay una lesión anatómica verificable. Por definición, en el síndrome doloroso regional complejo tipo I (CRPS I), no se requiere evidencia de traumatismo del SN.

¿Cuál es la disfunción en el SN que mantiene el dolor en ausencia de un evidente trauma en el SN?

Los estudios en modelos animales han sido básicos en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos en el dolor neuropático. Sin embargo, la relevancia clínica de estos modelos se sigue de una dificultad para trasladar los signos y síntomas a mecanismos fisiopatológicos. Por otra parte, el identificar múltiples mecanismos supuso un gran avance y ayudó a consensuar los síndromes dolorosos neuropáticos crónicos en los humanos⁵. Hay también consenso en que en estos síndromes dolorosos participan procesos periféricos y centrales.

Condiciones distintas en su etiología pueden compartir estados dolorosos que son idénticos con respecto a su mecanismo y diferir de otros pacientes con la misma etiología. Como ejemplo, un paciente con una neuropatía diabética puede compartir un mecanismo doloroso con un paciente con una neuropatía por VIH y no con otro paciente con una neuropatía diabética cuyo dolor se debe a un mecanismo diferente. Pacientes con la misma enfermedad pueden presentar dolor por diferentes mecanismos y es importante identificar dichos mecanismos responsables.

Por lo tanto, los pacientes con dolor neuropático son heterogéneos desde el punto de vista clínico y fisiopatológico; distintas enfermedades pueden dar los mismos signos y síntomas, los cuales hay que medir y a continuación tratarlos en función de los mecanismos. Una misma enfermedad puede dar signos y síntomas distintos en dos pacientes, o incluso en el mismo paciente, en distintos periodos de la misma, y hay que medir estos síntomas y tratar al paciente en función de los mecanismos que desencadenaron la sintomatología. Ante un dolor neuropático es básico realizar una valoración somatosensorial, saber si el dolor es espontáneo (continuo, paroxístico) o provocado (alodinia mecánica, térmica), y si hay hiperalgesia (mecánica, térmica).

Hay pruebas de que los pacientes con fibromialgia perciben como dolorosos ciertos estímulos, como temperatura o presión, con un menor grado de estimulación que en las personas sanas. Se observa una disminución del umbral del dolor⁶⁻¹⁰, un dolor amplificado con diferentes estímulos y en respuesta al dolor experimental, y un control inhibitorio del dolor (*diffuse noxious inhibitory control*, DNIC) menos eficaz^{6,11-13}. Se ha demostrado que los mecanismos de sumación temporal y sensibilización central son anormales, y así, al comparar controles sanos con pacientes diagnosticados de fibromialgia, la respuesta al primer estímulo y el grado de sumación temporal es mayor y más alargada en los pacientes con fibromialgia^{14,15}. Staud, et al. concluyen que el aumento del

windup y la prolongación *after-sensations* puede ser importante en el inicio y mantenimiento de estos síndromes dolorosos e incluso pudiera ser el mejor marcador de la intensidad del dolor en la FM. Además, el efecto de sumación temporal también se ha observado anormal, con la estimulación repetida de los nociceptores musculares^{16,17} y una relación del dolor difuso de la fibromialgia con un déficit en la inhibición endógena del dolor¹³.

¿Qué implicaciones tienen estos conceptos en el caso de la fibromialgia? La fibromialgia, al igual que el dolor neuropático, podría explicarse por múltiples mecanismos, y no está claro que los factores psicológicos tengan un papel más relevante en el caso de la fibromialgia. Sabemos que el dolor crónico y la depresión comparten las mismas vías biológicas y neurotransmisores y, por lo tanto, los mismos tratamientos son eficaces, como se ha demostrado en el dolor y en la depresión¹⁸. Un mejor conocimiento de la fibromialgia y su tratamiento es posible si valoramos los signos y síntomas de nuestros pacientes, las anomalías sensoriales y la respuesta farmacológica a determinadas pruebas (capsaicina intradérmica, lidocaína endovenosa, etc.).

En la fibromialgia, la tomografía computarizada con emisión monofotónica (SPECT) ha demostrado menor irrigación del tálamo, núcleo caudado y techo protuberancial, que son áreas que participan en la formación de señales dolorosas, su integración y modulación^{19,20}. La resonancia magnética funcional muestra un aumento del flujo sanguíneo cerebral regional, con una mayor activación cerebral en pacientes con fibromialgia con respecto a los controles sanos²¹.

Por otra parte, en los pacientes con fibromialgia se ha observado una propensión genética que podría estar también en la base de la enfermedad, dado que se ha comprobado una agrupación familiar de bajos umbrales nociceptivos y de alteraciones del estado psíquico²². Existen alteraciones bioquímicas, como una concentración anormal de neuropéptidos en el SNC y alteraciones en el eje hipotálamo-hipofiso-adrenal²³; hallazgos espectroscópicos de niveles reducidos de fosfocreatina y niveles elevados de fosfatos inorgánicos en el tejido muscular; aumento de la fragmentación del ADN en el núcleo de pacientes con fibromialgia, comparados con controles sanos²⁴; alteraciones del óxido nítrico (NO) como mediador de las alteraciones del flujo sanguíneo muscular y del metabolismo de los lactatos²⁵; alteraciones del sistema nervioso autónomo como la tendencia a la hipotensión ortostática, con anomalías en las pruebas de basculación, y tendencia a la taquicardia en repo-

so²⁶⁻²⁹. Se ha descrito, asimismo, una disminución de los receptores β -adrenérgicos³⁰ y también se ha sugerido un mecanismo autoinmune por los hallazgos preliminares de autoanticuerpos contra una proteína, que podrían determinar una mayor susceptibilidad al dolor³¹. Algunos de estos hallazgos sugieren un proceso patológico que afecta al músculo, y es posible que sea la consecuencia del desacondicionamiento muscular de estos pacientes. Se ha observado, además, disfunción vagal, irritabilidad visceral e hiperalgesia musculoesquelética³². Algunas variables en el gen de la serotonina pueden inducir una mayor susceptibilidad al dolor^{33,34}. Muchos investigadores creen actualmente que la fibromialgia es secundaria a una percepción anormal del dolor y a la inactividad que conlleva un desacondicionamiento. El sistema musculoesquelético, neuroendocrino y sistema nervioso central, todos ellos parecen desempeñar su papel en la fisiopatología de la fibromialgia.

Hay otros elementos a tener en cuenta: un microtrauma muscular en personas desacondicionadas físicamente³⁵, posibles anomalías en los músculos en presencia de desencadenantes (hiperlaxitud articular, trauma, latigazo, artrosis, artritis), la sensibilización central y periférica^{12,15-17,36-38} y hallazgos como el aumento del flujo sanguíneo en regiones del cerebro activadas por estímulos nocivos¹⁹⁻²¹. Además, un aumento de la sensibilidad al dolor demostrada por potenciales evocados con láser^{39,40}, y demostración de la relación de este aumento de sensibilidad al dolor con variables cognitivas como sensación de catástrofe⁴¹.

En fibromialgia, hiperalgesia y alodinia no se limitan a los PT utilizados en el diagnóstico¹⁰, no se observa una localización anatómica en el SNC, como en otros síndromes neuropáticos, y las alteraciones del SNC no conocemos si son causa del síndrome o resultado de otra enfermedad. Se observan, además, anomalías en la estructura y función del músculo y el tejido conectivo, anomalías en el eje hipotálamo-hipofiso-adrenal y disfunción endocrina (déficit de la hormona de crecimiento, función tiroidea anormal, y un umbral del dolor alterado y anormal *windup* a los estímulos repetidos, aunque no se han identificado cambios patológicos en el sistema nervioso (SN).

En resumen, los criterios diagnósticos de FM no son específicos, ni tampoco la definición de dolor neuropático. Aun cuando no hay evidencia de lesión anatómica en el SNC, sí está demostrada una función alterada del mismo, aunque los hallazgos observados son poco específicos; como se ha dicho, no se ha

identificado enfermedad consistente en SN. Sí hay evidencia de que la fibromialgia y el dolor neuropático responden a fármacos con diferentes mecanismos de acción.

En el futuro, dada la heterogeneidad de los pacientes, los estudios deberían centrarse en la comparación y tratamiento en subgrupos, en el tratamiento multimodal basado en los mecanismos y, de una forma especial, en la prevención de la FM.

BIBLIOGRAFÍA

- Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990;33(2):160-72.
- Merskey H, Bogduk N, eds. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. 2nd ed. Seattle: IASP Press; 1994.
- Hansson P. Neuropathic pain: clinical characteristics and diagnostic workup. *Eur J Pain* 2002;6 Suppl A:47-50.
- Backonja MM. Defining neuropathic pain. *Anesth Analg* 2003;97(3):785-90.
- Wolf CJ, American College of Physicians, American Physiological Society. Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Ann Intern Med* 2004;140(6):441-51.
- Lautenbacher S, Rollman GB, McCain GA. Multi-method assessment of experimental and clinical pain in patients with fibromyalgia. *Pain* 1994;59:45.
- Gibson SJ, Littlejohn GO, Gorman MM, et al. Altered heat pain thresholds and cerebral event-related potentials following painful CO₂ laser stimulation in subjects with fibromyalgia syndrome. *Pain* 1994;58:185.
- Kosek E, Ekholm J, Hansson P. Sensory dysfunction in fibromyalgia patients with implications for pathogenic mechanisms. *Pain* 1996;68:375.
- Desmeules JA, Cedraschi C, Rapiiti E, et al. Neurophysiologic evidence for a central sensitization in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2003;48:1420.
- Gracely RH, Grant MA, Giesecke T. Evoked pain measures in fibromyalgia. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003;17:593.
- Staud R, Vierck CJ, Robinson ME, Price DD. Effects of the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist dextromethorphan on temporal summation of pain are similar in fibromyalgia patients and normal control subjects. *J Pain* 2005;6(5):323-32.
- Staud R, Price DD, Robinson ME, Mauderli AP, Vierck CJ. Maintenance of windup of second pain requires less frequent stimulation in fibromyalgia patients compared to normal controls. *Pain* 2004;110(3):689-96.
- Julien N, Goffaux P, Arsenault P, Marchand S. Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition. *Pain* 2005;114(1-2):295-302.
- Vierck CJ Jr, Staud R, Price DD, Cannon RL, Mauderli AP, Martin AD. The effect of maximal exercise on temporal summation of second pain (windup) in patients with fibromyalgia syndrome. *J Pain* 2001;2(6):334-44.
- Staud R, Robinson ME, Vierck CJ Jr, Price DD. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) attenuate temporal summation of second pain in normal males but not in normal females or fibromyalgia patients. *Pain* 2003;101(1-2):167-74.
- Price DD, Staud R, Robinson ME, Mauderli AP, Cannon R, Vierck CJ. Enhanced temporal summation of second pain and its central modulation in fibromyalgia patients. *Pain* 2002;99(1-2):49-59.
- Staud R, Cannon RC, Mauderli AP, Robinson ME, Price DD, Vierck CJ Jr. Temporal summation of pain from mechanical stimulation of muscle tissue in normal controls and subjects with fibromyalgia syndrome. *Pain* 2003;102(1-2):87-95.
- Arnold LM, Rosen A, Pritchett YL, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. *Pain* 2005;119(1-3):5-15.
- Mountz JM, Bradley LA, Modell JG, et al. Fibromyalgia in women. Abnormalities of regional cerebral blood flow in the thalamus and the caudate nucleus are associated with low pain threshold levels. *Arthritis Rheum* 1995;38(7):926-38.
- Mountz JM, Bradley LA, Alarcón GS. Abnormal functional activity of the central nervous system in fibromyalgia syndrome. *Am J Med Sci* 1998;315(6):385-96.
- Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2002;46(5):1333-43.
- Arnold LM, Hudson JI, Hess EV, et al. Family study of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2004;50:944.
- Russell IJ, Orr MD, Littman B, et al. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 1994;37:1593.
- Sprott H, Salemi S, Gay RE, et al. Increased DNA fragmentation and ultrastructural changes in fibromyalgic muscle fibres. *Ann Rheum Dis* 2004;63:245.
- McIver KL, Evans C, Kraus RM, Ispas L, Sciotti VM, Hickner RC. NO-mediated alterations in skeletal muscle nutritive blood flow and lactate metabolism in fibromyalgia. *Pain* 2006;120(1-2):161-9.
- Vaeroy H, Qiao ZG, Morkrid L, Forre O. Altered sympathetic nervous system response in patients with fibromyalgia (fibrositis syndrome). *J Rheumatol* 1989;16(11):1460-5.
- Cohen H, Neumann L, Alhosshle A, Kotler M, Abu-Shakra M, Buskila D. Abnormal sympathovagal balance in men with fibromyalgia. *J Rheumatol* 2001;28(3):581-9.
- Martínez-Lavin M. Fibromyalgia as a sympathetically maintained pain syndrome. *Curr Pain Headache Rep* 2004;8(5):385-9.
- Furlan R, Colombo S, Perego F, et al. Abnormalities of cardiovascular neural control and reduced orthostatic tolerance in patients with primary fibromyalgia. *J Rheumatol* 2005;32(9):1787-93.
- Maekawa K, Twe C, Lotaif A, et al. Function of β -adrenergic receptors on mononuclear cells in female patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 2003;30:364.
- Nishikai M, Tomomatsu S, Hankins RW, et al. Autoantibodies to a 68/48 kD protein in chronic fatigue syndrome and primary fibromyalgia: a possible marker for hypersomnia and cognitive disorders. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:806.
- Levine JD, Reichling DB. Fibromyalgia: the nerve of that disease. *J Rheumatol Suppl* 2005;75:29-37.
- Offenbaecher M, Bondy B, De Jonge S, et al. Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Arthritis Rheum* 1999;42:2482.
- Cohen H, Buskila D, Neumann L, Ebsstein RP. Confirmation of an association between fibromyalgia and serotonin transporter promoter region (5-HTTLPR) polymorphism, and relationship to anxiety-related personality traits. *Arthritis Rheum* 2002;46:845.
- Bennett RM, Cook DM, Clark SR, Burckhardt CS, Campbell SM. Hypothalamic-pituitary-insulin-like growth factor-I axis dysfunction in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 1997;24(7):1384-9.
- Price DD, Staud R. Neurobiology of fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol Suppl* 2005;75:22-8.
- Sorensen J, Graven-Nielsen T, Henriksson KG, Bengtsson M, Arendt-Nielsen L. Hyperexcitability in fibromyalgia. *J Rheumatol* 1998;25(1):152-5.
- Graven-Nielsen T, Aspegren Kendall S, Henriksson KG, et al. Ketamine reduces muscle pain, temporal summation, and referred pain in fibromyalgia patients. *Pain* 2000;85(3):483-91.
- Lorenz J, Grasedyck K, Bromm B. Middle and long latency somatosensory evoked potentials after painful laser stimulation in patients with fibromyalgia syndrome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996;100(2):165-8.
- Lorenz J. Hyperalgesia or hypervigilance? An evoked potential approach to the study of fibromyalgia syndrome. *Z Rheumatol* 1998;57 Suppl 2:19-22.
- Gracely RH, Geisser ME, Giesecke T, et al. Pain catastrophizing and neural responses to pain among persons with fibromyalgia. *Brain* 2004;127:835-43.