

The background features a watercolor wash in shades of blue, teal, and green. Overlaid on this is a dark silhouette of a person in a dynamic, athletic pose, with one arm raised and legs spread. The overall aesthetic is artistic and modern.

KNOW
CENTRAL SENSITIZATION
/DYSFUNCTIONAL
PAIN



Comité de Desarrollo

Mario H. Cardiel, MD, MSc
Rheumatologist
Morelia, Mexico

Supranee Niruthisard, MD
Pain Specialist
Bangkok, Thailand

Jose Antonio San Juan, MD
Orthopedic Surgeon
Cebu City, Philippines

Andrei Danilov, MD, DSc
Neurologist
Moscow, Russia

Germán Ochoa, MD
Orthopedist
Bogotá, Colombia

Ammar Salti, MD
Consultant Anesthetist
Abu Dhabi, United Arab Emirates

Smail Daoudi, MD
Neurologist
Tizi Ouzou, Algeria

Milton Raff, MD, BSc
Consultant Anesthetist
Cape Town, South Africa

Xinping Tian, MD
Rheumatologist
Beijing, China

João Batista S. Garcia, MD, PhD
Anesthesiologist
São Luis, Brazil

Raymond L. Rosales, MD, PhD
Neurologist
Manila, Philippines

Işin Ünal-Çevik, MD, PhD
Neurologist, Neuroscientist and
Pain Specialist
Ankara, Turkey

Yuzhou Guan, MD
Neurologist
Beijing, China



Objetivos de Aprendizaje

- Al terminar este módulo, los participantes podrán:
 - Discutir la prevalencia de varios síndromes que involucran sensibilización central/dolor disfuncional, enfocándose en fibromialgia
 - Entender el impacto de los síndromes que involucran sensibilización central/dolor disfuncional, como fibromialgia, en el funcionamiento del paciente y la calidad de vida
 - Explicar la patofisiología de la sensibilización central/ dolor disfuncional
 - Reconocer las principales características clínicas de la fibromialgia
 - Seleccionar estrategias farmacológicas y no-farmacológicas apropiadas para el manejo de fibromialgia

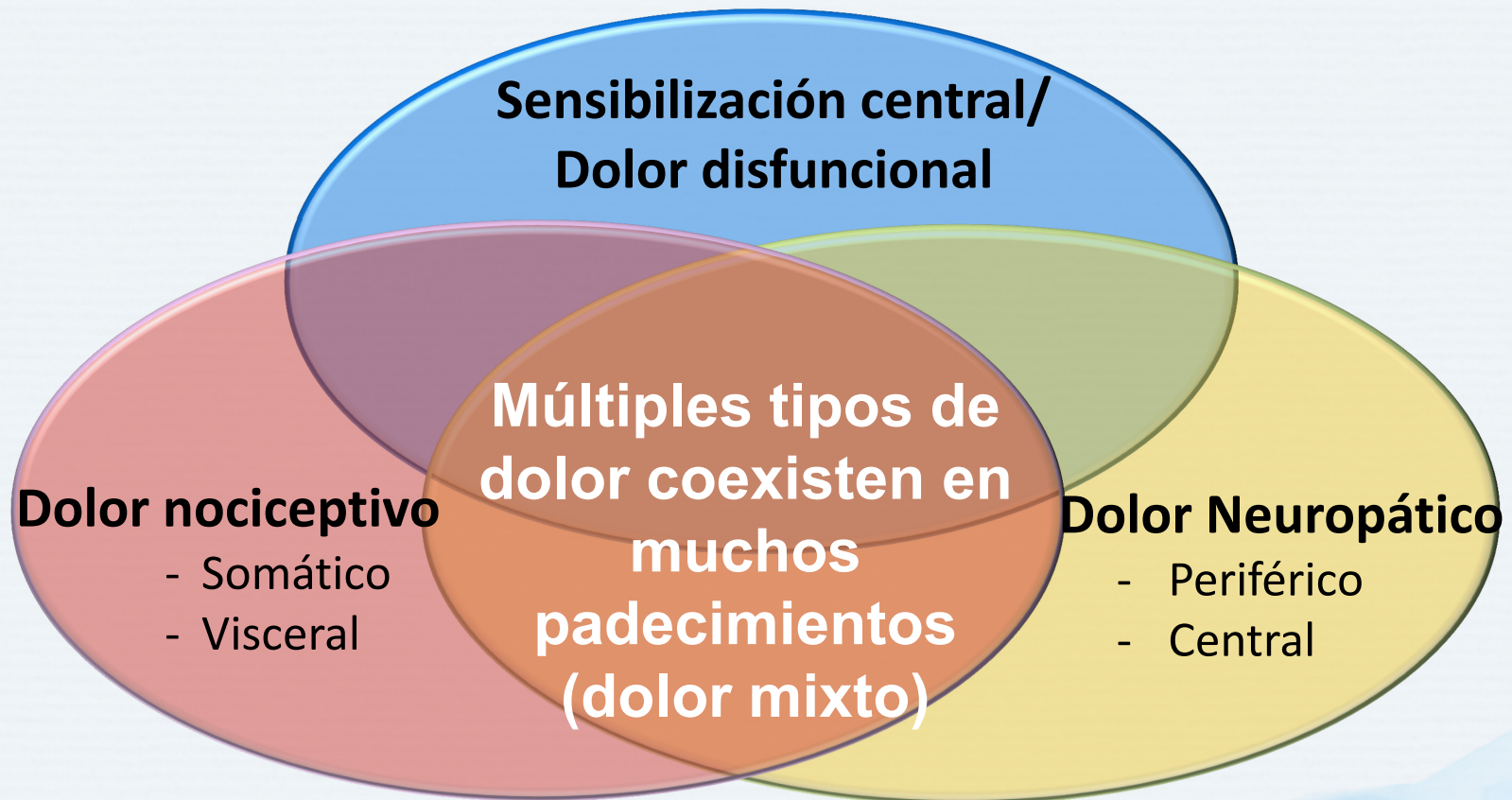
PATOFISIOLOGÍA



Visión General



Clasificación Patofisiológica del Dolor



¿Qué es sensibilización central/ dolor disfuncional?

Definición

- Amplificación de la señalización neuronal en el SNC que produce hipersensibilidad al dolor

Ejemplos

- Fibromialgia
- Síndrome de intestino irritable
- Cistitis intersticial
- Dolor en la articulación temporomandibular
- Puede estar presente en mucho pacientes con dolor crónico de espalda baja, osteoartritis y artritis reumatoide

Cualidad del dolor

- Quemante
- Lacerante
- Como una descarga eléctrica
- Generalmente difuso
- Frecuentemente con alodinia y/o hiperalgesia



Características Clínicas de la Sensibilización Central/Dolor disfuncional

Dolor

- Dolor en todo el cuerpo
- Músculos rígidos/adoloridos
- Cefaleas
- Dolor en la mandíbula
- Dolor pélvico
- Dolor en la vejiga/al orinar

Ansiedad/depresión

- Triste o deprimido
- Ansiedad
- El estrés empeora los síntomas
- Tensión en cuello y hombro
- Apretar y rechinar los dientes

Fatiga

- No duerme bien
- No está descansado por la mañana
- Se cansa fácilmente con la actividad física

Otros síntomas

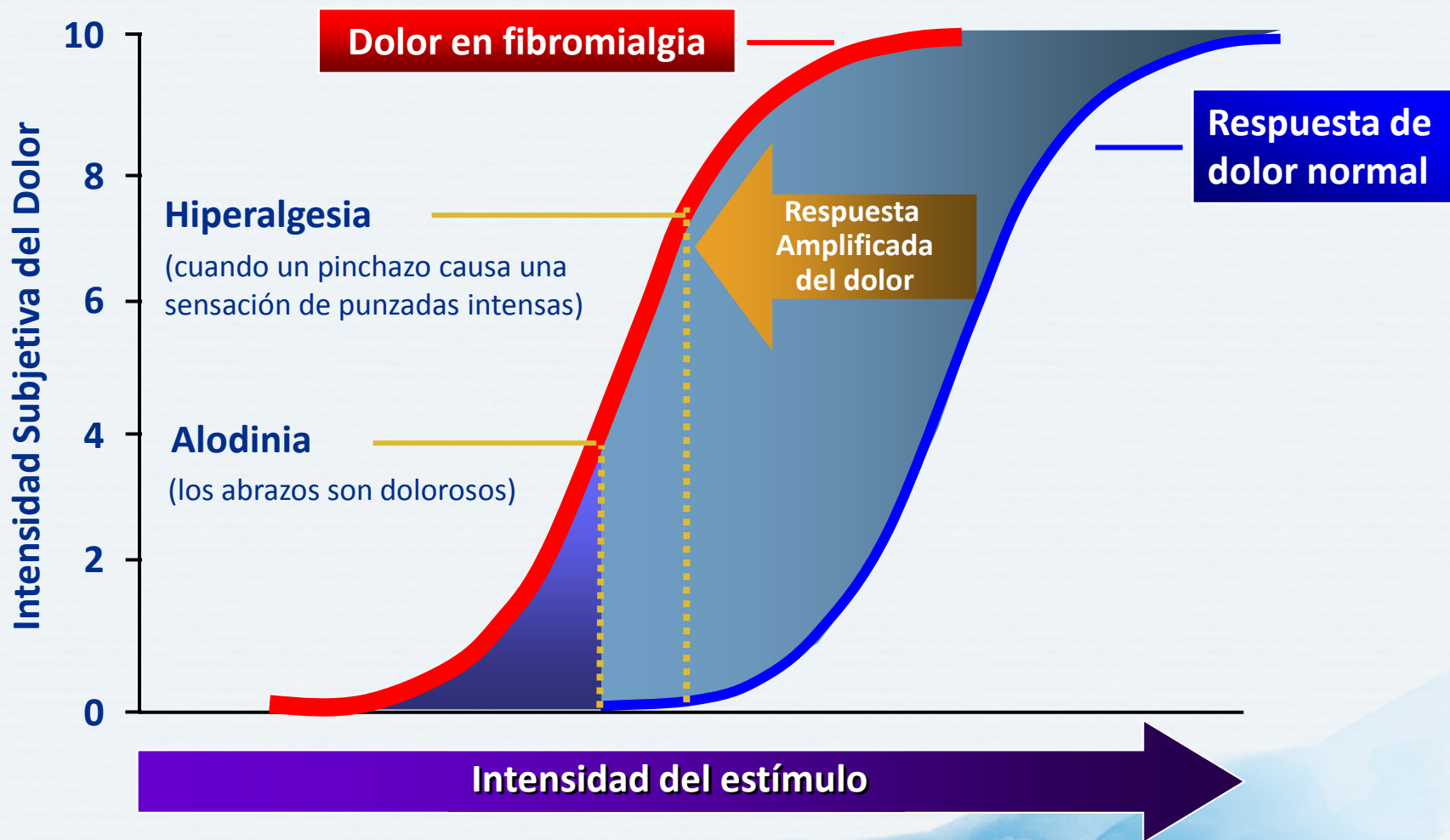
- Dificultad para concentrarse
- Necesita ayuda con actividades cotidianas
- Sensible a las luces brillantes
- Problemas cutáneos
- Diarrea/constipación



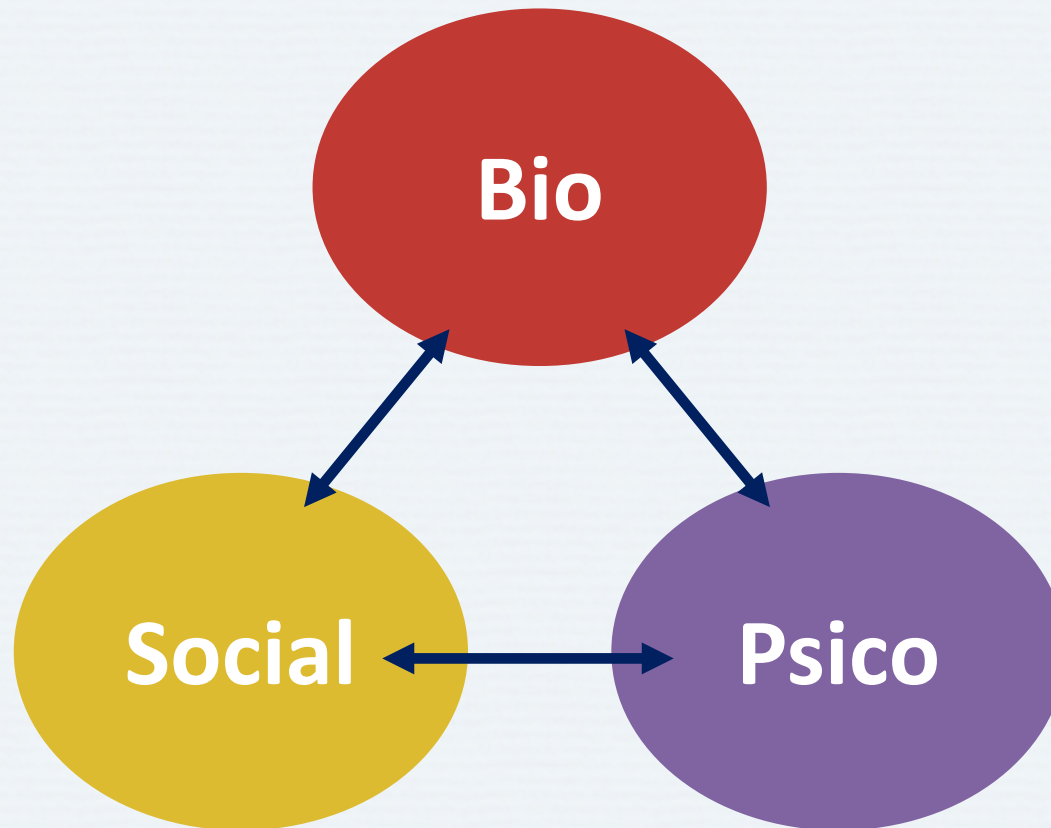
¿Qué es fibromialgia?

La fibromialgia es un trastorno común de dolor crónico diseminado, caracterizado por una amplificación de las señales del dolor, análogo a cuando “ajustamos el control de volumen” demasiado alto.

Fibromialgia: Una Respuesta de Dolor Amplificada



Modelo Biopsicosocial del Dolor



Etiología





Etiología de los Síndromes de Sensibilización Central

- ***Los Síndromes de Sensibilización Central*** son un grupo de trastornos médicamente indistintos para los que no se puede encontrar una causa orgánica
 - Los ejemplos incluyen:
 - Fibromialgia
 - Síndrome de fatiga crónica
 - Síndrome de intestino irritable
 - Trastorno de la articulación temporomandibular
 - Cefalea por tensión/migraña
- Estos trastornos comparten muchos síntomas, incluyendo dolor
- La sensibilización central ha sido propuesta como la etiología origen de estos padecimiento



Etiología de la Fibromialgia

- La etiología y patogénesis aun no se entienden completamente
- Varios factores están aparentemente involucrados, incluyendo:
 - Disfunción del sistema nervioso autonómico y SNC
 - Neurotransmisores
 - Hormonas
 - Sistema inmune
 - Factores de estrés externos
 - Aspectos psiquiátricos



Etiología de la fibromialgia

- **La sensibilización central** es considerada el **principal mecanismo** involucrado
 - Definida por la mayor respuesta a la estimulación mediada por señalización del SNC
 - Debida a actividad nerviosa espontánea, campos receptivos agrandados, y respuestas aumentadas a estímulos transmitidas por fibras aferentes primarias
 - Varios neurotransmisores, especialmente serotonina, están implicados
- El **“Windup”** es importante
 - Mayor excitabilidad de las neuronas de la médula espinal
 - Después de un estímulo doloroso, estímulos subsiguientes de la misma intensidad son percibidos más intensamente
 - Ocurre normalmente en las personas pero es excesivo en los pacientes con fibromialgia
- **vías inhibitorias descendentes del dolor deterioradas**
 - Modulan las respuestas de la médula espinal a los estímulos dolorosos
 - El deterioro en los pacientes con fibromialgia exacerba la sensibilización central

Patofisiología





¿Por qué los pacientes que padecen sensibilización central experimentan dolor disfuncional?

- Durante la sensibilización central, la sensación de dolor aumenta como resultado de
 - Cambios en las fibras nerviosas y el ambiente
 - Modificaciones de las propiedades funcionales y programación genética de las neuronas aferentes primarias y secundarias



Hipersensibilidad Sensorial

- Dolor que se piensa es el resultado de desregulación o disfunción neuronal persistente
- Daño nervioso o tisular no identificable
- **La fibromialgia es el padecimiento prototipo**
- Puede promover/contribuir al dolor del Síndrome de intestino irritable, trastorno de articulación temporomandibular, fatiga crónica y dolor crónico de espalda baja, así como osteoartritis y artritis reumatoide



Patogénesis de la fibromialgia: Visión General

- La fibromialgia es un padecimiento de **desregulación global del procesamiento del dolor**
- La sensibilización central es un componente
 - Mecanismos de la sensibilización central



Mecanismos excitatorios



Mecanismos inhibitorios



Observaciones Patofisiológicas Generales en Fibromialgia

- **Periférico**
 - Sensibilización periférica
 - Sumación temporal (wind-up) (corto-plazo)
- **Columna vertebral y cerebro**
 - Sensibilización central (largo-plazo)
 - Cambio en el volumen de la materia gris
- **Inhibición descendente**
- **Otros factores**
 - Desregulación del eje hipotalámico pituitario adrenal
 - Trastorno del sueño
 - Efectos cognitivos

A pesar de la extensa investigación, la causa exacta del dolor en la fibromialgia no se entiende claramente.



Autosensibilización

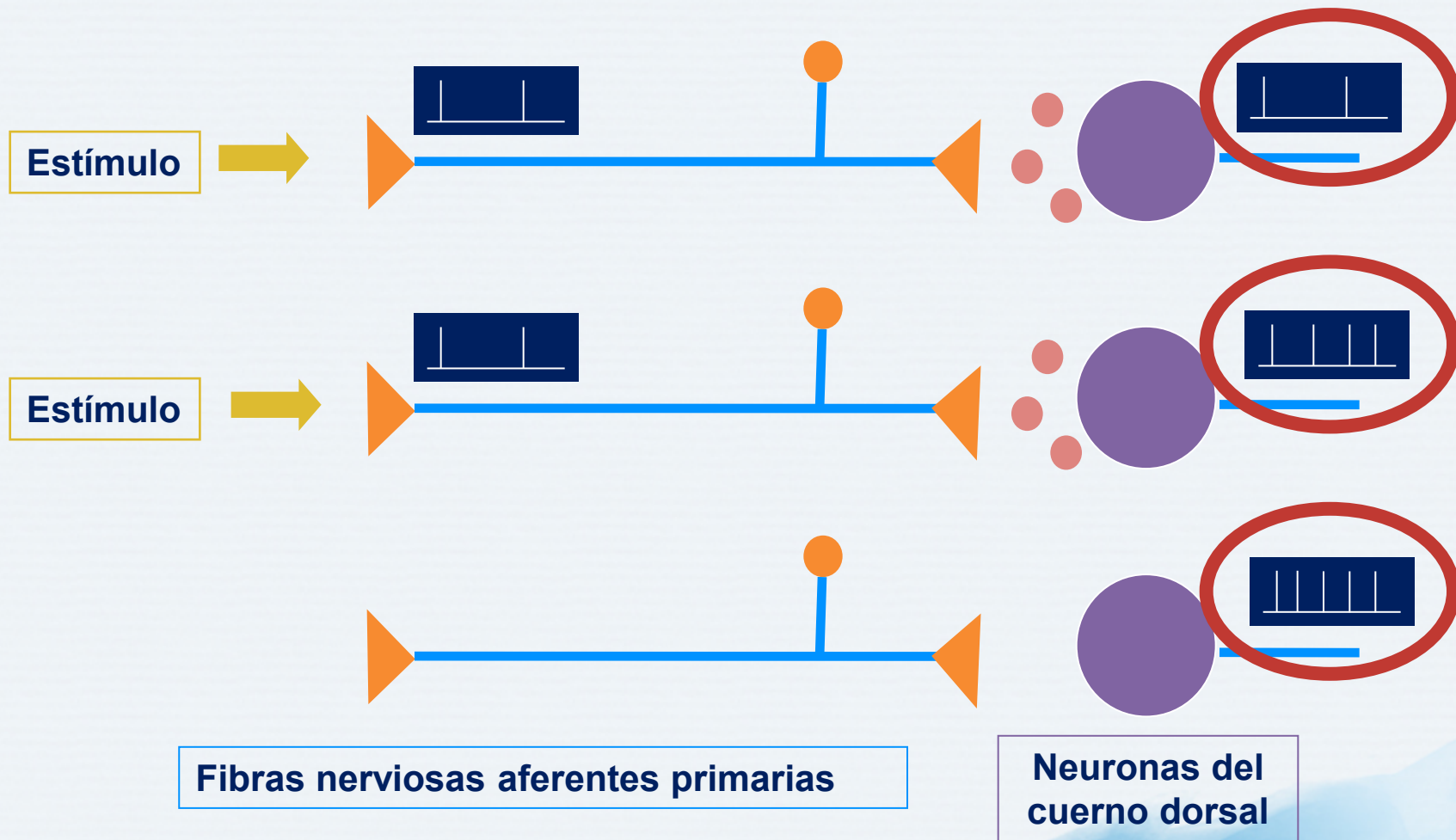
- La estimulación repetida de receptores vaniloides en nociceptores por calor, capsaicina o pH ácido causa
 - Rápido aumento en la sensibilidad de receptor
 - Aumento en la “Autosensibilización ” sustancial pero rápidamente reversible



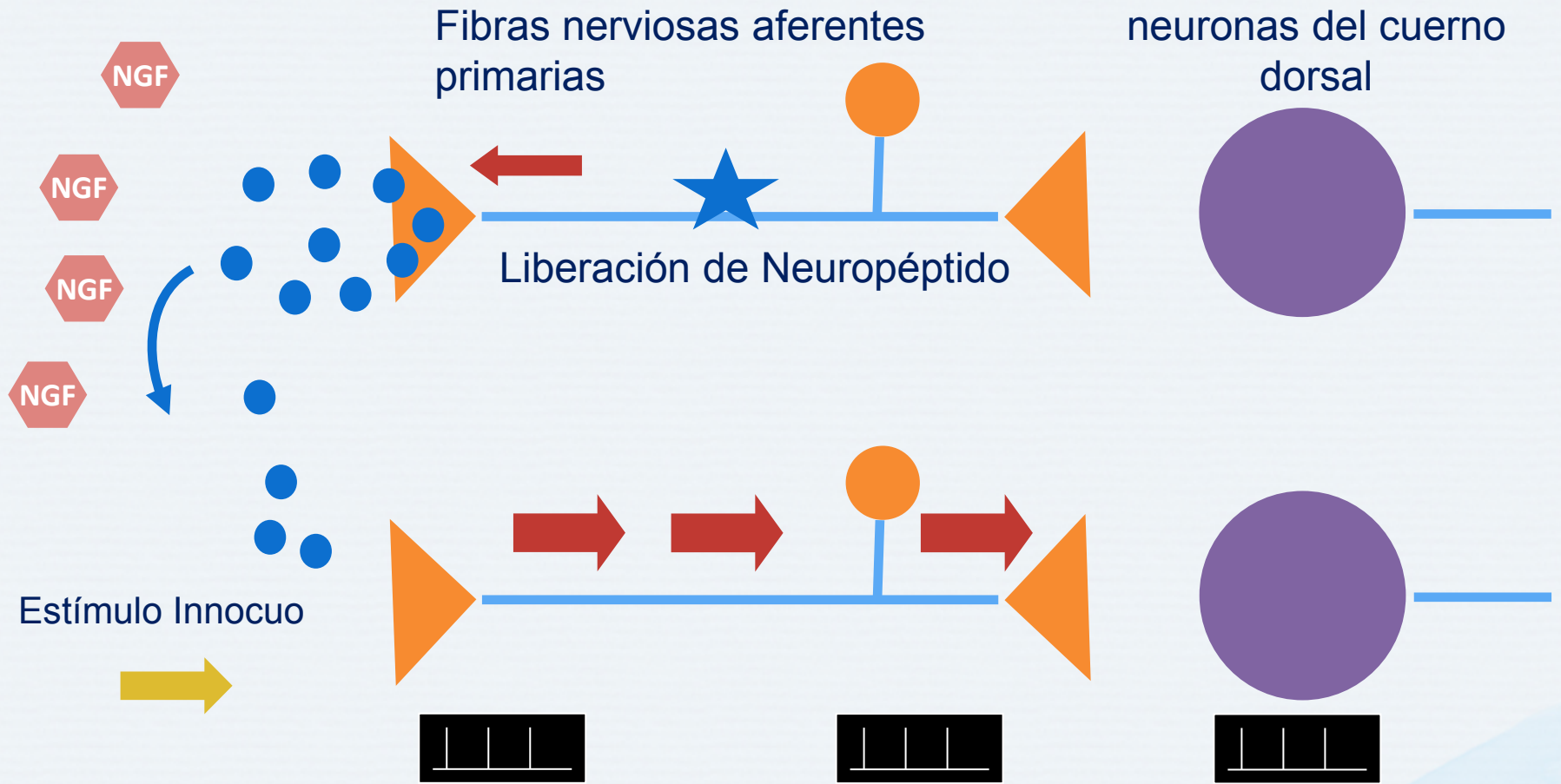
Dolor Secundario (wind-up)

- Cuerno dorsal: un estímulo nocivo intenso o continuo causa
 - Liberación de neuromoduladores (*ej:* Sustancia P) y glutamato
 - Potenciales postsinápticos excitatorios lentos de larga duración (EPSPs) y despolarización acumulativa
 - La cascada de eventos potencia aun más la despolarización
 - Resultado neto: “dolor secundario (wind-up)” de descarga de potencial de acción

Dolor Secundario (wind-up)

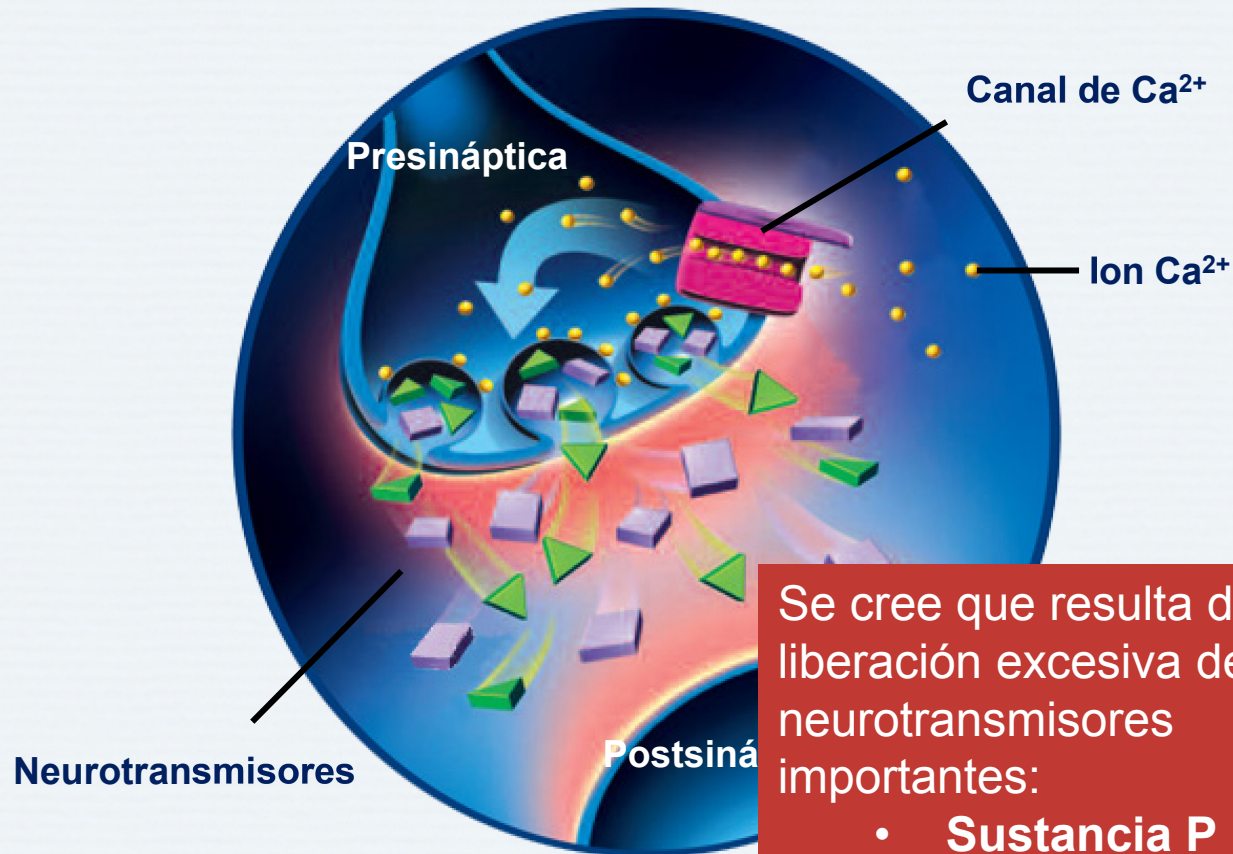


Sensibilización periférica



Dolor

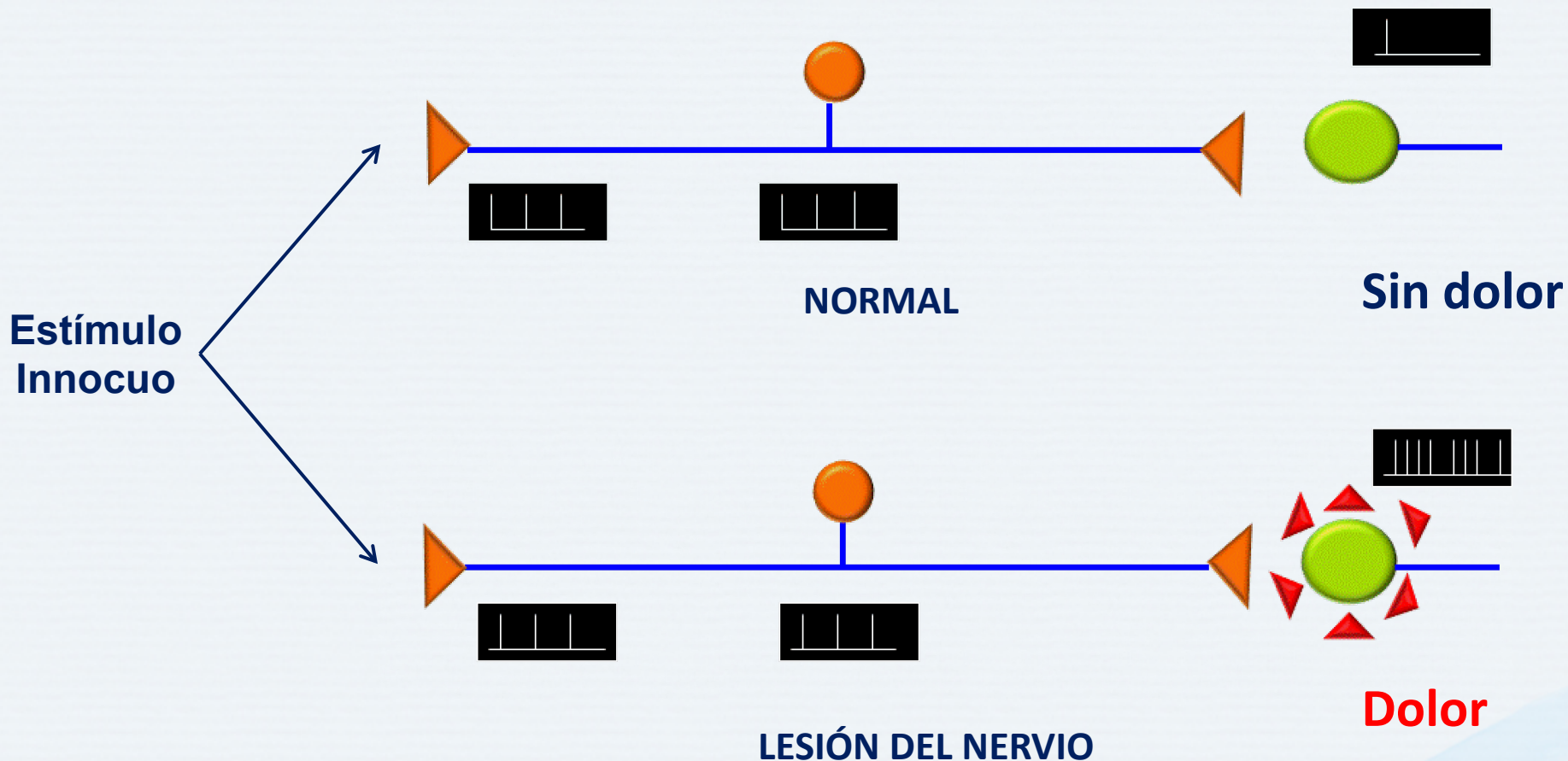
Sensibilización Central



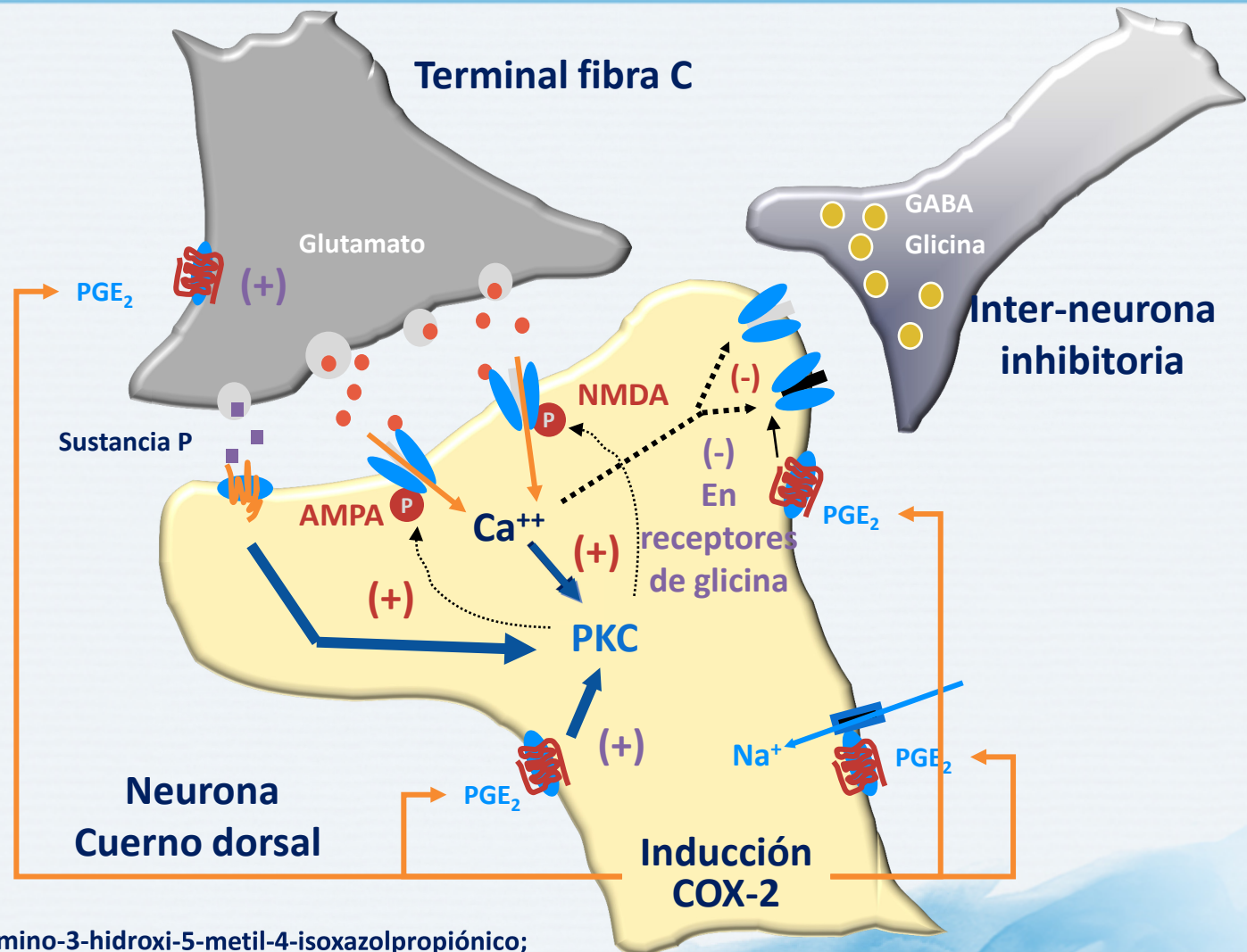
Se cree que resulta de la liberación excesiva de 2 neurotransmisores importantes:

- **Sustancia P**
- **Glutamato³**

Sensibilización Central Después de la Lesión del Nervio



Sensibilización central

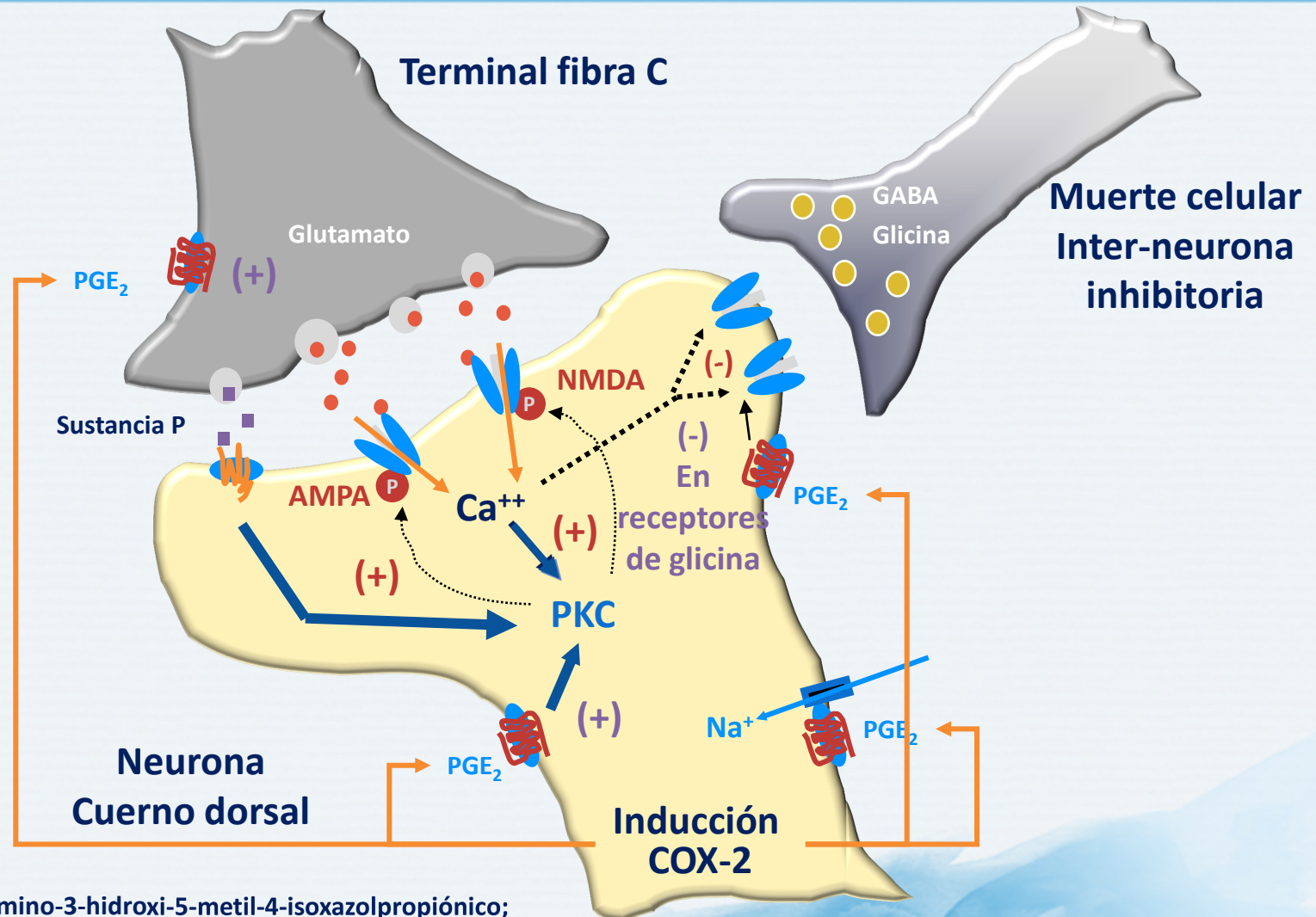


AMPA = ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico;

GABA = ácido gamma-aminobutírico; NMDA = N-metil-D-aspartato; prostaglandina E; PKC = proteína quinasa C

Woolf CJ, Salter MW. *Science* 2000; 288(5472):1765-9.

Sensibilización Central

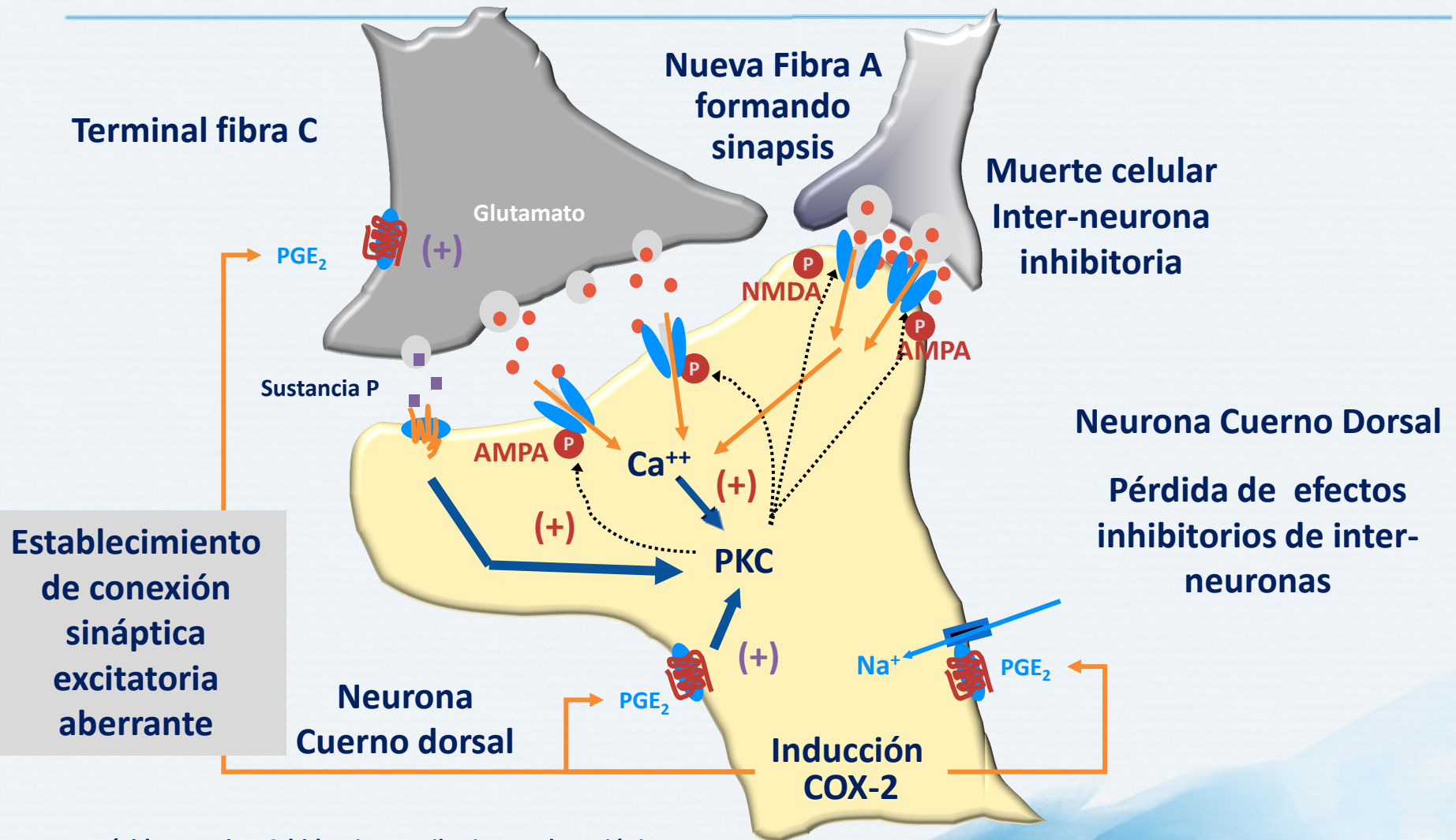


AMPA = ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico;

GABA = ácido gamma-aminobutírico; NMDA = N-metil-D-aspartato; prostaglandina E; PKC = proteína quinasa C

Woolf CJ, Salter MW. *Science* 2000; 288(5472):1765-9.

Sensibilización Central



AMPA = ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico;

GABA = ácido gamma-aminobutírico; NMDA = N-metil-D-aspartato; prostaglandina E; PKC = proteína quinasa C

Woolf CJ, Salter MW. *Science* 2000; 288(5472):1765-9.

La Sensibilización Central Produce Señalización Anormal del Dolor

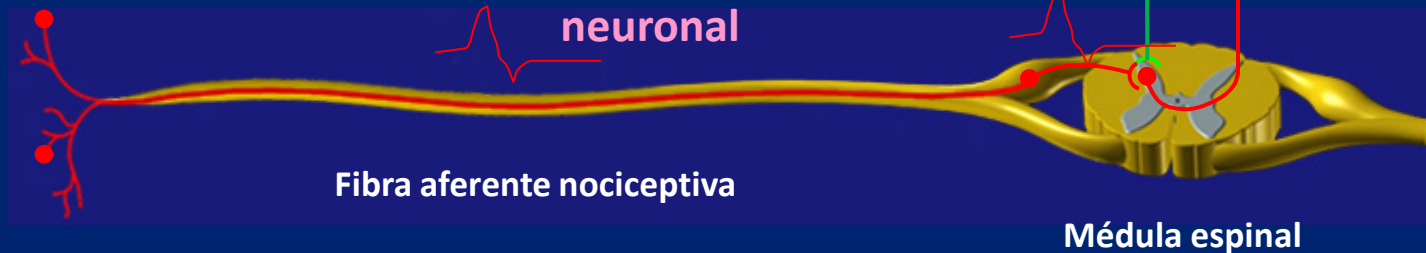
Opciones de tratamiento del dolor

- Inhibidores $\alpha_2\delta$
- Antidepresivos

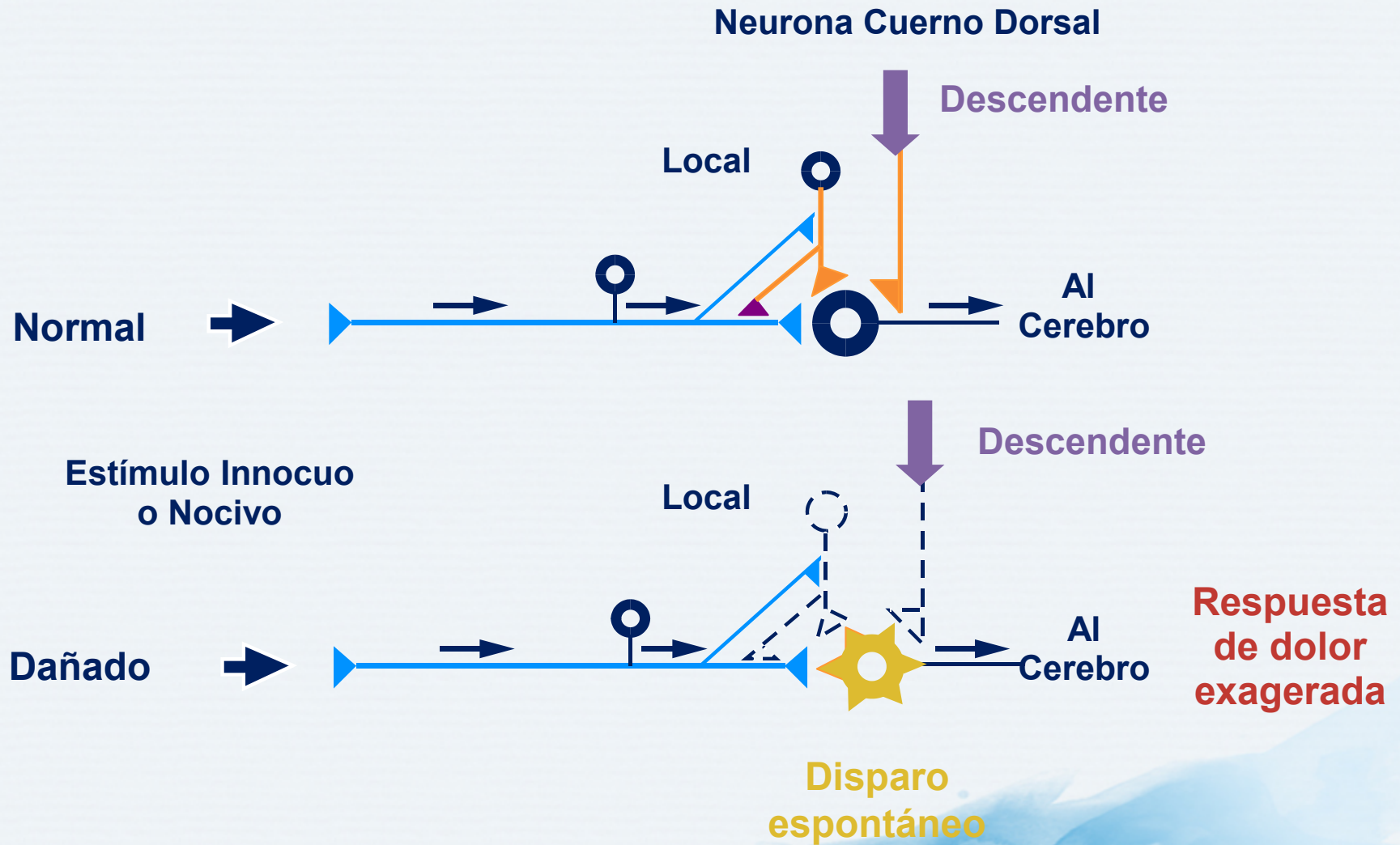
Mayor liberación de neurotransmisores de dolor glutamato y Sustancia P

Mayor excitabilidad neuronal

Estímulo mínimo →



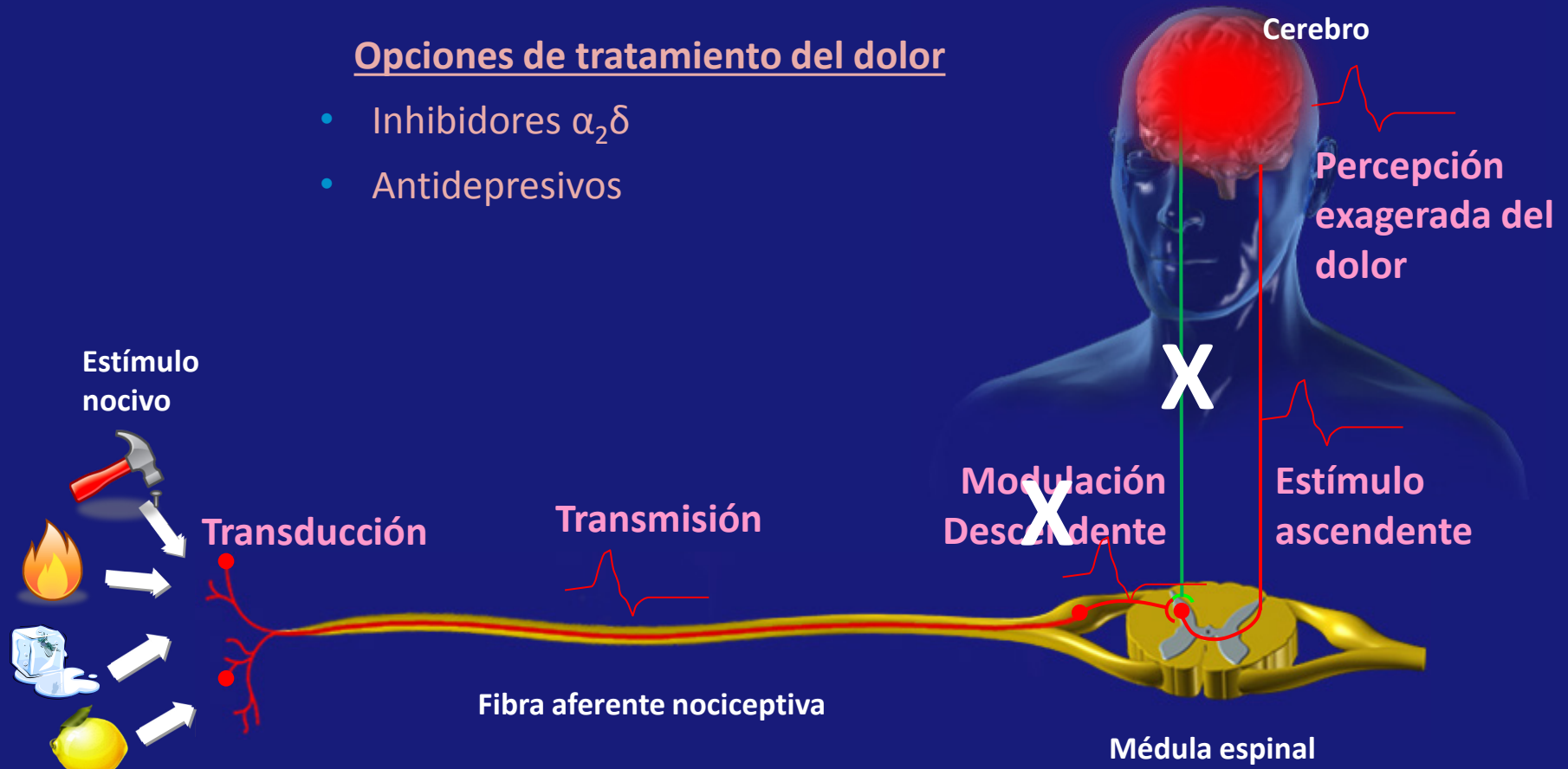
Pérdida de controles inhibitorios



Pérdida de Control Inhibitorio: Desinhibición

Opciones de tratamiento del dolor

- Inhibidores $\alpha_2\delta$
- Antidepresivos



Cambios Patofisiológicos en Fibromialgia

Estudios fMRI muestran un aumento regional marcado en el flujo sanguíneo del cerebro después de un estímulo doloroso en pacientes con fibromialgia vs. controles

Niveles de metabolito alterados en las regiones cerebrales de procesamiento del dolor

Mayores niveles de Sustancia P neurotransmisora de dolor (>3x)

Se observó déficit en los sistemas inhibitorios endógenos del dolor



Función de fibra pequeña deteriorada

Médula espinal

Conectividad intrínseca alterada

Atrofia de la materia gris

Amplificación del dolor

fMRI = imágenes por resonancia magnética funcional

Feraco P et al. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011; 32(9):1585-90; Gracely RH et al. *Arthritis Rheum* 2002; 46(5):1333-43;

Julien N et al. *Pain* 2005; 114(1-2):295-302; Napadow V et al. *Arthritis Rheum* 2010; 62(8):2545-55; Robinson ME et al. *J Pain* 2011; 12(4):436-43; 33

Russell IJ et al. *Arthritis Rheum* 1994; 37(11):1593-1601; Üçeyler N et al. *Brain* 2013; 136(Pt 6):1857-6; Vaerø H et al. *Pain* 1988; 32(1):21-6.



Patología Potencial de Fibra Pequeña en Pacientes con Fibromialgia

- En comparación con controles sanos y controles que padecen depresión (pero sin dolor), los pacientes con fibromialgia tuvieron:
 - Umbrales de detección al frío y calor más altos en pruebas sensoriales cuantitativas
 - Menores amplitudes de potenciados evocados relacionados con dolor a la estimulación en la cara, manos y pies
 - Reducción en haces de fibras nerviosas dérmicas no mielinizadas obtenidos a través de biopsias de piel en la parte inferior de la pierna y parte superior del muslo

Resumen





Patofisiología de la Fibromialgia: Resumen

- Se cree que la sensibilización central/dolor disfuncional es el resultado de disfunción o desregulación neuronal persistente
 - La fibromialgia, un trastorno de dolor crónico diseminado, persistente y debilitante, es el síndrome más común asociado con este tipo de dolor
- La etiología y patogénesis aun no s entienden completamente
- Varios factores parecen estar involucrados
 - La sensibilización central se considera el mecanismo principal involucrado
 - El “Wind-up” es importante
 - Las vías inhibitorias descendentes del dolor deterioradas también juegan un papel importante