



# Fibromialgia: ¿Una enfermedad del cerebro?



Asociación Valenciana de  
Afectados de Fibromialgia

DECLARADA DE UTILIDAD PÚBLICA

Valencia, 9/11/2016  
José Miguel Santonja  
Hospital Clínico Universitario  
Universidad de Valencia

# Fibromialgia



- Enfermedad o Síndrome
  - Reconocida por la OMS (1992) y tipificada en la CIE-10
  - *“Síndrome doloroso idiopático, no articular y crónico con puntos sensibles generalizados”*.
- Es un trastorno multisistémico caracterizado -además-por:
  - **alteraciones del sueño**
  - fatiga y fatigabilidad crónicas
  - **cefalea**
  - rigidez matutina
  - **parestesias**
  - **ansiedad**
  - **trastornos psicológicos**



# Fibromialgia

- Prevalencia: 2% de la población en USA.
- Hasta el 8.8% en Turquía
- Doble en mujeres que en hombres (Weir, [Utah; Salt Lake City] 2006), aunque en algún estudio el ratio llega a 39:1
- En España Prevalencia 2.7% (4,2 en mujeres, 0.2 en hombres) (EPISER)
- Solo 12-28% en los estudios poblacionales han sido diagnosticados

# Fibromialgia

## Criterios Diagnósticos (ACR, 1990)



### CRITERIOS MAYORES (deben cumplirse todos):

- Historia de dolor difuso crónico de más de 3 meses de evolución.
- Dolor a la presión en al menos 11 de 18 puntos (9 pares). Fuerza de 4 Kg.
- Ausencia de alteraciones analíticas o radiológicas específicas.

**Occipucio:**  
Inserción  
músculo  
suboccipital

**Trapezio:**  
Punto medio  
borde  
superior

**Supraespinoso:**  
Encima del borde  
medio escápula

**Ghíteo:**  
Cuadrante  
supero-  
externo nalga

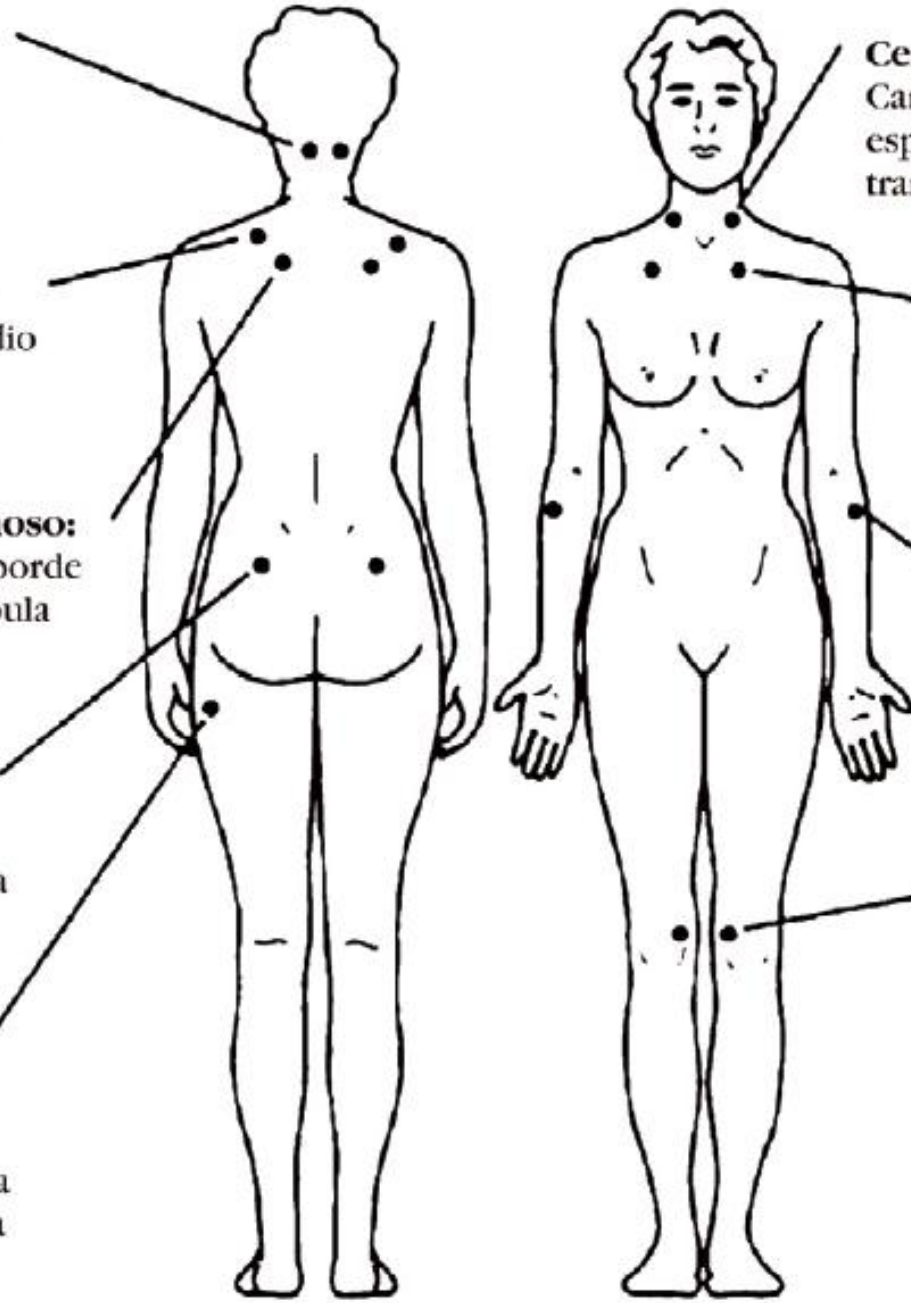
**Trocánter  
mayor:**  
Posterior a la  
prominencia  
trocantérea

**Cervical bajo:**  
Cara anterior  
espacios inter-  
transversos C5-C7

**Segunda costilla:**  
Unión osteocondral

**Epicóndilo:**  
2 cm distal  
al epicóndilo

**Rodilla:**  
Almohadilla  
grasa medial  
próxima línea  
articular



# Fibromialgia

## Criterios Diagnósticos (ACR, 1990)



### CRITERIOS MENORES (al menos cuatro) [\*No son criterios de la ACR]

- Cansancio generalizado
- Cefalea crónica
- Alteraciones del sueño
- Quejas neurológicas o psicológicas
- Acorchamiento y parestesias
- Colon irritable
- Síntomas relacionados con estrés y cambios meteorológicos
- Depresión y ansiedad

**\* Se define como “dolor generalizado o difuso” el que aparece en ambos hemisferios, así como por encima y por debajo de la cintura. Además debe existir dolor axial.**

# Fibromialgia



## PROPUESTA CRITERIOS(ACR, 2010)

DEBE CUMPLIR LAS SIGUIENTES TRES CONDICIONES: [Arthritis Care Res 2010.62;600:10](#)

1.-  $WPI \geq 7$  y  $SS \geq 5$  o  $WPI$  3-6 y  $SS \geq 9$

WPI: suma de áreas del cuerpo en las que se ha sentido dolor en la última semana

SS: Severidad (0-3): despertar no reparador, alteración cognitiva y fatiga en la última semana

Valoración del médico de la gravedad global de síntomas somáticos (0-4)

2.- Los síntomas permanecen estables durante tres meses

3.- No hay otra enfermedad que explique el dolor.

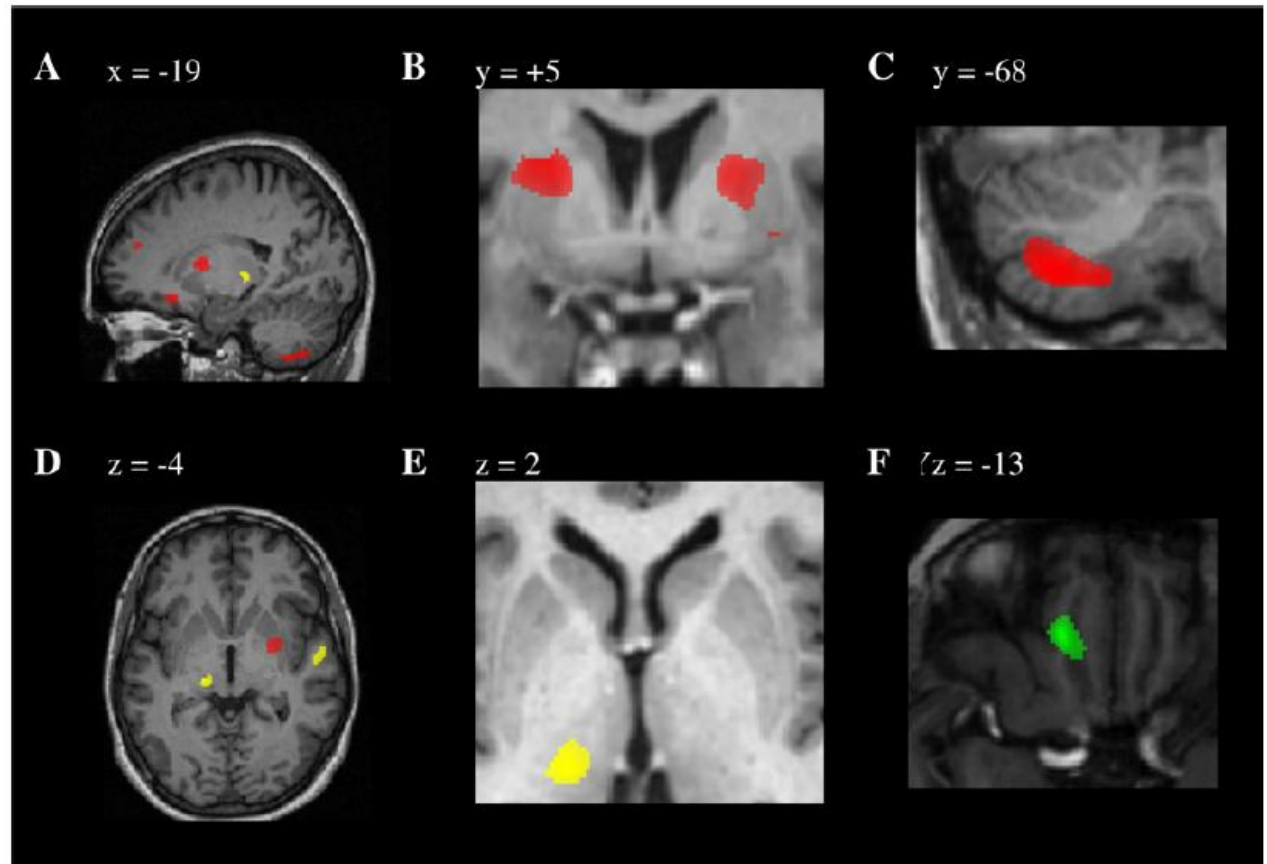


# Fibromialgia

## Apuntes fisiopatogénicos

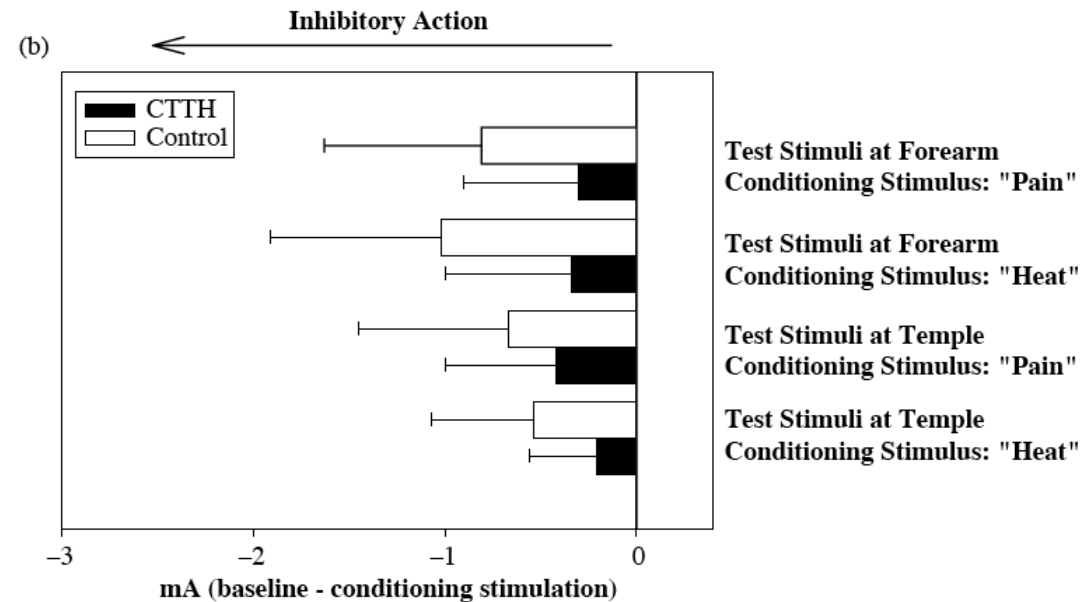
- Clasificada como “*Síndrome disfuncional*” junto con otras entidades:
  - CTTH, algia facial atípica, colon irritable, dolor pélvico, dolor lumbar crónico...
- Aumento de neurotrofinas en LCR (Sarchielli; J Pain, 2007):
  - Aumento del NGF (factor de crecimiento neuronal)
    - En la patogénesis del dolor crónico (FM, CCD y otros)
  - Aumento del BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro)
  - Aumento del Glutamato en LCR
  - Podrían ser responsables de un fenómeno de Sensibilización Central persistente en los estados de dolor crónico.

- Asociada a alteraciones morfológicas en sustancia gris y blanca cerebral del sistema somatosensorial:
- ¿Consecuencia o causa?

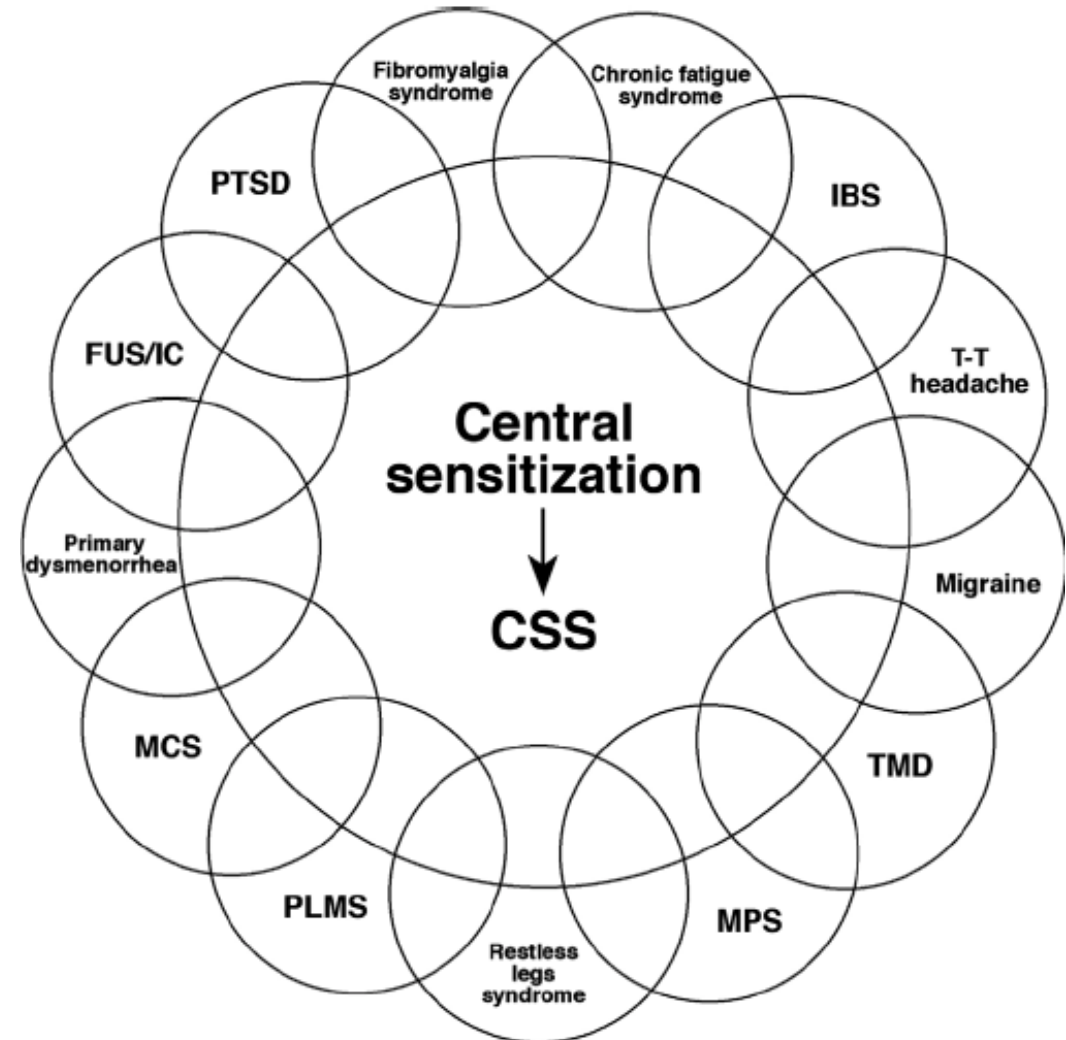


- Decrease in grey matter as delineated by the cohort analysis
- Increase in grey matter as delineated by the cohort analysis
- Increase in grey matter in the orbitofrontal cortex as delineated by the correlation analyses with SES B scores as predictor (multiple regression analysis)

- Actividad patológica en las estructuras centrales relacionadas con la nocicepción:
  - Alteración de los sistemas de inhibición del dolor
  - Sistemas descendentes Serotoninérgico (alterado) y Opióide (Normal o hiperexcitado)

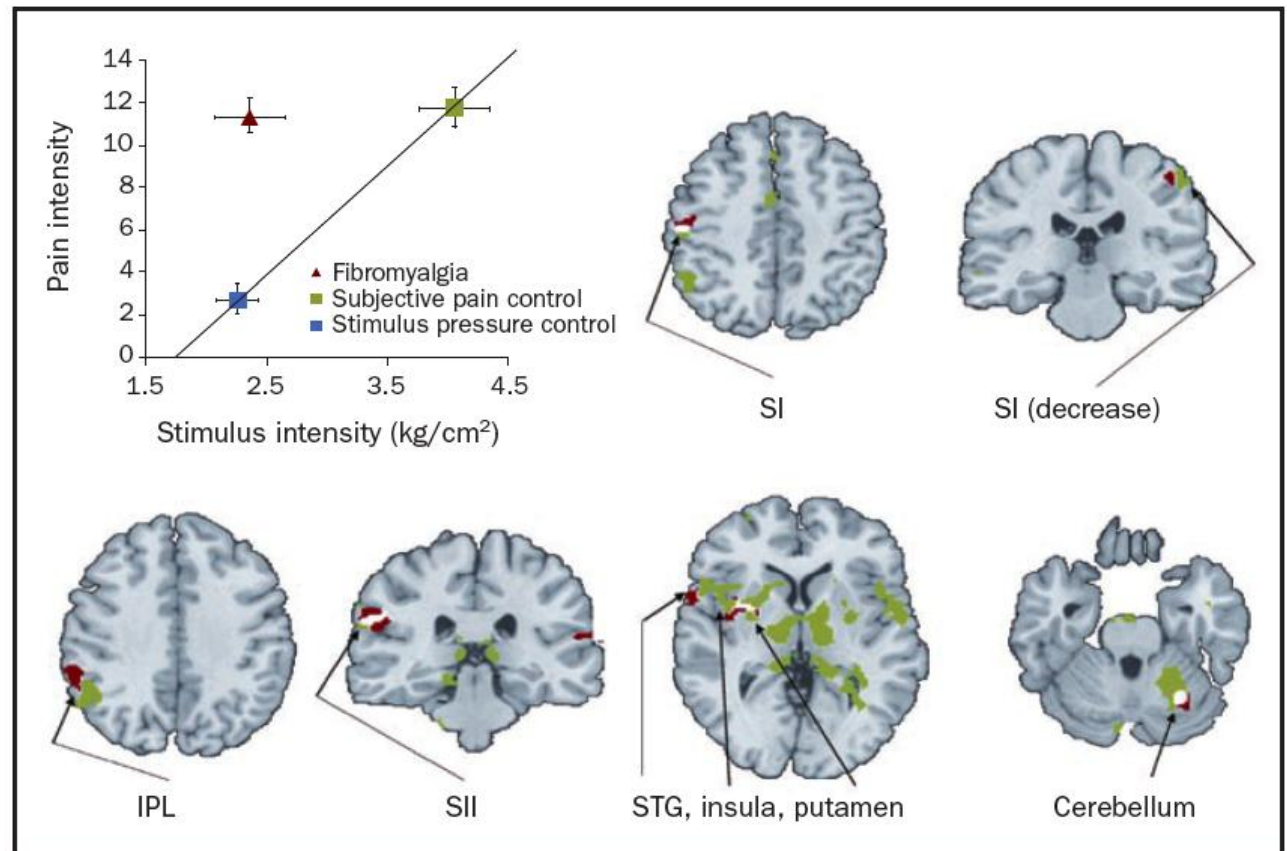


- Fibromialgia y síndromes de solapamiento
- Síndrome de Hipersensibilización Central (CSS)
  - Alteraciones neuroendocrinas
  - Alteraciones en la esfera psicológica
  - Fenómenos de sensibilización central



- Amplificación Central:

- La generalización de la hipersensibilidad y el dolor va más allá del concepto de sensibilización central que se refiere a un mecanismo espinal
- Otros procesos neurofisiológicos centrales contribuyen



# Reflexiones



- ¿Realmente Existe?
  - Existen suficientes datos clínicos, epidemiológicos, fisiopatológicos que sustentan esta entidad. Sin embargo...
- ¿Tiene un nombre adecuado?
  - No hay alteraciones de tipo “fibro” ni “mio”... sólo algia y más (*Algia-Plus*)
  - Parece más afortunado el de:
    - Widespread Pain Syndrome (WPS): *Síndrome de Dolor Generalizado*
      - Primario (idiopático)
      - Secundario

# Reflexiones

- ¿Quién es el profesional más preparado para su manejo?
  - Ausencia de alteraciones en el examen físico, ni radiológicas, ni analíticas,...
- ¿Es una enfermedad neurológica?
  - Síndrome relacionado con un mal funcionamiento del **Sistema Central de Regulación del Dolor**:
  - Toda la investigación corresponde al campo de las **Neurociencias**
  - **¿Neuropsiquiátrica?**:
    - Alteración del sueño, cansancio, rigidez, cefalea, alteraciones de la atención-concentración-memoria, ansiedad, trastorno afectivo, pérdida de autoestima, mal afrontamiento al estrés,... y dolor “sin causa”



# Cefalea Crónica

- *Aquel tipo de cefalea que tiende a recurrir o a persistir en el tiempo*
  - Puede ser:
    - Episódica (migraña) o Continua (cefalea cervicogénica)
    - Poco frecuente o Muy frecuente
    - A brotes (cefalea en acúmulos) o esporádica (migraña)
    - En forma de crisis o de forma continua o persistente
    - Debida a un único tipo de cefalea o por concurrencia de varios tipos
- **Cefalea Crónica Diaria (CCD)**
  - Incluye distintos tipos de cefalea de frecuencia diaria o casi diaria (>15 días al mes), con crisis de más de 4 horas de duración y durante al menos 3 meses consecutivos
  - Prevalencia: 2-4% de la población general

# Cefalea Crónica Diaria Primaria

## Clasificación

- IHS Classification-II (2004)

***Cefaleas crónicas diarias primarias*** (este capítulo no existe como tal):

[cefaleas primarias >15 días/mes; >3 meses; >4 horas por crisis]

- Migraña crónica
- Migraña crónica probable
- Cefalea crónica de tensión (con o sin sensibilidad pericraneal)
- Cefalea crónica de tensión probable
- Cefalea diaria persistente de novo
- Hemicrania continua
- Cefalea por sobreuso de medicación<sup>1</sup>
- Otras (Cefalea hipóptica, cefalea facial atípica...)
- ¿Cefalea crónica postraumática?

1. *Todos los tipos de CCD pueden asociarse a un sobreuso de medicación, siendo requisito indispensable para su diagnóstico el cese de este sobreuso.*



# Cefalea Crónica Diaria Primaria

## Mecanismos fisiopatogénicos

- Probablemente heterogéneos:
  - Migraña
  - Tensional
  - Hemicraneas continuas
  - Cefalea por sobreuso de medicación
- Podrían coincidir en dos aspectos:
  - Los mecanismos de evolución desde una cefalea episódica a crónica diaria.
  - Los mecanismos de persistencia del dolor
    - En los casos de cefaleas muy prolongadas o continuas con fluctuación de la intensidad.
- Tomaremos como modelo la Cefalea Crónica Diaria de tipo Tensión (CTTH)



# Cefalea Crónica de Tensión

## Mecanismos fisiopatogénicos

- Central sensitization in tension type headache. Possible pathophysiology mechanisms. Bendtsen; 2000.
- Pathophysiology of tension-type headache. Bendsten; 2005
- Impairment of pain inhibition in chronic tension-type headache. Pielsticker; 2005.
- Nerve growth factor and chronic daily headache: a potential implication for therapy. Sarchielli; 2004.
- Pathophysiology of Tension-Type Headache: Potential Drug Targets. Ashina; 2007
- Alteraciones en:
  - Sistema Serotoninérgico y Noradrenérgico
  - Incremento en NO y Glutamato
  - Incremento de sustancia P
  - Liberación de PRGC
  - Hiperexpresión de NGF y BDNF



**Supraspinal structures**

**Sensitive cortex  
Thalamus**

**Supplementary motor areas  
Limbic system**

**PAG RVM**

**Motor cortex**

**Normal pain transmission**

**Inhibi-  
tion**

**Facilita-  
ción**

**Medulla  
Spinal cord**

**Nociceptive neurons  
2° order: V, C2,C3**

**Motoneurones**

**Estimulación**

**Inhibi-  
ción**

**Pericranial,  
myofascial  
tissue**

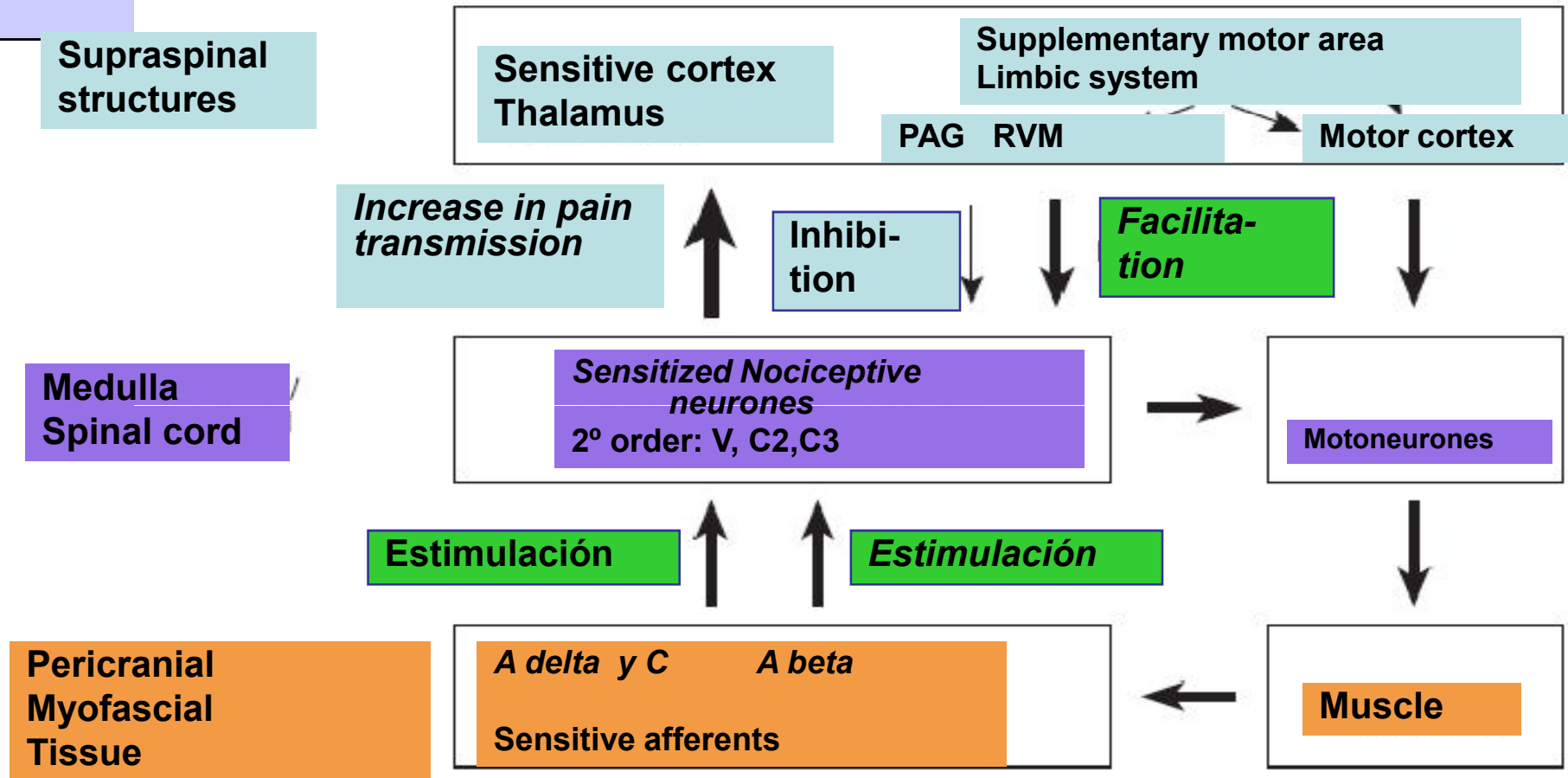
**A delta y C      A beta  
Sensitive Afferents**

**Muscle**

## Procesamiento normal del dolor

# Cefalea Crónica de Tensión

## Mecanismos fisiopatogénicos



Procesamiento anormal del dolor



# Cefalea y Fibromialgia

- Prevalencia de fibromialgia en migraña. (Ifergane; 2006):
  - Evalúa 92 pacientes consecutivos con migraña:
    - 22% de las mujeres con migraña (0% de los hombres)
    - La severidad de la migraña es independiente de FM
    - Mayor afectación en puntuaciones de QoL si FM+
- Prevalencia de Cefalea en población con FM (Marcus; 2005)
  - 76% con cefalea (de 100 con FM)
    - 32% Migraña (15 con aura; 17 sin aura)
    - 18% Cefalea Tensional
    - 16% combinación de migraña y cefalea tensional
    - 4% Cefalea postraumática
    - 6% Probable cefalea por sobreuso de analgésicos
    - No diferencias en la intensidad de los síntomas asociados a la FM
    - Mayor impacto sobre QoL si coinciden FM y Cefalea



# Síndromes de dolor crónico

## Confluencia patogénica

- La fibromialgia, la cefalea crónica diaria (“continua”) y otros estados de dolor crónico persistente podrían incluirse en un grupo denominado:
  - SINDROMES DE DOLOR CENTRAL
- Caracterizado por:
  - Factores ambientales y psicosociales como agentes desencadenantes (“stressores”)
    - Dolor mantenido
    - Síndromes de dolor regional
    - Trauma físico
    - Infecciones (víricas: VHC, EB, parvovirus; Espiroqueta: Lyme Disease,..)
    - Estrés emocional
    - Enfermedades autoinmunes.

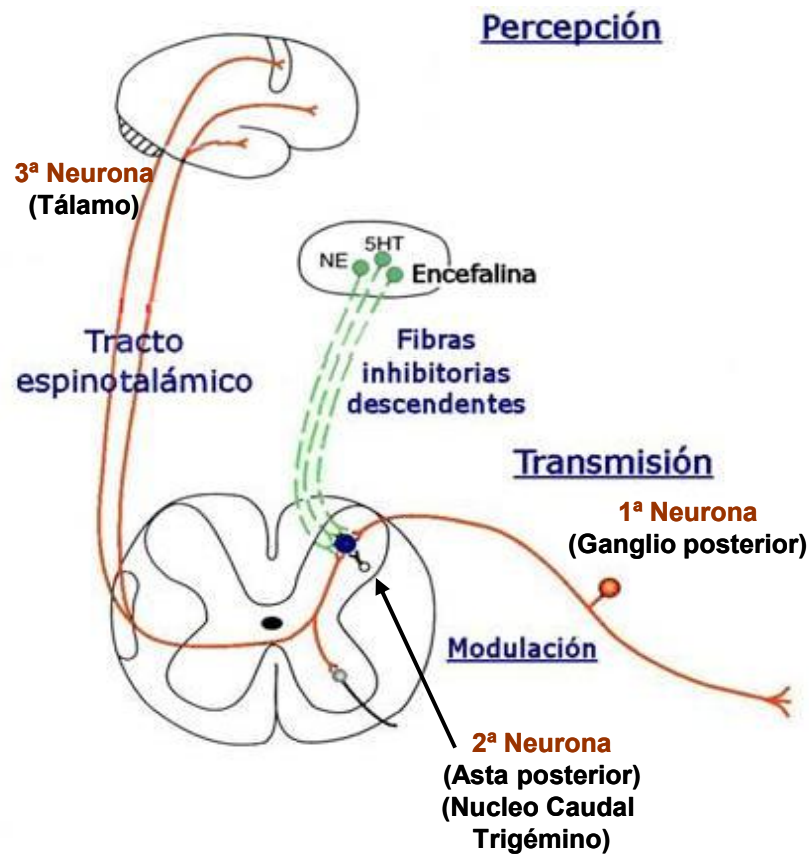


# Síndromes de dolor crónico

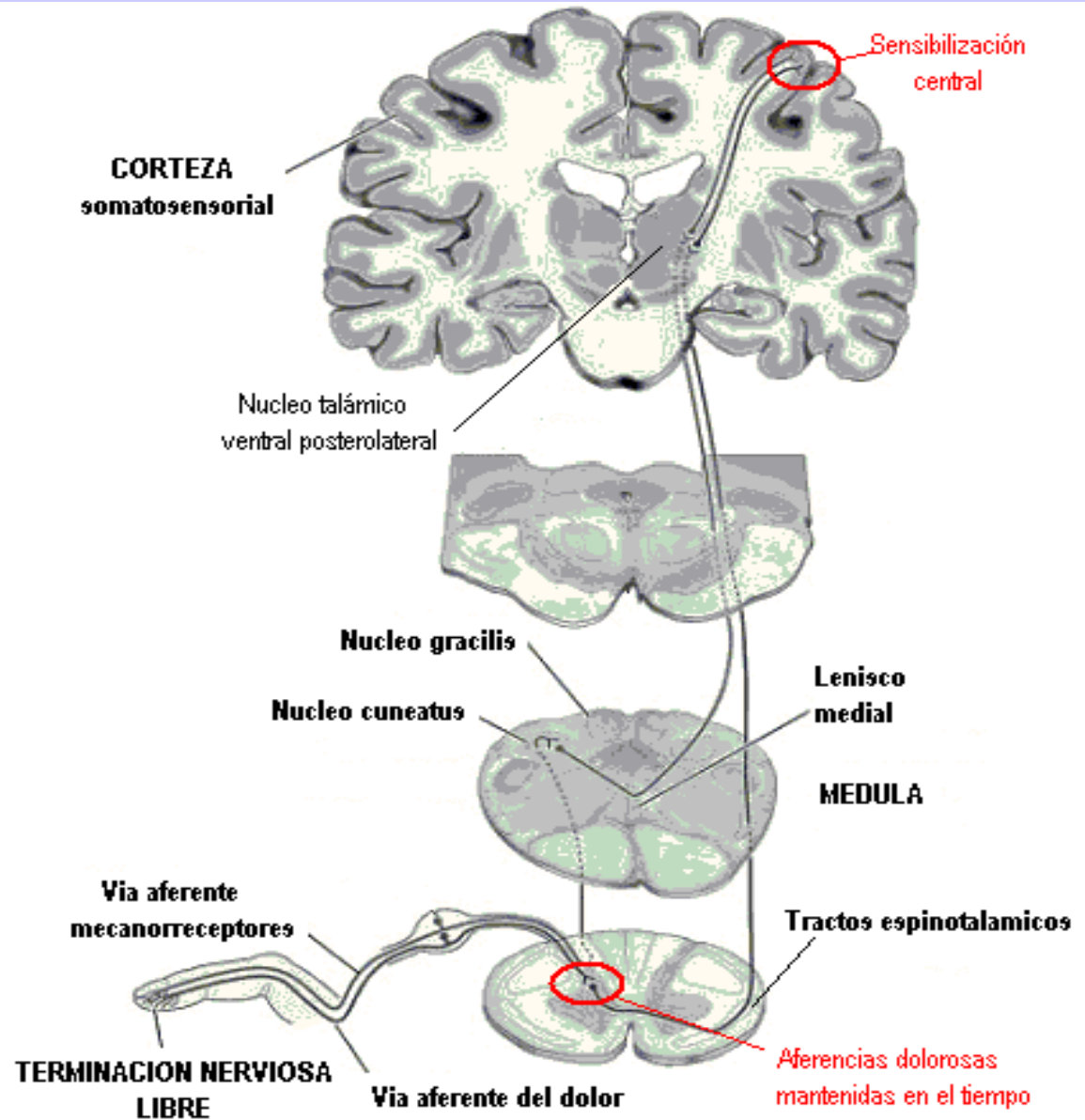
## Confluencia patogénica

- Trasfondo de respuesta anormal al estrés
- Factores genéticos (de predisposición)
  - Ligamiento al gen del Receptor 5HT 2A, Gen del Transportador de la Serotonina, Gen del receptor Dopaminérgico D4, otros
- Procesamiento aberrante del dolor
  - ***Fenómeno de sensibilización Central***
- Disregulación autonómica y neuroendocrina
- Declive funcional

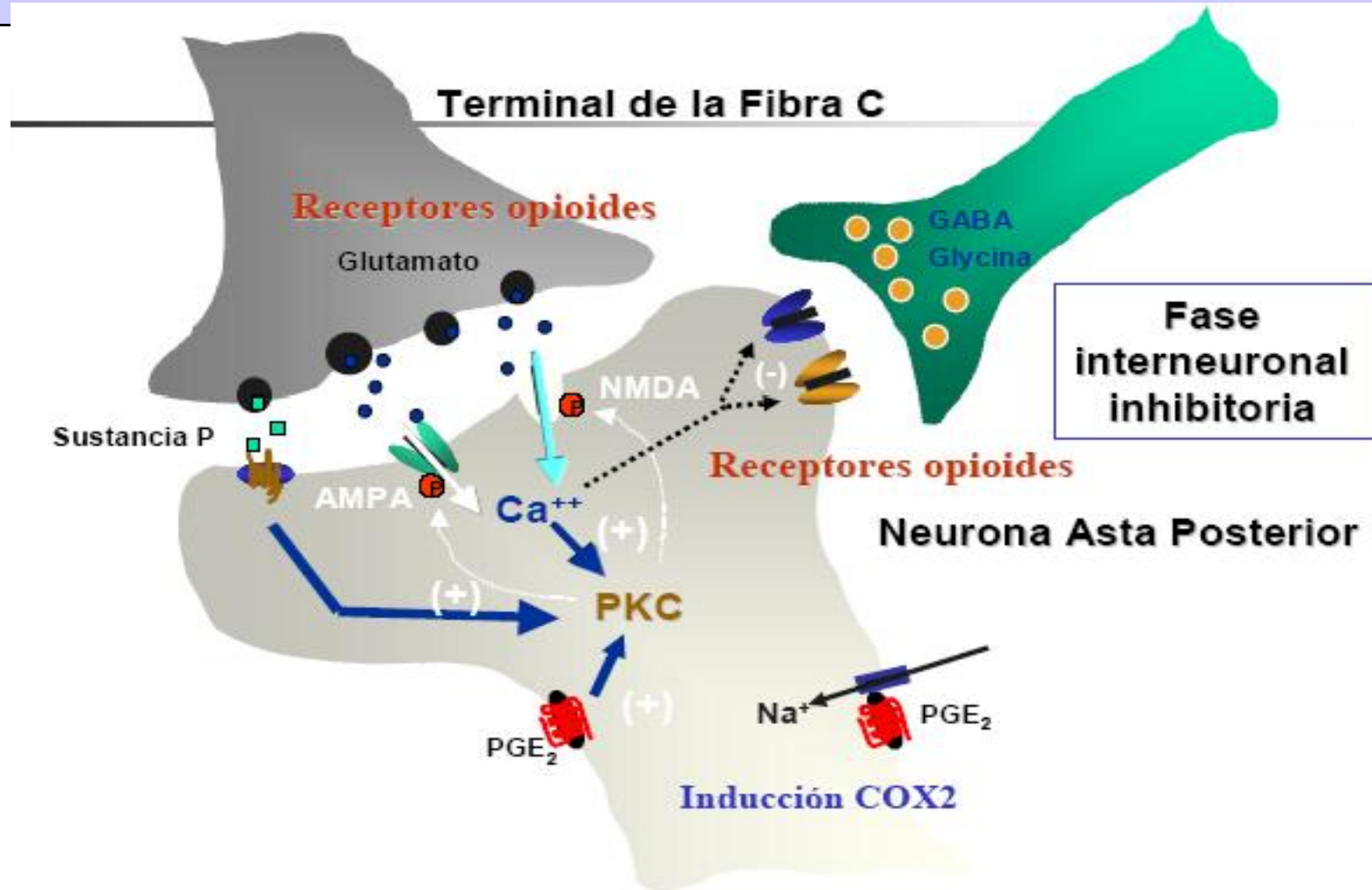
# Anatomo-fisiología del Dolor



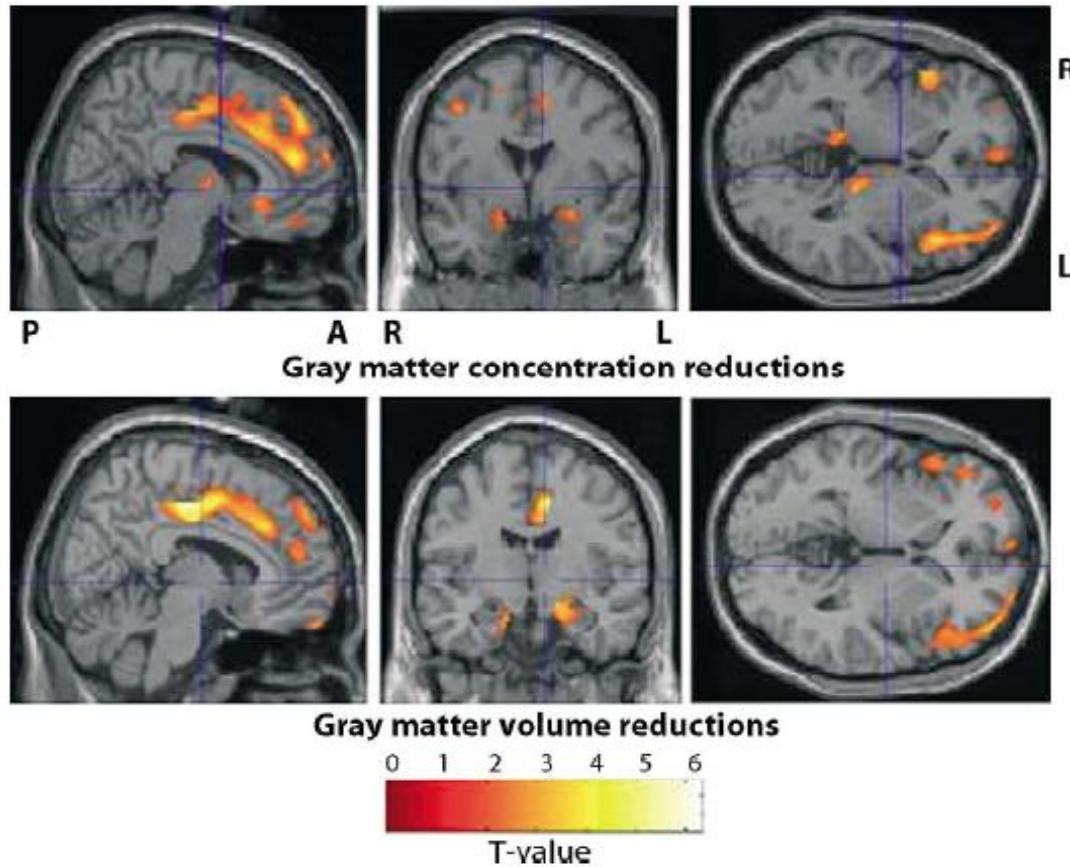
Trar



# Mecanismos Biomoleculares Sinápticos del Dolor



# Neuroimagen en fibromialgia

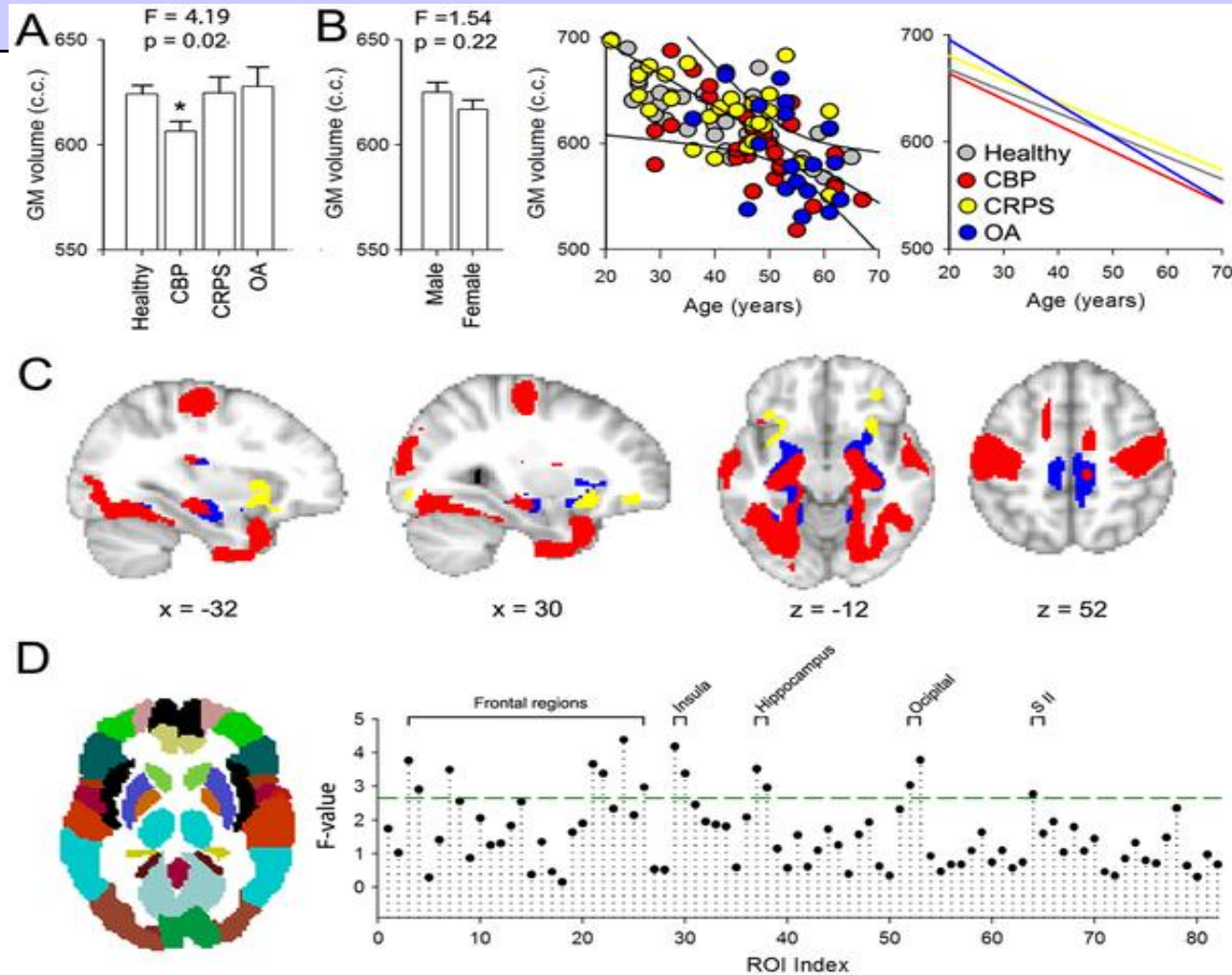


## Fibromyalgia

Compared to control:

Reduction of bilateral grey matter in the limbic system, frontal & temporal cortex, thalamus, anterior cingulate and left cerebellum

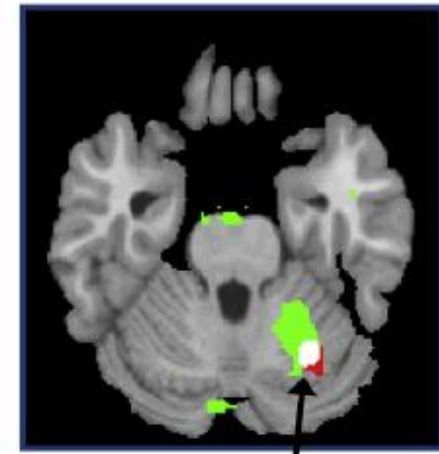
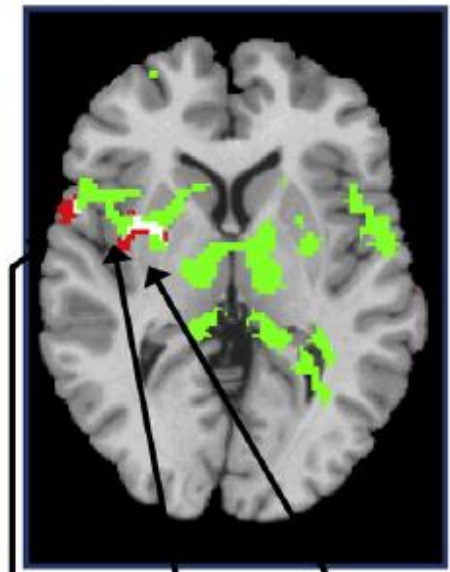
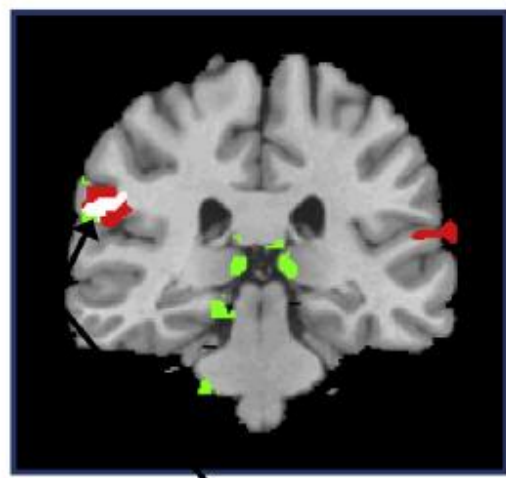
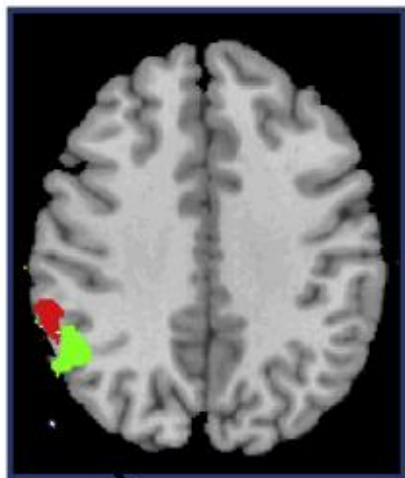
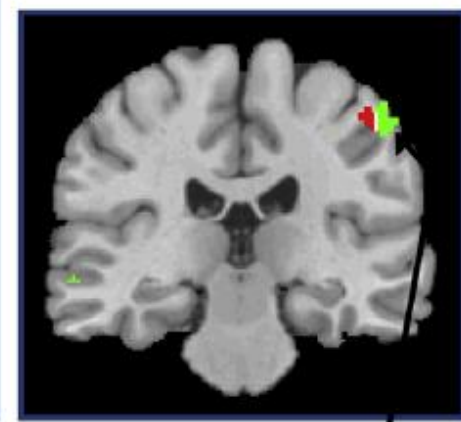
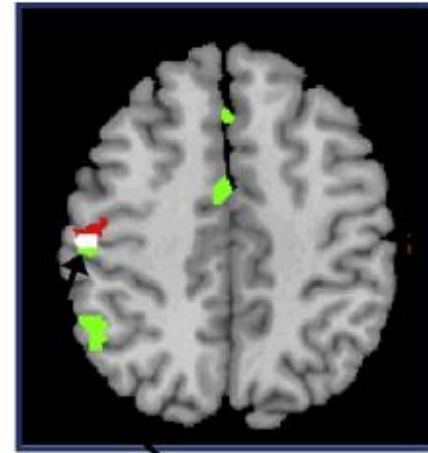
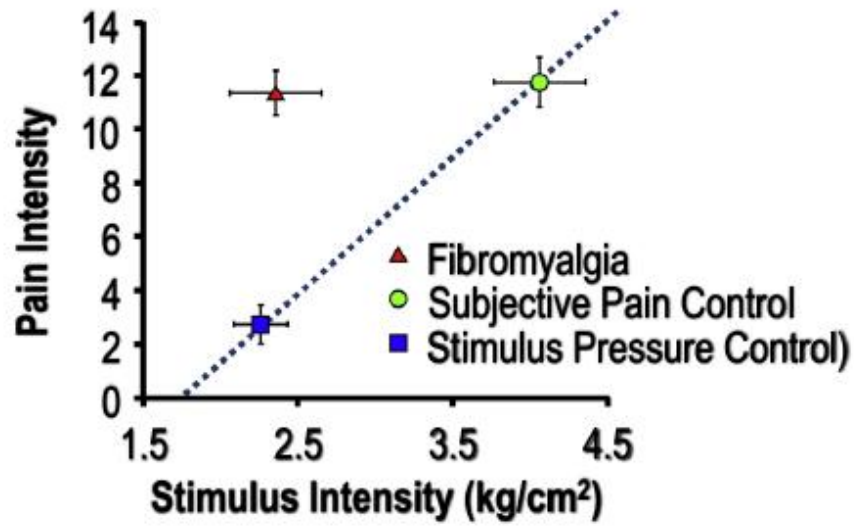
## Cortical gray matter changes in three chronic pain conditions assessed at multiple scales.



Baliki MN, Schnitzer TJ, Bauer WR, Apkarian AV (2011) Brain Morphological Signatures for Chronic Pain. PLoS ONE 6(10): e26010. doi:10.1371/journal.pone.0026010

<http://journals.plos.org/plosone/article?id=info:doi/10.1371/journal.pone.0026010>

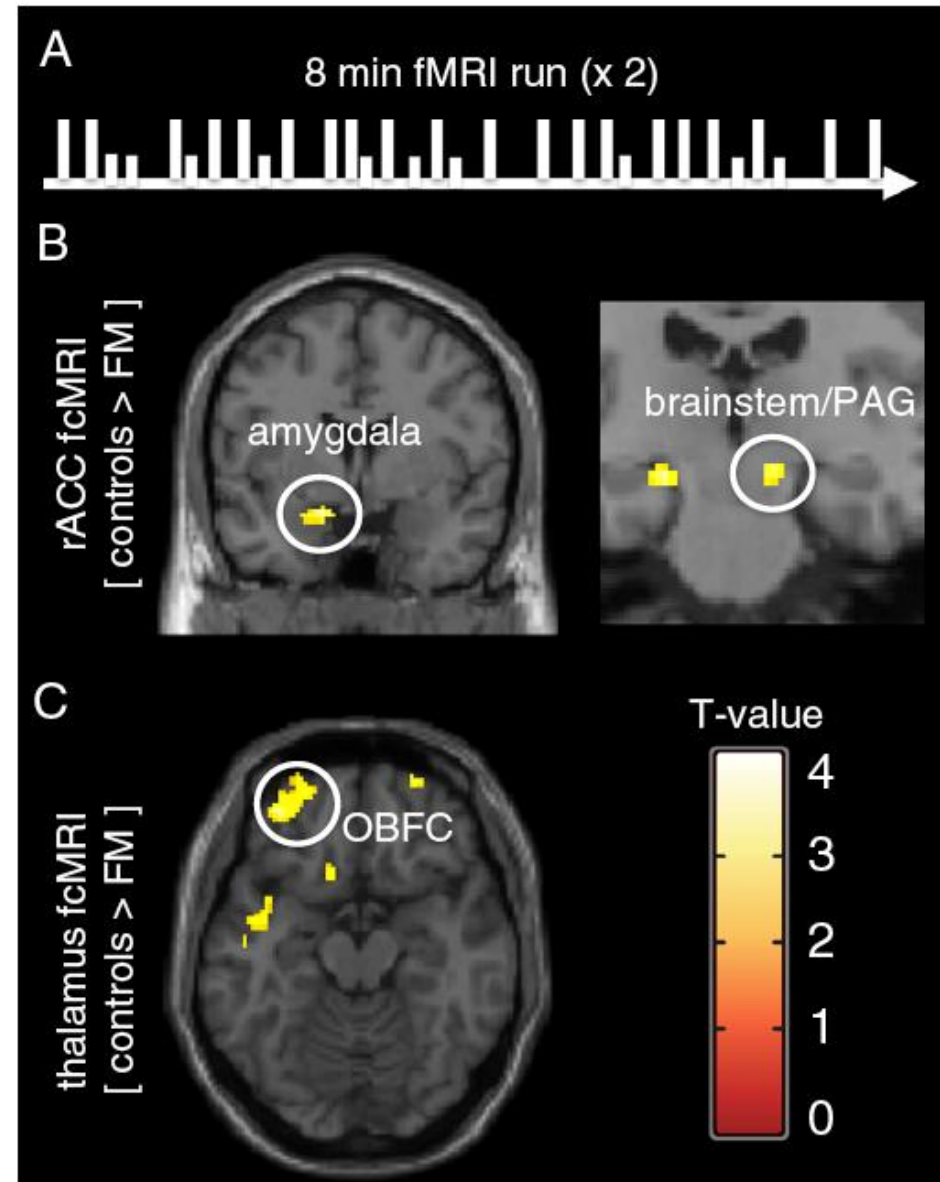
# fMRI in Fibromyalgia



STG=superior temporal gyri; SI=primary somatosensory cortex

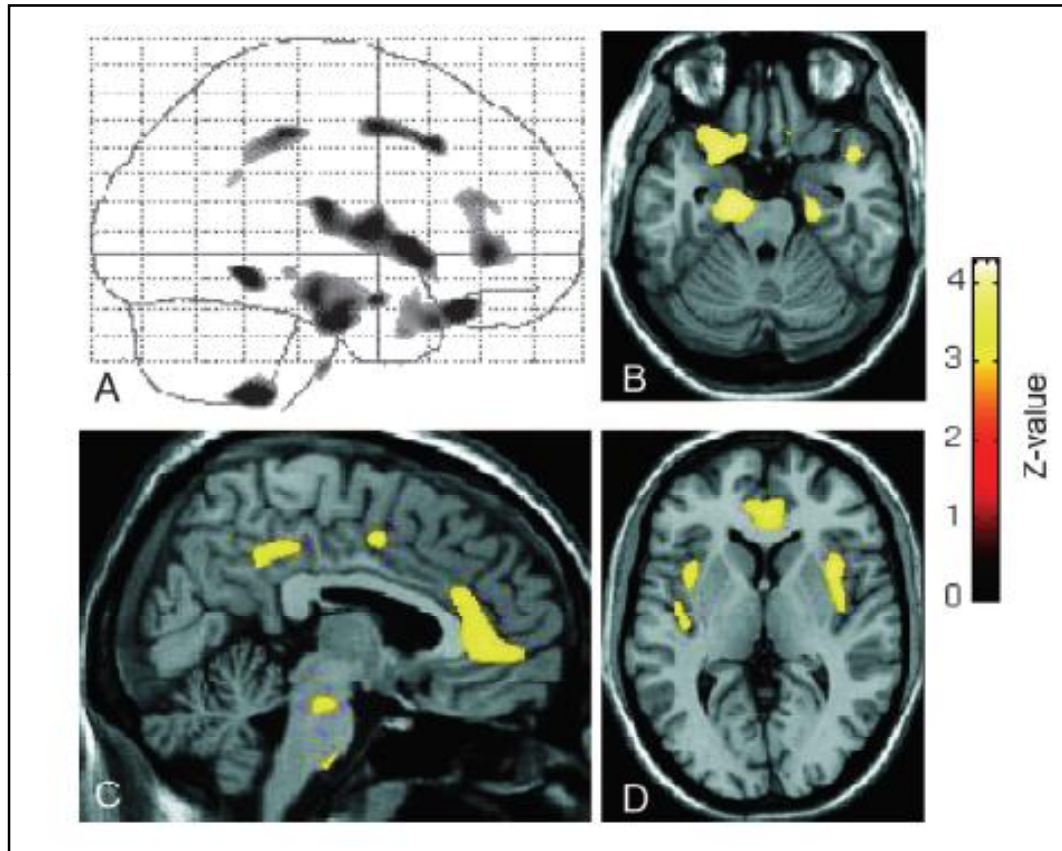
SII=secondary somatosensory cortex; IPL=inferior parietal lobule.

Gracely. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1333-1343.



# Neuroimagen en CTC

## *Chronic tension-type headache:*



Differences in grey matter:

- Anterior cingulate cortex,
- Bilateral insular cortex,
- Posterior cingulate cortex
- Posterior pons

Less obvious:

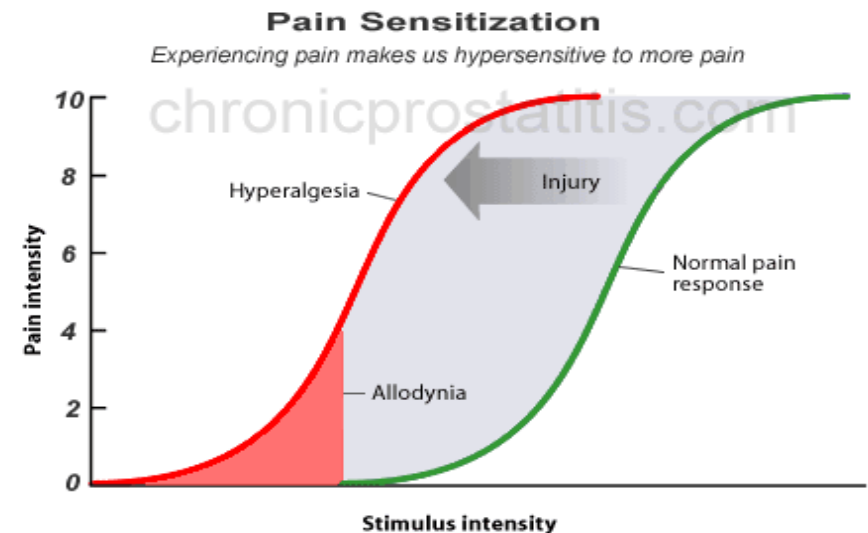
- Para-hipocampus
- Left orbitofrontal cortex

*Worse the longer headache duration*

# Sensibilización Central

## Concepto

- La SC es un fenómeno de neuroplasticidad que conlleva el incremento de la excitabilidad de las neuronas algógenas del SNC (2ª y 3ª neuronas) de modo que los estímulos sensitivos normales producen una respuesta anormal que es percibida como dolor.
  - La SC es la responsable de la *alodinia táctil* y de la *hiperestesia dolorosa* en las zonas periféricas (*normales*) de un tejido dañado.



# Mecanismos de Sensibilización

## 1ª Fase: Inmediata y Transitoria: - Cambios en Proteínas “existentes”

Cambios en conexiones sinápticas en asta posterior médula

Liberación de Moléculas del Dolor: Glut, SP, PRGC, BDNF, Cox2,...

Estimulación de receptores específicos: AMPA y NMDA

Producción de segundo mensajero: fosforilación proteica

Cambios postraslacionales:

- Apertura de canales iónicos
- Aumento de excitabilidad neuronal

Recurrencia y  
persistencia en el  
tiempo

## 2ª Fase: Inicio tardío y de larga duración: - Expresión de Genes: nuevas proteínas

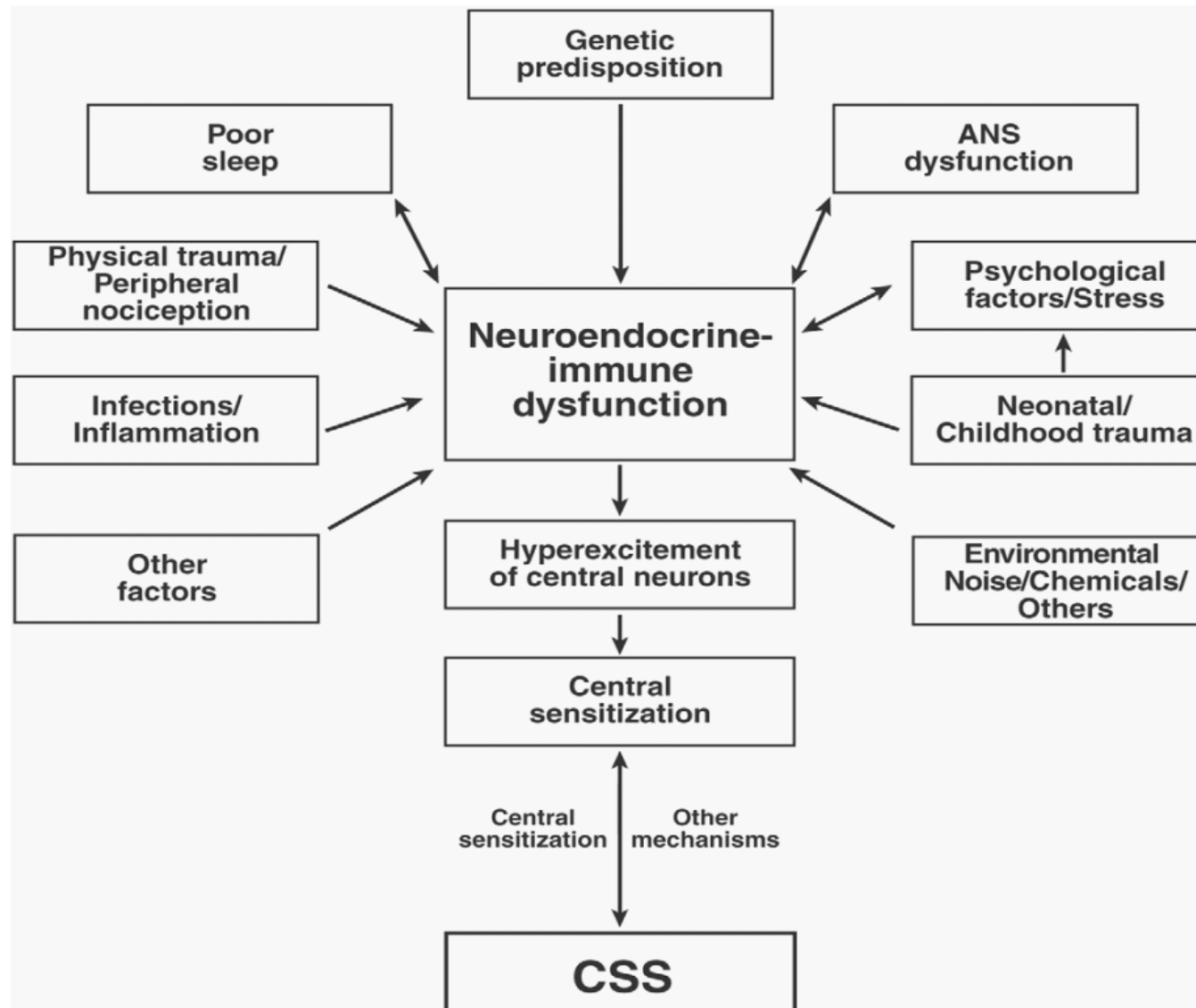
Disminución crónica del umbral excitatorio 2ª Neurona algógena

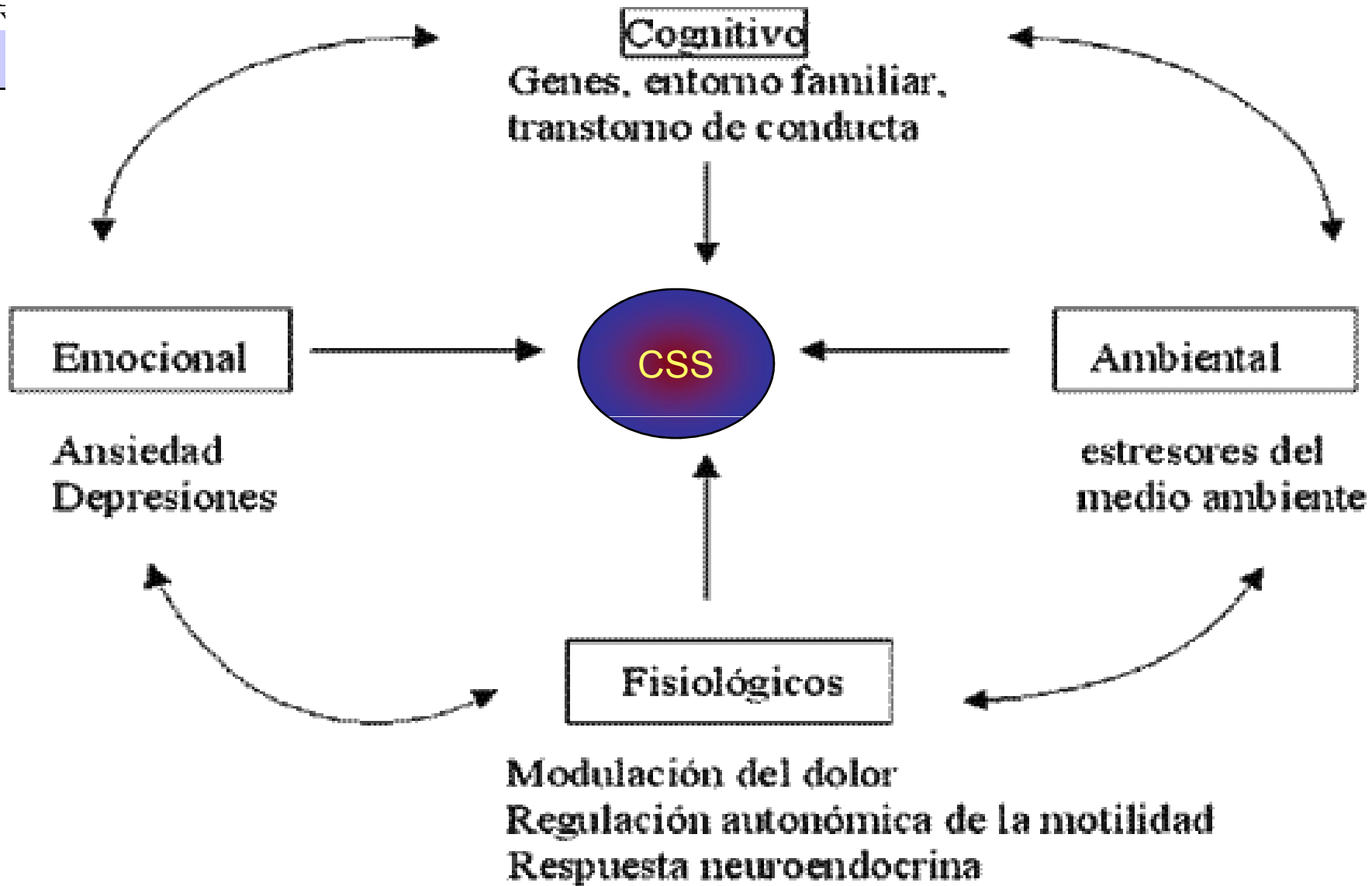
Neuroplasticidad mediada por NGF y BDNF

Percepción Dolorosa Aberrante (sin estímulo)

# Etio-Patogenia del CSS

Yunus, 2007





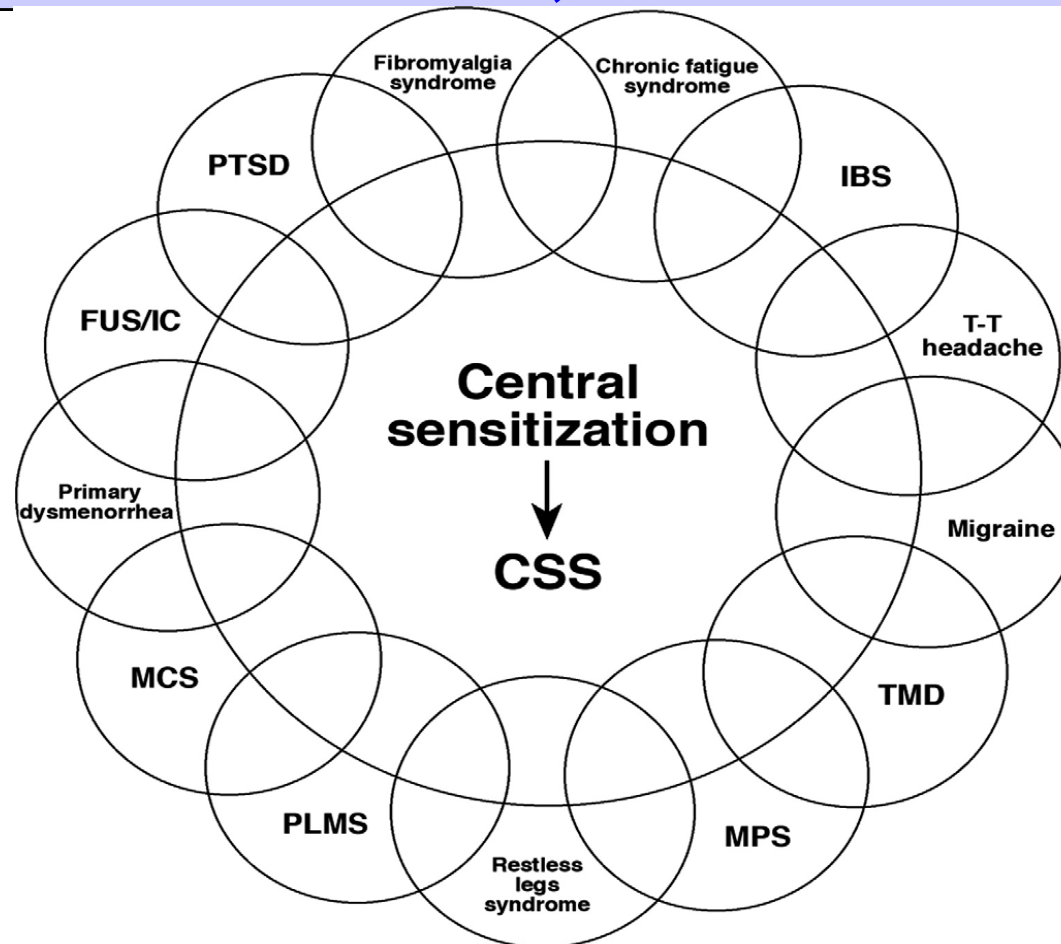


# Síndromes de Dolor Central

- Clasificación:
  - *Generalizados* (Chronic Widespread Pain Syndrome): Fibromialgia
  - *Regionales* (Regional pain syndrome): Cefalea Crónica Diaria (tensional y MC)
  - *Síndromes de Solapamiento*
- Nuevas Constataciones:
  - Reducción del umbral del dolor en CWPS
  - No sólo en los puntos dolorosos referidos en *ACR criteria*
  - Los puntos sensibles son mucho más frecuentes en personas con estrés.
  - Si se consideran criterios de CWPS la prevalencia es del 11%

# CSS y Síndromes de Solapamiento

Yunus, 2007



**PTSD:** Posttraumatic Stress Disorder; **IBS:** Irritable Bowel Syndrome; **TT Headache:** Tension-Type headache; **TMD:** Temporo-mandibular Dysfunction; **MPS:** Miofascial Pain Syndrome; **PLMS:** Periodic Limb Movements during the Sleep; **MCS:** Multiple Chemical Sensitivity Syndrome.



# Síndromes de Dolor Crónico

## Planteamiento Terapéutico

*Un Nuevo tipo de dolor que requiere un tipo diferente de tratamiento*

- Tratar como una verdadera **Cuali-Vito-Patía**
  - La Calidad de Vida como objetivo
- Equipo de trabajo
  - ¿Quienes lo forman?
- Pacto asistencial:
  - Marcar las reglas del juego
  - Marcar objetivos
  - Ajustar expectativas
- Multidimensional
  - Bipsicosocial: Farmacológico y No-farmacológico
- Tratamiento Preventivo:
  - Abortar el dolor agudo o episódico lo antes posible
  - Abortar situaciones de estrés mantenido



# Síndromes de Dolor Crónico

## Tratamiento Farmacológico

- Patogénico:
  - Deshabitación si existe sobreuso de analgésicos
  - Neuromoduladores
    - Vías serotoninérgica y/o noradrenérgica (facilitando la vía inhibidora descendente)
      - **Amitriptilina**
      - **Mirtazapina**
      - **ISRS: Fluoxetina, Sertralina**
      - **Nefazodona**
      - **Reboxetina**
      - **ISRNS: Duloxetina, Venlafaxina,**
    - Moduladores de la “excitabilidad” neuronal (bloqueantes de canales iónicos)



# Síndromes de Dolor Crónico

## Tratamiento Farmacológico

- Moduladores del NGF y BDNF
- Inhibidores de la NO sintasa
- Reducción del estrés: ansiolíticos
- Relajantes musculares
- Modulación de síntomas afectivos
- Tratar puntos dolorosos (si son pocos):
  - bloqueos neurales; Neuroestimuladores
- Toxina botulínica

**Table 1** Examples of standard, new, and emerging therapeutic options for the treatment of fibromyalgia

Pharmacologic treatment	Type	Class	Molecular mechanism(s)	APS 2005 <sup>22</sup>	EULAR 2007 <sup>23</sup>	Approval status
<b>Standard treatments</b>						
NSAIDs (eg, aspirin, naproxen, ibuprofen)	N/A	Selective or nonselective	COX <sup>-1,2</sup> inhibition; COX <sup>-2</sup> inhibition	NE	NE	Not approved
Opioids (eg, morphine, codeine, fentanyl, nalbuphine)	Scheduled or nonscheduled	Agonist, partial agonist, agonist-antagonist, or antagonist	Mu-, kappa-, delta opioid receptor binding	NE	NE	Not approved
Tramadol	Nonscheduled opioid analgesic; adjuvant analgesic (antidepressant)	Agonist; SNRI	Mu-opioid receptor binding; norepinephrine/serotonin reuptake inhibition	ME	SE	Not approved
Amitriptyline	Adjuvant analgesic (antidepressant)	TCA	Na <sup>+</sup> ion channel inhibition; NMDA receptor blockade (non-neuroprotective)	SE	SE	Not approved
Fluoxetine	Adjuvant analgesic (antidepressant)	SSRI	Serotonin reuptake inhibition	ME	SE	Not approved
Gabapentin	Adjuvant analgesic (anticonvulsant)	N/A	VGCC alpha-2-delta subunit binding	N/A	N/A	Not approved
S-adenosylmethionine	Adjuvant analgesic (antidepressant)	N/A	Nervous system methylation	WE	N/A	Not approved
Cyclobenzaprine	Skeletal muscle relaxant	N/A	5-HT <sub>2</sub> receptor antagonist	SE	N/A	Not approved
Growth hormone	N/A	Hormone	Numerous	WF	N/A	Not approved
<b>New treatments</b>						
Pregabalin	Adjuvant analgesic (anticonvulsant)	N/A	VGCC alpha-2-delta subunit binding	MF	SF	FDA-approved (2007)
Duloxetine	Adjuvant analgesic (antidepressant)	SNRI	Serotonin/norepinephrine reuptake inhibition	ME	SE	FDA-approved (2008)
Milnacipran	Adjuvant analgesic (antidepressant)	SNRI	Serotonin/norepinephrine reuptake inhibition	MF	SF	FDA-approved (2009)
<b>Emerging treatments</b>						
Pramipexole	Adjuvant analgesic	Agonist	Selective non-ergoline D <sub>2</sub> , D <sub>3</sub> , and D <sub>4</sub> dopamine receptor binding	N/A	SE	Not approved
Dextromethorphan	Adjuvant analgesic	Antagonist	NMDAR	N/A	N/A	Not approved
Ketamine	Adjuvant analgesic	Antagonist	NMDAR	N/A	N/A	Not approved
Sodium oxybate	Adjuvant analgesic	Central nervous system depressant	GABA <sub>B</sub> and GHB receptors (proposed)	N/A	N/A	Not approved
Low-dose naltrexone	Opiate analgesia enhancer	Opioid antagonist	Disruption of mu-opioid receptor Gs coupling via filamin A binding	N/A	N/A	Not approved
Delta-9-THC	Adjuvant analgesic	Psychoactive cannabinoid	Numerous	N/A	N/A	Not approved



# Síndromes de Dolor Crónico

## Tratamiento Farmacológico

### Emerging treatments

Pramipexole	Adjuvant analgesic	Agonist	Selective non-ergoline D2, D3, and D4 dopamine receptor binding	N/A	SE	Not approved
Dextromethorphan	Adjuvant analgesic	Antagonist	NMDAR	N/A	N/A	Not approved
Ketamine	Adjuvant analgesic	Antagonist	NMDAR	N/A	N/A	Not approved
Sodium oxybate	Adjuvant analgesic	Central nervous system depressant	GABA <sub>B</sub> and GHB receptors (proposed)	N/A	N/A	Not approved
Low-dose naltrexone	Opiate analgesia enhancer	Opioid antagonist	Disruption of mu-opioid receptor Gs coupling via filamin A binding	N/A	N/A	Not approved
Delta-9-THC	Adjuvant analgesic	Psychoactive cannabinoid	Numerous	N/A	N/A	Not approved



# Síndromes de Dolor Crónico

## Tratamiento Farmacológico

- Sintomático y coadyuvante:
  - Del dolor
    - Analgésicos en exacerbaciones
      - Derivados de opioides (tipo tramadol)
      - Derivados cannabinoides (Nabilona)
      - Analgésicos simples
  - Del sueño:
    - Hipnóticos
    - Reguladores de la arquitectura del sueño (clonacepam)
    - Melatonina
  - De la fatiga
    - Modafinilo
    - Amantadine
  - De las parestesias
    - Neuromoduladores



# Síndromes de Dolor Crónico

## Tratamiento No Farmacológico

- Primer escalón:
  - Información y Formación
    - Charlas informativas
    - Taller de formación
- Segundo escalón: Fisioterapia y Terapia Ocupacional
  - Ejercicio aeróbico diario
  - Sesiones de fisioterapia dirigida
  - Reeducación funcional en las AVD
- Tercer escalón: psicoterapia
  - Terapia cognitivo-conductual
  - Entrenamiento a la Relajación-Autohipnosis
  - Psicoterapia de los trastornos psicológicos:
    - Pérdida de autoestima, técnicas de dignificación, afrontamiento al estrés, terapia de la frustración,...
- Cuarto escalón: asociacionismo



# Síndromes de Dolor Crónico

## Terapias “alternativas”

- Una larga lista de prácticas poco ensayadas:
  - Acupuntura
  - Osteopatía
  - Terapia neural
  - Aromaterapia
  - Musicoterapia
  - Remedios naturales
  - Homeopatía
  - ...



# Colaboración-implicación del paciente

“People themselves are the best possible agents of their own behavior change; they certainly have more frequent access to it than anyone else”

Mitchell y White, 1977



# Posibles Diananas

## The pharmacology of pain

Tony Dickenson

