



REVISIÓN

Fisiopatología de la fibromialgia: alteraciones a nivel cerebral y muscular

J.M. Escolar Martín^{a,*} y R. Durán Barbosa^b

^a Fisioterapia, Facultad de Fisioterapia de Pontevedra, Pontevedra, España, Universidad de Vigo, Vigo, España

^b Biología, Facultad de Fisioterapia de Pontevedra, Pontevedra, España, Facultad de Ciencias de Vigo, Universidad de Vigo, Vigo, España

Recibido el 22 de noviembre de 2010; aceptado el 28 de mayo de 2011

PALABRAS CLAVE

Fibromialgia;
Fisiopatología;
Cerebro;
Músculo

KEYWORDS

Fibromyalgia;
Physiopathology;
Brain;
Muscle

Resumen

Objetivo: Profundizar en los estudios recientes acerca de la fisiopatología de la fibromialgia a nivel cerebral y muscular para establecer el marco actual de las investigaciones.

Material y métodos: Se desarrolló una estrategia de búsqueda en las bases de datos Pubmed, Scopus y Sumarios IME-Biomedicina, con el fin de captar todos aquellos artículos datados de 2004 a febrero de 2010 y relacionados, al menos potencialmente, con los mecanismos fisiopatológicos de origen neurológico y muscular implicados en la fibromialgia.

Resultados: Finalmente, se incluyeron en la revisión 15 estudios científicos retrospectivos y 7 revisiones bibliográficas.

Conclusiones: Los hallazgos de las diferentes investigaciones no son concluyentes. Por tanto, sería necesario desarrollar estudios que traten de relacionar los resultados de las investigaciones realizadas hasta la fecha, así como el uso de distintas técnicas de análisis complementarias.

© 2010 Asociación Española de Fisioterapeutas. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Physiopathology of fibromyalgia: neurological and muscular alterations

Abstract

Objective: To review recent studies on the neurological and muscular alterations related to the physiopathology of fibromyalgia to establish the current status of research on this topic.

Material and methods: A search strategy was developed to retrieve all articles published in Pubmed, Scopus and Sumarios IME-Biomedicina from 2004 to February 2010 related, at least potentially, to the neurological and muscular alterations implicated in the physiopathology of fibromyalgia.

Results: Fifteen retrospective studies and seven literatura reviews were included in this review.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jmescolar@uvigo.es (J.M. Escolar Martín).

Conclusions: The results of the various studies are inconclusive. Therefore, studies that aim to shed further light on the results of the research performed to date, as well as the use of distinct techniques of complementary analysis, are required.

© 2010 Asociación Española de Fisioterapeutas. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Atendiendo a los criterios del American College of Rheumatology, la fibromialgia es un síndrome clínico definido por un estado doloroso generalizado no articular de al menos 3 meses de duración e hiperalgesia a la palpación digital con 4 kg/cm², como mínimo en 11 de los 18 puntos sensibles establecidos¹. Suele presentarse acompañado de rigidez, parestesias, depresión, cefaleas, alteraciones del sueño y fatiga¹⁻³. El diagnóstico de fibromialgia ha adquirido una dimensión más compleja por sus repercusiones en el ámbito laboral e industrial². El tema se ha vuelto importante al publicarse que del 10 al 25% de estos pacientes no pueden trabajar a ningún nivel, mientras que otros necesitan alguna modificación de sus tareas².

Esta enfermedad existe en casi todos los países, la mayor parte de los grupos étnicos y en cualquier tipo de clima². Al contrario de lo que se afirmaba antes, ahora se sabe que predomina en mujeres de 50 años de edad, no en jóvenes².

En el Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la Fibromialgia (2006) se cita que, según los datos del estudio EPISER sobre la prevalencia de las enfermedades reumáticas en la sociedad española, actualmente en nuestro país es una patología con una tasa del 2,4% en la población mayor de 20 años, lo que supone unos 700.000 pacientes con fibromialgia. Cabe destacar también que la predominancia de esta patología en España guarda una relación mujer:varón de 21:1³.

La evolución de la fibromialgia es variable, ya que en algunos pacientes, los síntomas aparecen y desaparecen a intervalos, pero otros tienen dolores y fatiga continua independientemente del tratamiento². Estudios realizados en centros de tercer nivel indican que el pronóstico es desfavorable en la mayoría de los pacientes². Puesto que los pacientes perciben dolor proveniente de los músculos y las uniones musculotendinosas, se han realizado numerosos estudios de los músculos y tejidos blandos, tanto desde el punto de vista estructural como fisiológico²². No se ha encontrado inflamación ni anomalías específicas del músculo^{2,3}. En una revisión realizada por Le Goff⁴ en el año 2006, se recogieron un total de 51 referencias acerca de la implicación del tejido muscular en la fisiopatología de la fibromialgia y en dichos estudios se comenzaron a postular posibles alteraciones musculares, tales como atrofia, desorganización de las bandas Z, anomalías en el número y en la forma de las mitocondrias, además de posibles alteraciones metabólicas. Los principales métodos de estudio empleados para el análisis de la morfología y de la función muscular fueron la electromiografía y el análisis histológico de biopsias del tejido mediante microscopía electrónica⁴.

También se han postulado varios mecanismos causales para explicar la percepción anormal del dolor y se han sugerido diversas anomalías del sistema nervioso central

(SNC)². La aparición de nuevas técnicas de neuroimagen, tales como la resonancia magnética funcional (RMf) y la tomografía por emisión de positrones (TEP) han facilitado el estudio de la percepción del dolor⁵. En estos estudios de neuroimagen se ha mostrado una disminución del flujo sanguíneo en distintas áreas de ambos hemisferios cerebrales y un aumento de éste en las zonas activadas por estímulos dolorosos³. En los estudios de dolor inducido experimentalmente, se ha comprobado que los pacientes con fibromialgia experimentan un umbral más bajo y son necesarios estímulos de menor intensidad para generar una respuesta dolorosa³. Schweinhardt et al⁶ (2007) publicaron una revisión con un total de 38 referencias en la que recogían los principales fenómenos relacionados con la fisiopatología de la fibromialgia a nivel de SNC. Estos hallazgos fueron alteraciones psicológicas y anatómicas en el SNC, tales como una posible disfunción en los neurotransmisores, hipoperfusión y cambios en la materia gris, además de la ya mencionada mayor percepción del dolor e hipervigilancia ante estímulos interoceptivos y exteroceptivos.

Pese a todos estos hallazgos, siguen sin esclarecerse los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad^{2,3}. Este hecho resulta francamente preocupante si tenemos en cuenta su elevada morbilidad y dificultad diagnóstica ligadas a la incapacidad laboral que supone para los pacientes que la presentan.

El objetivo de esta revisión bibliográfica es recopilar los estudios científicos realizados desde enero de 2004 hasta febrero de 2010 sobre la fisiopatología implicada en la fibromialgia, más concretamente a nivel de SNC y sistema muscular para tratar de analizar la evolución y el marco actual de las investigaciones que estudian estos mecanismos.

Material y métodos

Se realizó una revisión bibliográfica sobre el objeto de estudio. Para ello, se desarrolló una estrategia de búsqueda en bases de datos con el fin de captar todos aquellos artículos datados a partir de 2004 hasta febrero de 2010 y relacionados, al menos potencialmente, con los mecanismos fisiopatológicos implicados en la fibromialgia, y más concretamente a nivel muscular y cerebral.

Las bases de datos empleadas fueron Medline, Scopus y Sumarios IME-Biomedicina (CSIC). También se efectuó una búsqueda *online* en la revista *Reumatología Clínica*, aplicando los mismos criterios de selección que los diseñados para las distintas bases de datos (tabla 1).

La búsqueda en Medline fue llevada a cabo a través de la página web PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>), empleando el término MeSH (*medical subject headings*) *fibromyalgia* (*heading* o encabezamiento) en combinación

Tabla 1 Fuentes primarias y secundarias de información

Fuentes de información primarias	Fuentes de información secundari
Reumatología Clínica (edición online)	Medline-PubMed
Kasper D. Harrison, manual de medicina. 16.º ed. ²	Scopus
The American College of Rheumatology 1990 criteria for the	Sumarios IME-Biomedicine classification of fibromyalgia ¹

con los términos MeSH *pathology/physiopathology* (*sub-headings* o subencabezamientos) y *brain* o *muscles* como términos MeSH adicionales relacionados.

Se emplearon términos MeSH por ser palabras clave consideradas como la puerta de acceso al vocabulario médico de la National Library of Medicine.

Para la búsqueda en la base de datos Scopus, se emplearon los términos *fibromyalgia AND physiopathology*, *fibromyalgia AND brain*, *fibromyalgia AND muscles*, así como los términos relacionados con los principales métodos de examen de la patología: *fibromyalgia AND fMRI*, *fibromyalgia AND SEMG* y *fibromyalgia AND EMG*.

En la base de datos Sumarios IME-Biomedicina se introdujo solamente el término fibromialgia.

En la revista *Reumatología Clínica* se introdujo también el término fibromialgia.

Como apoyo para la comprensión de la fisiopatología de la fibromialgia, se consultó el libro de Kasper D. Harrison, *Manual de medicina* (16.ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana de España; 2005). También se empleó el artículo «The American Collage of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia»¹ para definir la enfermedad, puesto que actualmente sigue siendo considerado como la base del diagnóstico y la clasificación de la fibromialgia^{2,3}.

Los criterios de inclusión y exclusión empleados fueron los siguientes:

- Las publicaciones debían estar presentes en revistas científicas.
- Con respecto a la fecha de publicación: enero de 2004 a febrero de 2010 ambos inclusive.
- Con respecto al tipo de estudio: se aceptaron estudios de todo tipo, considerando especialmente relevantes los retrospectivos (casos y controles).
- Con respecto a los grupos de sujetos incluidos en los estudios: pacientes diagnosticados de fibromialgia (casos) y sujetos sanos (grupo control); edad y/o sexo han de estar relacionados en cada uno de los estudios.
- Se aceptaron revisiones bibliográficas relacionadas con la temática para establecer un marco previo a los estudios actuales.
- Se excluyeron estudios con pacientes tratados con algún tipo de fármaco durante el desarrollo del mismo, que pudiese modificar los resultados de la investigación.
- Se excluyeron estudios con pacientes que presentasen otras patologías severas adyacentes a la fibromialgia.

- Se excluyeron estudios comparativos de fibromialgia con otras patologías.
- Se excluyeron estudios relacionados con el tratamiento de la patología.
- Se excluyeron publicaciones procedentes de congresos, comunicaciones y editoriales que no fueran de carácter meramente científico.

Resultados

Como norma general, se realizó una preselección de las publicaciones considerando si se adecuaban, al menos potencialmente, a la temática propuesta para la revisión bibliográfica.

El siguiente punto para el proceso de selección se estableció localizando los artículos completos y procediendo a la lectura de su resumen o *abstract*, y excluyendo los artículos que no cumplían los criterios de selección mencionados anteriormente y los que no eran accesibles con los medios disponibles.

Las publicaciones que superaron estos criterios fueron sometidas a una lectura completa, profunda y exhaustiva para su análisis y posterior inclusión en esta revisión.

La búsqueda bibliográfica en las distintas bases de datos y revistas *online* produjo los siguientes resultados:

- Como resultado de la búsqueda en Medline-PubMed se identificaron un total de 113 artículos (*tabla 2*), de los cuales 30 fueron preseleccionados y 12 finalmente incluidos en la revisión (*fig. 1*).
- Como resultado de la búsqueda en Scopus se identificaron un total de 129 artículos (*tabla 2*), de los cuales 36 fueron preseleccionados y 7 finalmente incluidos en la revisión (*fig. 1*).
- Como resultado de la búsqueda en CSIC se identificaron un total de 55 artículos (*tabla 2*). Siguiendo el procedimiento general, 4 fueron preseleccionados y 1 finalmente incluido en la revisión (*fig. 1*).
- Como resultado de la búsqueda en *Reumatología Clínica* se identificaron un total de 50 artículos (*tabla 2*). Siguiendo el procedimiento general, 3 fueron preseleccionados y 2 finalmente incluidos en la revisión (*fig. 1*).

Finalmente, se incluyeron en la presente revisión los 22 artículos científicos que reunieron los criterios de selección establecidos y que fueron procedentes de las distintas búsquedas.

La *tabla 3* muestra las características más relevantes de las publicaciones incluidas en la presente revisión.

Discusión

Alteraciones a nivel muscular

Le Goff⁴, en su revisión llevada a cabo en el año 2006, recogió un total de 51 referencias acerca de la implicación del tejido muscular en la fisiopatología de la fibromialgia. Los estudios incluidos fueron llevados a cabo mediante electromiografía, espectrografía de resonancia magnética nuclear P-31 o biopsias musculares con su posterior examen

Tabla 2 Resultados de las búsquedas en las distintas fuentes de información

Términos de búsqueda	Referencias	Preseleccionadas	Seleccionadas
<i>Medline-PubMed</i>			
«Fibromyalgia/physiopathology» [Mesh] OR «Fibromyalgia/pathology» [Mesh] AND «brain» [MeSH Terms]	71	21	6
«Fibromyalgia/physiopathology» [Mesh] OR «Fibromyalgia/pathology» [Mesh] AND «muscles» [MeSH Terms]	42	9	6
TOTAL PUBLICACIONES	113	30	12
<i>Scopus</i>			
«Fibromyalgia AND brain» (título)	32	14	3
«Fibromyalgia AND muscles» (título)	34	5	0
«Fibromyalgia AND physiopathology»	17	3	2
«Fibromyalgia AND FMRI»	24	10	2
«Fibromyalgia AND SEMG»	5	2	0
«Fibromyalgia AND EMG»	17	2	0
TOTAL PUBLICACIONES	129	36	7
<i>Sumarios IME-Biomedicina</i>			
«Fibromialgia»	55	4	1
<i>Reumatología Clínica</i>			
«Fibromialgia»	50	3	2

histológico en microscopía electrónica o microscopía óptica. También se revisaron estudios bioquímicos.

Los estudios incluidos en la presente revisión fueron llevados a cabo mediante análisis de la actividad muscular con electromiografía no invasiva^{7,8}, biopsia muscular con su posterior análisis histológico^{9,10} y ecografía¹¹.

Los estudios basados en el análisis muscular con electromiografía no invasiva (SEMG)^{7,8} tuvieron diferentes propósitos, aunque confluyen parcialmente. El trabajo de Bazzichi et al⁷ tuvo como objetivo evaluar las modificaciones por análisis SEMG en mujeres con fibromialgia con respecto a un grupo control sano e investigar la relación entre los parámetros de la electromiografía no invasiva y los aspectos clínicos de la enfermedad. Entre estos parámetros se analizó la proporción/tasa de cambio de la frecuencia media del espectro y la velocidad de conducción y el índice de fatiga (Fatigue Index).

Sin embargo, el estudio de Casale et al⁸ tuvo como principal objetivo evaluar si las manifestaciones mioeléctricas de fatiga en los pacientes afectados por fibromialgia eran de origen central o periférico. Fueron estimadas las contracciones máximas voluntarias, la velocidad de la distribución del potencial de conducción y la frecuencia del espectro, con el fin de evaluar si había diferencias significativas entre pacientes con fibromialgia y controles. Se pudo apreciar que, dependiendo de los métodos de estudio, las pruebas de electromiografía se realizaron en la porción distal del vasto medial⁷, tibial anterior⁷ o en el bíceps braquial⁸. Esto limitó la posibilidad de comparar los resultados de ambos estudios, puesto que el análisis fue llevado a cabo en distintos músculos.

Bazzichi et al⁷ encontraron algunas modificaciones interesantes en pacientes con fibromialgia con respecto al grupo

control sano observando los valores de los parámetros estudiados, los cuales resultaron significativamente alterados en los pacientes diagnosticados de fibromialgia. Concluyeron que éstos podrían tener un reclutamiento de fibras diferente o una posible atrofia de las fibras II, lo que pudo inducir a que no fueran capaces de alcanzar relajación muscular e instaurasen fatiga. Por el contrario, Casale et al⁸ consideraron que en pacientes diagnosticados de fibromialgia el modelo reclutamiento motor estuvo alterado durante las contracciones voluntarias, mostrando menos manifestaciones mioeléctricas de fatiga. Puesto que dichas anomalías no estuvieron presentes en las contracciones provocadas por electroestimulación, sugirieron que pudo ser debido a una remodelación patológica de las fibras en relación a un control suprasegmental alterado.

En ambos estudios electromiográficos^{7,8} se concluyó que los pacientes con fibromialgia manifestaron alteraciones con respecto al grupo control. Esto difirió de la conclusión a la que llegó Paul Le Goff en su revisión sobre estudios previos, quien afirmó que los estudios electromiográficos no mostraron alteraciones significativas en las diferencias de actividad entre pacientes con fibromialgia y sujetos sanos⁴.

Los estudios realizados mediante el análisis histológico procedente de biopsias musculares^{9,10} difirieron en sus objetivos, aunque ambos coincidieron en profundizar en el estudio microscópico del tejido muscular para hallar posibles alteraciones patológicas. El estudio de Sprott et al⁹ tuvo como principal objetivo determinar el aumento de fragmentación del ADN y los cambios ultraestructurales en el tejido muscular de 10 mujeres con fibromialgia, comparados con el mismo número de mujeres sanas en el grupo control. Por otro lado, el trabajo de Gronemann et al¹⁰ tuvo como finalidad medir la concentración de colágeno y localizar

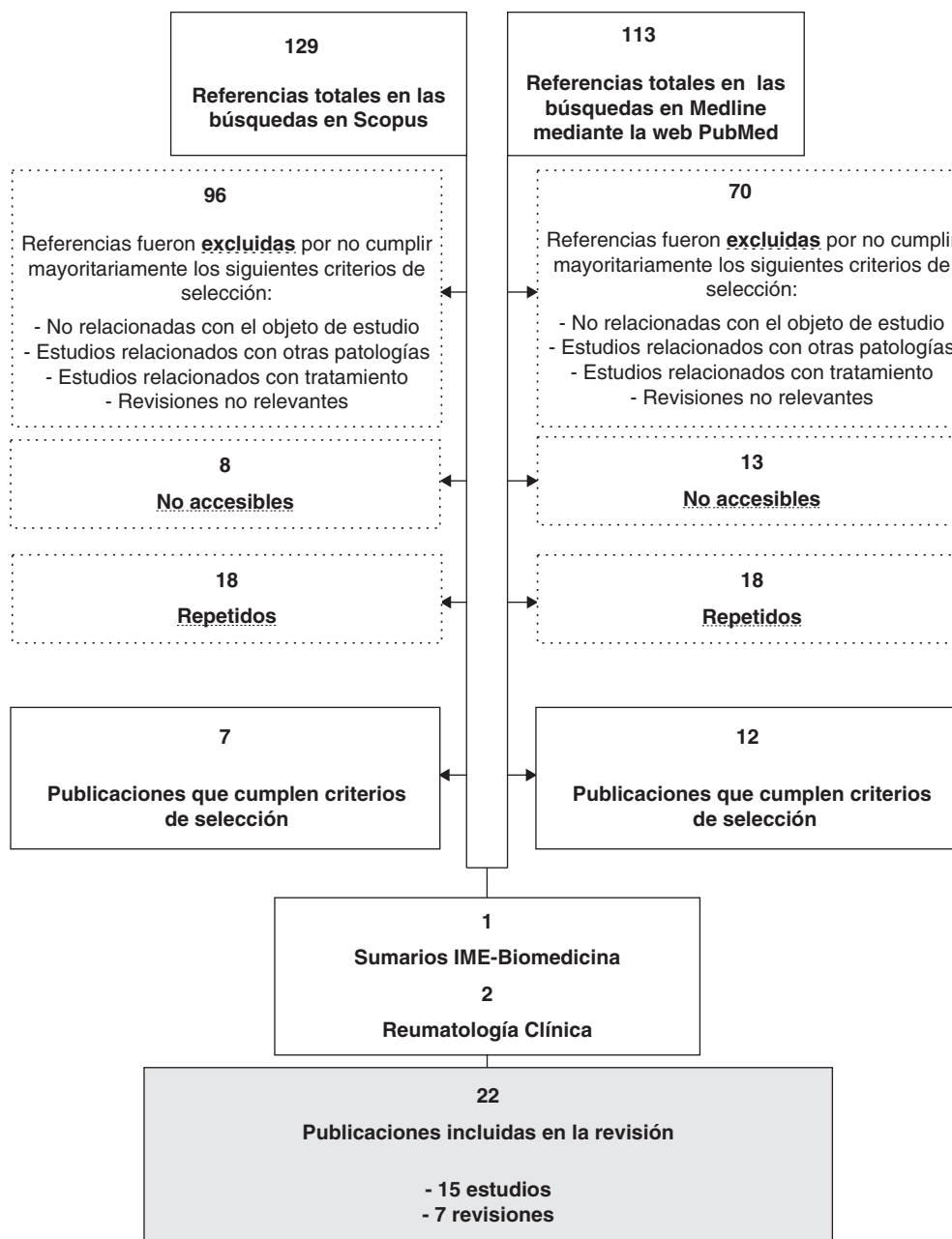


Figura 1 Procedimiento de selección de los artículos localizados en las distintas búsquedas.

patología muscular en áreas de puntos no dolorosos. Como resultado, el trabajo de Sprott et al⁹ mostró un incremento de la fragmentación del ADN en un 55,4% en pacientes con fibromialgia y en un 16,1% en los sujetos sanos. También se apreció reducción en el número y la forma de las mitocondrias, desorganización de las fibras musculares y de los filamentos de actina en todas las muestras de los 10 casos con fibromialgia estudiados, además de depósitos de glucógeno y lípidos, que podrían estar relacionados con anomalías en el metabolismo muscular. Estas alteraciones fueron diferentes de las apreciadas en el estudio realizado por Gronemann et al¹⁰, en el que se apreció que los pacientes con fibromialgia tenían un menor nivel de hidroxiprolina y una menor concentración total de los aminoácidos de

colágeno que el grupo control. Además, se observó atrofia y desorganización en la disposición de las líneas Z en un 37% de los pacientes con fibromialgia, signo no visible en los sujetos sanos. En cuanto a la acumulación de gotas lipídicas, fue un 10% mayor en pacientes con fibromialgia que en sujetos control, una observación similar a la de Sprott et al⁹.

En su revisión bibliográfica, Le Goff⁴ citó que en estudios previos ya se hallaron algunas de las alteraciones coincidentes con las observadas en estudios histológicos de los últimos 5 años, como pueden ser la desorganización de las bandas Z y anomalías en número y forma de mitocondrias. Además, añadió que los propios autores las consideraron en su momento como las más significativas.

Tabla 3 Principales datos de las publicaciones incluidas en esta revisión

ESTUDIOS				
Objeto de estudio	Autor	Año de publicación	Método de estudio	Número de sujetos
Músculo	Bazzichi et al ⁷	2009	Electromiografía no invasiva	100(FM)/50(SC)
	Casale et al ⁸	2009	Electromiografía no invasiva	8(FM)/8(SC)
	Sprott et al ⁹	2004	Biopsia y análisis histológico	10(FM)/10(SC)
	Gronemann et al ¹⁰	2004	Biopsia y análisis histológico	27 (FM)/8(SC)
	Elvin et al ¹¹	2006	Ecografía	10(FM)/10(SC)
SNC	Deus et al ¹²	2006	RMf	15(FM)/11(SC)
	Pujol et al ¹³	2009	RMf	9(FM)/18(SC)
	Burgmer et al ¹⁴	2009	RMf	17(FM)/17(SC)
	Montoya et al ¹⁶	2006	Electroencefalograma	15(FM)/15(SC)
	Guedj et al ¹⁹	2008	SPECT	20(FM)/10(SC)
	Kuchinad et al ²⁰	2007	Resonancia magnética	10(FM)/10(SC)
	Lutz et al ²¹	2008	Resonancia magnética (difusión-tensión)	10(FM)/30(SC)
	Wood et al ²²	2009	Resonancia magnética	30(FM)/20(SC)
	Schmidt-Wilcke et al ²³	2007	Resonancia magnética	20(FM)/22(SC)
	Harris et al ²⁴	2007	RMf	19(FM)/14(SC)
REVISIONES				
Tema	Autor	Año de publicación	N.º de referencias citadas	Año de publicación de las referencias citadas
Músculo	Le Goff ⁴	2006	51	1981-2004
	Deus ⁵	2009	29	1988-2007
	Schweinhardt et al ⁶	2008	38	1995-2007
SNC	Meeus et al ¹⁵	2006	99	1977-2005
	Montoya et al ¹⁷	2006	74	1983-2004
	Williams et al ¹⁸	2007	56	1977-2005
Otros	Rivera et al ³	2006	123	1961-2006

FM: pacientes diagnosticados previamente de fibromialgia; SC: sujetos del grupo control.

Nota: Todos los estudios incluidos son retrospectivos (casos y controles).

El estudio realizado mediante ecografía realizado por Elvin et al¹¹ tuvo como objetivo investigar el flujo sanguíneo de 10 mujeres diagnosticadas de fibromialgia y 11 mujeres sanas como grupo control, en el músculo infraespinoso durante el ejercicio y tras el mismo, para detectar posibles alteraciones vasculares en pacientes con fibromialgia. Esta investigación reportó que al comienzo del ejercicio se incrementó el flujo sanguíneo en menor medida en las mujeres diagnosticadas con fibromialgia. Además de esto, se apreció que en los controles este aumento era de mayor duración. Lo mismo sucedió durante la contracción estática. Otro hecho destacable fue que las pacientes referían dolor tanto en contracciones estáticas como dinámicas. De este conjunto de datos y apreciaciones, el autor sugirió que el dolor puede tener alguna relación con isquemia muscular.

Además de estos estudios, Le Goff⁴ en su revisión citó que los estudios bioquímicos y la espectrografía de resonancia magnética nuclear P-31 mostraron anomalías poco constantes en los niveles de fosfocreatina y adenosín-trifosfato (ATP), y que existía desacuerdo sobre una posible alteración

metabólica en el tejido muscular de pacientes con fibromialgia.

Analizando en su globalidad los resultados de los diferentes estudios a nivel muscular, se podría afirmar que hay ligeras alteraciones musculares en los pacientes con fibromialgia. Estas alteraciones serían: atrofia^{7,9}, isquemia¹¹, alteraciones metabólicas⁹, mayor fragmentación del ADN, desorganización de las bandas Z⁹, disminución en la concentración de colágeno¹⁰, remodelación patológica de las fibras⁸ o anomalías en el reclutamiento motor⁷. Además se citan el dolor¹¹ y la fatiga^{7,8} como principales manifestaciones clínicas (tabla 4).

Sin embargo, no se han encontrado estudios de los últimos 5 años que relacionen todos estos fenómenos.

Además, cabe destacar que en ninguno de los estudios se analizó el grado de entrenamiento muscular de los sujetos de estudio, lo que podría reducir considerablemente la validez de los mismos, ya que este dato pudo modificar las propiedades estructurales y fisiológicas del músculo en el momento del análisis. Esta observación fue realizada también por Le Goff⁴ con respecto a los estudios incluidos en su revisión.

Tabla 4 Principales hallazgos en los estudios relacionados con el sistema muscular

Electromiografía	Biopsia muscular	Ecografía
-Anomalías en el reclutamiento motor ⁷	-Atrofia ⁹	-Isquemia ¹¹
-Atrofia ⁷	-Desorganización de las bandas Z ⁹	
-Fatiga ⁷	-Disminución en la concentración de colágeno ¹⁰	
-Posible remodelación patológica de las fibras ⁸	-Mayor fragmentación del ADN ⁹	
	-Alteraciones metabólicas ⁹	

Resulta interesante también destacar que, en la mayoría de los trabajos, el número de sujetos estudiados era menor de 35 pacientes. Tan solo superó esta cifra el estudio de Bazzichi et al⁵, que estudió un total de 100 pacientes con fibromialgia y 50 sujetos control.

Alteraciones a nivel cerebral

Schweinhardt et al⁶, en su revisión sobre las alteraciones cerebrales en la fibromialgia, recogieron un total de 38 referencias relacionadas con este fenómeno. Entre los principales hallazgos de los estudios incluidos en dicha revisión se encontraron alteraciones psicológicas y anatómicas en el SNC, tales como una posible disfunción en los neurotransmisores, hipoperfusión y cambios en la materia gris, además de una mayor percepción del dolor e hipervigilancia ante estímulos interoceptivos y exteroceptivos.

La fisiopatología de la fibromialgia a nivel de SNC girará por tanto, en torno de dos ejes principales, que serán:

- Alteraciones en la percepción y procesamiento del dolor.
- Cambios estructurales en el SNC.

Alteraciones en la percepción y procesamiento del dolor

El dolor se define como una sensación desagradable que se concentra en alguna parte del cuerpo y que se describe a menudo como un proceso penetrante o destructivo de los tejidos o como una reacción emocional o corporal².

En su revisión, Deus⁵ analizó la importancia de las nuevas tecnologías para hacer visible una experiencia tan subjetiva como es el dolor⁵. Los estudios de neuroimagen funcional, tales como la RMf y la (TEP), fueron considerados por el autor como una herramienta altamente eficaz para el estudio de los mecanismos nociceptivos en patologías como la fibromialgia, cuyo principal signo clínico es el dolor⁵.

Deus et al¹² propusieron un estudio con RMf en el cual aplicaron a 26 sujetos una presión mecánica de 4 kg/cm² en el dedo pulgar, similar a la empleada para establecer la palpación sobre los puntos sensibles para el diagnóstico clínico de fibromialgia. La finalidad del estudio era objetivar la respuesta cerebral al estímulo doloroso. Dicha presión no ocasionó molestias relevantes en ningún sujeto control. Sin embargo, todos los pacientes, excepto uno, refirieron dolor moderado-grave ante tal estímulo. La RMf puso de manifiesto que con poca presión (4 y 5 kg/cm²) tan solo en 1 sujeto control se activó una región distinta del área sensitivomotora primaria contralateral al dedo estimulado. Por el contrario, 5 pacientes, a 4 kg/cm² de presión y 7 sujetos a

5 kg/cm² activaron las regiones cerebrales conocidas como mediadoras de la respuesta al dolor (área sensitivomotora primaria, corteza parietal, ínsula y región del cíngulo anterior). La activación cerebral con presión de 4 kg/cm² era similar a la de los sujetos control sometidos a presiones de 7 kg/cm². Estos datos fueron acordes a los recogidos por Pujol et al¹³ en un estudio similar, en el cual también por RMf se observaron las principales zonas de activación cerebral en 9 pacientes con fibromialgia y 18 sujetos control al aplicar distintas presiones en la uña del pulgar. Los sujetos control refirieron dolor leve o moderado con 4 kg/cm² de presión. Se observó principalmente una respuesta sensorial con una activación importante en la corteza somatosensorial contralateral y una activación moderada en la corteza insular. Sin embargo, los pacientes con fibromialgia mostraron una respuesta completa al dolor con una alta activación en la corteza sensorial, límbica, insular y motora, además de percibir dolor severo (tabla 5).

Burgmer et al¹⁴ aplicaron como estímulo doloroso una incisión de 5-7 mm de profundidad y 4 mm de longitud hecha con un bisturí a nivel muscular. Para ello situaron el bisturí sobre la piel, efectuaron la incisión y lo retiraron rápidamente. No aplicaron ningún otro estímulo previo ni posterior para evitar una estimulación adicional. El análisis con RMf reveló diferencias significativas en la activación cerebral entre ambos grupos en el momento del estímulo. En el grupo de pacientes se apreció mayor activación en la corteza cingulada anterior, áreas motoras y tálamo durante el estímulo, después y también de manera anticipatoria, cuando

Tabla 5 Principales hallazgos en los estudios de resonancia funcional magnética como respuesta a estímulos en el dedo pulgar con una presión de 4kg/cm²

Sujetos Control	Pacientes con fibromialgia
<i>Principales zonas de activación</i>	
Corteza sensorial contralateral ^{12,13}	Cíngulo anterior ¹²
Corteza insular ^{a,13}	Corteza límbica ¹³
	Corteza motora ^{12,13}
	Corteza parietal ¹²
	Corteza sensorial contralateral ^{12,13}
	Ganglios basales ¹²
	Ínsula ^{12,13}
<i>Percepción del dolor</i>	
Moderado-leve ^{12,13}	Severo ¹²
Severo ^{a 12}	

^a Excepcionalmente.

el bistori se ponía en contacto con la piel. Meeus et al¹⁵ en su revisión relacionaron dicha observación con hipersensibilidad asociada a un fenómeno de hipervigilancia.

Para Burgmer et al¹⁴, el hecho de que se produzca dicha activación cerebral previa al estímulo doloroso sugirió que los factores cognitivos y afectivos, además de los mecanismos centrales de procesamiento del dolor desempeñan un papel importante en la transición entre el dolor agudo y el crónico en pacientes con fibromialgia. Dicha observación sobre la activación cerebral previa a estímulos no dolorosos es el objeto de estudio de Montoya et al¹⁶, que trataron de profundizar en las posibles alteraciones a nivel psicofisiológico en pacientes con fibromialgia, estudiando la capacidad que poseen de inhibir información sensorial irrelevante. Para ello estudiaron mediante encefalograma la actividad cerebral de 15 mujeres diagnosticadas de fibromialgia y del mismo número mujeres en el grupo control. Los estímulos fueron sensoriales y auditivos, mediante un estimulador neumático y mediante pitidos, respectivamente. Las amplitudes de onda resultantes en el encefalograma al combinar los distintos estímulos sugirieron que podría existir un procesamiento anormal de la información en el momento de inhibir los estímulos no dolorosos de manera repetida. Esta disminución en la inhibición de estímulos no dolorosos ya fue citada por Meeus et al¹⁵ en su revisión sobre el fenómeno de sensibilización central.

Los resultados de los estudios incluidos en esta revisión siguen la línea de los descritos en los estudios previos a 2004 y recogidos en las revisiones de Schweinhardt et al⁶, Deus¹², Montoya et al¹⁷ y Williams et al¹⁸, que fueron llevados a cabo mediante RMf y TEP, y en los que se apreciaron patrones anormales de respuesta cerebral ante estímulos mecánicos o térmicos considerados como dolorosos y no dolorosos. Dichos patrones también se relacionaron, según los propios autores, principalmente con regiones cerebrales asociadas con el procesamiento nociceptivo, como pueden ser la corteza somatosensorial primaria, ínsula, giro cingulado anterior y córtex prefrontal^{6,11,17,18}.

En cuanto al motivo de este aumento en la activación cerebral en pacientes con fibromialgia, la teoría más postulada es la del fenómeno de sensibilización central. Meeus et al¹⁵ en su revisión sobre el fenómeno de sensibilización central consideraron que éste se podría deber a un desequilibrio entre los sistemas inhibitorios y facilitadores del dolor y destacaron que la amplificación del dolor podría relacionarse con una hipersensibilidad por fenómenos de hipervigilancia.

Williams et al¹⁸ recogieron estudios que observaron una menor modulación del dolor en pacientes con fibromialgia que mostraron signos de depresión y otras alteraciones cognitivas.

Cambios estructurales en el sistema nervioso central

Alteraciones en la perfusión cerebral

Al igual que en el estudio de Elvin et al¹¹, en el que se analizaron los cambios en la perfusión del tejido muscular, Guedj et al¹⁹ hicieron lo propio en el cerebro. En este estudio, realizado mediante una tomografía de fotón único, compararon el flujo sanguíneo de distintas áreas cerebrales

de 20 pacientes diagnosticados de fibromialgia y 10 sujetos controles. Los resultados mostraron hiperperfusión en la corteza somatosensorial e hipoperfusión en la corteza frontal, temporal, cerebelosa y cingulada de los pacientes diagnosticados de fibromialgia. Como conclusión, sugirieron que las anomalías en la perfusión de los pacientes con fibromialgia estarían correlacionadas con la gravedad de la enfermedad.

Williams et al¹⁸ y Schweinhardt et al¹⁰ también citaron estudios previos a 2004 que evidenciaban alteraciones en la perfusión en distintas áreas cerebrales relacionadas con el procesamiento del dolor.

Alteraciones en el volumen y en la densidad de la sustancia gris

Siguiendo en la línea de posibles cambios estructurales en el SNC, Kuchinad et al²⁰, Lutz et al²¹ y Woods et al²² analizaron profundamente en sus estudios la densidad de la sustancia gris a nivel cerebral.

El estudio de Kuchinad et al²⁰ sugirió un envejecimiento prematuro del cerebro. Para llegar a esta conclusión, analizaron la morfología cerebral de 10 mujeres diagnosticadas de fibromialgia y 10 mujeres como grupo control mediante resonancia magnética. Las diferencias fueron significativas entre ambos grupos, ya que se apreció una pérdida total de sustancia gris 3,3 veces mayor asociada a la edad en las mujeres con fibromialgia con respecto al grupo control, además de un descenso significativo de la densidad de la sustancia gris en múltiples áreas, como la corteza frontal, media, cingulada, insular y parahipocampo. Kuchinad et al²⁰ coincidieron parcialmente en los resultados obtenidos en la investigación de Lutz et al²¹, quienes apreciaron una pérdida sustancial del volumen de materia gris en corteza central posterior y frontal superior, amígdala e hipocampo. Además del descenso de volumen de materia gris en la circunvolución cingulada del cuerpo calloso y en la corteza central posterior, se observó un incremento de sustancia blanca en las mismas. Lutz et al²¹ realizaron el estudio con RMf cerebral en 17 mujeres diagnosticadas de fibromialgia y el mismo número de sujetos control. Estos hallazgos fueron considerados como significativos, puesto que dichas áreas están involucradas en el procesamiento del dolor crónico y en alteraciones afectivas, dos de los principales aspectos clínicos de la patología (tabla 6).

Alteraciones en el volumen y en la densidad de la sustancia blanca

Sin embargo, no solamente se hallaron estudios que evidenciasen un descenso del volumen de materia gris en el SNC, ya que Schmidt-Wilcke et al²³, en su estudio mediante RM, analizaron las distintas regiones cerebrales y periféricas relacionadas con la nocicepción de 20 pacientes diagnosticados de fibromialgia y 22 sujetos control. Como resultado hallaron un aumento de la sustancia blanca en el hemisferio izquierdo del cerebelo, cuerpo estriado y corteza orbitofrontal (ínsula) de los pacientes diagnosticados de fibromialgia. Por el contrario, en el tálamo y la corteza temporal superior se apreció un descenso de volumen de materia gris con respecto al grupo control. Estos hallazgos fueron considerados

Tabla 6 Principales cambios en el volumen de sustancia gris y sustancia blanca en el cerebro de pacientes con fibromialgia con respecto a los grupos control

	Pacientes con fibromialgia
Sustancia gris	Amígdala cerebral (D) ²¹
	Cerebelo (hemisferio izqdo.) (A) ²³
	Circunvolución cingulada (D) ²⁰⁻²²
	Corteza frontal (D) ^{20,21}
	Corteza media/central (D) ^{20,21}
	Corteza temporal (D) ²³
	Cuerpo estriado (A) ²³
	Hipocampo/parahipocampo (D) ²⁰⁻²²
	Ínsula (A) ²³
Sustancia Blanca	Tálamo (D) ²³
	Circunvolución cingulada (A) ²¹
	Corteza posterior (A) ²¹

(D) Disminución (A) Aumento.

como destacables, puesto que las alteraciones se ubican en zonas de procesamiento del dolor (tabla 6).

Alteraciones metabólicas

Las alteraciones metabólicas de la dopamina relacionadas con el déficit de materia gris fueron el objeto de estudio de Wood et al²². Para ello, analizaron el cerebro de 30 mujeres diagnosticadas de fibromialgia y de 20 sujetos control mediante resonancia magnética. Ambos grupos habían participado previamente en un estudio de tomografía computarizada empleando dopamina marcada para analizar el metabolismo de ésta en el cerebro. Finalmente, se hallaron evidencias de reducción de materia gris en el parahipocampo, corteza cingulada anterior izquierda y posterior derecha. Estas zonas también fueron consideradas previamente como anormales en el metabolismo de la dopamina, por lo que concluyeron que podría ser una evidencia de la correlación existente entre la disminución de la densidad de materia gris y el metabolismo de la dopamina. Schweinhardt et al¹⁰, también recogió estudios previos que evidenciaron alteraciones en el metabolismo de la dopamina.

Como se pudo apreciar en los estudios de Deus et al¹², Pujol et al¹³ y Schmidt-Wilcke et al²³, la ínsula es un área en la que se observa una disminución del volumen de sustancia gris y también es un área de activación anómala en pacientes con fibromialgia. Harris et al²⁴ estudiaron los niveles de glutamato en esta región, puesto que éste es el neurotransmisor excitatorio principal de carácter nociceptivo a nivel cortical. Para ello, analizaron el área insular con espectroscopia por resonancia magnética de protón mientras aplicaban ligeras presiones mecánicas en el dedo pulgar. Los resultados obtenidos mostraron unos mayores niveles de glutamato en los pacientes diagnosticados de fibromialgia, predominantemente en la zona posterior de la ínsula. Esto fue considerado como un hallazgo altamente patológico según los autores del estudio, quienes concluyen que son necesarios más estudios sobre este fenómeno.

Conclusiones

Alteraciones a nivel muscular

No se han hallado estudios recientes que verificasen la relación de los resultados analizados en los artículos incluidos en esta revisión. Por tanto, serían necesarias más investigaciones que estudiaran el tejido muscular en su globalidad, desde un punto de vista estructural y fisiológico de manera conjunta para así poder relacionar el estado del tejido con su funcionamiento. De otro modo, sería muy complejo establecer una conclusión firme sobre la fisiopatología de la fibromialgia a nivel muscular. Dado que en ninguna de las publicaciones se cita el grado de actividad muscular previo al estudio, sería interesante que los sujetos fuesen sometidos a un mismo grado de actividad muscular, para evitar, o al menos disminuir, la variable que suponen los diferentes niveles de desarrollo muscular en aspectos tales como la fatiga y la atrofia. Si a esto le añadimos un número mayor de sujetos sometidos a análisis, podría facilitarse la reproducibilidad de los resultados de estudios que investigan tanto la morfología como la fisiología muscular en esta patología.

Alteraciones a nivel cerebral

Resulta interesante que la mayoría de las modificaciones apreciadas por las diferentes técnicas de neuroimagen, tales como las variaciones en la densidad de la sustancia gris y blanca cerebral, mayor activación cerebral y cambios en la perfusión y en el metabolismo de algunos neurotransmisores, se den mayoritariamente en las zonas cerebrales relacionadas con la percepción y el procesamiento del dolor. Sin embargo, no se han hallado estudios recientes que analicen histológicamente el tejido cerebral de dichas áreas en pacientes con fibromialgia. De este modo se podría profundizar en los cambios estructurales. Por tanto, sería interesante profundizar también en técnicas alternativas a las de neuroimagen para el análisis del SNC. Tampoco se han hallado estudios que tuviesen como objetivo explicar de qué manera podrían afectar estas modificaciones estructurales a la percepción del dolor por parte de los pacientes con fibromialgia.

Otra observación a tener en cuenta es que actualmente se focaliza más la investigación sobre la fisiopatología de la fibromialgia desde un punto de vista neurológico que muscular, ya que los hallazgos de los estudios neurológicos son generalmente considerados más relevantes que los apreciados en los estudios musculares. Las únicas posibles alteraciones coincidentes entre ambos sistemas están relacionadas con la perfusión y el metabolismo de los tejidos, pero no se hallaron estudios globales.

Una vez agotadas estas fuentes de estudio, resultaría interesante profundizar también en el componente psicológico de los pacientes que presentan esta patología, ya que el dolor, atendiendo a su propia definición, puede ser resultado de una reacción emocional.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A la Universidade de Vigo y a la Facultad de Fisioterapia de Pontevedra, que gracias a sus medios y a su apoyo han hecho posible la realización de este artículo.

Bibliografía

1. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 1990;33:160–72.
2. Gilliland B. Fibromialgia, artritis relacionadas con enfermedad diseminada y otras artropatías. En: Harrison KD, editor. *Manual de medicina*. 16.^a ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana de España; 2005. p. 2259–62.
3. Rivera J, Alegre C, Ballina F, Carbonell J, Carmona L, Castel B, et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la fibromialgia. *Reumatología Clínica*. 2006;2:555–66.
4. Le Goff P. Is fibromyalgia a muscle disorder? *Joint Bone Spine*. 2006;73:239–42.
5. Deus J. ¿Se puede ver el dolor? *Reumatología Clínica*. 2009;5:228–32.
6. Schweinhardt P, Sauro KM, Bushnell MC. Fibromyalgia: A Disorder of the Brain? *The Neuroscientist*. 2007;14:415–21.
7. Bazzichi L, Dini M, Rossi A, Corbianco S, De Feo F, Giacomelli C, et al. Muscle modifications in fibromyalgic patients revealed by surface electromyography (SEMG) analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2009;10:36.
8. Casale R, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Gazzoni M, Buskila D, Rainoldi A. Central motor control failure in fibromyalgia: a surface electromyography study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2009;10:78.
9. Sprott H, Salemi S, Gay RE, Bradley LA, Alarcón GS, Oh SJ, et al. Increased DNA fragmentation and ultrastructural changes in fibromyalgic muscle fibres. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:245–51.
10. Gronemann ST, Ribell-Madsen S, Bartels EM, Danneskiold-Samsoe B, Bliddal H. Collagen and muscle pathology in fibromyalgia patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43:27–31.
11. Elvin A, Siösteen A, Nilsson A, Kosek E. Decreased muscle blood flow in fibromyalgia patients during standardised muscle exercise: a contrast media enhanced colour Doppler study. *Eur J Pain*. 2006;10:137–44.
12. Deus J, Pujol J, Bofill J, Villanueva A, Ortiz H, Cámara E, et al. Resonancia magnética funcional de la respuesta cerebral al dolor en pacientes con diagnóstico de fibromialgia. *Psiquiatr Biol*. 2006;2:39–46.
13. Pujol J, López-Solà M, Ortiz H, Vilanova JC, Harrison BJ, Yücel M, et al. Mapping brain response to pain in fibromyalgia patients using temporal analysis of fMRI. *PLoS ONE*. 2009;4:e5224.
14. Burgmer M, Pogatzkizahn E, Gaubitz M, Wessoleck E, Heuft G, Pfeleiderer B. Altered brain activity during pain processing in fibromyalgia. *NeuroImage*. 2009;44:502–8.
15. Meeus M, Nijs J. Central sensitization: a biopsychosocial explanation for chronic widespread pain in patients with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Clin Rheumatol*. 2006;26:465–73.
16. Montoya P, Sitges C, García-Herrera M, Rodríguez-Cotes A, Izquierdo R, Truyols M, et al. Reduced brain habituation to somatosensory stimulation in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2006;54:1995–2003.
17. Montoya P, Sitges C, García Herrera M, Izquierdo R, Truyols M, Collado D. Consideraciones acerca de las alteraciones de la actividad cerebral en pacientes con fibromialgia. *Reumatol Clin*. 2006;2:251–60.
18. Williams DA, Gracely RH. Biology and therapy of fibromyalgia. Functional magnetic resonance imaging findings in fibromyalgia. *Arthritis Res Ther*. 2006;8:224.
19. Guedj E, Cammilleri S, Niboyet J, Dupont P, Vidal E, Dropinski J, et al. Clinical Correlate of Brain SPECT perfusion abnormalities in fibromyalgia. *J Nuclear Med*. 2008;49:1798–803.
20. Kuchinad A, Schweinhardt P, Seminowicz DA, Wood PB, Chizh BA, Bushnell MC. Accelerated brain gray matter loss in fibromyalgia patients: premature aging of the brain? *J Neurosci*. 2007;27:4004–7.
21. Lutz J, Jäger L, de Quervain D, Krauseneck T, Padberg F, Wichnalek M, et al. White and gray matter abnormalities in the brain of patients with fibromyalgia: A diffusion-tensor and volumetric imaging study. *Arthritis Rheum*. 2008;58:3960–9.
22. Wood PB, Glabus MF, Simpson R, Patterson JC. Changes in gray matter density in fibromyalgia: correlation with dopamine metabolism. *J Pain*. 2009;10:609–18.
23. Schmidt-Wilcke T, Luerding R, Weigand T, Jurgens T, Schuierer G, Leinisch E, et al. Striatal grey matter increase in patients suffering from fibromyalgia. A voxelbased morphometry study. *Pain*. 2007;132:S109–16.
24. Harris RE, Sundgren PC, Craig AD, Kirshenbaum E, Sen A, Napadow V, et al. Elevated insular glutamate in fibromyalgia is associated with experimental pain. *Arthritis Rheum*. 2009;60:3146–52.