



**Nuevos conocimientos sobre los  
mecanismos centrales del dolor**

**Fibromialgia y condiciones relacionadas**

**Prof. Dr. Francisco Azzato**

## **DEFINICIÓN DE DOLOR**

- Sensación molesta y aflictiva de una parte del cuerpo por causa interior o exterior.

*Diccionario de la Real Academia Española*

- Experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con una lesión hística real o potencial, o que se describe como ocasionada por dicha lesión.

*International Association for the Study of Pain*

(IASP)

## **Preguntas Clínicas Orientadoras**

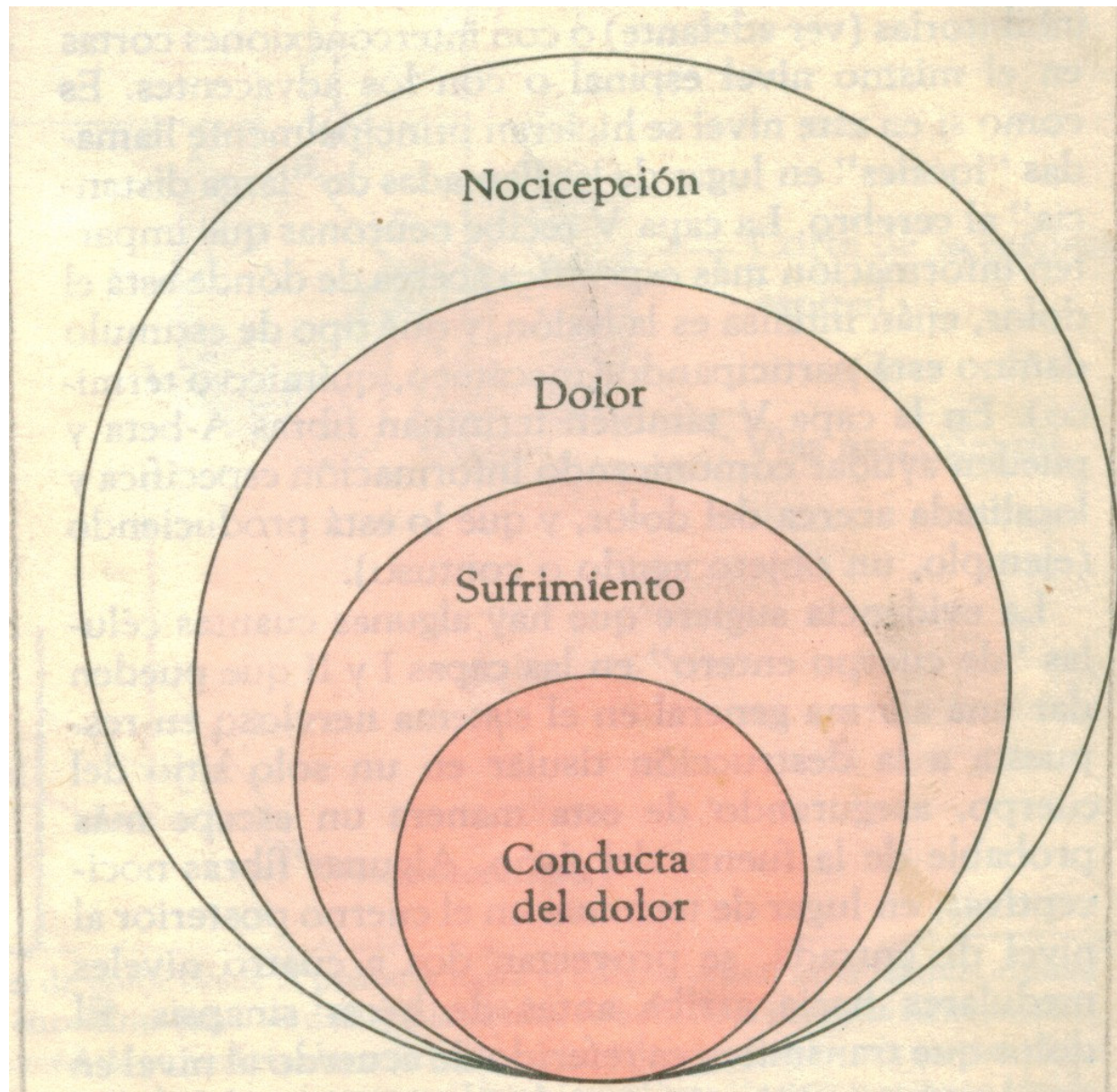
¿Es la fibromialgia un síndrome doloroso de origen periférico, central o neuropático?

¿Cómo se diagnóstica la fibromialgia?

¿Qué Tests solicitaría y cuándo son suficientes?

¿Cuál es el medicamento más efectivo para el tratamiento de la fibromialgia?

¿Cuál es el rol de los narcóticos en el tratamiento de la fibromialgia?



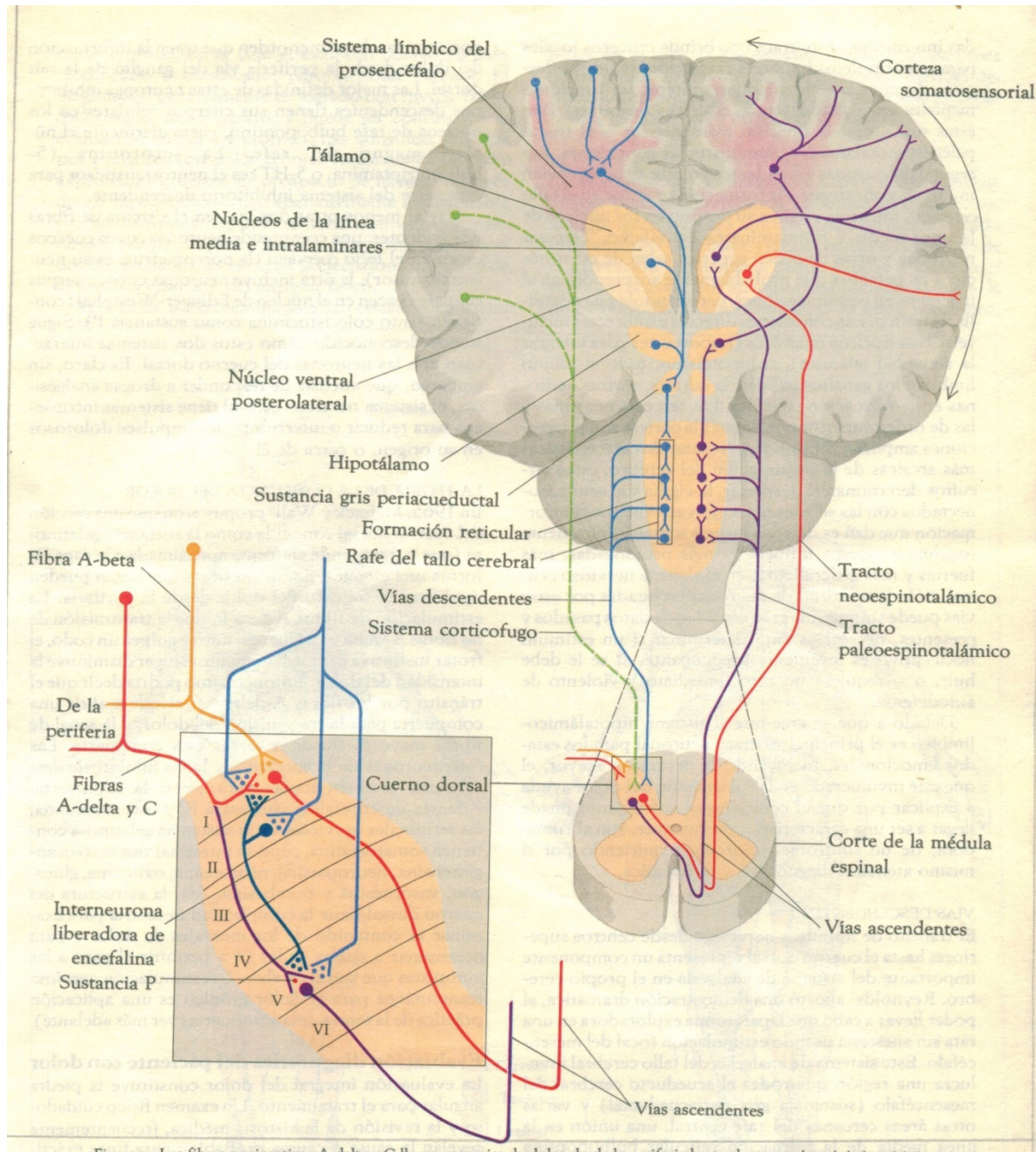


Figura 2. Las fibras nociceptivas A-delta y C llevan mensajes de dolor desde la periferia hasta el cuerno dorsal de la médula espinal.

# Caracterización de los Mecanismos del Dolor

## Somático y Visceral (nociceptivo)

- Debido a inflamación o daño mecánico, esquelético o visceral.
- Activación de nociceptores
- Respuesta a AINES y opioides
- Ejemplos  
Osteoartritis  
Artritis reumatoidea  
Dolor por cáncer  
Apendicitis  
IAM

## Neuropático Periférico

- Daño o atrapamiento de nervios periféricos
- Respuestas a terapias farmacológicas centrales y periféricas
- Características del dolor: parestesias, disestesias, hiperpatía, alodinia, etc..

## Neuropático Central (no-nociceptivo)

- Debido a disturbio central en el procesamiento del dolor y no activación de nociceptores.
- Tricíclicos, inhibidores de recaptación de la serotonina, norepinefrina, duales.
- Ejemplos  
Fibromialgia  
Síndrome de intestino irritable  
Cefalea tensional
- Dolor lumbar idiopático

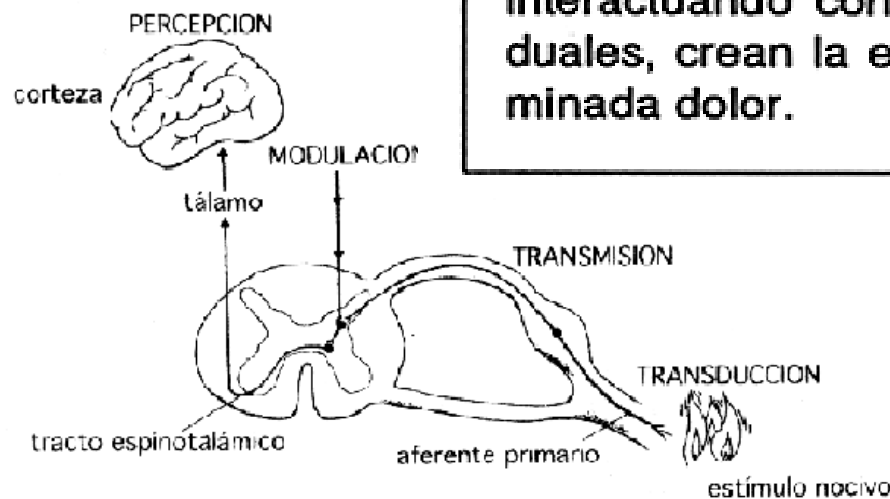
## Tabla 1. Los cuatro procesos fisiológicos en el dolor

**TRANSDUCCION.** Proceso por el cual el estímulo nocivo periférico se transforma en un estímulo eléctrico.

**TRANSMISION.** Propagación del impulso nervioso hasta los niveles sensoriales del SNC.

**MODULACION.** Capacidad que tienen los sistemas analgésicos endógenos de modificar la transmisión del impulso nervioso, fundamentalmente inhibición en las astas dorsales de la médula, pero aparentemente también a otros niveles (periférico, por ejemplo).

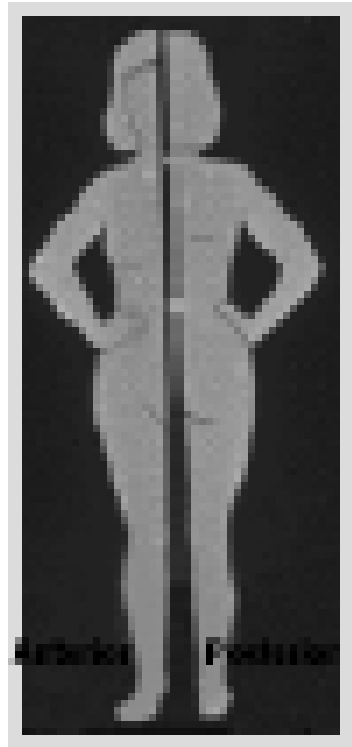
**PERCEPCION.** Proceso final en que los tres primeros, interactuando con una serie de otros fenómenos individuales, crean la experiencia subjetiva y emocional denominada dolor.



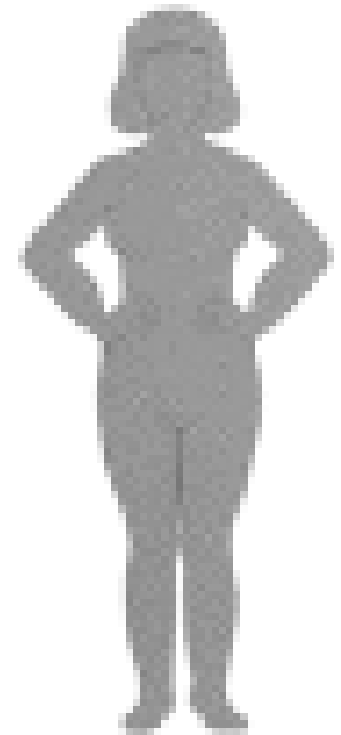
# Nuevo Paradigma en Fibromialgia

## Criterios

- **Enfermedad crónica**
- **Áreas focales de hipersensibilidad**
- **Factores psicológicos y de conducta casi siempre presentes y negativos**



- **Parte de un dolor continuo, generalizado y crónico**
- **Muchos síntomas somáticos difusos e inespecíficos**



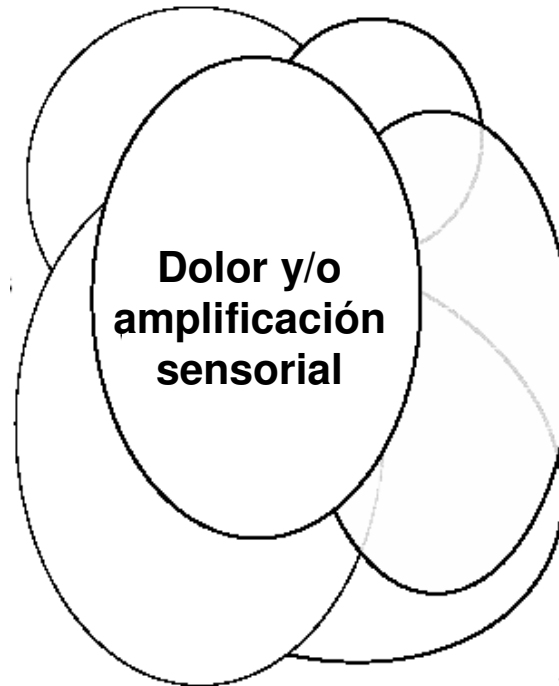
# Superposición entre Fibromialgia y Síndromes Relacionados

## Fibromialgia

- 2%-4% de la población
- Definida por dolor generalizado e hipersensibilidad

## Síndromes de Dolor Regional

- Ej. Intestino irritable
- Desórdenes temporomandibular
- HTA
- Vulvodinia



## Síndrome de Fatiga Crónica

- 1% de la población
- Diagnóstico 4 criterios de 8

## Desórdenes psiquiátricos

- Depresión
- TOC
- Bipolar
- TPT
- GAD
- Ataque de pánico

## Desórdenes inespecíficos

- 4% de la población
- Múltiples síntomas inexplicables
- Hallazgos no orgánicos

# **Síndrome de Fatiga Crónica**

## **Criterios**

- Alteraciones en la memoria**
- Faringitis**
- Ganglios linfáticos cervicales o axilares dolorosos**
- Mialgias**
- Poliartralgias**
- Cefaleas nuevas**
- Sueño no reparador**
- Malestar consecutivo al ejercicio**

# Factores de estrés capaces de desencadenar estas enfermedades

- Primeras etapas de vida del estrés
- Síndromes de dolor periféricos (eg. RA, SLE, artrosis)
- Trauma físico (accidentes automovilísticos)
- Ciertos eventos catastróficos (guerra, pero no desastres naturales)
- Infecciones
- Estrés o Distrés psicológicos

# Genética de la Fibromialgia

- **Predisposición familiar**

- \* **Más fuertemente con bipolaridad, trastorno obsesivo compulsivo**

- **Genes que pueden estar implicados**

- \* **5-HT2A polimorfismo receptor T/T fenotipo**

- \* **Transporte de serotonina**

- \* **Dopamina D4 receptor exon III repetir polimorfismo**

- \* **Catecolamina o metil transferasa**

1. Arnold et al. *Arthritis Rheum.* 2004;50:944-52. 2. Bondy et al. *Neurobiol Dis.* 1999;6:433-9.  
3. Offenbaecher et al. *Arthritis Rheum.* 1999;42:2482-8. 4. Buskila et al. *Mol Psychiatry.* 2004;9:730-1.  
5. Gürsoy et al. *Rheumatol Int.* 2003;23:104-7.

# Genética del Dolor

**Tres genes específicos mostraron un rol importante en la sensibilidad del dolor:**

- **Una mutación genética que conduce a la pérdida de la función del canal de sodio.**
- **GTP ciclohidrolasa 1 (GCH1).**
- **Catecol-O-metiltransferasa (COMT).**

1. Mogil JS. PNAS. 1999;96(14):7744-51. 2. Amaya et. al. J Neuroscience 2008;28(50):12852-60. 3. Tegeder et.al., NatMed. 2006;12(11):1269-77. 4. Diatchenko et. al. HumMolGenet. 2005;14(1):135-43.

# COMT

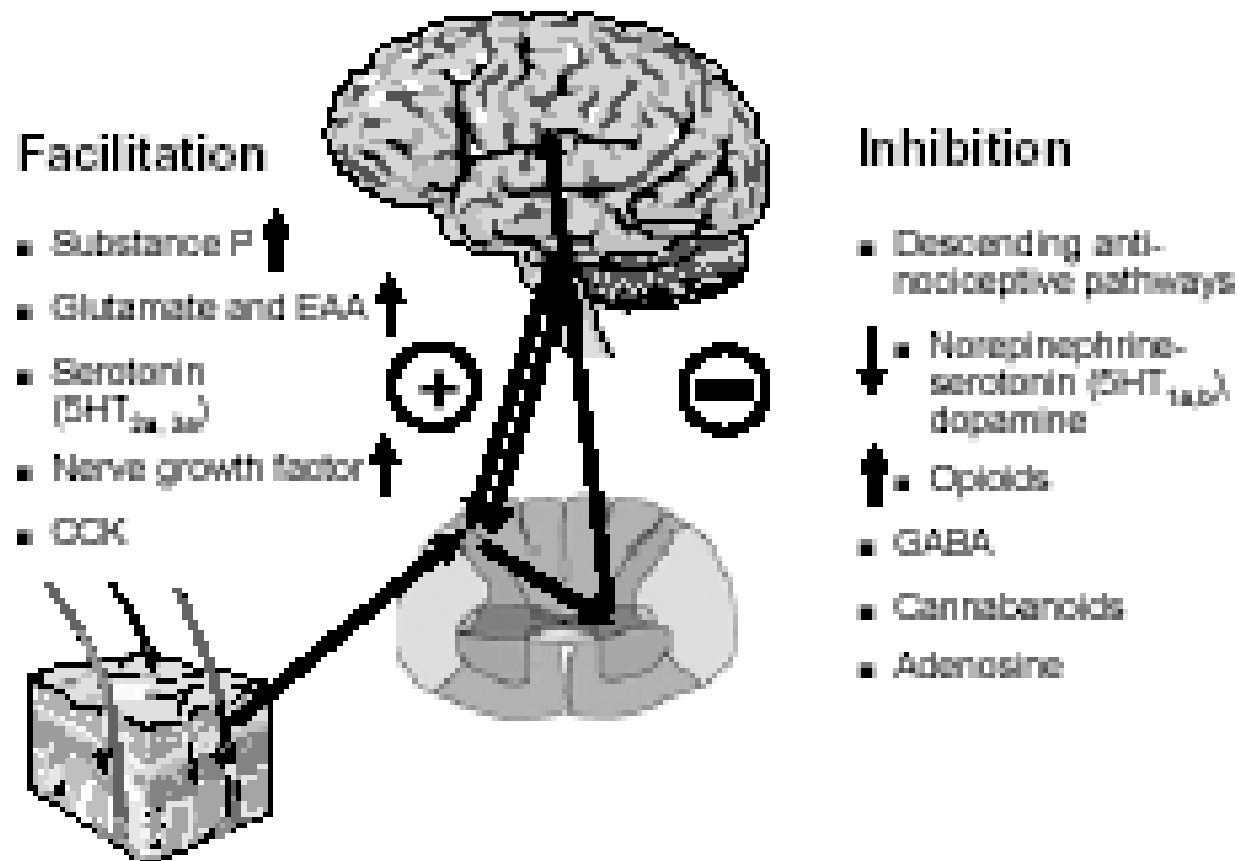
- **COMT es una enzima que rompe con las catecolaminas.**
- **Primera muestra sobre participación en la sensibilidad al dolor humano por Zubieta**
- **La presencia de COMT parece estar fuertemente asociada con el desarrollo del desorden temporomandibular (TMJD) y asociado con el incremento de la sensibilidad del dolor (Diatchenko y Maixner)**
- **Ahora está demostrado que son un fuerte predictor independiente de dolor en bases de datos de individuos con artrosis y enfermedad de disco degenerativa.**

1. Zubieta et. al. Science 2003;299(5610):1240-3. 2. Diatchenko et. al. HumMolGenet. 2005;14(1):135-43; 3. Diatchenko et. al. Pain 2006;125(3):216-24.  
4. Clauw DJ, Witter J. Arthritis Rheum 2009.

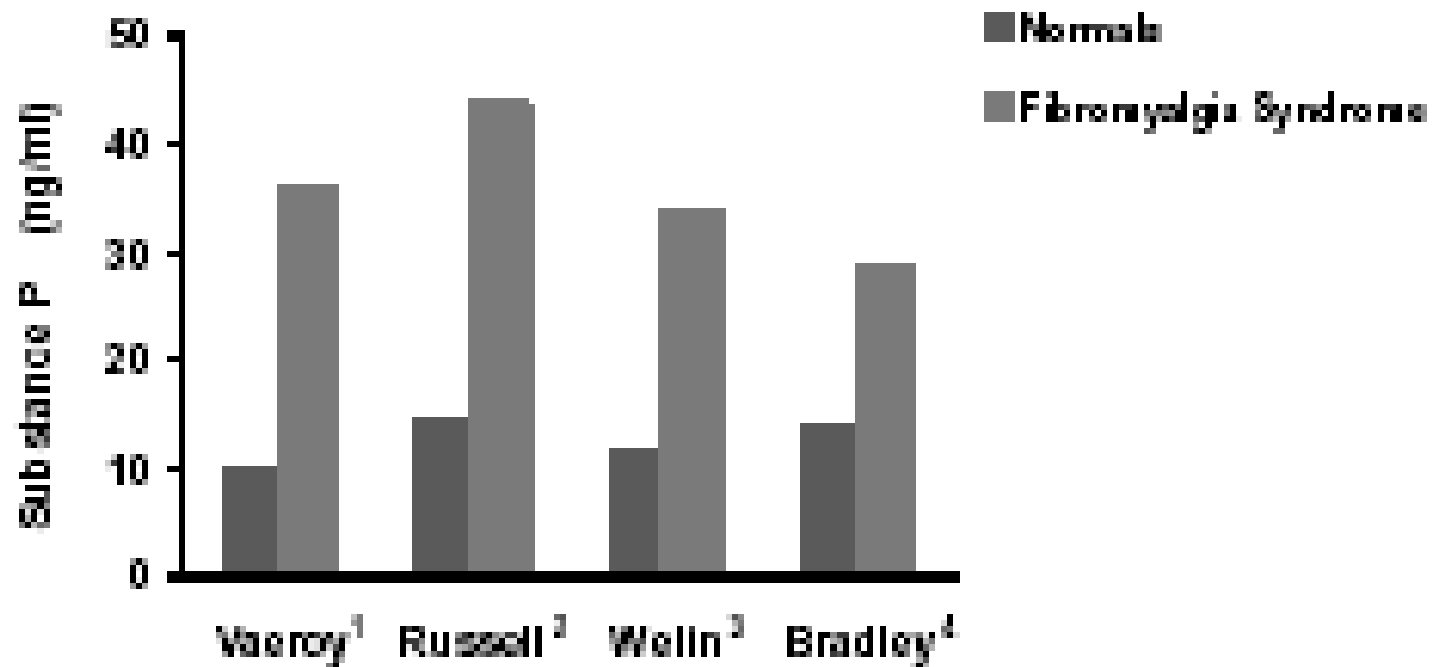
## **Condiciones Caracterizadas por Hiperalgnesia y Alodinia Secundaria Generalizada**

- Fibromialgia**
- Desorden temporomandibular**
- Dolor de cabeza (tensión migraña)**
- Dolor lumbar idiopático**
- Vestibulitis vulvodinia/vulvar**
- Desorden asociado a latigazo cervical**

# Influencia supraespinal sobre dolor y procesos sensoriales

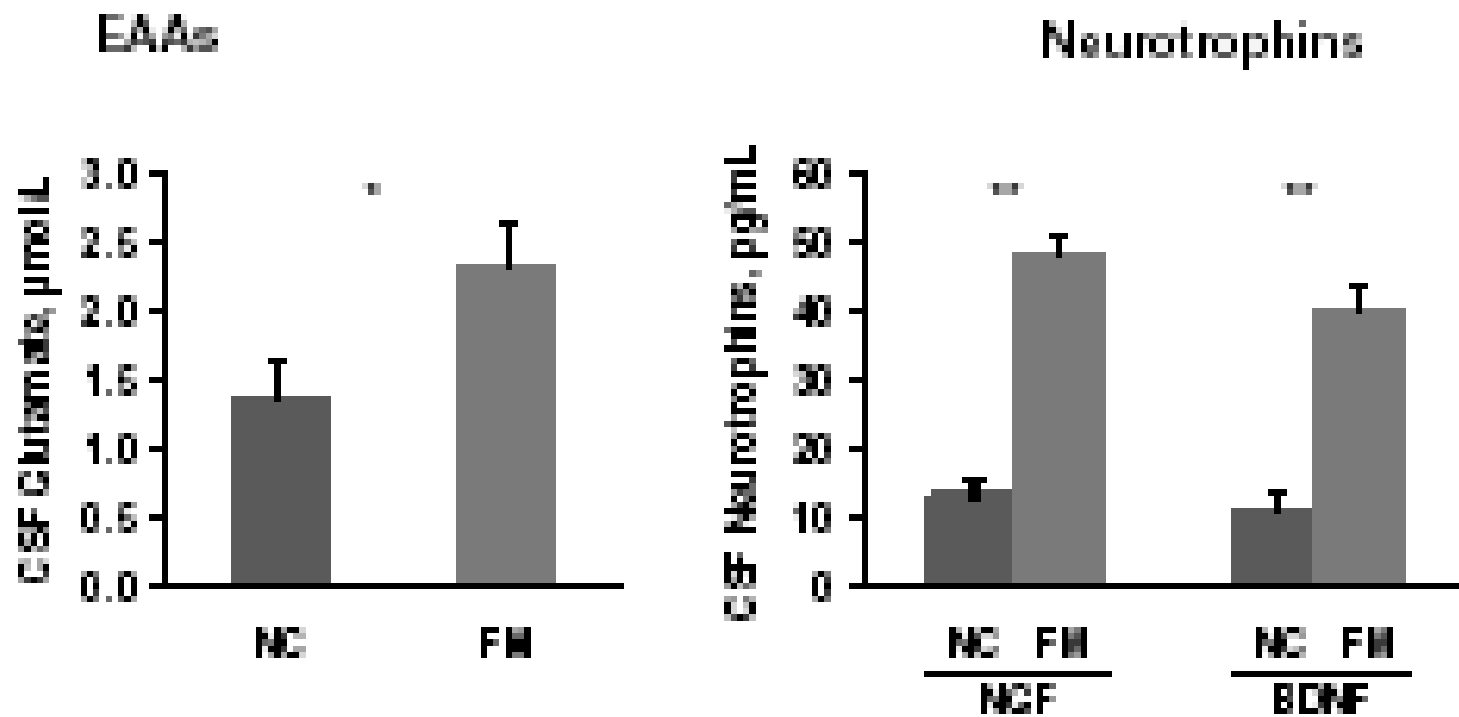


# Sustancia P Líquido cefalorraquídeo en Fibromialgia



1. Vaeroy et al. *Pain*. 1988;39:21-6. 2. Russell et al. *Arthritis Rheum*. 1984;27:1593-601.  
3. Liu et al. *Peptides*. 2000;21:853-68. 4. Bradley and Alarcon. *Arthritis Rheum*. 1993;36:2738-2.

# Incremento en los Niveles de Glutamina y Neurotrofinas en el Fluido Espinal



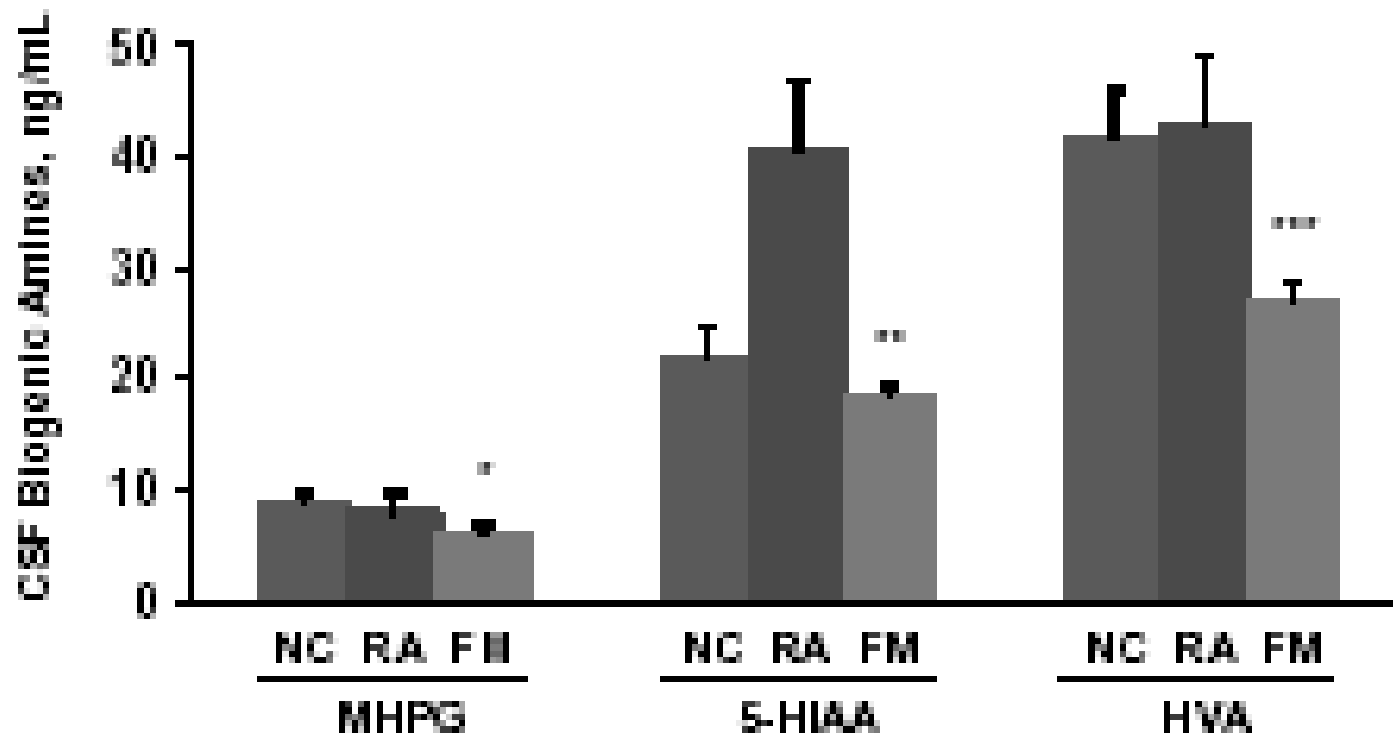
\* $P < 0.003$ ; \*\* $P < 0.001$ .

BDNF, brain-derived neurotrophic factor; EAA, excitatory amino acid; NGF, nerve growth factor.

NC=28 patients with fibromyalgia and 28 control subjects.

Sarchielli et al. *J Pain*. 2007;8(12):131-40.

## Disminución de los Niveles de las Monoaminas Biogénicas en el Fluido Espinal



\* $P < 0.05$ ; \*\* $P < 0.01$ ; \*\*\* $P < 0.005$  vs nonfibromyalgia controls.

5-HIAA, 5-hydroxyindole acetic acid; HVA, homovanillic acid; MHPG, 3-methoxy-4-hydroxyphenylethylene glycol.

NC, 11 patients with fibromyalgia, 5 patients with rheumatoid arthritis, and 7 control subjects.

Russell et al. *Arthritis Rheum.* 1992;35:328-6.

# **Neuroimagen Funcional del Dolor**

- **Un número de técnicas de neuroimágenes funcionales han sido usadas para estudios de dolor crónico y agudo**
- **RMN permiten la examinación de cambios en los flujos de sangre (activación neuronal) asociada con varias tareas (dar un impulso de presión y calor y ver la respuesta)**
- **Otra técnicas de imagen que permiten el examen de nivel obligatorio o determinados neurotransmisores**
- **PET**

# **El dolor es procesado en al menos 3 dominios del Sistema Nervioso Central**

**Sensorial: ¿Dónde y cuánto le duele?**

**Corticosomatosensorial primario y secundario**

**Tálamo**

**Ínsula posterior**

**Afectivo: Prevalencia del dolor emocional**

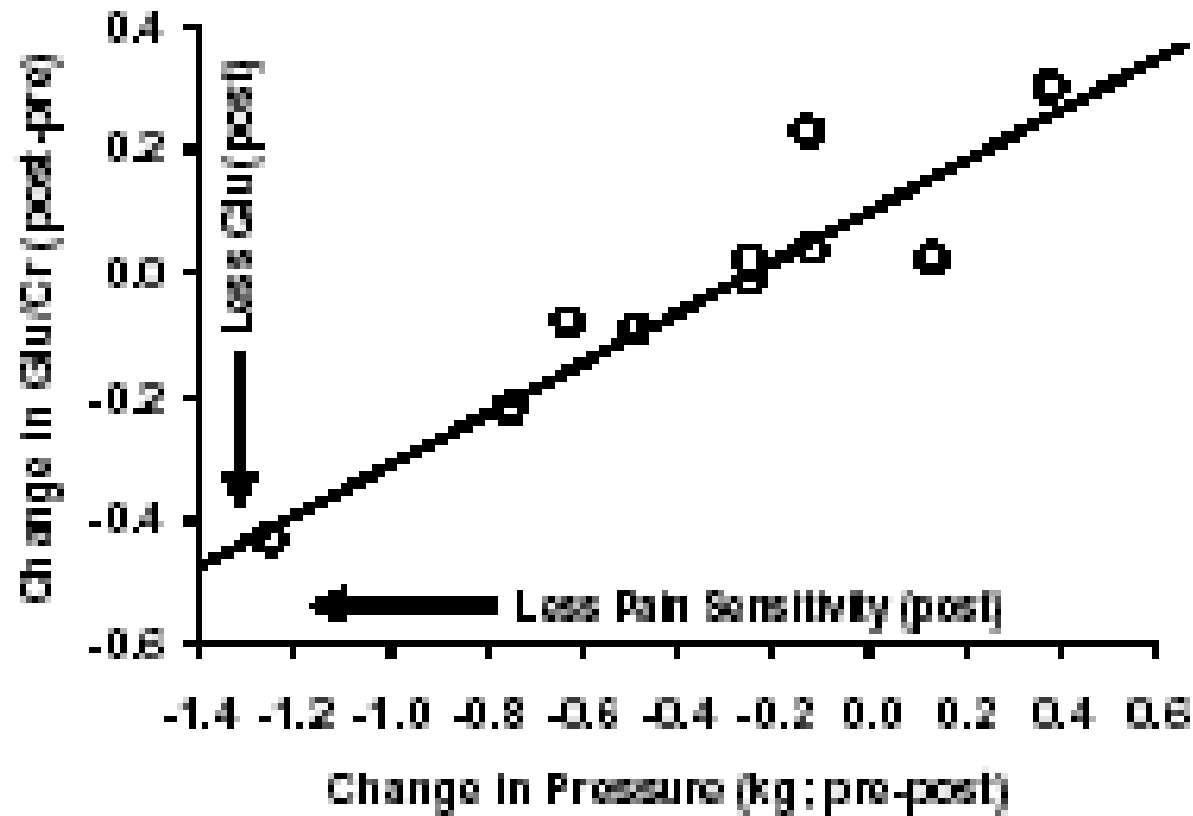
**Corteza cingulada anterior**

**Ínsula anterior**

**Amígdala**

**Cognitivo: representadas en las regiones prefrontales**

## Reducción en Glu está asociada con reducida experimentación del dolor en la fibromialgia



$r=0.75$ ,  $P<0.001$ .  
Barns et al. *Arthritis Rheum*. 2008;50:903-1.

# ¿Existe una actividad analgésica descendente, deficiente, en la fibromialgia?

## *Opioides*

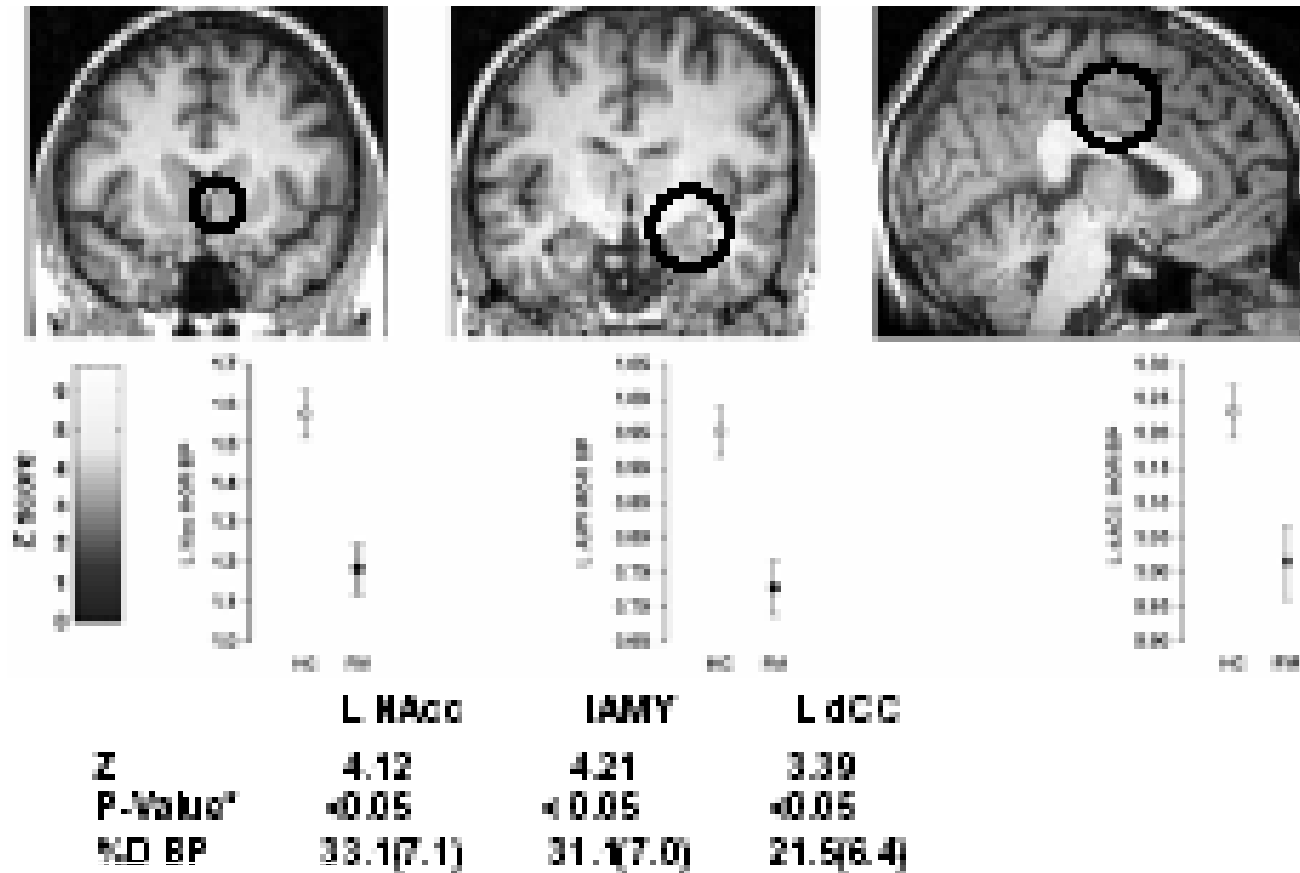
- Niveles altos o normales de opioides en el CSF
- Se consideran ineficaces o poco eficaces.
- PET para demostrar la disminución de los receptores mu en la FM

## *Noradrenérgicos / Serotonérgicos*

- Niveles bajos de monoaminas biogénicas en CSF en FM
- Cualquier clase de droga que aumenta la serotonina y la norepinefrina ha demostrado eficacia en FM

1. Kozek and Hansen. *Pain*. 1987;30:11-51. 2. Julien et al. *Pain*. 2003;114:255-262.  
3. Baranick et al. *BMJ Musculoskeletal Order*. 2004;3:18. 4. Harris et al. *J Neurosci*. 2007;27:10000-6.  
5. Russell et al. *Arthritis Rheum*. 1993;35:530-6.

## Pacientes con Fibromialgia tienen reducida la disponibilidad de receptores opioides



\*corrected  
Harris et al. *J Neurosci*. 2007;27:10008-6.

## **¿Es un dolor crónico una enfermedad neurodegenerativa?**

**Apkarian fue el primero en mostrar que un dolor crónico puede ser una enfermedad degenerativa, al señalar su relación con:**

- Disminución de la densidad de sustancia gris en el tálamo y otros núcleos de la base.**

# **Fibromialgia: Mecanismo y Tratamiento**

- **Esta es primariamente una enfermedad neuropática de origen central.**
- **Es un desorden poligénico.**
- **Hay una deficiencia de actividad noradrenérgica – serotoninérgica y disminución de los receptores mu, también excesos en los niveles de neurotransmisores excitatorios.**
- **La falta de sueño o ejercicio aumentan el dolor y otros síntomas somáticos.**

**Tratamientos dirigidos al dolor somático son poco eficaces (AINES).**

**Existen subgrupos de fibromialgia que necesitan distintos tratamientos (a medida).**

**Drogas que aumentan la norepinefrina y serotonina o disminuyan los niveles de neurotransmisores excitatorios serán eficaces en algunos casos.**

**Ejercicio, higiene del sueño y otras intervenciones de la conducta son terapias efectivas por razones biológicas.**

**Las terapias cognitivas son efectivas en FM y tienen un substrato biológico**

# **¿Cómo se diagnostica la Fibromialgia? – Parte I**

## **Dolor**

- **Historia detallada del dolor.**
- **Me duele todo.**
- **El dolor se percibe en cualquier área musculoesquelética y regiones no musculoesqueléticas.**
- **A veces es impredecible, empeora en situación de stress.**
- **A veces está acompañado de rigidez, parestesias que no corresponden a un dermatoma.**

# ¿Cómo se diagnostica la Fibromialgia? – Parte II

- **Otros síntomas somáticos**

- \* **Fatiga**

- \* **No Mejora con descanso o ejercicio**

- **Dificultades en la memoria**

- \* **Dificultad con la memoria y la concentración**

- **Insomnio y trastornos del sueño**

- **Síndromes co-mórbidos**

- \* **Intestino irritable**

- \* **Cistitis intersticial**

- \* **Cefaleas**

- \* **Dolor temporomaxilar**

# ¿Cómo se diagnóstica Fibromialgia?

**Historia familiar**

**Historia familiar y otros síndromes de dolor**

***Historia médica pasada***

- **Síndromes de dolor visceral y regiones somáticas**
- **Desórdenes psiquiátricos**

**Historia Social**

**A menudo los síntomas provocados por el estrés o exacerbación**

***Examen físico:***

**Normal, excepto por hipersensibilidad difusa**

**La hipersensibilidad no solo se limita a las articulaciones**

# Evaluación Diagnóstica

- **La evaluación diagnóstica depende de la historia:**
  - Evaluación de los síntomas agudos o sub-agudos.
  - Si los síntomas han durado muchos años.
- **Evaluación del laboratorio en algún momento de la enfermedad**
  - ESR, CRP
  - CBC y perfil químico
  - TSH, Vitamina D
  - Evitar otros estudios serológicos, ANA, RF