



Revisión

## Cambios en la resonancia cerebral asociados al síndrome de fibromialgia

Iñigo Murga<sup>a,\*</sup>, Virginia Guillen<sup>a</sup> y José-Vicente Lafuente<sup>a,b,c</sup>

<sup>a</sup> LaNCE, Departamento de Neurociencia, Universidad del País Vasco, Leioa, Bizkaia, España

<sup>b</sup> Grupo de Nanoneurocirugía, Instituto de Investigación Sanitaria BioCruces, Barakaldo, Bizkaia, España

<sup>c</sup> Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Chile, Santiago de Chile, Chile

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 14 de enero de 2017

Aceptado el 31 de enero de 2017

On-line el xxx

#### Palabras clave:

Síndrome de fibromialgia  
Resonancia magnética cerebral  
Morfometría  
Espectroscopia  
Conectividad

#### Keywords:

Fibromyalgia syndrome  
Brain magnetic resonance  
Morphometry  
Spectroscopy  
Connectivity

### R E S U M E N

El síndrome de fibromialgia es un trastorno crónico, de origen desconocido, cuyos criterios diagnósticos estableció en 1990 el Colegio Americano de Reumatología; en 2010 propuso unos criterios nuevos que aún no están validados. Se caracteriza por dolor musculoesquelético generalizado, crónico, acompañado de fenómenos de hiperalgesia y alodinia, así como otros síntomas y signos, motores, vegetativos, cognitivos y afectivos.

Revisamos un conjunto de estudios con resonancia magnética cerebral (morfometría, conectividad y espectroscopia) que refieren alteraciones en áreas de procesamiento del dolor.

Se observan cambios en el volumen de la sustancia gris y blanca, así como de los niveles de N-acetilaspártato, colina o glutamato, entre otros metabolitos, en hipocampo, ínsula, corteza prefrontal y cingular, principalmente. Los hallazgos neurorradiológicos son inespecíficos y superponibles a los de otros cuadros de dolor crónico, pero un aumento del tamaño muestral y una metodología estandarizada facilitaría la comparación entre series, permitiendo extraer conclusiones generalizables.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Cerebral magnetic resonance changes associated with fibromyalgia syndrome

#### A B S T R A C T

Fibromyalgia syndrome is a chronic disease, of unknown origin, whose diagnostic criteria were established in 1990 by the American College of Rheumatology. New criteria were proposed in 2010 that have not yet been validated. It is characterized by a generalized chronic musculoskeletal pain, accompanied by hyperalgesia and allodynia, as well as other motor, vegetative, cognitive and affective symptoms and signs.

We have reviewed a set of studies with cerebral magnetic resonance (morphometry, connectivity and spectroscopy) that refer to changes in areas involved in pain processing.

Modifications in gray and white matter volume, as well as in levels of N-acetylaspártate, choline or glutamate, among other metabolites, have been observed in the hippocampus, insula, prefrontal and cingular cortex. Neuroradiological findings are nonspecific and similar to those found in other examples of chronic pain. An increase in the sample size and a standardized methodology would facilitate comparison, allowing the drawing of general conclusions.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

### Introducción

El síndrome de fibromialgia (SFM) se caracteriza por la presencia de dolor crónico musculoesquelético generalizado, de origen desconocido, con fenómenos de hiperalgesia y alodinia. Se acompaña de otros síntomas, como: fatiga, insomnio, parestesias, sensación de

\* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: [imurga005@ikasle.ehu.es](mailto:imurga005@ikasle.ehu.es) (I. Murga).

tumefacción en manos, alteraciones neurovegetativas, problemas de concentración, memoria y trastornos del estado de ánimo. A lo largo del curso natural del SFM se dan fluctuaciones en la intensidad de los síntomas.

Los criterios diagnósticos de este síndrome los estableció el Colegio Americano de Reumatología en 1990<sup>1</sup>, si bien en 2010 este mismo organismo propuso unos criterios nuevos que aún no están validados.

La *World Health Organization*<sup>2</sup> clasifica el SFM en el epígrafe de enfermedades del sistema osteomuscular y del tejido conjuntivo (código M79.7), y la *International Association for the Study of Pain*<sup>3</sup> lo tiene clasificado con el código X33.X8a.

En un estudio realizado en 5 países europeos (Francia, Alemania, Italia, Portugal y España), la prevalencia fue del 4,7%, y la relación mujer/varón, de 3 a uno<sup>4</sup>. La alta prevalencia, la incapacidad que produce y la frecuencia con que estos enfermos pasan largas temporadas de baja laboral hacen que su coste económico sea elevado, convirtiéndolo en un problema sociosanitario cada vez más importante.

El diagnóstico es clínico; no existe a día de hoy ninguna prueba analítica, de imagen o anatomopatológica específica que esté validada y que sirva para corroborar dicho diagnóstico. En la percepción y experiencia del dolor intervienen diversas estructuras cerebrales, como: la corteza somestésica (primaria y secundaria), la circunvolución del cíngulo (región anterior), la ínsula, el tálamo, la corteza parietal posterior y la corteza prefrontal, entre otras regiones. Todas ellas están implicadas en la llamada «red del dolor», conjunto de áreas, estructuras y núcleos que se ocupan de la percepción, la transmisión y el procesamiento de los diferentes componentes sensoriales y afectivos que constituyen la experiencia de lo que llamamos dolor.

El estudio cuantitativo de variables anatómicas y bioquímicas es una estrategia importante para el diagnóstico, el pronóstico y el seguimiento de diversas enfermedades<sup>5</sup>. Múltiples autores ponen de manifiesto, utilizando técnicas de neuroimagen, alteraciones en el volumen, la conectividad y el metabolismo de las áreas cerebrales implicadas en «la red del dolor» en el SFM. El estudio morfométrico de determinadas estructuras cerebrales mediante la técnica basada en vóxeles (*voxel based morphometry*), complementado con la identificación de las variaciones en algunos metabolitos mediante espectroscopia por resonancia magnética (RM), y el estudio de la conectividad funcional con el análisis de la señal *blood oxygenation level dependent*, son una herramienta muy prometedora para dilucidar el componente morfobiológico de diversas enfermedades, entre ellas la que nos ocupa.

En el presente trabajo se lleva a cabo una revisión crítica de las aportaciones de la neuroimagen en SFM. La finalidad última es encontrar indicios o evidencias sobre indicadores que pudieran ayudar a determinar el diagnóstico y/o la evolución de esta dolencia.

## Desarrollo

Los criterios diagnósticos seguidos en todos los estudios considerados son los del Colegio Americano de Reumatología<sup>1</sup>, si bien la gran variabilidad en los criterios de inclusión-exclusión entre las diferentes series dificulta el poder incluirlos en un metaanálisis.

### Cambios en el volumen de estructuras cerebrales

Los estudios de la volumetría de áreas cerebrales basada en vóxeles abordan el análisis de regiones anatómicas tales como el tálamo, la ínsula, la amígdala, el hipocampo o la corteza de la circunvolución del cíngulo, entre otras. En todas ellas se aprecia una disminución de volumen<sup>6-9</sup>, tan solo un estudio refiere aumento

**Tabla 1**  
Análisis de la morfometría cerebral y tensor de difusión mediante resonancia magnética en el síndrome de fibromialgia

Autor referente	Resultado	Área anatómica
Kuchinad et al. <sup>6</sup>	↓ Sustancia gris	Corteza cingular posterior (bilateral) Corteza prefrontal medial Ínsula (izq) Circunvolución parahipocampal (izq)
Schmidt-Wilcke et al. <sup>10</sup>	↓ Sustancia gris  ↑ Sustancia gris	Corteza temporal superior (der) Ínsula (izq) Tálamo (izq post) Corteza orbitofrontal (izq) Núcleo estriado (bilateral) Cerebelo (izq)
Lutz et al. <sup>12</sup>	↓ Sustancia gris ↓ AF sustancia gris ↑ AF sustancia gris  ↑ AF sustancia blanca ↓ AF sustancia blanca	Hipocampo (bilateral) Tálamo posterior (bilateral) Ínsula (bilateral) Corteza cingular anterior (bilateral) Corteza frontal superior (bilateral) Corteza poscentral (bilateral) Amígdala (bilateral) Hipocampo (bilateral) Corteza cingular anterior (bilateral) Corteza frontal superior (bilateral) Tracto talamocortical (bilateral)
Wood et al. <sup>7</sup>	↓ Sustancia gris	Corteza cingulada anterior (izq) Corteza cingulada posterior (der) Circunvolución parahipocampal (bilateral)
Burgmer et al. <sup>8</sup>	↓ Sustancia gris	Corteza cingular anterior (der) Corteza prefrontal lateral Amígdala (izq)
Robinson et al. <sup>9</sup>	↓ Sustancia gris	Corteza cingulada anterior (izq) Ínsula medial (izq)

AF: anisotropía fraccional; der: derecho; izq: izquierdo.

de volumen en los núcleos de la base, en el cerebelo y en la corteza orbitofrontal<sup>10</sup>.

Otro método de estudio es el de tensor de difusión, que permite valorar pequeños cambios estructurales a través del análisis de la dirección de difusión de los protones de hidrógeno (agua) en el tejido (anisotropía). Este método requiere más tiempo de procesamiento computacional, pero los resultados son muy sensibles a las diferencias de forma y volumen en las pequeñas estructuras cerebrales<sup>11</sup>. Los estudios de las imágenes obtenidas mediante tensor de difusión muestran en la sustancia gris de ambos tálamos, así como en los tractos de sustancia blanca que los conectan con la corteza, una disminución de la anisotropía, lo que se corresponde con cambios en la microestructura de estas áreas anatómicas<sup>12</sup> (tabla 1). El tálamo desempeña un papel central en el componente discriminativo-sensorial del dolor, por ello resultaría de interés un análisis pormenorizado de las variaciones volumétricas de los diferentes núcleos talámicos.

### Distribución de metabolitos en diversas áreas cerebrales

La espectroscopia mediante RM permite determinar *in vivo* la concentración de diferentes moléculas en regiones concretas del cerebro. Hay que tener en cuenta la variabilidad de los metabolitos normales según localización, edad y tiempo de eco utilizado<sup>13</sup>.

Los metabolitos más habituales que se determinan son: la creatina (Cr), compuesto básico del metabolismo energético del cerebro, es un metabolito muy estable, razón por la cual se utiliza como referencia para el cálculo de las tasas de los demás; el N-acetilaspártato (NAA), se utiliza como marcador de densidad neuronal, si bien cambios dinámicos en sus tasas pueden reflejar disfunción neuronal más que pérdida; la colina (Cho), marcador del metabolismo de los fosfolípidos, refleja la proliferación celular y se eleva en procesos tumorales; el lactato es el producto final de la

glucólisis anaeróbica, está presente en el tejido cerebral a muy bajas concentraciones, que en condiciones normales no son detectables por la espectroscopia; su presencia es indicativa de isquemia o infiltración por células altamente glucolíticas, como los macrófagos; el mioinositol (MI), utilizado como un marcador de glía; la glutamina (Gln) y el glutamato (Glu), este último es el aminoácido excitador más abundante en el cerebro que actúa como neurotransmisor<sup>14</sup>. Los cambios en la concentración relativa de estos metabolitos, así como la aparición de otros, que en condiciones normales no están presentes, son reflejo de los cambios patológicos que se producen en una zona determinada del parénquima cerebral<sup>15</sup>.

Esta técnica tiene limitaciones importantes, por ejemplo, el umbral de definición o discriminación del equipo con el que se lleva a cabo la adquisición de los datos, o el programa informático utilizado para su análisis. La correlación resonancia-metabolito no es exacta, ya que diferentes protones en un mismo compuesto pueden presentar resonancias en distintas localizaciones del espectro; de igual modo, protones procedentes de diversos compuestos se pueden superponer en una misma área del espectro<sup>16</sup>.

El análisis de los metabolitos mediante espectroscopia en el SFM arroja datos heterogéneos y en ocasiones discordantes según la estructura y el hemisferio estudiado. Los trabajos consultados no

recogen información sobre la dominancia hemisférica en los sujetos estudiados, aspecto que podría ser de relevancia para entender alguno de estos datos (tabla 2).

Si consideramos el hipocampo, una de las estructuras más referidas en la literatura médica, tenemos una disminución del índice NAA/Cr en el hemisferio derecho<sup>17</sup>, de la Cho y del índice NAA + NAA glutamato en el hipocampo izquierdo, así como un descenso del MI y el MI/Cr en ambos hipocampos<sup>18</sup>; así mismo, también se encuentran valores disminuidos en ambos hipocampos para la Cho y solo en el izquierdo para el Glu<sup>19</sup>. Por el contrario, otros autores refieren niveles de NAA bajos en ambos lados, y Cho elevada solo en el derecho<sup>20</sup> (fig. 1a).

En la región posterior de la ínsula derecha, se refiere un aumento del Glu y del Glx -Glu+Gln-<sup>21</sup>, así como una disminución del índice NAA/Cr<sup>19</sup>. Esta región está muy relacionada con conexiones somatosensoriales, a diferencia de la región anterior, que está más involucrada en aspectos limbicovegetativos. La distribución de estos metabolitos (aumento del Glu y disminución del NAA) ahonda en la hipótesis de la existencia de áreas hiperexcitables y disfuncionales en el procesamiento de señales nociceptivas. Profundizando en este aspecto, se refiere una disminución del neurotransmisor GABA en la región anterior de la ínsula derecha, poniendo en valor el desequilibrio metabólico Glu/GABA<sup>22</sup> (fig. 1b).

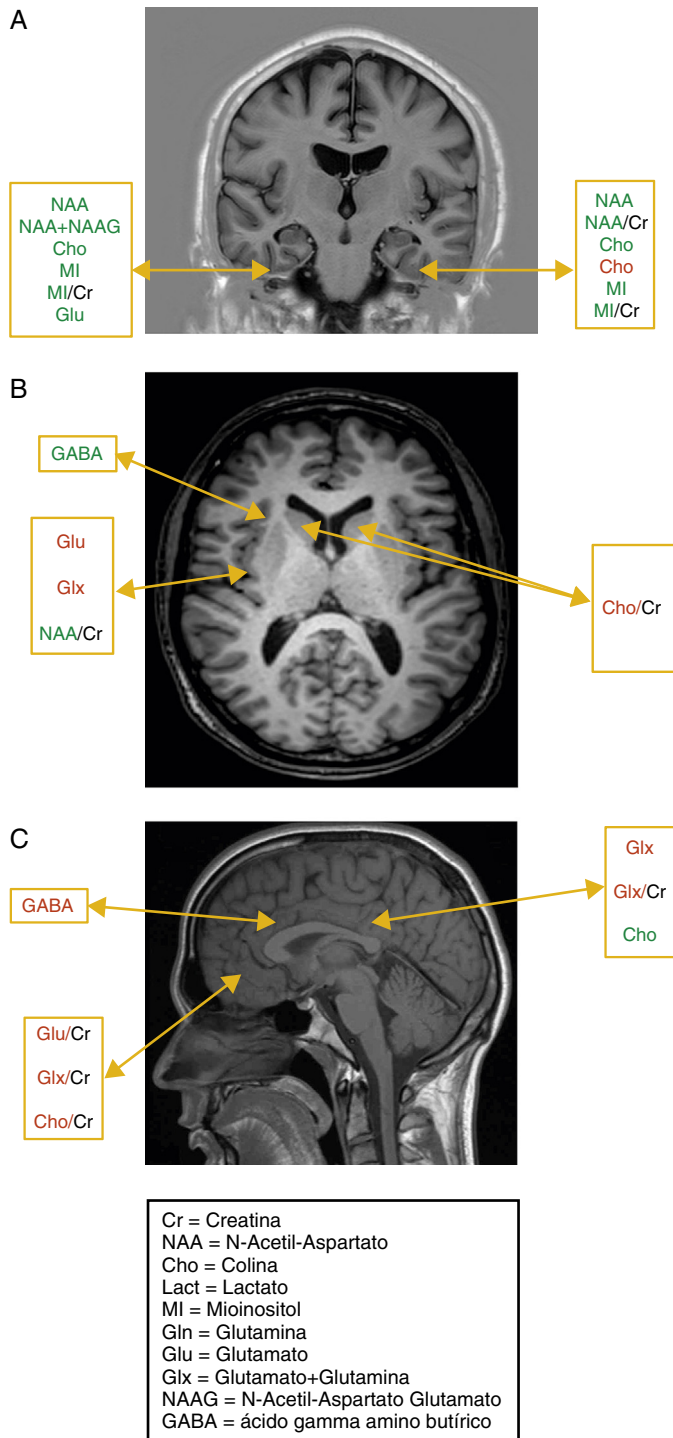
**Tabla 2**

Evaluación de metabolitos cerebrales. Técnica de resonancia magnética (espectroscopia) en el síndrome de fibromialgia

Autor referente	Metabolitos	Núcleo estriado Núcleo caudado Núcleo lenticular	INS	CTS	CCA	CCP	CPFVL	TALM	HP
Petrou et al. <sup>25</sup>	NAA Cr Cho	<b>↑ Cho/Cr Núcleo caudado (bilateral)</b>	Sin alteraciones	No analiza	No analiza	No analiza	<b>↑ Cho/Cr (der)</b>	<b>Sin alteraciones</b>	No analiza
Wood et al. <sup>17</sup>	NAA Cr Cho MI	No analiza	No analiza	No analiza	No analiza	No analiza	No analiza	No analiza	<b>↓ NAA/Cr (der)</b>
Harris et al. <sup>21</sup>	NAA Cr Cho Glu Gln Glx MI	No analiza	<b>↑ Glu y ↑ Glx (der post)</b>	No analiza	No analiza	No analiza	No analiza	No analiza	No analiza
Fayed et al. <sup>18</sup>	NAA Cr Cho Glu Glx MI	No analiza	Sin alteraciones	No analiza	No analiza	<b>↑ Glx ↑ Glx/Cr</b>	No analiza	<b>Sin alteraciones</b>	<b>↓ NAA + NAAG (izq) ↓ Cho (izq) ↓ MI y MI/Cr (bilateral)</b>
Feraco et al. <sup>26</sup>	NAA Cr Cho Glu Glx MI	No analiza	No analiza	No analiza	No analiza	No analiza	<b>↑ Glu/Cr ↑ Glx/Cr</b>	<b>Sin alteraciones</b>	No analiza
Emad et al. <sup>20</sup>	NAA Cr Cho	No analiza	No analiza	No analiza	No analiza	No analiza	No analiza	No analiza	<b>↓ NAA (bilateral) ↑ Cho (der)</b>
Foerster et al. <sup>22</sup>	NAA Glx GABA	No analiza	<b>↓ GABA (der ant)</b>	No analiza	<b>↑ GABA</b>	No analiza	No analiza	No analiza	No analiza
Fayed et al. <sup>19</sup>	NAA Cr Cho Glu Glx MI	No analiza	<b>↓ NAA + NAAG/Cr (post) ↓ NAA/Cr (post)</b>	No analiza	No analiza	<b>↑ Glx ↓ Cho</b>	No analiza	No analiza	<b>↓ NAA + NAAG (izq) ↓ Cho (bilateral) ↓ MI y MI/Cr (izq) ↓ Glu (izq)</b>

ant: anterior; CCA: corteza cingular anterior; CCP: corteza cingular posterior; Cho: colina; CPFVL: corteza prefrontal ventrolateral; Cr: creatina; CTS: corteza temporal superior; der: derecha; GABA: ácido gamma-aminobutírico; Gln: glutamina; Glu: glutamato; Glx: glutamato + glutamina; HP: hipocampo; INS: ínsula; izq: izquierda; MI: mioinositol; NAA: N-acetilaspártato; NAAG: N-acetilaspártato glutamato; post: posterior; TALM: tálamo.

Los datos en negrita resaltan los resultados obtenidos. En las imágenes el metabolito Cr (marcado en negrita) es el metabolito de referencia.



**Figura 1.** Imágenes de resonancia magnética (RM) donde se indica si los valores para los metabolitos referidos están aumentados (en rojo) o disminuidos (en verde). La creatinina está en negro ya que se utiliza como valor de referencia. a: RM corte coronal, indicando los valores de los metabolitos estudiados referidos a ambos hipocampos. Nótese que en el hipocampo izquierdo diferentes autores dan valores opuestos para la colina. b: RM corte horizontal, indicando los valores de los metabolitos estudiados referidos a la cabeza del caudado bilateralmente y a la ínsula (región anterior y posterior). c: RM corte sagital, indicando los valores de los metabolitos estudiados referidos a la corteza prefrontal ventrolateral, y a la corteza anterior y posterior de la circunvolución del cíngulo.

Cho: colina; Cr: creatina; GABA: ácido gamma-aminobutírico; Gln: glutamina; Glu: glutamato; Glx: glutamato + glutamina; Lact: lactato; MI: mioinositol; NAA: N-acetilaspártato; NAAG: N-acetilaspártato glutamato.

Diversos estudios ponen de manifiesto la activación de la corteza cingular (sistema límbico) en respuesta al dolor como parte del componente emocional del mismo<sup>23,24</sup>. En la corteza cingular posterior se observa un aumento de Glx y del índice Glx/Cr<sup>18</sup>, así como una disminución de la Cho<sup>19</sup>. En la corteza cingular anterior se refiere una elevación del GABA<sup>22</sup> (fig. 1c). El núcleo caudado derecho e izquierdo (fig. 1b) y la corteza prefrontal ventrolateral derecha presentan un aumento del cociente Cho/Cr<sup>25</sup>; otro autor observa en la corteza prefrontal ventrolateral una elevación de las ratios Glu/Cr y Glx/Cr<sup>26</sup>. En el SFM no se encuentran alteraciones de metabolitos en el tálamo<sup>18,25,26</sup> (fig. 1c).

#### Sincronización funcional de áreas y centros cerebrales

La RM funcional (RMf) permite el mapeo de los patrones de activación del cerebro; esta es una técnica que ayuda a comprender su sincronización. Cuando se activa una región del cerebro se produce un aumento del flujo sanguíneo en esa área, lo que puede ser detectado, mapeado y cuantificado mediante el procesamiento de las señales apropiadas (por ejemplo, la *blood oxygenation level dependent*).

Los estudios de neuroimagen funcional demuestran que algunos pacientes con SFM presentan respuestas neuronales aumentadas, tanto ante estímulos dolorosos como ante estímulos inocuos<sup>27</sup>, lo que corrobora la alodinia e hiperalgesia vistas en la clínica<sup>28</sup>. Tanto en la estimulación dolorosa como durante la anticipación del propio dolor hay diferencias claras en la activación de la corteza frontocingulada, el área motora suplementaria y el tálamo. Estos resultados evidencian que los mecanismos de procesamiento del dolor en el sistema medial (componente afectivo/cognitivo), incluso durante su anticipación, desempeñan un papel importante en el procesamiento de estas señales en los afectados por el SFM<sup>8</sup>.

También se ha observado que la activación cerebral es significativamente mayor en ambas ínsulas en este grupo como respuesta a la estimulación por presión en el pulgar<sup>29</sup>. Estudios recientes apuntan a que hay alteraciones en la conectividad en la ínsula y en la corteza somatosensorial S1 que se asocian con la experiencia de dolor crónico en personas con fibromialgia<sup>30,31</sup>.

#### La cronicidad y el dolor

Numerosos estudios de neuroimagen ponen de manifiesto la afectación de la región anterior de la corteza cingular en cuadros que cursan con dolor crónico. La circunvolución del cíngulo forma parte del sistema límbico y la activación de su región anterior está implicada en el componente emocional y cognitivo del dolor<sup>24,32</sup>. Esta región, junto con la corteza prefrontal, es, en parte, responsable de la modulación del dolor (inhibición y facilitación). Los cambios estructurales en estos sistemas pudieran contribuir al mantenimiento y la cronicidad del dolor tanto en el SFM como en otros síndromes de dolor crónico.

Apkarian et al. proponen un modelo de transición del dolor agudo al crónico que conlleva una reorganización cortical de las vías sensoriales y afectivas del dolor, lo que implicaría una contribución del sistema nervioso central independiente del *input* nociceptivo periférico<sup>33</sup>.

En el SFM la distribución de metabolitos está modificada en una forma no específica, pero coherente con los estudios morfométricos. La disminución de NAA en el hipocampo aporta el correlato molecular a la pérdida de volumen que observamos en los estudios de morfometría<sup>19,20</sup>, corroborando que en el SFM nos encontramos ante un daño neuronal crónico o una disfunción metabólica axonal, o bien una combinación de ambos. Este punto solo podríamos constatarlo mediante un estudio neuropatológico post mórtem, caso de mantenerse el mismo estado clínico cuando sobreviniera el deceso.

Algunos datos sobre la concentración diferencial de metabolitos en el hipocampo derecho e izquierdo nos señalan la necesidad de tomar en cuenta la lateralidad si queremos progresar en el entendimiento de estas enfermedades. Este dato no está incluido en ninguna de las publicaciones revisadas.

Si ponemos nuestra atención en la ínsula, formación que podría codificar o extraer la magnitud subjetiva del estímulo doloroso con independencia de la modalidad sensorial de que se trate<sup>34</sup>, observamos que la disminución de volumen de la sustancia gris en la ínsula izquierda<sup>6,9,10</sup> se correlaciona con un aumento del Glu<sup>21</sup> y una disminución del GABA<sup>22</sup> en la ínsula derecha. Estas alteraciones indican una desregulación metabólica a favor de la hiperexcitabilidad en el sistema nervioso central, siendo probablemente responsable del aumento generalizado de la sensibilidad frente a estímulos nociceptivos (hiperalgesia).

El Glu es un neurotransmisor implicado en la potenciación de los efectos negativos asociados al dolor, relacionados con la sensibilización crónica<sup>35</sup>. Niveles disminuidos tanto de Glu como de Glx en la ínsula posterior se asocian con una mejoría clínica en la percepción del dolor<sup>21</sup>. La ratio Glu/Cr está aumentada en la región posterior de la circunvolución del cíngulo, y correlaciona significativamente con el dolor medido de manera objetiva con un esfigmógrafo, y con la función global evaluada mediante el Cuestionario de Impacto de la Fibromialgia<sup>36</sup>.

Estudios recientes apuntan a que en el dolor crónico se encuentra sobreexpresada la proteína *translocator* (TSPO), relacionada con la activación de la glía e implicada en la modulación de la transmisión sináptica. Los pacientes con el genotipo TSPO (rs6971) y polimorfismos para el transportador de serotonina (5-HTTLPR/rs25531) presentan un dolor más intenso y síntomas del SFM más graves. Los análisis de la conectividad mediante RMf encuentran en estos grupos una activación más acentuada de la red frontoparietal derecha como respuesta al dolor<sup>37</sup>.

La disfunción del sistema opioide endógeno contribuye al dolor crónico en el SFM. En este sentido se han encontrado cambios en los mecanismos endógenos del dolor, evidenciando modificaciones funcionales, tales como un aumento de la conectividad entre la sustancia gris periacueductal (SGPA) y la ínsula, la corteza cingulada anterior y la corteza prefrontal anterior; sin embargo, no es así entre la SGPA y la médula espinal a nivel rostral. Se ha puesto de manifiesto la correlación existente entre esta conectividad y determinadas variables clínicas como la gravedad del dolor, la duración de la enfermedad y los rasgos de la personalidad depresiva<sup>38</sup>. Además, se ha encontrado una disminución del  $\mu$ -opioide receptor (MOR, «receptor  $\mu$ -opioide») en la corteza cingular anterior y en la corteza prefrontal dorsolateral (regiones antinociceptivas), donde la disponibilidad reducida de MOR se asocia con una disminución del dolor. Este hallazgo refuerza el papel relevante del sistema opioide endógeno en el procesamiento cerebral del dolor<sup>39</sup>.

Estos resultados suponen un avance importante en la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos centrales de la cronificación del dolor, proporcionando dianas y vías abordables para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas<sup>40</sup>.

## Limitaciones

Muchos estudios sobre este trastorno omiten datos que son relevantes para la valoración de la muestra, como: comorbilidades asociadas, hora de realización de la exploración clínica, dominancia hemisférica o si las exploraciones se han realizado durante el período menstrual en el caso de las mujeres<sup>41</sup>. A las inevitables variaciones interindividuales se añade la variabilidad en los criterios de inclusión y exclusión, la disparidad de cuestionarios de dolor empleados y el número reducido de sujetos en cada serie (por debajo de los 30 pacientes). Además, es importante tener en cuenta

que la experiencia dolorosa fluctúa dependiendo de los ritmos circadianos, la estación climática o las situaciones estresantes<sup>42</sup>. Cara a las exploraciones de neuroimagen, solo 3 de los trabajos revisados las realizan incluyendo un estímulo doloroso para seleccionar las áreas de estudio<sup>9,21,22</sup>.

## Conclusiones

La RM, a través de las diversas técnicas que desarrolla, está contribuyendo de forma significativa al conocimiento de procesos fisiopatológicos que subyacen a diferentes enfermedades. En el caso que nos ocupa ha aportado evidencias relevantes para la comprensión de los circuitos neurales implicados en la percepción, la transmisión y la modulación del *input* nociceptivo.

El dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable de difícil objetivación debido a su variada expresión. El SFM es un síndrome de dolor crónico generalizado, si bien su diagnóstico resulta aún hoy controvertido.

El uso clínico de la RM no está generalizado para el diagnóstico de la fibromialgia, pero parece claro que sus hallazgos tanto en lo referente a la volumetría como a la conectividad estructural y funcional, y al metabolismo cerebral, ponen en evidencia cambios en la «red cerebral» del dolor. Todo ello contribuye de forma significativa a un mayor conocimiento y comprensión de su fisiopatología. No obstante, las alteraciones documentadas hasta el momento son poco sensibles y nada específicas, pudiéndose encontrar en otros procesos asociados a cuadros de dolor crónico.

La falta de protocolos homogéneos y lo reducido de las series publicadas no permiten extraer conclusiones que confirmen o, al menos, ayuden en el diagnóstico de esta dolencia o en su seguimiento, si bien los indicios compendiados en este trabajo justifican un estudio amplio y profundo con un protocolo clínico-radiológico homogéneo.

## Financiación

El trabajo ha contado con el apoyo de GIC IT-901/16 (Gobierno Vasco) y la UFI 11/32 (Universidad del País Vasco-Euskal Herriko Unibertsitatea).

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

Los autores agradecen especialmente al Dr. Nicolás Fayed, jefe del Servicio de Neurroradiología de la Clínica Quirón de Zaragoza, su inestimable ayuda en la confección del manuscrito.

## Bibliografía

1. Wolfe J, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1990;33:160-72.
2. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th revision. Geneva: WHO; 2010.
3. Merskey H, Bogduk N editors. Task Force on Taxonomy of the International Association for the Study of Pain. Classification of chronic pain: Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Second edition. Seattle: IASP Press; 2002.
4. Branco JC, Bannwarth B, Failde I, Abello Carbonell J, Blotman F, Spaeth M, et al. Prevalence of fibromyalgia: A survey in five European countries. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;39:448-53.
5. Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry—The methods. *Neuroimage.* 2000;11:805-21.
6. 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? *Neuroscience.* 2007;27:4004-7.

7. Wood PB, Glabus MF, Simpson R, Patterson JC. Changes in gray matter density in fibromyalgia: Correlation with dopamine metabolism. *Pain*. 2009;10:609–18.
8. Burgmer M, Gaubitz M, Konrad C, Wrenger M, Hilgart S, Heuft G, et al. Decreased gray matter volumes in the cingulo-frontal cortex and the amygdala in patients with fibromyalgia. *Psychosom Med*. 2009;71:566–73.
9. Robinson ME, Craggs JG, Price DD, Perlstein WM, Staud R. Gray matter volumes of pain related brain areas are decreased in fibromyalgia syndrome. *Pain*. 2011;12:436–43.
10. Schmidt-Wilcke T, Lueding R, Weigand T, Jürgens T, Schuierer G, Leinisch E, et al. Striatal grey matter increase in patients suffering from fibromyalgia. A voxel-based morphometry study. *Pain*. 2007;132 Suppl 1:S109–16.
11. Suárez AG, Vega M. Métodos morfométricos para detectar diferencias estructurales entre cerebros. *Revista Ciencias Biológicas (CENIC)*. 2003;37:255–60.
12. Lutz J, Jäger L, de Quervain D, Krauseneck T, Padberg F, Wichnialek 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.
13. Pfeuffer J, Tkáč I, Provencher SW, Gruetter R. Toward an *in vivo* neurochemical profile: Quantification of 18 metabolites in short-echo-time <sup>1</sup>H NMR spectra of the rat brain. *J Magn Reson*. 1999;141:104–20.
14. Govindaraju V, Young K, Maudsley AA. Proton NMR chemical shift and coupling constants for brain metabolites. *NMR Biomed*. 2000;13:129–53.
15. Alvarez-Linera Prado J. Avances en neurorradiología diagnóstica. *Radiologia*. 2010;52 Supl 2:36–45.
16. Majós Torró C. Espectroscopia por resonancia magnética de protón en el diagnóstico de tumores cerebrales. Barcelona: Universidad de Barcelona; 1999 [tesis doctoral].
17. Wood PB, Ledbetter CR, Glabus MF, Broadwell LK, Patterson JC. Hippocampal metabolite abnormalities in fibromyalgia: Correlation with clinical features. *Pain*. 2009;10:47–52.
18. Fayed N, Garcia-Campayo J, Magallón R, Andrés-Bergareche H, Luciano JV, Andres E, et al. Localized <sup>1</sup>H-NMR spectroscopy in patients with fibromyalgia: A controlled study of changes in cerebral glutamate/glutamine, inositol, cholin and N-acetylaspartate. *Arthritis Res Ther*. 2010;12:R134.
19. Fayed N, Andres E, Rojas G, Moreno S, Serrano-Blanco A, Roca M, et al. Brain dysfunction in fibromyalgia and somatization disorder using proton magnetic resonance spectroscopy: A controlled study. *Acta Psychiatr Scand*. 2012;126:115–25.
20. Emad Y, Ragab Y, Zeinoh F, El-Khouly G, Abou-Zeid A, Rasker JJ. Hippocampus dysfunction may explain symptoms of fibromyalgia syndrome. A study with single-voxel magnetic resonance spectroscopy. *J Rheumatol*. 2008;35:1371–7.
21. 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.
22. Foerster BR, Petrou M, Edden RA, Sundgren PC, Schmidt-Wilcke T, Lowe SE, et al. Reduced insular gamma-aminobutyric acid in fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2012;64:579–83.
23. Peyron R, Laurent B, García-Larrea L. Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000). *Neurophysiol Clin*. 2000;30:263–88.
24. Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain*. 2005;9:463–84.
25. Petrou M, Harris RE, Foerster BR, McLean SA, Sen A, Clauw DJ, et al. Proton MR spectroscopy in the evaluation of cerebral metabolism in patients with fibromyalgia: Comparison with healthy controls and correlation with symptom severity. *Am J Neuroradiol*. 2008;29:913–8.
26. Feraco P, Bacci A, Pedrabissi F, Passamonti L, Zampogna G, Malavolta N, et al. Metabolic abnormalities in pain-processing regions of patients with fibromyalgia: A 3T MR spectroscopy study. *Am J Neuroradiol*. 2011;32:1585–90.
27. Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2002;46:1333–43.
28. Petzke F, Clauw DJ, Ambrose K, Khine A, Gracely RH. Increased pain sensitivity in fibromyalgia: Effects of stimulus type and mode of presentation. *Pain*. 2003;105:403–13.
29. Kim SH, Chang Y, Kim JH, Song HJ, Seo J, Kim SH, et al. Insular cortex is a trait marker for pain processing in fibromyalgia syndrome—Blood oxygenation level-dependent functional magnetic resonance imaging study in Korea. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29 6 Suppl 69:S19–27.
30. Ichesco E, Schmidt-Wilcke T, Bhavsar R, Clauw DJ, Peltier SJ, Kim J, et al. Altered resting state connectivity of the insular cortex in individuals with fibromyalgia. *Pain*. 2014;15:815–26.
31. Kim J, Loggia ML, Cahalan CM, Harris RE, Beissner F, Garcia RG, et al. The somatosensory link in fibromyalgia: Functional connectivity of the primary somatosensory cortex is altered by sustained pain and is associated with clinical/autonomic dysfunction. *Arthritis Rheum*. 2015;67:1395–405.
32. Ridderinkhof KR, Ullsperger M, Crone EA, Nieuwenhuis S. The role of the medial frontal cortex in cognitive control. *Science*. 2004;306:443–7.
33. Apkarian AV, Baliki MN, Geha PY. Towards a theory of chronic pain. *Prog Neurobiol*. 2009;87:81–97.
34. Baliki MN, Geha PY, Apkarian AV. Parsing pain perception between nociceptive representation and magnitude estimation. *J Neurophysiol*. 2009;101:875–87.
35. Dickenson AH, Matthews EA, Suzuki R. Neurobiology of neuropathic pain: Mode of action of anticonvulsants. *Eur J Pain*. 2002; 6 Suppl A:51–60.
36. Fayed N, González Toledo E. Magnetic resonance spectroscopy (MRS) of the brain. *Comprehensive Biomedical Physics*. 2014;3:273–85.
37. Kosek E, Martinsen S, Gerdle B, Mannerkorpi K, Löfgren M, Bileviciute-Ljungar I, et al. The translocator protein gene is associated with symptom severity and cerebral pain processing in fibromyalgia. *Brain Behav Immun*. 2016;58:218–27.
38. Truini A, Tinelli E, Gerardi MC, Calistri V, Iannuccelli C, La Cesa S, et al. Abnormal resting state functional connectivity of the periaqueductal grey in patients with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34 2 Suppl 96:S129–33.
39. Schrepf A, Harper DE, Harte SE, Wang H, Ichesco E, Hampson JP, et al. Endogenous opioidergic dysregulation of pain in fibromyalgia: A PET and fMRI study. *Pain*. 2016;157:2217–25.
40. Boccard SG, Fernandes HM, Jbabdi S, van Hartevelt TJ, Kringsbach ML, Quaghebeur G, et al. Tractography study of deep brain stimulation of the anterior cingulate cortex in chronic pain: Key to improve the targeting. *World Neurosurg*. 2016;86:361–70.
41. Tu CH, Niddam DM, Yeh TC, Lirng JF, Cheng CM, Chou CC, et al. Menstrual pain is associated with rapid structural alterations in the brain. *Pain*. 2013;154:1718–24.
42. Junker U, Wirz S. Chronobiology: Influence of circadian rhythms on the therapy of severe pain. *J Oncol Pharm Pract*. 2009;0:1–8.