

# Respuesta cerebral al dolor en pacientes con fibromialgia mediante RM funcional

J. DEUS I YELA

## RESUMEN

El circuito neuronal que modula la percepción y la respuesta al dolor ha sido ampliamente definido por una variedad de estudios de neuroimagen funcional, tanto en voluntarios sanos como en pacientes con dolor funcional u orgánico. Dicho circuito podría estar modulado por un componente emocional, que a su vez podría mediatizar el umbral de intensidad de respuesta al dolor para que un estímulo doloroso se convierta en nocivo o sea percibido como un estímulo noiceptivo. Dicho umbral parece ser mucho menor en pacientes diagnosticados de dolor funcional crónico, tales como los pacientes con fibromialgia (FM), respecto a controles sanos y generan una anormal activación del circuito neuronal del dolor ante la presencia de un estímulo noiceptivo de baja intensidad. Así, se constata que los pacientes con FM y los sujetos controles normales activan las mismas áreas corticales ante un estímulo doloroso al detectar, adecuadamente, la estimulación sensorial aplicada (eléctrica, térmica o mecánica). Sin embargo, el umbral en el cual dicho estímulo se vuelve desagradable o doloroso, denominado umbral del dolor, es claramente mucho más bajo en los pacientes con FM. Ello confirmaría la posible existencia de un modelo central de dolor al constatarse que la activación cerebral puede ser lineal a la experiencia perceptual de dolor, más que con la intensidad del estímulo aplicado, regulada por el componente emocional de una experiencia dolorosa. Dicho componente podría estar mediatizado por la activación de la circunvolución cingulada anterior y de la porción anterior de la ínsula, ambas implicadas en el estado emocional de un sujeto y, supuestamente, alterado o vulnerable en un paciente con diagnóstico de FM.

**Palabras clave:** Dolor crónico. Fibromialgia. Percepción del dolor. Resonancia magnética funcional.

Institut d'Alta Tecnologia (IAT) del Parc de Recerca Biomèdica de Barcelona (PRBB)  
Profesor Agregat. Departament Psicologia Clínica i de la Salut  
Universitat Autònoma de Barcelona (UAB)  
Barcelona

## ABSTRACT

The neuron circuit that modulates the perception and response to pain has been widely defined by a variety of studies using functional neuroimaging, both in healthy volunteers as well as in patients with functional or organic pain. This circuit could be modulated by an emotional component, which in turn could mediate the pain severity response threshold so that a stimulus either becomes painful or is perceived as a noniceptive stimulus. This threshold seems to be much lower in patients diagnosed for chronic functional pain, such as patients with fibromyalgia (FM), compared to healthy controls and generates an abnormal activation of the neuronal pain circuit in the presence of a low intensity nociceptive stimulus. This means that patients with FM and normal control subjects activate the same cortical areas on a painful stimulus as they adequately detect the sensorial stimulation applied (electrical, heat or mechanical). However, the threshold at which this stimulus becomes unpleasant or painful, called the pain threshold, is clearly much lower in patients with FM. This would confirm the possible existence of a central pain model by showing that cerebral activation may be linear to the perceptual experience of pain, more than the severity of the stimulus applied, and controlled by an emotional component of a painful experience. This component could be mediated by activation of the anterior cingulate gyrus and the anterior portion of the insula, both involved in the emotional state of a subject and, supposedly, altered or vulnerable in a patient with a diagnosis of FM.

**Key words:** Chronic pain. Fibromyalgia. Pain perception. Functional magnetic resonance imaging.

### Dirección para correspondencia:

Joan Deus i Yela  
Departamento de Psicología Clínica y de la Salud  
Facultad de Psicología  
Universidad Autónoma de Barcelona (UAB), Edificio B  
08193 Bellaterra, Barcelona

El dolor, al igual que otros fenómenos clínicos, plantea la dificultad de establecer una clara diferencia entre factores etiopatológicos funcionales y orgánicos. Esta dificultad tiene relación con los mecanismos neurofisiológicos de transmisión del dolor, donde el estímulo nociceptivo periférico es transmitido al cerebro y percibido por la persona como una experiencia subjetiva difícilmente evaluable por su variada expresión. Este componente perceptivo subjetivo es el que podría introducir enormes diferencias en la experiencia de dolor, especialmente por la asociación con la posible lesión o daño corporal, y podría estar modulado por un componente emocional en algunas enfermedades consideradas como de dolor funcional crónico.

A pesar de existir diferencias en la experiencia subjetiva del dolor, el circuito neuronal que modula la percepción y la respuesta al dolor ha sido ampliamente definido por una gran variedad de estudios de neuroimagen funcional<sup>1</sup>. Parece estar involucrada tanto en voluntarios sanos como en pacientes con dolor funcional u orgánico, la corteza cingulada anterior, la ínsula, la corteza prefrontal, los ganglios basales y la corteza primaria y secundaria somatosensorial<sup>2-8</sup>. No obstante, se asume que la activación funcional de dicho circuito neuronal del dolor puede estar modulada bien por un componente sensorial bien por un componente emocional del dolor<sup>4,6</sup>. Específicamente, este último componente podría mediatizar el umbral de intensidad de respuesta al dolor para que un estímulo doloroso se convierta en nocivo o sea percibido como un estímulo nonociceptivo<sup>4,7,8</sup>. De hecho, dicho umbral parece ser mucho menor en pacientes diagnosticados de dolor funcional crónico, tales como los pacientes con fibromialgia (FM)<sup>9-12</sup>, respecto a controles sanos y generan una anormal activación del circuito neuronal del dolor<sup>5-7</sup>. Ello ha motivado que dichos síndromes se estén denominando, colectivamente, síndromes de susceptibilidad central<sup>13</sup>.

Una de las enfermedades más representativas de los denominados síndromes de susceptibilidad central es la fibromialgia (FM). De hecho, la FM es una de las enfermedades reumatológicas más frecuentes<sup>14</sup> y representativas del dolor funcional crónico<sup>15</sup>, si bien es una de las que presenta mayor controversia diagnóstica<sup>16,17</sup>. El síndrome de fibromialgia es una forma común de fatiga y dolor muscular generalizado. La palabra fibromialgia significa dolor en los músculos y en los tejidos que conectan los huesos, ligamentos y tendones. Se puede definir como un síndrome clínico caracterizado por un estado doloroso generalizado no articular de al menos tres meses de duración

que afecta predominantemente a las zonas musculares y el raquis, y una hiperalgesia a la palpación digital con 4 kg de peso como mínimo en 11 de 18 puntos sensibles (*tender points*) predefinidos<sup>18-21</sup>. Típicamente, suele acompañarse de síntomas que no son necesarios para su diagnóstico, un sueño no reparador, fatiga persistente, rigidez generalizada, astenia y trastornos psicológicos<sup>19-21</sup>. Esta enfermedad ha sido reconocida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1992 y tipificada en el manual de Clasificación Internacional de Enfermedades (ICD-10) con el código M79.0<sup>22</sup>. También ha sido reconocida en 1994 por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) y clasificada con el código X33.X8a<sup>23</sup>. Diferentes estudios epidemiológicos estiman que alrededor del 11% de la población está afectada de dolor persistente<sup>24</sup>. Así, la prevalencia estimada de la FM en diferentes estudios en la población general se sitúa entre un 2-4%<sup>20,25</sup>, siendo del 3,4% en las mujeres y del 0,5% en los varones. La prevalencia calculada en la población general española, utilizando los criterios de clasificación del *American College of Rheumatology* (ACR)<sup>18</sup>, es del 2,73% en total, siendo de un 4,2% para el sexo femenino y de un 0,2% para el sexo masculino<sup>25</sup>. Puede aparecer en todos los grupos de edad, si bien la edad más frecuente de aparición está comprendida entre los 20 y 50 años<sup>20,25</sup>.

Actualmente, la FM no puede diagnosticarse objetivamente mediante pruebas de laboratorio. Los resultados de radiografías, análisis de sangre y biopsias musculares son normales. Por lo tanto, el diagnóstico se basa únicamente en un examen clínico de los síntomas manifiestos del paciente, el cual es llevado a cabo bien por un reumatólogo bien por un traumatólogo para identificar los dos signos clínicos principales<sup>18</sup>: historia de dolor generalizado y dolor a la presión de los llamados puntos sensibles (*tender points*) en al menos 11 de los 18 puntos valorados. Ambos criterios muestran una sensibilidad del 88,4% y una especificidad del 81,1%, que han sido aceptados internacionalmente.

Por otra parte, la etiología de la FM permanece, todavía, elusiva y se considera multifactorial<sup>16</sup> e idiopática. No obstante, se han postulado dos modelos explicativos sobre su patogénesis<sup>17</sup>. El primero defiende un mecanismo fisiológico periférico. Sugiere un trastorno primario en el tejido muscular que ocasionaría una hipoxia local crónica en el músculo<sup>26</sup> y, secundariamente, una alteración de la percepción<sup>27</sup> y/o modulación del dolor<sup>28</sup>. Dicha afectación primaria podría ser debida bien a factores endógenos bien a factores exógenos, considerándose entre estos últimos posibles alteraciones psicopatológicas<sup>29</sup>.

Diversos autores señalan y defienden la posibilidad de que los factores psicológicos puedan desempeñar algún papel tanto en el inicio como en el mantenimiento de la FM<sup>30</sup>. Ciertamente, la alta incidencia de síntomas psicológicos, especialmente afectivos, y la posibilidad de utilizar antidepressivos en su manejo terapéutico, hace considerar en estos pacientes un papel relevante, ya sea primario o secundario, a los trastornos psicopatológicos. Así pues, actualmente, se acepta que la FM se trata de un trastorno que afecta al sistema musculoesquelético en el que existen aspectos psicológicos y psiquiátricos implicados en su inicio o evolución<sup>14</sup>. Asimismo, se ha intentado establecer un tipo de personalidad característica de la FM, así como el grado de afectación del paciente por variables internas (emociones, percepción de acontecimientos externos y mecanismos de afrontamiento y adaptación)<sup>31</sup>. En algunos estudios, se ha sugerido que estos pacientes presentan una personalidad con mayor vulnerabilidad psicológica y un mayor índice de ansiedad<sup>32</sup>. Estos estudios han encontrado un elevado catastrofismo o creencias pesimistas y mayor grado de evitación al daño, y concluyeron que estas creencias jugarían un papel importante en la percepción del dolor y en el posible trastorno afectivo observado en estos pacientes. Es posible que esta dimensión básica de personalidad pudiera estar modulada por una mayor superficie cingulada anterior, estructura implicada en el circuito neuronal del dolor, del hemisferio derecho. Esta hipótesis se deduce de los resultados de estudios previos en que se constata que en sujetos normales un mayor cingulado anterior derecho se relaciona con una mayor disposición temperamental hacia el miedo y la ansiedad anticipatoria<sup>33</sup>.

El segundo modelo etiopatogénico propone un alteración del sistema nervioso central para el procesamiento de las señales del dolor<sup>7,13</sup>. En apoyo a este último modelo explicativo, recientemente se ha descrito en estos pacientes un anormal patrón de activación cerebral, bien mediante SPECT o PET craneal<sup>5,34-37</sup>, bien mediante resonancia magnética funcional (RMf)<sup>7,8,38,39</sup> de la respuesta al dolor. Se ha demostrado que la estimulación nociceptiva produce cambios cerebrales más extensos y más dispersos en estos pacientes. De hecho, y en suma, los pocos estudios de neuroimagen funcional defienden un incremento de la sensibilidad en la modulación cerebral del dolor en pacientes con diagnóstico clínico de FM<sup>5,7,8,38,39</sup>. Sin embargo, el patrón de resultados obtenidos de la activación cerebral no es siempre coincidente, y ello puede ser debido a cuatro razones. La primera es que se han utilizado distintas

técnicas de neuroimagen funcional, bien mediante SPECT o PET craneal<sup>5,34-37</sup>, bien mediante RMf<sup>7,8,38,39</sup>, con diferente resolución temporal y espacial. La segunda es la diferencia del método utilizado para evaluar la anormal actividad funcional cerebral, ya en situación de reposo<sup>34-37</sup>, ya tras la administración de una estimulación dolorosa<sup>5,7,8,38,39</sup>. La tercera es que se ha aplicado un estímulo doloroso mediante distintos procedimientos, sea de estimulación térmica<sup>5,39</sup>, sea de presión mecánica<sup>7,8,39</sup>. La cuarta, y última, es que la intensidad del estímulo doloroso administrado se ha presentado durante un ensayo funcional bien de forma aleatoria<sup>5,7,8,38,39</sup> bien de forma constante.

El estudio del patrón de activación cerebral de la respuesta al dolor mediante técnicas de neuroimagen funcional ha sido utilizado relativamente y de forma reciente en la evaluación de la FM. Además, si bien parece existir un claro patrón anormal de activación cerebral del circuito cerebral del dolor en los pacientes con FM, hay que remarcar que todavía no se ha definido claramente cuál es la respuesta cerebral al dolor a estímulos nociceptivos de baja intensidad, que no causan dolor en condiciones normales, pero que son referidos como dolorosos en los pacientes afectados de FM durante la exploración clínica rutinaria. Por otra parte, hasta la fecha no ha habido ningún estudio que haya utilizado una carga constante de presión durante un mismo ensayo de adquisición funcional y con la misma intensidad nociceptiva que se aplica durante la palpación digital de los puntos sensibles al dolor en la FM. En esta línea, Deus J, et al. (2006) han realizado un estudio piloto con 15 pacientes que presentaban crónicamente quejas de dolor somático y que cumplían los criterios operativos definidos para el diagnóstico sindrómico de FM. Se constató que estos pacientes mostraban un bajo umbral de respuesta a la presión mecánica y todos ellos, excepto uno, refirieron dolor durante el examen de RMf con un estímulo de 4 kg de peso y que no causó dolor relevante en ningún sujeto control. La RMf puso de manifiesto que, con poca presión (4 y 5 kg), es excepcional la activación de regiones distintas al área sensitivo-motora primaria contralateral al dedo estimulado en los sujetos control. Contrariamente, en la RMf, una proporción significativa de los pacientes con FM (5 pacientes a 4 kg de peso y 7 pacientes a 5 kg de peso) presentó un patrón de activación cerebral en el que estaban implicadas las regiones conocidas como mediadoras de la respuesta al dolor, mientras que en otra parte de los casos el cerebro respondió de forma similar a los sujetos control<sup>40</sup>.

Ciertamente, los pocos estudios de neuroimagen han posibilitado una mejor comprensión de la modulación central de la percepción del dolor en los pacientes con FM<sup>5-8</sup>. Por ello se ha sugerido que podrían utilizarse, y específicamente la RMf, al no ser una técnica invasiva y al poseer una mejor resolución temporal y espacial<sup>7</sup>, como método diagnóstico objetivo complementario convencional<sup>6</sup>. Ello se debe a que hasta la fecha el diagnóstico de la FM es eminentemente clínico, cuestionándose muchas veces la objetividad de su clínica<sup>7</sup>, y no existe hasta la fecha ninguna prueba de laboratorio ni hallazgo radiológico específico<sup>21</sup>. De hecho, las pruebas complementarias sirven para descartar otras enfermedades que puedan simular una FM o que puedan estar asociadas a ella. Este procedimiento diagnóstico, no obstante, es claramente problemático por el posible elevado número de falsos positivos. Así pues, la RMf podría constituirse como un procedimiento no invasivo y objetivo de soporte al diagnóstico de la FM, y la RM estructural podría contribuir a sugerir las bases neurobiológicas de este síndrome de dolor crónico.

## BIBLIOGRAFÍA

- Peyron R., Laurent B., García-Larrea L. Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis. *Neurophysiol Clin* 2000;30:263-88.
- Casey KL. Forebrain mechanisms of nociception and pain: analysis through imaging. *Proc Natl Acad Sci* 1999;96:7674-88.
- Treede RD, Kenshalo DR, Gracely RH, Jones AKP. The cortical representation of pain. *Pain* 1999;79:105-11.
- Price DD. Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science* 2000;288:1769-72.
- Derbyshire SWG, Jones AKP, Creed F, et al. Cerebral responses to noxious thermal stimulation in chronic low back pain patients and normal controls. *Neuroimage* 2002;16:158-68.
- Derbyshire SWG, Whalley MG, Stenger A, Oakley DA. Cerebral activation during hypnotically induced and imagined pain. *Neuroimage* 2004;23:392-401.
- Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2002;46:1333-43.
- Gracely RH, Geisser ME, Giesecke T, et al. Pain catastrophizing and neural responses to pain among persons with fibromyalgia. *Brain* 2004;127:835-43.
- Arroyo JF, Cohen ML. Abnormal responses to electrocutaneous stimulation in fibromyalgia. *J Rheumatol* 1993;20:1925-31.
- Gibson SJ, Littlejohn GO, Gorman MM, Helme RD, Granges G. Altered heat pain thresholds and cerebral event-related potentials following painful CO<sub>2</sub> laser stimulation in subjects with fibromyalgia syndrome. *Pain* 1994;58:185-93.
- Lautenbacher S, Rollman GB, McCain GA. Multi-method assessment of experimental and clinical pain in patients with fibromyalgia. *Pain* 1994;59:45-53.
- Kosek E, Ekholm J, Hansson P. Sensory dysfunction in fibromyalgia patients with implications for pathogenic mechanisms. *Pain* 1996;68:375-83.
- Yunus MB. Central sensitivity syndromes: a unified concept for fibromyalgia and other similar maladies. *J Indian Rheum Assoc* 2000;8:27-33.
- Cathebras P, Lauwers A, Rousset H. Fibromyalgia. A critical review. *Ann Med Intern (Paris)* 1998;149:406-14.
- Goldenberg DL. Fibromyalgia: to diagnose or not. Is that still the question? *J Rheumatol* 2004;31:633-5.
- Jeschonnek M, Grohmann G, Hein G, Sprott H. Abnormal microcirculation and temperature in skin above tender points in patients with fibromyalgia. *Rheumatol* 2000;39:917-21.
- Forseth K, Gran JT. Management of Fibromyalgia. What are the best treatment choices? *Drugs* 2002;62:577-92.
- 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;33:160-72.
- Consensus Document on Fibromyalgia: The Copenhagen Declaration. Nueva York: The Haworth Press, Inc. *J Musculoskel Pain* 1993;1.
- Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum* 1995;38:19-28.
- Collado A, Alijotas J, Benito P, et al. Documento de consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de la Fibromialgia en Cataluña. *Med Clin (Barc)* 2002;118:745-9.
- WHO. International Statistical Classification of Diseases and Related Problems. ICD-10. Ginebra: WHO, 1992.
- Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definition of pain terms. Seattle: International Association for Study of Pain (IASP Press), 1994.
- Ruiz-López R. The epidemiology of chronic pain. *Pain Digest* 1995;5:67-8.
- Valverde M. Prevalencia de la Fibromialgia en la población española. Estudio EPISER [resumen]. *Rev Esp Reumatol* 2000;27:157.
- Lund N, Bengtsson A, Thorborg P. Muscle tissue oxygen pressure in primary fibromyalgia. *Scand J Rheumatol* 1986;15:165-73.
- Hein G, Franke S. Are advanced glycation end-product-modified proteins of pathogenetic importance in fibromyalgia? *Rheumatol* 2002;41:1163-7.
- Smythe H. Fibrositis syndrome: a historical perspective. *J Rheumatol* 1989;16(Suppl 19):2-6.
- Doughan A, Bino M, Kavar J, Ahmed T. Psychological aspects of primary fibromyalgia syndrome. *Am J Psychiatry* 1995;6:176-85.
- Winfield JB. Pain in fibromyalgia. *Rheum. Dis Clin North Am* 1999;25:55-79.
- Sayar K, Gulec H, Topbas M. Alexithymia and anger in patients with fibromyalgia. *Clin Rheumatol* 2004;23:441-8.
- Hasset AL, Cone JD, Patella SJ, Sigal LH. The role of catastrophizing in the pain and depression of women with fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 2000;43:2493-500.
- Pujol J, López A, Deus J, et al. Anatomical variability of the anterior cingulate gyrus and basic dimensions of human personality. *Neuroimage* 2002;15:847-55.
- 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;38:26-938.
- Kwiatk R, Barnden L, Tedman R, et al. Regional blood flow in fibromyalgia: single-photon-emission computed tomography evidence of reduction in the pontine tegmentum and thalami. *Arthritis Rheum* 2000;43:2823-33.
- Yunus MB, Young CS, Saeed A, Mountz JM, Aldag JC. Positron emission tomography in patients with fibromyalgia syndrome and healthy controls. *Arthritis Rheum* 2004;51:513-8.
- Wik G, Fischer H, Bragee B, Kristianson M, Fredrikson M. Retrosplenial cortical activation in the fibromyalgia syndrome. *Neuroreport* 2003;14:619-21.
- Giesecke T, Gracely RH, Grant MA, et al. Evidence of augmented central pain processing in idiopathic chronic low back pain. *Arthritis Rheum* 2004;50:613-23.
- Cook DB, Lange G, Ciccone DS, Liu WC, Steffener J, Natelson BH. Functional imaging of pain in patients with primary fibromyalgia. *J Rheumatol* 2004;31:364-78.
- Deus J, Pujol J, Bofill J, et al. Resonancia magnética funcional de la respuesta cerebral al dolor en pacientes con diagnóstico de fibromialgia. *Psiquiatría Biológica* 2006 (en prensa).