



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE TECNOLOGÍA MÉDICA**

**EFFECTOS DEL ESTRÉS EN EL DESARROLLO DEL DOLOR TIPO
FIBROMIALGIA**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO
DE LICENCIADO EN TECNOLOGÍA MÉDICA**

**AUTORA: ROMINA MACHUCA FERRADA
PROFESORA GUIA: BQ. DRA. TRINIDAD MARIQUEO CANCINO**

**TALCA-CHILE
2022**

CONSTANCIA

La Dirección del Sistema de Bibliotecas a través de su unidad de procesos técnicos certifica que el autor del siguiente trabajo de titulación ha firmado su autorización para la reproducción en forma total o parcial e ilimitada del mismo.



Talca, 2023

Dedicatoria

A mi madre Marta Ferrada, por ser padre y madre a la vez, por luchar para sacar adelante a su única hija, y entregar un apoyo incondicional durante estos años difíciles, a pesar de todas las adversidades que se presentaron en el camino. También, a esos amigos que hice en el transcurso de los años universitarios, quienes fueron un pilar fundamental en esta ciudad desconocida y con los cuales nos dábamos aliento para no rendirnos.

Agradecimientos

A mis docentes de la Escuela de Tecnología Médica, por enseñarme los conocimientos que me prepararon para lograr ser una profesional de calidad, y de manera especial a la BQ. DRA. Trinidad Mariqueo, profesora guía de esta memoria, por sus consejos y enseñanzas que me permitieron desarrollar de buena manera el presente trabajo, y a Fondecyt N° 11220157 por su apoyo es esta investigación.

TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN	8
INTRODUCCIÓN	9
OBJETIVOS	11
1. Objetivo general:	11
2. Objetivos específicos:	11
METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA Y ORGANIZACIÓN DE LA INFORMACIÓN	12
MARCO TEÓRICO.....	13
1. INTRODUCCIÓN A LOS CONCEPTOS DE ESTRÉS Y FIBROMIALGIA .	13
1.1. Definición de dolor	13
1.1.1 Clasificación del dolor	14
1.2. Definición de fibromialgia	18
1.3. Definición de estrés.....	19
2. FISIOLÓGÍA POR LA QUE SE DA EL DOLOR, FIBROMIALGIA Y	
ESTRÉS	21
2.1. Fisiología del dolor	21
2.1.1 Conceptos básicos de neuroanatomía del dolor	21
2.1.2 Percepción de estímulos y naturaleza del dolor	22
2.1.3 Procesamientos de las señales del dolor	23
2.2. Mecanismos fisiopatológicos de la fibromialgia	32
2.2.1 Anomalías en el procesamiento y percepción sensorial del dolor	34
2.2.2 Neurotransmisores	37
2.2.3 Predisposición genética	39
2.2.4 Eje hipotalámico pituitario adrenal (HPA).....	41

2.2.5 Sistema nervioso autónomo	42
2.3. Mecanismos fisiológicos del estrés	43
2.3.1. Eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal (HHS).....	45
2.3.2. Sistema nervioso autónomo o vegetativo (SNA).....	46
2.3.3. Síndrome general de adaptación	47
2.3.4. Feedback del eje corticotropico por cortisol.	49
3.RELACIÓN DEL ESTRÉS CON EL PADECIMIENTO DEL DOLOR TIPO FIBROMIALGIA	51
3.1. Efectos del estrés en la falta de sueño	51
3.2. El estrés y dolor	52
CONCLUSIONES	57
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	59

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de los diferentes tipos de dolor según su duración.	15
Tabla 2. Clasificación del dolor según su patogenia.....	17
Tabla 3. Alteraciones ocasionadas por las reacciones hormonales en los distintos órganos debido al aumento de catecolamina.....	47

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Distribución de los puntos gatillo en la fibromialgia.	19
Figura 2. Mecanismo por el que se genera la sensación de dolor.....	24
Figura 3. Vías ascendentes específicas que conducen estímulos nociceptivos (dolor) y vías ascendentes (excitadoras) y descendentes (antinociceptivas) inespecíficas de la formación reticular.....	27
Figura 4. Transmisión de la señal nociceptiva.	28
Figura 5. Estado de transmisión normal de una señal.	30
Figura 6. Resumen de las etapas involucradas en el procesamiento normal de una señal de dolor.	32
Figura 7. Procesamiento del dolor normal y anormal.	35
Figura 8. El papel de los principales neurotransmisores del sistema nociceptivo que participan en la conducción de señales a nivel de la médula espinal.	37
Figura 9. Representación simplificada de la neurobiología del estrés.....	44
Figura 10. Síndrome general de adaptación de Hans Selye.....	48
Figura 11. Papel propuesto de la activación del eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal (HPA) relacionado con el estrés en la transición del dolor agudo al crónico.....	55

RESUMEN

Una de las condiciones que afecta la salud mental, de gran interés y que va en aumento en los últimos años, es el estrés, definido por la OMS como el conjunto de reacciones fisiológicas que prepara al organismo para la acción frente a situaciones de presión y sobredemanda. Son muchos los factores que convergen y afectan a nivel psicológico generando estrés, ya sea en forma de eustrés, distrés, estrés agudo o crónico. Otro enfoque importante para la sociedad médica es el dolor, concepto que, según el IASP, hace referencia a una experiencia sensorial y emocional desagradable, la cual puede estar relacionada con un daño tisular, ya sea este real o potencial, y tiene un impacto significativo en la calidad de vida. Se describen diferentes tipos de dolor según su duración y patogenia, los que corresponden a dolor agudo, crónico, neuropático y nociceptivo. Dentro de estos, encontramos a la fibromialgia, un dolor crónico generalizado, diseminado y complejo con síntomas adicionales mal definidos. Este es un fenómeno multidimensional, que comprende procesos fisiológicos y un componente emocional para detectar un estímulo doloroso, según la resiliencia ante el estrés que es capaz de soportar el individuo, y padeciendo en casos de fibromialgia, una hipersensibilidad a estímulos que normalmente podrían no ser dolorosos, generando una alerta de que algo ocurre en el organismo mediante sus mecanismos fisiológicos que desencadenan una respuesta a los estresores.

Así como se mencionó una relación de los mecanismos que subyacen al dolor con un componente estresor, la aparición de enfermedades patológicas como la fibromialgia se ha vinculado con el padecimiento de estrés mal controlado, donde el cortisol juega un papel muy importante en el paso de dolor agudo a crónico, siendo de gran importancia para considerar en los tratamientos aplicados a individuos afectados para mejorar su calidad de vida.

Palabras clave: estrés, dolor crónico, fibromialgia, estresor, productos inflamatorios, cortisol.

INTRODUCCIÓN

La salud mental y sus posibles tratamientos son un tema de gran interés para la ciencia mundial actualmente, siendo el estrés una de las condiciones de mayor relevancia, ya que se ha visto un mayor número de personas afectadas por este, calculándose que 8 de cada 10 individuos lo sufren. El aumento de casos se debe a diversos factores, tal como lo es el clima psicosocial en que vive el individuo, asociado al ámbito académico en el que se desenvuelven estudiantes y profesores, al desempeño de trabajos con una alta exigencia, a factores demográficos, económicos, sociales, o por causa de otras situaciones que impactan en la vida de una persona. Estos aspectos interactúan y afectan a nivel psicológico generando estrés y otros trastornos notables, como pueden ser la depresión y ansiedad.

Se considera que el estrés afecta negativamente la salud psicológica y física de toda persona que lo padezca, pudiendo llegar a ocasionar un gran número de enfermedades, afectando funciones del organismo cuando se encuentra frente a situaciones complicadas y dificultando la calidad de vida que llevan estos individuos.

En base a la vida actual y todos los aspectos que pueden ser causa de estrés, es de gran importancia que estas personas sean estudiadas para poder ser tratadas. Esto se ha hecho a lo largo de los años, generando un gran interés en los dolores que perciben/sienten las personas estresadas, ya que, es sabido que existe una relación entre el estrés y los efectos negativos sobre la salud física, evidenciándose en los síntomas frecuentes que genera esta enfermedad, como lo son los dolores musculares, cefalea, malestares estomacales, entre otros. Con esto se da la inquietud de como un concepto puede llegar a relacionarse con el desarrollo del otro, siendo de gran interés el tema, por el hecho de que el dolor ha sido un enfoque importante para la sociedad médica, encargada de estudiarlo para poder comprender lo que padece un paciente con dolor, el tratamiento que debe seguir y lo que sucede a nivel emocional y fisiopatológico en su organismo.

Al igual que en el estrés, son varios los factores que se relacionan para dar paso a lo que se entiende por dolor, incluidos el componente emocional y las experiencias de vida que harán que un individuo comprenda algo como un estímulo doloroso, dependiendo de la capacidad de resiliencia frente al estrés que tenga este, es decir, respondemos al estrés de una forma y eso puede gatillar lo que se entiende como dolor, el cual se manifiesta en el organismo de distintas formas. Una de estas formas puede ser la fibromialgia, un tipo de dolor que se considera como un síndrome de etiología desconocida, producido, según especialistas, por el mal manejo del estrés, que produce dolores intensos en diferentes partes del cuerpo, cansancio y contracturas musculares. Afecta entre un 2-5% de la población en países desarrollados, en su mayoría mujeres, principalmente de entre 40 y 50 años, y que se caracteriza por dolor crónico musculoesquelético generalizado. Si bien no se conoce su origen, se ha comprobado su vínculo con la presencia de estrés emocional significativo, e incluso, algunos pacientes han mencionado factores predisponentes como el estrés post traumático.

Se han desarrollado estudios previos con evidencia a dilucidar la relación entre el estrés y la fibromialgia, en donde se ha planteado que hay una interdependencia entre factores ambientales y genéticos, los cuales van provocando cambios aberrantes en los sistemas reguladores biológicos y psicológicos, dando las raíces para pensar que el estrés se relaciona con la percepción de dolor, lo que provocaría la fibromialgia. Por esto, y por la prevalencia que presenta el dolor en Chile de un 32%, donde los pacientes lo describen como moderado a severo en el 85%, y teniendo la fibromialgia un porcentaje de 1% y 2% de prevalencia en la población del país, siendo más frecuente en mujeres que en hombres (61%), es que este tema es de gran importancia para ser investigado y así poder comprender de mejor forma el vínculo que se genera entre el padecimiento de fibromialgia y estrés. Debido a esto, en el presente documento se busca ver cómo el estrés puede afectar la percepción del dolor de las personas, provocando la fibromialgia, lo que se llevara a cabo a través de la revisión bibliográfica de la literatura disponible relacionada con el tema.

OBJETIVOS

1. Objetivo general:

- 1.1. Identificar la asociación entre el estrés que puede cursar un individuo y el desarrollo del dolor crónico tipo fibromialgia.

2. Objetivos específicos:

- 2.1. Describir la fisiología del dolor crónico tipo fibromialgia y estrés en los seres humanos.
- 2.2. Informar sobre las características generales de los conceptos relacionados a fibromialgia y estrés.
- 2.3. Relacionar los procesos que participan en la percepción del dolor en la fibromialgia con el estrés, y la función del cortisol.

METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA Y ORGANIZACIÓN DE LA INFORMACIÓN

Se llevó a cabo una revisión bibliográfica de la información disponible, relacionada al tema de interés en el presente documento, correspondiente a publicaciones que traten acerca del dolor, fibromialgia y/o estrés, junto con otros tópicos relevantes vinculados a estos conceptos. Para esto se realizó una búsqueda en bases de datos que contenían investigaciones originales, artículos científicos, revisiones bibliográficas, entre otros tipos de documentos. Las bases de datos que se utilizaron son PubMed, Pain y Web of Science, en donde se encuentran revistas científicas como Scielo, Blood, Elsevier y NCBI. Además de estas, se añadieron búsquedas realizadas en la plataforma de Google Académico, en donde se encontrarán revistas, libros u otra clase de textos serviciales para el estudio en cuestión.

Para asegurar que la información utilizada es verídica y confiable, se revisaron revistas de investigación consideradas de alta calidad, listadas en estas bases de datos de consulta mundial y/o nacional por sus características como revista indexada.

La búsqueda de la información se basó en el uso de palabras clave en inglés relacionadas al tema, como Pain, Fibromyalgia, Stress, Nociception, Physiology, etc., ya sea por separado o usando combinaciones de estas, con conectores que facilitaron la obtención de artículos útiles para la revisión bibliográfica, descartando documentos que llegaran a resultados no concluyentes y/o que relacionaran el estrés con enfermedades que se pudieran confundir con la fibromialgia, como artritis reumatoide o esclerosis múltiple. Junto con esto, se delimitaron los años considerados para la investigación, mayormente a publicaciones de entre los años 2005-2022, incluyendo algunos artículos de años anteriores a estos, solo si su aporte era de suma importancia para el tema.

Debido a que la modalidad de este estudio requiere de un análisis de bibliografía, y no corresponde a un tipo de estudio que trabaje con seres vivos como animales o pacientes humanos, no fue necesaria la autorización de un comité de ética para llevarse a cabo.

MARCO TEÓRICO

1. INTRODUCCIÓN A LOS CONCEPTOS DE ESTRÉS Y FIBROMIALGIA

1.1. Definición de dolor

Un concepto ampliamente relacionado con la fibromialgia es el de dolor. Junto con los avances y descubrimientos que se han ido generando a lo largo de los años, ha habido cambios en la definición de este, la cual es aprobada por profesionales de la salud, como también por los investigadores que pertenecen a este campo, llegando finalmente a lo que hoy se entiende por dolor. Según la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP), este concepto hace referencia a una experiencia sensorial y emocional desagradable, que puede estar relacionada o ser similar a la asociada con un daño tisular, ya sea este real o potencial, y tiene un impacto significativo en la calidad de vida, ya que se limitan algunas capacidades de la persona para hacer sus actividades cotidianas, afectando la salud general y mental de aquellos que lo sufren, así como el bienestar socioeconómico que presentan.

Se considera que el dolor forma parte del sistema homeostático, es decir, su función se relaciona con mantener un ambiente interno estable y relativamente constante en que una variable es contrarrestada para volver a su punto de ajuste. Además, se puede decir que corresponde a una emoción, capaz de alertar de que algo está pasando, algo está fuera de control o no está funcionando de forma correcta en el organismo, y como emoción impulsa el comportamiento del individuo que lo padezca (1,2). Junto con esto, se ha visto que el dolor se vincula con la manera en que se puede enfrentar situaciones difíciles, ya que este no es solo de naturaleza somática, si no que corresponde a un fenómeno multidimensional, en el que, no solo influye el proceso fisiológico del dolor, sino que también influyen aspectos emocionales como el miedo, sufrimiento, desesperación, las experiencias de vida que pueden haber atravesado y la expresión del dolor. Con esto se quiere decir que la percepción subjetiva afecta, la cual está decidida por el sistema nervioso central (3).

1.1.1 Clasificación del dolor

Dentro de lo que se comprende por dolor, podemos ver que hay otros términos asociados a este, dándole un significado específico que los clasifica en diferentes tipos de dolor, dados según la duración de presentación que tienen, su patogenia o fisiopatología subyacente, localización u origen, su curso, intensidad, etc. En este caso, nos centraremos en las clasificaciones relacionadas a su duración, donde se encuentra el dolor agudo y crónico, y según su patogenia, es decir, dolor neuropático y nociceptivo. A veces, además de estos conceptos, se menciona el dolor psicogénico, haciendo referencia a casos de dolor que se atribuyen principalmente a factores psicológicos.

Según diferentes criterios, al clasificar según la duración del dolor, como se muestra en la Tabla 1, podemos referirnos como un dolor agudo a aquel que tiene una corta duración, es bien caracterizado con signos y síntomas objetivos, localizado, muchas veces tiene una causa conocida, asociándose más que nada a un daño tisular, por lo que desaparece con la curación de este último, ya sea con fármacos disponibles para la lesión que lo provocó, o incluso puede resolverse solo. Este tipo de dolor puede ser indicado como un factor de protección en la recuperación de los seres humanos, debido a que ayuda a alertar sobre un posible daño y evita lesiones corporales o algún riesgo potencial mayor por el reflejo que se produce en el individuo afectado, que lo hace actuar de cierta manera, como el retirar la extremidad dañada o produciendo espasmos musculares, con lo que se incrementa la presión arterial ya que genera un estado de excitación y estrés (4). En cambio, como se menciona en la Tabla 1, el dolor crónico se refiere a aquel que tiene generalmente una causa desconocida, origen incierto y sin signos objetivos, ya que no se sabe qué mecanismos generan los cambios que presenta la persona, su duración es ilimitada, típicamente de más de 3 o 6 meses, muchas veces se acompaña de un componente psicológico emocional, influenciado por factores ambientales y afectivos, no se da como una forma de protección para el organismo, y más que un síntoma, se considera una enfermedad. Además, se asocia a una afección crónica y se prolonga en un tiempo superior al que se debería haber generado la curación de la lesión que lo causó, por lo tanto, no presenta la función de advertencia aguda de la nocicepción

fisiológica. Para el dolor crónico no hay cura, solo tratamiento para manejarlo según su intensidad, etiología y patrón de evolución, los cuales son variables (4,5,6).

Tabla 1. Clasificación de los diferentes tipos de dolor según su duración.

Fuente: Elaboración propia Machuca, R. (2022)

CLASIFICACIÓN	DURACIÓN	CARACTERÍSTICAS	EJEMPLOS
Dolor agudo o irruptivo	Corta*	Respuesta a un estímulo doloroso conocido, que se correlaciona con su intensidad. Presentación brusca y localizada. Función de alerta y protección. Desaparece con el tratamiento o remisión del daño que lo provocó.	Dolor postoperatorio, musculoesquelético relacionado a fracturas, extracciones dentales, entre otros.
Dolor crónico	Prolongada**	Origen incierto. Su intensidad no se correlaciona con el estímulo. Presentación con componente emocional y no es bien localizada. No tiene función protectora. Persiste luego de la remisión de la lesión y muchas veces no responde a tratamientos destinados a restaurar el daño físico.	Dolor relacionado al cáncer, artritis, espalda, entre otros.

Significado de símbolos. *: generalmente la duración es menor a un mes; **: duración de mas de 3-6 meses.

Con respecto a la clasificación según su patogenia (Tabla 2), podemos ver el dolor nociceptivo, que corresponde a aquel que es causado por un daño en el cuerpo, ya que se da por una estimulación, ya sea una lesión, inflamación u otro, en la piel, músculos y

articulaciones, que provoca un mecanismo de transducción en el que hay una activación de los receptores del dolor llamados nociceptores, lo que genera un estímulo nervioso que se dirige a las regiones superiores del sistema nervioso central implicadas en la percepción de la sensación dolorosa. También cabe mencionar que es el dolor que se da con más frecuencia y suele haber una relación directa entre la percepción de la intensidad que tiene este dolor con la gravedad de la lesión o agresión que lo provocó. El dolor nociceptivo se puede considerar como un dolor más bien agudo y puede darse de dos formas, de tipo somático, es decir, por excitación de los nociceptores somáticos superficiales y profundos como los receptores de la piel, del sistema musculoesquelético o vascular, el cual es localizado y punzante, aunque esto puede variar; o de tipo visceral, el cual hace referencia al resultante de la excitación anormal de los nociceptores viscerales, que se da por lesiones o disfunciones de los órganos internos, se caracteriza por estar mal localizada, es profundo, y se puede irradiar a otros lugares que se alejan de la zona en que se dio el dolor inicial (4,5).

Por otro lado, en esta misma clasificación se encuentra el dolor neuropático, el cual hace referencia a aquel dolor crónico secundario que se produce como consecuencia de una lesión, disfunción o enfermedad que afecta el sistema nervioso somatosensorial, debido a que hay un estímulo directo al SNC involucrado, como puede ser una lesión en la medula espinal y/o cerebro, o una lesión de los nervios periféricos, plexos nerviosos o raíces medulares dorsales, por lo tanto, se denominan dolor neuropático central y periférico respectivamente. Es considerado como un suceso patológico, ya que no sirve como mecanismo de alerta para el organismo y tiene un daño camuflado en los nervios, difícil de diagnosticar, por lo que cabe mencionar que, según expertos, este guarda cierta relación o parentesco con la fibromialgia. Estas alteraciones del sistema nervioso provocan cambios neuroplásticos que producen síntomas y signos característicos de este dolor, los cuales pueden ser quemazón, hormigueo, opresión, dolor punzante, acompañado de parestesias y disestesias, etc. También, es normal que no tenga una causa clara o sea de origen no identificado e incierto por su origen más bien neurológico, además de que presenten una proporción que no corresponda al estímulo que lo produce, es decir, se caracteriza por la presencia de alodinia, la aparición de dolor por la interpretación de estímulos que habitualmente se considerarían normales, pero que en estos casos se sienten como una sensación muy dolorosa (4,7).

Cabe destacar que el dolor nociceptivo y el neuropático representan los dos extremos de una sucesión de eventos que se integran a nivel del sistema nervioso, ya que, en condiciones fisiológicas existe un equilibrio entre dolor y lesión, pero ante algunos estímulos intensos, prolongados o repetitivos, puede perderse el equilibrio, dando variaciones en la intensidad y duración de las respuestas nociceptivas. Si esto se vuelve persistente, puede provocar alteraciones en la integración de la información dolorosa, perdiéndose toda relación equilibrada entre la lesión y el dolor producido.

Tabla 2. Clasificación del dolor según su patogenia.

Fuente: Elaboración propia Machuca, R. (2022)

CLASIFICACIÓN	DESCRIPCIÓN	DENOMINACIÓN	CARACTERÍSTICAS
Dolor nociceptivo	Frecuente. Activa los nociceptores en respuesta a un estímulo ante un daño. Se correlaciona su percepción con la intensidad del estímulo y gravedad de la lesión.	Somático	Dolor punzante e intenso, bien localizado. Activa nociceptores somáticos superficiales o profundos.
		Visceral	Dolor constante, sordo, mal localizado. Activa nociceptores viscerales.
Dolor neuropático	Dolor crónico secundario a estímulo que afecta directo al SNC o por lesión de nervios periféricos.	Central o periférico	No se relaciona con estímulos de terminales sensitivas. Dolor punzante, patológico y desproporcionado con respecto a su estímulo (hiperalgesia). No tiene función de alerta. Origen es incierto.

Significado de abreviación. SNC: Sistema nervioso central.

1.2. Definición de fibromialgia

El nombre Fibromialgia deriva de: "FIBROS" = tejidos blandos del cuerpo, "MIOS" = músculos y "ALGIA" = dolor, es decir, "Dolor musculoesquelético" (8), es considerada como enfermedad por la OMS, está caracterizada por un dolor crónico generalizado, diseminado y complejo con síntomas adicionales mal definidos, como lo son la rigidez en las articulaciones, fatiga, trastornos del sueño, disfunción cognitiva y depresión, factores que afecta la calidad de vida de las personas que la padecen. Esta persiste durante más de tres meses, sin ninguna lesión orgánica evidente, teniendo un origen desconocido, lo que la hace difícil de diagnosticar (9). La fibromialgia evidencia una exagerada hipersensibilidad en distintos puntos predefinidos, lo que se conoce como alodinia, condición que no presenta alteraciones orgánicas aparentes, por lo que se consideraba un trastorno de somatización, con etiopatogenia poco conocida y difícil de ubicar, sin embargo, según resultados de investigaciones hechas en los últimos años, se puede llegar al consenso de que esta tiene un origen neurológico, donde el dolor se desarrollaría como resultado de desequilibrios neuroquímicos en el SNC, involucrando en su desarrollo aspectos psicológicos, endocrinológicos e inmunológicos (10,11). A partir de esto, es preciso destacar que, si bien la fibromialgia no cabe exactamente en el concepto de dolor neuropático, según investigaciones, hoy en día se demuestra que sí están relacionadas.

Esta condición es conocida como la "enfermedad del agotamiento" por su poca capacidad de adaptación a estresores y por su estrecha relación con los trastornos psicológicos y psiquiátricos que agravan y cronifican la fibromialgia (11,12). Cabe destacar que la fibromialgia no es un diagnóstico de exclusión, ya que puede coexistir con otras condiciones clínicas, y debido a la falta de pruebas analíticas para detectarla, se considera diagnóstico el padecimiento de algunos criterios, como el dolor generalizado durante al menos 3 meses en los cuatro cuadrantes del cuerpo, con dolor en el esqueleto axial. Así como también, sentir dolor ante la presión en los puntos gatillo, representados en la figura 1, considerando una presión digital de al menos 11 puntos con una fuerza de 4 kg aprox., en las áreas más sensibles

del organismo (12). Sin embargo, la fiabilidad de este criterio es baja, ya que los pacientes pueden presentar dolor difuso sin cumplir esto.

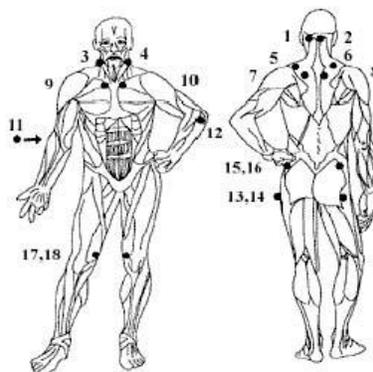


Figura 1. Distribución de los puntos gatillo en la fibromialgia. 1-2: Punto occipital (inserción de m. Suboccipitales); 3-4: cervical bajo (cara anterior de espacios intertransversos C5-C7); 5-6: trapecio (punto medio del borde superior); 7-8: supraespinoso (origen muscular sobre la espina de la escápula); 9-10: unión condrocostal de la segunda costilla; 11-12: epicóndilo lateral (dos cm distal a los epicóndilos); 15-16: glúteo (cuadrante superoexterno de las nalgas, pliegue anterior del muslo); 13-14: trocánter mayor (posterior a la prominencia trocantérea); 17-18: rodilla (almohadilla grasa medial, proximal a la línea articular). Tomado de López, M. y col, 2008. (8)

1.3. Definición de estrés

El concepto de estrés tiene varias definiciones, pero muchas carecen de un fundamento teórico. Históricamente, se define por Hans Selye como el conjunto de reacciones fisiológicas que son causadas por alguna situación que se da sobre el individuo, ya sea de manera externa o interna, lo que genera una respuesta por parte del organismo como una forma de protección. Según la OMS, este término también es definido como el conjunto de reacciones fisiológicas que prepara al organismo para la acción frente a situaciones de presión y sobredemanda, es decir, acontecimientos que requieran una mayor exigencia para el sujeto. Ambas definiciones se relacionan, indicando que el estrés es la reacción que presenta una persona ante las presiones que se le imponen, por lo tanto, ponen a prueba la capacidad de cada uno para

enfrentar situaciones difíciles, las cuales dan a pensar que son incapaces de superar, generando efectos adversos que acompañan al estrés (13,14).

A partir de estudios previos, se conoce que sufrir de estrés puede ser necesario para generar respuestas adecuadas por parte del organismo, esto es denominado como estrés positivo o eustrés, ya que resulta ser una forma de adaptación a los cambios y retos constantes que se presenten en la vida, causando satisfacción al momento de haber confrontado la situación. Además de este tipo de estrés, también se puede clasificar según su duración, donde tenemos el estrés agudo y crónico, siendo de duración corta y larga respectivamente. El estrés agudo se da frecuentemente ante situaciones que pasaron o pasarán y generan exigencias para el individuo, aunque también se puede dar en forma episódica, lo que conlleva a que la persona padezca estrés agudo con mucha frecuencia y no sepa cómo actuar, generando reacciones de forma más impulsiva y emocional. En el caso del estrés crónico, se da un estado en el que el individuo se encuentra en una alerta constante frente a exigencias que no terminan. Este muchas veces se relaciona a experiencias traumáticas que se han vivido y la persona termina por acostumbrarse a tal situación. También puede ocurrir que las respuestas físicas o emocionales, que son generadas para enfrentar situaciones difíciles que provocan estrés, se prolonguen en el tiempo, generando que el organismo responda como mecanismo de defensa de manera continua, por lo tanto, se esté sufriendo una constante tensión, produciendo que se excedan los recursos de afrontamiento. A esto se le llama distrés o estrés negativo, lo que puede originar alguna enfermedad o problema de salud, causando un desorden fisiológico, por haber estado exigiendo el máximo que puede dar el cuerpo, es decir, se da un exceso de esfuerzo (15,16). Sin embargo, hay que tener en cuenta que aquellas situaciones amenazantes o aterradoras dependen del individuo que se encuentre pasando por esto, debido a que una situación que le provoque miedo a una persona, puede que a otra no.

Además de esto, el estrés resulta ser considerado como una forma de actuar de manera automática, generando reacciones físicas, mentales y conductuales, cuando se está ante situaciones en que un individuo se encuentra en peligro, le produzca un desafío mayor, le cause miedo, o sean una amenaza percibida a su propia seguridad, lo que requiere una respuesta inmediata para poder confrontar dicha amenaza (15).

2. FISIOLÓGÍA POR LA QUE SE DA EL DOLOR, FIBROMIALGIA Y ESTRÉS

2.1. Fisiología del dolor

La búsqueda de atención médica muchas veces parte cuando el paciente tiene un motivo sintomático común, el cual se da por causa de un dolor inicial, ya que es uno de los primeros mecanismos que gatilla el cuerpo a modo de protección, como forma de respuesta ante estímulos dañinos, lo que justifica la gran importancia que tiene el conocimiento de cómo se da este fenómeno en el organismo. Gracias a los avances logrados en los últimos años por investigaciones previas sobre el dolor, se tienen más conocimientos sobre los mecanismos que lo subyacen.

Es importante diferenciar la nocicepción como tal, con el concepto de dolor, ya que, la nocicepción es cuando los nociceptores detectan estímulos nocivos, produciendo la transducción y transmisión de la señal nerviosa sensorial desde la periferia al cerebro, mientras que el dolor se da como una combinación de factores generada a partir de la señal nerviosa, destacando el reconocimiento del malestar somático/sensorial y la respuesta a la experiencia emocional que produce para poder enfrentar ese malestar, es decir, es la integración de un procesamiento superior del centro cerebral. La respuesta está ligada a diferentes aspectos, como lo son la fuerza del estímulo, la susceptibilidad individual, las experiencias previas de la persona, su estilo de vida, los factores culturales y situacionales en los que ha estado, además de estar influenciada por la presencia de enfermedades psiquiátrica comórbida, ya que esto afecta en la manera en que se percibe el dolor (17).

2.1.1 Conceptos básicos de neuroanatomía del dolor

En cuanto a la fisiología del dolor, se debe tener conocimiento de algunos conceptos importantes para entender su funcionamiento, partiendo por saber que los estímulos que causan el dolor muchas veces son llamados noxas, mientras que los receptores relacionados

a la producción del dolor son conocidos como nociceptores. Estos últimos, son terminaciones nerviosas periféricas libres de las fibras aferentes sensoriales primarias, sensibles a estímulos mecánicos, térmicos o químicos, los cuales, al estar frente a estímulos nocivos sobre los receptores, se activan generando su procesamiento en una señal eléctrica o potencial de acción, conducida por las fibras aferentes, llegando a la médula espinal a través de las raíces dorsales, y terminando en las astas posteriores de la sustancia gris que se proyectan vía tálamo a las áreas corticales, es decir, llegan finalmente al cerebro, al SNC, para que sean procesadas y poder generar una respuesta con características sensoriales y emocionales que se dan en forma de dolor (4,18).

Existen cuatro subtipos de nociceptores, las fibras A (α , β , δ) y C, que se clasifican según la forma en que responden selectivamente a estímulos sensoriales y según el tejido donde se encuentran, pero solo nos centraremos en dos de ellas, las cuales participan en la nocicepción. Uno de estos es aquellos que transmite la señal con rapidez a través de las fibras mielinizadas (fibras A δ), se pueden ver situados en la dermis, epidermis y articulaciones, se activan primero ante un estímulo nocivo para proporcionar el dolor “primero”, cuya sensación es punzante, participan axones de gran diámetro, reaccionando a estímulos térmicos y mecánicos. Mientras que otro tipo de nociceptores son las fibras C, las que conducen y transmiten la señal de forma más lenta, se encuentran conectados a las fibras amielínicas, la sensación transmitida que producen es de dolor sordo u opresivo, participan axones de menor diámetro en comparación con las fibras A δ , y responden a la presión, temperatura y otro tipo de estímulos mecánicos, térmicos o químicos (4,18,19). Además, las fibras C son activadas de forma secundaria a las fibras A δ , solo cuando el estímulo nocivo es persistente.

2.1.2 Percepción de estímulos y naturaleza del dolor

La percepción de estímulos se puede recibir del entorno, por ejemplo, a través de los receptores que se encuentran en la piel, articulaciones, vísceras, huesos o músculos, por lo tanto, al ocurrir alguna lesión o daño tisular, se generan estímulos nocivos, ya sea térmicos, mecánicos o químicos, los que son detectados por receptores de la sensación de dolor, es decir, nociceptores específicos, que se encuentran en neuronas nociceptivas (20–22).

Los nociceptores, al detectar los estímulos, generan mensajes que son transmitidos por la liberación de neurotransmisores o mediadores del dolor involucrados en este proceso, dentro de estos podemos encontrar el glutamato, sustancia P, y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) (23). Estos mediadores pueden ser liberados por interleuquinas, las que juegan un rol fundamental en el proceso.

En primera instancia, la algesia, es decir, la sensación de dolor está dada por el dolor agudo, pero este puede llegar a perdurar, volviéndose dolor crónico, el cual es sordo y difuso. Lo mencionado tiene relación con la acción de los tipos de nociceptores, es decir, las fibras A δ y C, donde el dolor agudo es provocado cuando ocurre una excitación de los nervios sensoriales activando las fibras de tipo A δ , mientras que la activación de las fibras de tipo C, se relacionan a la sensación del dolor crónico, sordo y ardoroso (20).

En condiciones fisiológicas, las fibras nociceptivas son excitadas solamente por estímulos de alta intensidad, capaces de generar diversos grados de lesión. Estos tejidos dañados o inflamados por los estímulos nocivos activan canales iónicos en el terminal periférico de las fibras sensoriales, los cuales se encuentran en neuronas aferentes primarias de primer orden, provocando su despolarización, y generando de forma proporcional al estímulo, un potencial de acción que se propaga a través del ganglio espinales de la raíz dorsal (DRG), por medio de las fibras A δ y C, hasta ingresar a la médula ósea por las terminales de la asta dorsal, llegando a la región central.

2.1.3 Procesamientos de las señales del dolor

Una vez que los nociceptores a nivel periférico, asociados a la primera neurona en el orden jerárquico de un sistema sensorial, generan que se liberen los neurotransmisores mencionados con anterioridad, se desencadenan los mecanismos que son representados esquemáticamente en la Figura 2, los cuales son descritos a continuación de esta.

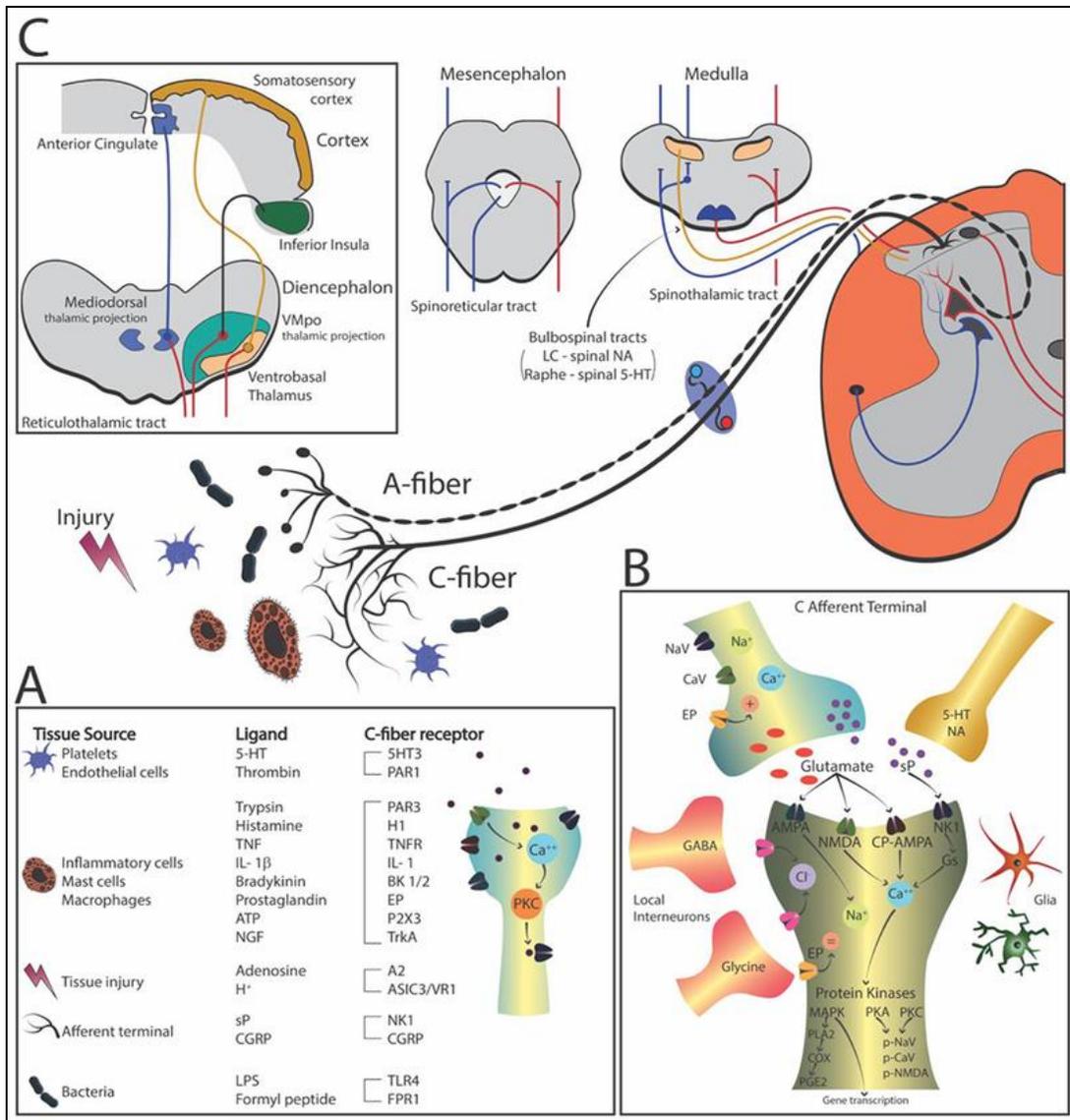


Figura 2. Mecanismo por el que se genera la sensación de dolor. **A.** El daño tisular causa la liberación local de mediadores proinflamatorios, los que actúan sobre los receptores de la fibra C aferente, activando quinasas terminales, mejorando su capacidad de respuesta y generando "sensibilización terminal". **B.** Las aferentes nociceptivas hacen sinapsis en neuronas superficiales y profundas, y se libera glutamato y sustancia P que actúan sobre los receptores postsinápticos. Ante la entrada de fibra C en curso, la neurona de segundo orden muestra aumentos en la excitabilidad. Otros componentes facilitadores de la función de la asta dorsal son la activación de la glía (microglía y astrocitos), los efectos reducidos del GABA local, la inhibición glicinérgica y el aporte del facilitador bulboespinal. **C.** Se mantiene un estado hiperexcitable, enviando el procesamiento de señales nociceptivas a los centros cerebrales superiores por el tracto espinotalámico contralateral al tálamo y proyecciones colaterales hacia los núcleos del tronco encefálico. Las proyecciones supraespinales siguen dos trayectorias principales: las que se proyectan hacia el tálamo lateral y de allí a la corteza somatosensorial y las que se proyectan hacia regiones más mediales que

luego van hacia áreas como la ínsula inferior y el cíngulo anterior. Tomado de Woller S., 2017. (22)

Existen factores que estimulan los canales transductores, como los canales del potencial receptor transitorio (TRP), al provocar la liberación de otros mediadores tisulares del dolor para activar las terminaciones nerviosas, son las sustancias como bradicinina (BK), proteína quinasa, ácido araquidónico, histamina, acetilcolina (Ach), serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT) y prostaglandinas (PG), las cuales se denominan péptidos sensoriales de tipo caliceína o neuropéptidos, son liberados por axones primarios de las fibras nociceptivas, cuya función es estimular las fibras de tipo C y / o A δ , aumentando la liberación de neurotransmisores del dolor que estimulan nociceptores periféricamente como sustancia P, glutamato, y péptidos relacionados con el gen de calcitonina, para excitar las neuronas que conducen estímulos nociceptivos, y de esta forma los nociceptores perciben el dolor, aumentando su sensibilidad. Los neurotransmisores permanecen estimulando el nociceptor mientras el daño permanezca en el tejido, asociándose a una sopa inflamatoria que lo estimulará frecuentemente (22).

La excitación de las interneuronas que modulan la información del dolor entrante, despolarizadas por los neurotransmisores del dolor, se transmite a través de las neuronas de segundo orden, que se activan y cruzan la médula espinal al lado contralateral, viajando por el haz espinotalámico hasta alcanzar el tálamo, donde se activa la neurona de tercer orden, y viaja a la corteza somatosensorial, la cual percibe la señal como sensación de dolor. Las neuronas de segundo orden se clasifican en dos poblaciones (23):

- Neuronas de la lámina I: son marginales y se encuentran en la médula espinal superficial. Estas reciben una entrada de umbral alto, ascienden por la médula espinal, se proyectan en los núcleos ventral posterior lateral del tálamo (VPL), donde hacen sinapsis con las neuronas de tercer orden talámicas (22).

- Neuronas de la lámina V: se encuentran más profundas, reciben información de umbral bajo por dendritas dorsales, y son denominadas neuronas de rango dinámico amplio (WDR). Estas suben por la médula espinal hasta proyectarse hacia la corteza cíngulo, ínsula y corteza prefrontal. Se relaciona con la percepción emocional del dolor y de respuestas reflejas (22).

En el caso que las neuronas de segundo orden lleguen a sufrir cambios genéticos y modificaciones funcionales duraderas por estar siendo estimuladas de manera repetida, se puede dar el fenómeno en que haya una sensación de dolor con estímulos que en realidad no son dolorosos o en ausencia de estos, en donde el aumento de la población de fibras y su hipersensibilización, favorecen un estado de hiperexcitabilidad dolorosa central, lo que es conocido como alodinia, y presenta una disminución del umbral de dolor (24,25).

Además, cabe mencionar que en condiciones fisiológicas, los estímulos que tienen poca potencia son suficientes para producir una señal dolorosa, de manera que, la intensidad con la que se perciben los estímulos llega a la corteza y se experimenta dolor, siendo resultado de las excitaciones de los sistemas de las vías ascendente y descendente (4,20), que conducen los estímulos nociceptivos, lo que se ve representado de manera esquemática en la Figura 3.

A este fenómeno se le denomina sensibilización y se da a nivel somático y visceral. Si esto perdura en el tiempo, podría generar lo que se llama hiperalgesia, que correspondería a percibir una mayor sensación de dolor del que es llevado por la señal nociceptiva.

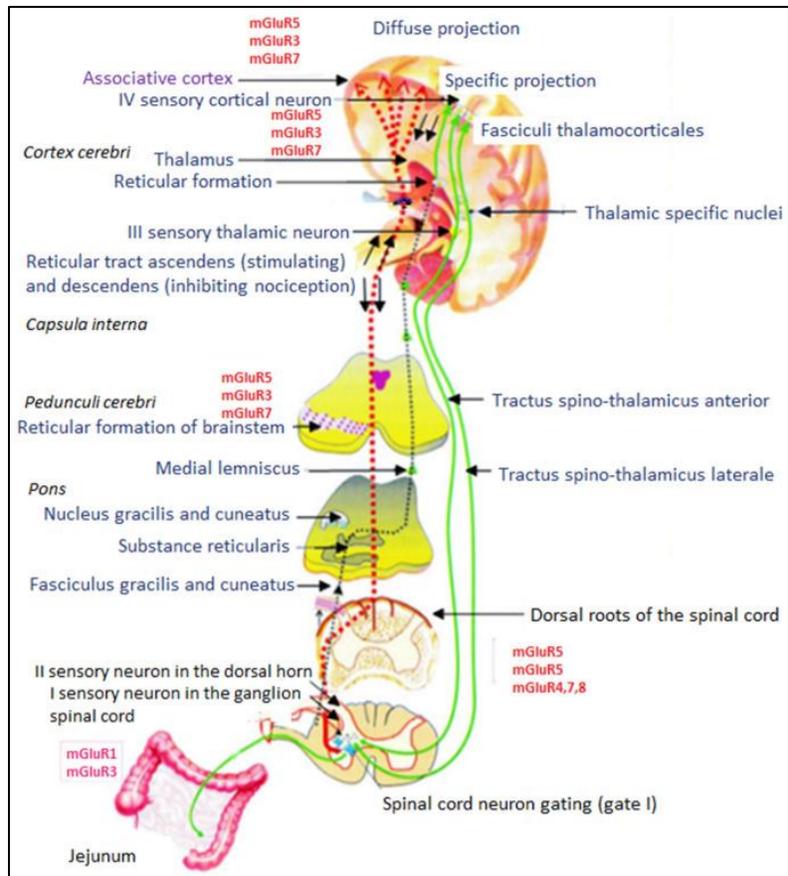


Figura 3. Vías ascendentes específicas que conducen estímulos nociceptivos (dolor) y vías ascendentes (excitadoras) y descendentes (antinociceptivas) inespecíficas de la formación reticular. Se representan las vías de conducción del dolor, partiendo por los nociceptores ubicados en el intestino, a través de las neuronas sensoriales, hasta las áreas sensoriales de la corteza cerebral y los sistemas de "puerta", inhibiendo la transmisión de estímulos nociceptivos en la médula espinal y el tálamo. Tomado de Feliks B. y col., 2021. (20)

Pueden identificarse etapas que se desarrollan en concreto en el procesamiento neural de las señales del dolor. Estas son:

1. Transducción: corresponde al proceso de conversión por el cual los estímulos nocivos/nociceptivos producen un potencial de receptor que se convierten en señales o impulsos eléctricos (potencial de acción) en los nociceptores, de esta manera el mensaje sensorial se codifica en una modulación de frecuencia de los potenciales de acción. Estos receptores sensitivos existen como terminaciones nerviosas libres y responden a diferentes noxas, excepto las que no son estímulos nociceptivos, Por tanto, el tipo de información

sensorial que codifican depende del tipo de receptor y los lugares de proyección a los que se asocia. Además, estos no se adaptan, es decir, la estimulación continuada produce una descarga repetitiva del nociceptor, lo que puede sensibilizarlos, disminuyendo el umbral de estimulación a medida que el estímulo lesivo persiste, dando paso a la hiperalgesia, por otra parte, los estímulos normalmente inocuos también pueden producir dolor, generando el fenómeno de alodinia (23). Los neurotransmisores que se liberan participan en la producción de la señal del dolor a nivel periférico y contribuye en la percepción del dolor a nivel central, además, su liberación periférica origina el reflejo axonal, es decir, produce cambios a nivel periféricos, reconocidos como indicadores de dolor, como el enrojecimiento, hinchazón, tersura, dolor a la palpación, etc. (26).

2. Transmisión: corresponde la segunda etapa del procesamiento de la señal nociva. La lesión tisular y/o inflamación neurogénica, produce una “sopa inflamatoria” en diferentes niveles del sistema nervioso que actúa sobre distintos receptores. La transmisión que viene posterior a la señal nociceptiva depende del balance de los eventos que afectan a la neurona a nivel del sistema nervioso, donde hay receptores capaces de excitar, sensibilizar o inhibir la señal dolorosa, estos determinan si un potencial de acción se genera o no en una neurona. Esto se ve representado esquemáticamente en la figura 4.

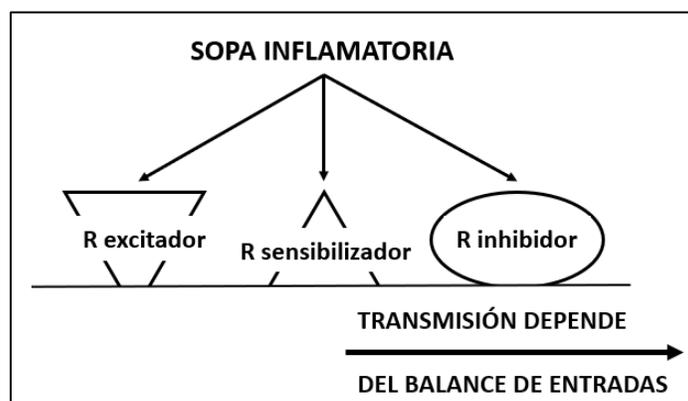


Figura 4. Transmisión de la señal nociceptiva. Significado abreviación= Rexcitador: receptor excitador; Rsensibilizador: receptor sensibilizador; Rinhibidor: receptor inhibidor. Tomado de Muriel, C. 2013 (27).

La información de la periferia es transmitida a través de la liberación de los neurotransmisores específicos, como el glutamato que interacciona con los receptores aminoácidos excitatorios: N metil D aspartato (NMDA) y no NMDA, y la sustancia P, que interactúa con los receptores dobles de la proteína G, hasta llegar a la médula espinal, luego al tálamo y finalmente a la corteza cerebral.

La información es llevada por las neuronas nociceptivas aferentes primarias en la asta dorsal espinal: fibras de tipo C y / o A δ , las cuales generan la sinapsis en una neurona de segundo orden, tal como se representa en la figura 5, y estas a su vez envían un axón por la línea media para establecer una sinapsis con la célula de tercer orden, la cual se proyecta a la corteza sensitiva, así se forma el haz espinotalámico, vía importante para el ascenso de las señales aferentes del dolor de la médula espinal a la corteza; y se subdivide en: neoespinotalámico, vía primaria de la señal del dolor rápido, que discrimina los diferentes aspectos del dolor: localización, intensidad, duración, y paleoespinotalámico, que transmite el dolor lento, crónico; la percepción emocional no placentera viaja a través de esta vía y la sustancia P es el neurotransmisor (23,26)

Las neuronas de segundo orden en la asta dorsal de la médula espinal, relacionadas con la sensibilización central, tienen la capacidad de cambiar su patrón de respuesta en circunstancias de descarga sostenida de las fibras aferentes, lo que nos lleva a lo ya mencionado con anterioridad, la sensibilización, fenómeno en donde las células responden a umbrales más bajos y generan campos receptivos más amplios en la periferia. La sensibilización central de las células de segundo orden contribuye al fenómeno de hiperalgesia y alodinia. (27)

El tálamo inicia la interpretación de la mayoría de los estímulos nociceptivos, los cuales siguen a la corteza cerebral, involucrada en la interpretación de las sensaciones de dolor a la corteza somatosensorial primaria y secundaria, opérculo parietal, ínsula, corteza cingulada anterior y corteza prefrontal.

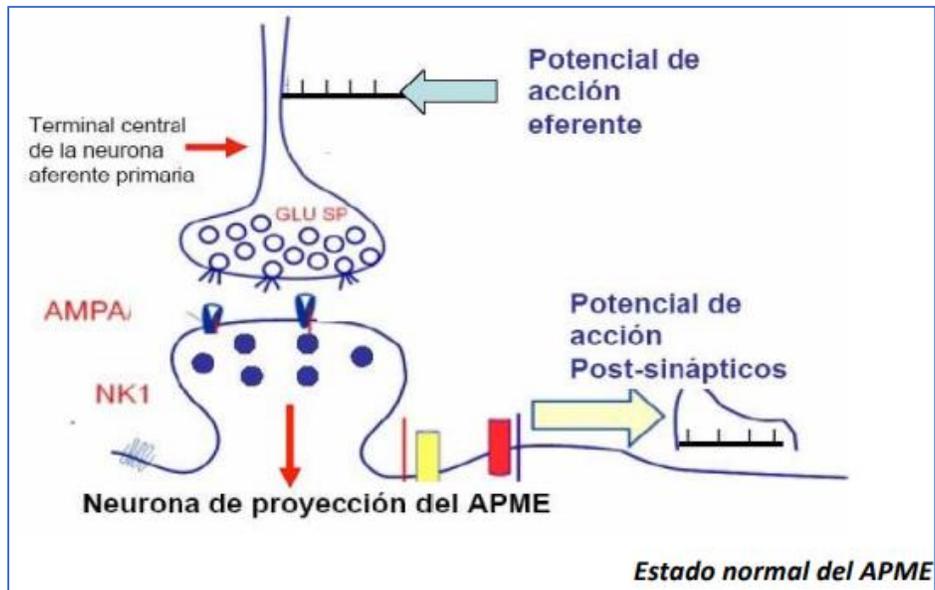


Figura 5. Estado de transmisión normal de una señal. El terminal central de la neurona aferente finaliza en las dendritas de las neuronas APME. Un estímulo nocivo desencadena la actividad presináptica que actúa en la terminal central, y se liberan los neurotransmisores excitatorios posteriormente. Esto ocasiona la despolarización postsináptica por el receptor AMPA para el glutamato y del receptor neurocinina 1 para la sustancia P. En estado fisiológico, un estímulo de intensidad baja y alta ocasionan una sensación inocua y dolorosa respectivamente. APME: asta posterior de la medula espinal; SP: sustancia P; NK1: neurocinina 1; AMPA: receptor ionotrópico postsináptico; GLU: glutamato. Tomado de Plaghki, L. 2018 (28)

3. Modulación: es la tercera etapa que se desarrolla de forma crítica en el procesamiento de los estímulos nocivos. La relación entre el estímulo y la manifestación del dolor depende de varios factores como la excitación, atención y la expectativa, los cuales son influenciados por señales que establecen el significado del estímulo y determinan una respuesta para estos.

La divergencia de respuestas puede ser secundaria a la acción del sistema modulador de los mensajes nociceptivos en el SNC, este proceso representa los cambios que ocurren en el sistema nervioso en respuesta a un estímulo nociceptivo, así como también, este mismo mecanismo permite que la señal nociceptiva recibida en la asta dorsal de la medula espinal sea selectivamente inhibida, de manera que la señal a los centros superiores es modificada.

El sistema de modulación endógena del dolor está conformado por neuronas intermedias dentro de la capa superficial de la medula espinal y tractos neurales descendentes; los cuales pueden inhibir la transmisión de la señal del dolor. Cabe mencionar que algesia no es solo esta interrupción de la transmisión nociceptiva, sino que también corresponde a una función coordinada y compleja que regula, controla y limita la transmisión nociceptiva para prevenir el caos e inestabilidad que puede producirse con los mecanismos excitatorios repetitivos (26).

Los opioides endógenos y exógenos pueden actuar en los terminales presinápticos de los nociceptores aferentes primarios vía receptor opioide mu a través de un bloqueo indirecto de los canales de calcio dependientes de voltaje y apertura de los canales de potasio. La inhibición de la entrada de calcio en los terminales presinápticos y la salida de potasio que genera una hiperpolarización, genera una inhibición de la liberación de neurotransmisores del dolor, por lo tanto en analgesia (23).

La activación del sistema neural descendente cortical involucra la liberación de neurotransmisores: betaendorfinas, encefalinas, dinorfinas. Estos péptidos endógenos alivian el dolor incluso en situaciones de estrés.

A continuación, en la figura 6, se representa esquemáticamente un resumen las etapas que participan en el procesamiento de las señales nociceptivas neurales

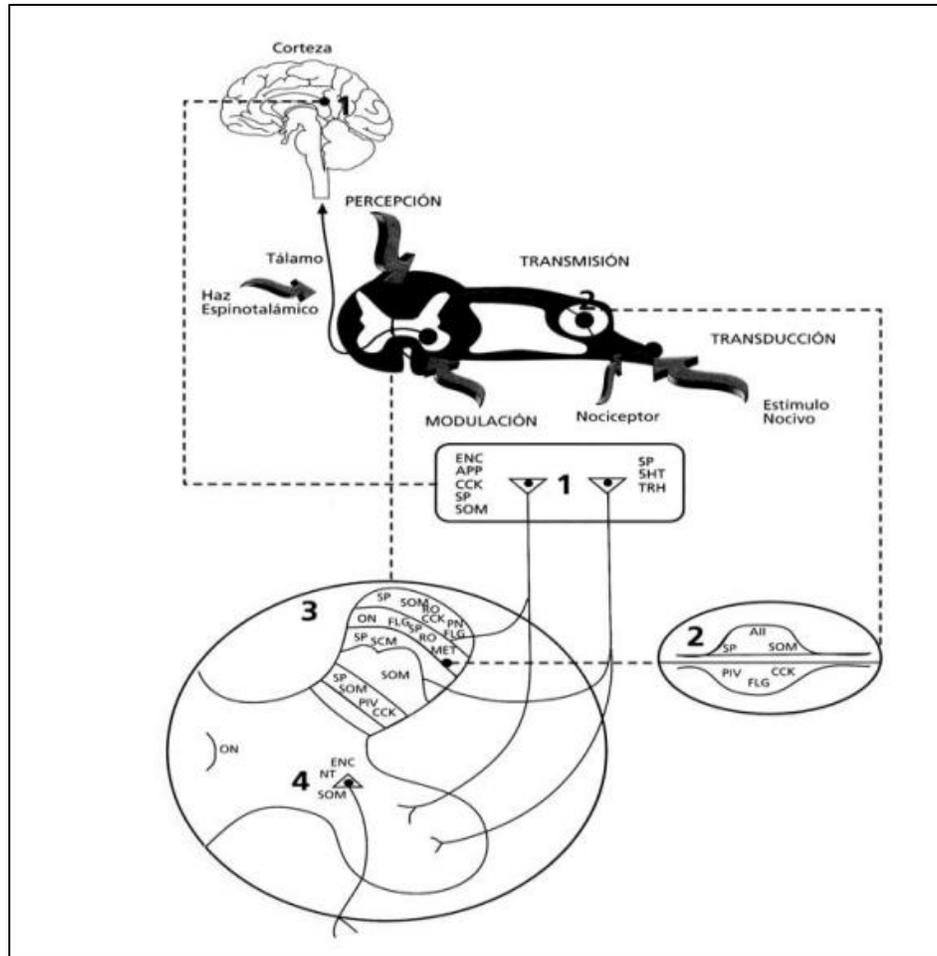


Figura 6. Resumen de las etapas involucradas en el procesamiento normal de una señal de dolor. Transducción: proceso por el cual el estímulo nocivo periférico se transforma en un estímulo eléctrico. Transmisión: propagación del impulso nervioso hasta los nervios sensoriales del SNC. Modulación: capacidad que tienen los sistemas analgésicos endógenos de modificar la transmisión del impulso nervioso, fundamentalmente inhibiendo en las astas posteriores de la medula. Tomado de Plaghki, L. 2018 (28)

2.2. Mecanismos fisiopatológicos de la fibromialgia

Hace años se pensaba que la fibromialgia era una enfermedad muscular primaria, pero a partir de los estudios que se han realizado, se encontró que no había evidencia de anomalías

musculares patológicas o bioquímicas significativas que puedan ser la causa del dolor y la sensibilidad crónica generalizada.

En más, a partir de investigaciones actuales se sugiere que la fisiología alterada del sistema nervioso central podría ser la base de los síntomas de la fibromialgia, es por eso que los pacientes con esta condición experimentan el dolor de manera diferente al resto de la población, mostrando mayor sensibilidad a una amplia gama de estímulos, produciendo respuestas de dolor cuando se aplican a niveles de intensidad que no provocan respuestas en individuos sanos, debido al procesamiento sensorial central anormal de las señales de dolor que pueden provocar dolor crónico y síntomas asociados, lo que indica desempeñar un papel importante en esta patología, como resultado de varios mecanismos interrelacionados que incluyen sensibilización central, similar a lo que ocurre en el dolor neuropático, debilitamiento de las vías inhibitorias del dolor, entre otras condiciones como alteración en los neurotransmisores y padecimientos psiquiátricos comórbidos (29–31).

Recientemente se clasificó dentro del concepto de dolor crónico y refractario al “dolor centralizado”, el cual se ha visto representado por una enfermedad de dolor generalizado como lo es la fibromialgia, este concepto incluye antecedentes de estrés físico y/o emocional intenso (32).

En la mayoría de los casos, los pacientes con FM presentan una hipersensibilidad al dolor, estando asociado también con problemas psicológicos. Junto con esto, también cabe mencionar que se superpone con otros síndromes similares como lo son el síndrome de fatiga crónica y el síndrome de dolor miofascial, los cuales son clasificados como síndromes de sensibilidad central, mecanismo involucrado en el desarrollo de estos, donde se produce una hiperexcitación de las neuronas de segundo orden, ya sea por una desregulación del sistema nociceptivo a nivel de las astas dorsales de la médula espinal, o a nivel de las vías ascendentes y descendentes, causado por varios factores sinápticos y por la actividad de neurotransmisores/neuromoduladores (30).

Existen varios factores que pueden amplificar y sostener la sensibilización central a través de acciones interactivas y sinérgicas, pudiendo volverse autosostenida, incluso cuando el estímulo o gatillantes que la desencadenó, ya no existe (33). Estos factores son:

- Factores genéticos
- Hiperactividad simpática
- Disfunciones endocrinas
- Infección viral
- Generadores periféricos de nocicepción (p. ej., artritis)
- Falta de sueño
- Estímulos ambientales (p. ej., clima, ruido, productos químicos)
- Angustia psicológica (p. ej., experiencia infantil adversa)

2.2.1 Anomalías en el procesamiento y percepción sensorial del dolor

En situaciones normales, según la fisiología del dolor descrita con anterioridad, los aferentes primarios, es decir, las fibras nerviosas A- δ y C, como se ve representado en la figura 7, transmiten el potencial de acción a las terminales presinápticas en las astas dorsales de la médula, donde se liberan neuropéptidos como sustancia P y los aminoácidos excitatorios como el glutamato. Estos se unen y activan los receptores postsinápticos de las neuronas de transmisión del dolor de segundo orden que ascienden y transmiten información sensorial al cerebro, incluyendo en esto al tálamo, las cortezas somatosensoriales y el sistema límbico, dando como resultado la percepción del dolor (30,31).

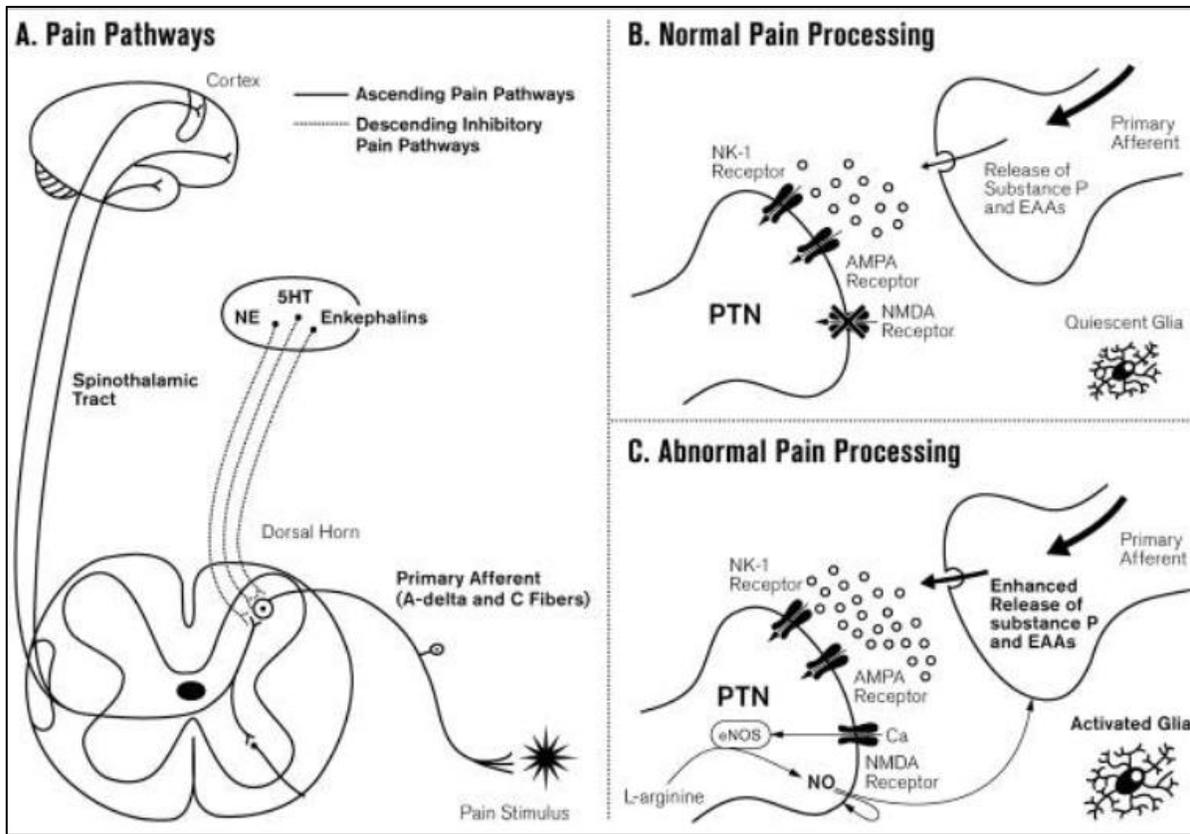


Figura 7. Procesamiento del dolor normal y anormal. (A) En el modelo clásico de dolor agudo, los estímulos dolorosos se transmiten desde la periferia hacia la asta dorsal a través de fibras aferentes primarias y desde ahí al cerebro a través del tracto espinotalámico. La percepción del dolor se modula a través de la activación de vías inhibitorias descendentes y la liberación de neurotransmisores como la norepinefrina, la serotonina y sustancias similares a los opiáceos (endorfinas). (B) En el asta dorsal, las señales de dolor aferentes entrantes provocan la liberación de sustancia P y aminoácidos excitadores, que se unen para activar los receptores postsinápticos en las neuronas de transmisión del dolor. (C) Con la exposición intensa o prolongada a estímulos dolorosos, aumentan las señales aferentes entrantes y aumenta la liberación presináptica de sustancia P y los aminoácidos excitadores. Una entrada de Ca²⁺ aumenta la producción de óxido nítrico, que se difunde fuera de las neuronas de transmisión del dolor y hace que se vuelvan hiperexcitables. Las células gliales se activan y liberan sustancias (óxido nítrico, prostaglandinas, citocinas proinflamatorias, factor de crecimiento nervioso, etc.) que aumentan aún más la liberación presináptica y la hiperexcitabilidad postsináptica. PTN = neurona de transmisión del dolor; EAA = aminoácido excitatorio; 5-HT = serotonina; NE = norepinefrina; NMDA = ácido N -metil-D-aspartico; AMPA = ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico; NK-1 = neuroquinina; eNOS = óxido nítrico sintasa constitutiva; NO = óxido nítrico. Tomado de Laurence A. Bradley. 2010 (31).

En el procesamiento anormal del dolor, las neuronas de transmisión del dolor se sensibilizan a las señales entrantes en respuesta a una exposición intensa, repetida o prolongada a estímulos dolorosos, como se ve esquemáticamente representado en la Figura 7C, lo que provoca mayor actividad de las neuronas del asta dorsal y puede conducir a una mayor capacidad de respuesta neuronal del dolor en la sensibilización central, y una desregulación central a nivel espinal y supraespinal en aquellos pacientes que padecen de FM. Estos casos de sensibilización central se caracterizan por desarrollar hiperalgesia, alodinia, expansión del campo receptivo, descarga electrofisiológica prolongada y una sensación desagradable del dolor después del estímulo, lo que sería un segundo dolor, que se describe como sordo o quemante, y deja una sensación desagradable posterior al estímulo (30,34)

Uno de los mecanismos subyacentes a esta sensibilización es la sobreactivación de la producción de óxido nítrico postsináptico, que a su vez aumenta la liberación presináptica de aminoácidos excitadores y hace que las neuronas de transmisión del dolor se vuelvan hiperexcitables. (30,31,35).

De forma paralela a la sensibilización central, se ha visto la producción de una suma temporal en las neuronas de segundo orden, las cuales tienen proyecciones ascendentes hacia el tálamo, el hipotálamo, el sistema límbico y la corteza somatosensorial, estructuras que están implicadas en las dimensiones sensoriales, evaluativas y afectivas del dolor, lo que lleva a un aumento progresivo de las descargas eléctricas, con esto un aumento de la intensidad del dolor percibida, en respuesta a estímulos breves y repetitivos. Los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) son los principales responsables del aumento de esta hiperexcitabilidad de las neuronas nociceptivas de segundo orden. (30,34). La activación de NMDA induce la entrada de calcio en las neuronas del asta dorsal de la medula espinal, lo que lleva a la síntesis de óxido nítrico (ON), el que puede afectar las terminales de los nociceptores y aumentar la liberación de neuropéptidos sensoriales (sustancia P) de las neuronas presinápticas, contribuyendo al desarrollo de hiperalgesia y al mantenimiento de la sensibilización central.

Además, a partir de estudios en los que se trabajó con resonancia magnética, se pudo revelar evidencia de alteraciones presentes en la conectividad funcional de las áreas del cerebro encargadas de realizar el procesamiento del dolor, respaldando la desregulación funcional de las vías ascendentes y descendentes del dolor en pacientes con fibromialgia (36,37).

2.2.2 Neurotransmisores

Se puede ver en la figura 8, una representación esquemática y breve acerca del papel de los principales neurotransmisores del sistema nociceptivo que participan en la conducción de señales a nivel de la médula espinal.

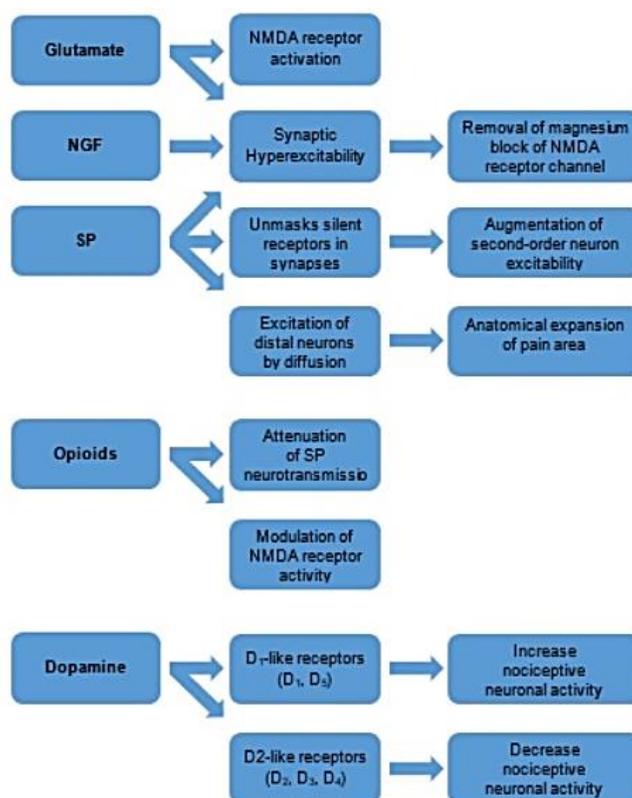


Figura 8. El papel de los principales neurotransmisores del sistema nociceptivo que participan en la conducción de señales a nivel de la médula espinal. SP: sustancia P, NGF: factor de crecimiento nervioso, NMDA: N-metil-D-aspartato, D: dopamina. Tomado de Gregory Kaltsas. 2020 (30)

Como se viene diciendo, las vías del dolor producido en fibromialgia utilizan neurotransmisores como la serotonina (5-HT), norepinefrina, ácido γ -aminobutírico (GABA), encefalinas y adenosina. Una de las principales alteraciones que se pueden observar en el desarrollo de la FM son las disfunciones en la neurotransmisión, donde se producen niveles elevados, en comparación con pacientes sanos, de neurotransmisores excitatorios como el glutamato y la sustancia P, y niveles reducidos de serotonina, norepinefrina y metabolitos de dopamina en la médula espinal, neurotransmisores clave en las vías endógenas de inhibición del dolor a nivel de las vías antinociceptivas descendentes de la medula espinal (31,38,39).

En el caso de la serotonina, se ha descubierto que el receptor de 5-HT₃ tiene una función facilitadora, mientras que el receptor 5H-T_{1A} tiene función de inhibidor. Por lo tanto, se evidencia que las vías ascendente y descendente tienen funciones bidireccionales, es decir, ambas vías pueden facilitar o inhibir el dolor, según el sitio de acción y los neurotransmisores que se utilicen (30,40).

Otro factor que se ha visto asociado a este padecimiento es la producción de alteraciones del sistema opioidérgico en algunas regiones cerebrales que participan en la modulación del dolor, ya que existe una regulación al alza de los receptores opioides en la periferia, con una reducción de los receptores opioides cerebrales. Esto implica un aumento de la actividad opioidérgica endógena basal, que favorece la hiperalgesia inducida por opioides. Los opioides pueden activar las células gliales mediante una activación no estereoselectiva del receptor tipo toll 4 (TLR4). Las células gliales, a su vez, pueden mediar el dolor mediante la liberación de productos proinflamatorios neuroexcitatorios (30,34).

Junto con lo anterior, cabe destacar la función de la glía del asta dorsal en este mecanismo, la cual se activa mediante la liberación de óxido nítrico, prostaglandinas, sustancia P, ATP y aminoácidos excitatorios de las neuronas de transmisión del dolor y aferentes primarios, y

luego libera citocinas proinflamatorias, óxido nítrico, prostaglandinas, ATP y aminoácidos excitatorios, junto con esto aumenta la liberación de sustancia P y glutamato de los aferentes A- δ y C, y prolongan la hiperexcitabilidad de las neuronas de transmisión del dolor (34).

Se ha evaluado la excitabilidad cortical y la modulación intracortical de pacientes con fibromialgia, y los resultados de esos estudios lograron demostrar que había deficiencias en la modulación intracortical de los mecanismos GABAérgicos y glutamatérgicos, y con esto se producía una disminución de la neurotransmisión inhibitoria, además de un aumento significativo de los niveles de glutamina dentro de la ínsula posterior y en la amígdala derecha (30,41).

2.2.3 Predisposición genética

Actualmente, a partir de todas las investigaciones que se han llevado a cabo sobre el tema, está bien establecido que la agregación familiar, las variantes genéticas y los mecanismos de herencia en los genes relacionados con el dolor son características de la fibromialgia, lo que nos indica que los familiares de primer grado de pacientes con fibromialgia tienen más probabilidades de padecer fibromialgia que las demás personas (9,42).

En la actualidad, se han detectado genes regulados por el dolor potencialmente relevantes para la sensibilidad al dolor o la analgesia, e incluso se han identificado polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) asociados con mayor susceptibilidad a padecer FM, de entre estos, se pueden identificar polimorfismos genéticos en la región del receptor de serotonina 2A del cromosoma 13 (región reguladora del gen transportador de serotonina, catecolamina metiltransferasa, receptor dopamina D3 y receptor adrenérgico).

Algunos de los genes identificados y asociados con la fibromialgia son:

- Gen transportador de serotonina (5-HTT): mayor frecuencia del genotipo S/S del gen 5-HTT en pacientes con fibromialgia en comparación con personas control, pero esto podría estar limitado a pacientes con trastornos afectivos concomitantes.
- Gen del receptor D₄: los polimorfismos que afectan al gen del receptor de dopamina D₄ tienen una frecuencia menor en pacientes con fibromialgia.
- Gen de la catecol-O-metiltransferasa (COMT): Los genotipos COMT homocigotos de baja actividad (met/met) y heterocigotos de baja actividad (val/met) ocurren con más frecuencia en pacientes con fibromialgia, mientras que el genotipo homocigoto de alta actividad (val/val) es menos frecuente, estos están asociados a la producción de un mayor nivel de catecolaminas, lo que termina promoviendo el dolor crónico por estimulación de los receptores adrenérgicos.
- Gen del receptor de opioides μ 1 (OPRM1): menor frecuencia del alelo 118G es en pacientes con fibromialgia.
- Genes de receptores adrenérgicos: la gravedad que presentan los síntomas de fibromialgia se asocia con polimorfismos del gen del receptor adrenérgico
- Otros genes asociados a la regulación de vías neuronales nociceptivas y analgésicas: Se han asociado variantes específicas del gen del receptor 1 asociado a trazas de amina (TAAR₁) y media la disponibilidad de dopamina, el gen regulador del gen de señalización de la proteína G₄ (RGS₄), el gen del receptor 1 de cannabinoides (CNR₁) y el gen del receptor de glutamato, ionotrófico, AMPA₄ (GRIA₄) que interviene en la transmisión excitatoria rápida de señales nociceptivas en el sistema nervioso central. Además, se ve relación de los genes que codifican los canales de sodio dependientes de voltaje, las proteínas de la vía GABAérgica y la GTP ciclohidrolasa 1 (42,43).

De entre todos los genes relacionados a la susceptibilidad de padecer fibromialgia, los más importantes son el gen del transportador de serotonina (SLC64A4) y el gen del canal potencial vanílico del receptor transitorio 2 (TRPV2), los cuales son los principales responsables de la susceptibilidad al dolor en la FM, ya que el primero está asociado con condiciones de dolor crónico, así como niveles elevados de depresión y trastornos psicológicos relacionados con una alteración en la recaptación de serotonina. mientras que el segundo gen, TRPV2, se expresa en neuronas de respuesta mecánica y térmica en la raíz dorsal y los ganglios del trigémino y parece ser responsable de reducir el umbral del dolor en pacientes con FM (38).

Cabe destacar que a pesar de tener algo de evidencia, aún se necesitan más investigaciones para comprender el papel específico de estos genes en enfermedades de dolor crónico como la fibromialgia (38,43).

2.2.4 Eje hipotalámico pituitario adrenal (HPA)

En el desarrollo de la fibromialgia, es característico que se produzca una disfunción del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, afectando la respuesta adaptativa hacia estímulos del dolor, con alteraciones en los niveles de la hormona liberadora de corticotropina, sobreproducción de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y disminución del nivel de cortisol.

Con respecto a este último, se han obtenido resultados de investigación que indican que el cortisol libre en orina de 24 horas, de pacientes con fibromialgia, es reducido o normal, y que podría estar relacionado con síntomas depresivos y experiencias de trauma infantil (30,44).

Esto implica que se tenga una disminución de la capacidad del eje HPA para volver a la línea de base después de una estimulación fisiológica por las comidas, varias otras actividades o incluso el dolor (45).

Hay indicios de que existe una disociación entre los niveles de cortisol total y libre en pacientes con fibromialgia, con cortisol libre salival y plasmático normal a pesar de la

disminución de los niveles de cortisol total, lo que se podría deber a una disminuida concentración de globulina transportadora de glucocorticoides (CBG), la cual se encuentra en niveles reducidos en pacientes con fibromialgia. Este es un dato de gran relevancia, ya que resulta ser que en casos de estrés social crónico, se ven niveles reducidos de CBG de igual forma (30,38).

Otro descubrimiento relacionado a la disfunción del eje HPA, es que ocurre una menor secreción de melatonina durante la noche en los pacientes con FM, lo que puede contribuir a un peor sueño nocturno, fatiga diurna y mayor percepción del dolor, es decir, se relaciona a los síntomas asociados a la FM.

Por otro lado, si bien la fibromialgia se da mayormente en mujeres, no se ha demostrado claramente que los niveles de hormonas sexuales difieran entre pacientes con fibromialgia.

2.2.5 Sistema nervioso autónomo

Se cree que la FM representa la degradación del sistema nervioso autónomo en un intento fallido de adaptarse a un entorno hostil. Estas anomalías del sistema nervioso autónomo pueden contribuir a un aumento del dolor y otros problemas clínicos asociados con la fibromialgia, esto se produce por una alteración de las respuestas fisiológicas requeridas para el manejo eficaz del estrés, la inhibición del dolor a través de la disminución de la producción de la hormona del crecimiento (GH) y el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1). (30,31,38).

Es de gran importancia destacar que existe una sugerencia de que la disfunción simpática causa dolor difuso, pero además de esto, también vendría contribuyendo en otros síntomas como trastornos del sueño, debido a la actividad simpática nocturna sostenida, y fatiga, debido a una respuesta simpática alterada al estrés.

En la fibromialgia se ha descrito hiperactividad simpática, a menudo asociada a una respuesta a factores estresantes, o hipoactividad parasimpática, a partir de esto, se ha descubierto que

los niveles de catecolaminas en orina pueden ser más bajos en pacientes con fibromialgia en comparación con personas sanas, al igual que se produce una disminución de los niveles de adrenalina y dopamina.

Además, la frecuencia cardíaca de las personas afectadas por la FM durante un estado de relajación y en el sueño es significativamente mayor (46). En otros estudios también se ha evidenciado una reducción de los niveles plasmáticos de catecolaminas, ACTH y cortisol en pacientes con fibromialgia (47).

Junto con todo ya mencionado, las alteraciones que se producen en la función del sistema nervioso autónomo en esta condición también incluyen la disminución y atenuación de la vasoconstricción microcirculatoria e hipotensión ortostática. Causando con esto, que producto de la dificultad para mantener los niveles de presión arterial, se puedan desarrollar algunos de los síntomas desagradables frecuentemente asociados con la fibromialgia, como fatiga y mareos, así como afectar las respuestas fisiológicas a los factores estresantes (31).

2.3. Mecanismos fisiológicos del estrés

Los mecanismos relacionados al estrés (tanto a eustrés como distrés) se consideran eventos desencadenados como una reacción del organismo a los cambios que se puedan efectuar en el medio en que se está, ya sea a nivel interno o externo, lo que provoca la activación del sistema nervioso central, respuestas conductuales y adaptativas periféricas, y luego de haber pasado este estímulo, se vuelve al estado basal del organismo, pero si se mantiene la presión o respuesta de forma prolongada e inadecuada, se llega al estado de discomfort, y más adelante, al agotamiento, pudiendo desencadenar las llamadas enfermedades de adaptación.

A partir de esto, se pueden considerar tres fases para analizar el evento desencadenante o estresor: se parte por la llegada del estresor, donde se genera la recepción y el filtro de información sensorial, lo que se lleva a cabo por el tálamo, luego, se realiza una programación de la reacción al estrés utilizando el cortex prefrontal, el cual se ha visto más ligado a la respuesta desarrollada por hombres, mientras que en el caso de las mujeres, es

activado preferentemente el sistema límbico para analizar la situación actual y los "recuerdos". Con esto se desarrolla una respuesta y la toma de decisión en función de las experiencias de vida. Este proceso finaliza activando la respuesta ejecutada por el organismo, utilizando la memoria emocional vinculada a la vía de la amígdala, y el hipocampo que se relaciona con la memoria explícita (48).

La respuesta se lleva a cabo por la liberación de hormonas que excitan, inhiben o regulan algunas funciones del organismo, esto sucede por la activación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS), como se ve representado esquemáticamente en la figura 9, participando el hipotálamo (enlaza el sistema endocrino y nervioso), la hipófisis, y las glándulas suprarrenales. Se ha visto que en este proceso participan tres sistemas directamente involucrados con el estrés, estos son: el sistema nervioso, sistema endocrino, y sistema inmunológico.

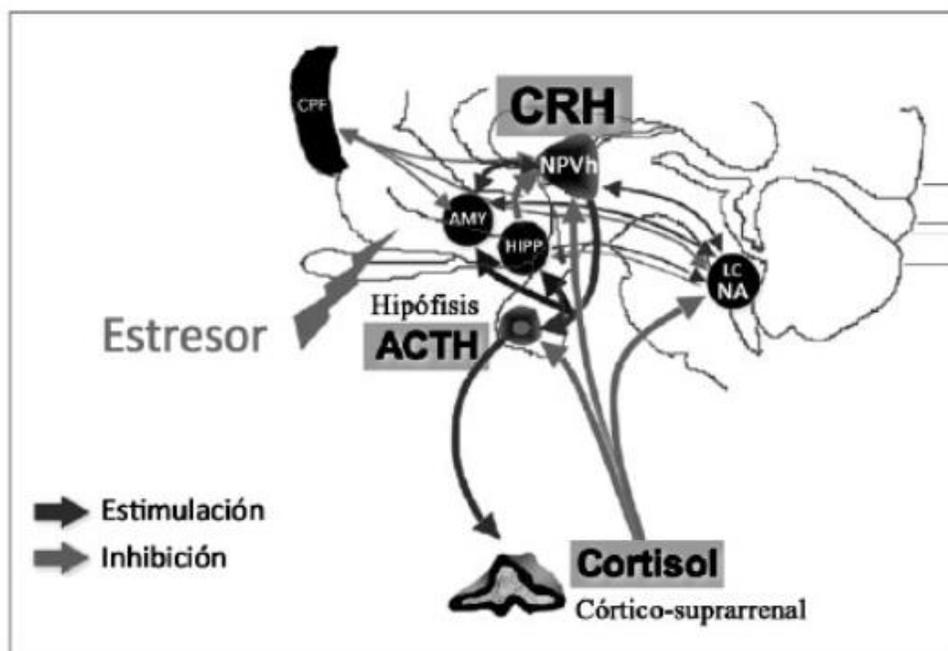


Figura 9. Representación simplificada de la neurobiología del estrés. El núcleo paraventricular del hipotálamo (NPVH) es el integrador final de la respuesta al estrés. Las neuronas de este núcleo producen la hormona liberadora de corticotropina (CRH) que estimula la producción hipofisiaria de adrenocorticotropina (ACTH) que estimula la producción de cortisol por las suprarrenales. En contraposición, el cortisol inhibe su propia síntesis, deteniendo la síntesis y liberación de ACTH y de CRH. En este sentido, el cortisol es una hormona "antiestrés" que apaga los procesos biológicos cuando el individuo ha

encontrado una buena respuesta adaptativa. CPF: cortex prefrontal. AMY: amígdala. HIPP: hipocampo. LC: locus coeruleus. NA: noradrenalina. Tomado de Fabrice Duval y col. 2010 (48).

Algunos de los catalizadores de las respuestas de estrés son: el hambre que disminuye la cantidad de glucosa en el organismo, no dormir lo suficiente, pasar frío, hacer mucho ejercicio y el estrés emocional.

2.3.1. Eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal (HHS)

Las respuesta al estrés se dan teniendo como componente principal el sistema neuroendocrino, en este eje, participa el hipotálamo, el cual se activa secretando CRH (hormona liberadora de corticotropina), que se ha visto vinculada con los componentes emocionales, conductuales y fisiológicos de la reacción de estrés, ya que actúa sobre la hipófisis y provoca la secreción de la hormona adrenocorticotropa (ACTH), cuya función se lleva a cabo sobre la corteza de las glándulas suprarrenales, dando lugar a la producción de corticoesteroides como la aldosterona, y a un aumento de los glucocorticoides y andrógenos.

Dentro de los glucocorticoides que se secretan, el de mayor importancia es el cortisol, estos participan a nivel metabólico, favoreciendo el estado catabólico, es decir, degrada las reservas de energía para tenerla disponible en caso de que las células deban satisfacer esas demandas, también facilita la excreción de agua y el mantenimiento de la presión arterial, tienen función de hiperglucemiante e inhibe la liberación de insulina, y generan el aumento de calcio y fosfatos liberados por los riñones. Por otro lado, los andrógenos tienen función como estimuladores en el desarrollo de las características secundarias masculinas y en el aumento de la fuerza y masa muscular (49,50)

Otro factor de gran importancia en este proceso del estrés, es la disminución de la producción, por parte de la hipófisis, de las endorfinas, neurotransmisor que cumple un rol de gran importancia sobre receptores especializados del sistema nervioso central para reducir el dolor, generando con esto, que en situación de estrés aumente la sensación de dolor (51).

2.3.2. Sistema nervioso autónomo o vegetativo (SNA)

El SNA mantiene lo que es conocido como homeostasis del organismo, participando en este el sistema nervioso simpático, el cual se encarga de secretar catecolaminas:

- En el tronco del encéfalo, específicamente en el locus coeruleus, se secreta noradrenalina, la cual viaja por el sistema nervioso activando las áreas del cerebro para estar alerta a lo que está pasando, viéndose mayormente aumentada en caso de estrés de tipo físico, situaciones de riesgo y de agresividad.
- Dentro del sistema nervioso simpático nos encontramos al sistema simpático-adrenomedular (SAM), cuya función en el mecanismo del estrés es secretar, desde la medula suprarrenal, la epinefrina o adrenalina, que cumple el rol de generar energía en un corto periodo de tiempo para dar una respuesta ante el peligro, lucha o huida, y se ha visto aumentada en casos de estrés psíquico y ansiedad (50).

Las catecolaminas mencionadas tienen un rol fundamental en las reacciones desarrolladas ante episodios de estrés y su relación con los eventos psicofisiológicos de la emoción, ya que producen un estado de alerta ante cualquier situación de lucha o peligro, teniendo como consecuencia reacciones hormonales y un compromiso de todo el organismo, tal como se muestra en la Tabla 3.

Además de esto, es importante destacar que ambas hormonas, tanto la epinefrina como la norepinefrina, no cruzan la barrera hematoencefálica, sus acciones periféricas se desarrollan de forma paralela en el cerebro y duran poco tiempo, ya que son recapturadas por terminaciones neuronales y metabolizadas (52).

Tabla 3. Alteraciones ocasionadas por las reacciones hormonales en los distintos órganos debido al aumento de catecolamina.

Tomada y adaptada de Comín, E. y col. (2010) (50)

Órgano	Efecto	Catecolaminas
Riñón	Vasoconstricción	Noradrenalina
Corazón	Aumento de ritmo	Noradrenalina y adrenalina
Piel	Vasoconstricción	Noradrenalina
Bronquios	Dilatación	Adrenalina
Cerebro	Excitación	Noradrenalina y adrenalina
Pelo	Piloerección	Noradrenalina
Tensión arterial	Aumentada	Noradrenalina y adrenalina
Intestino	Vasoconstricción	Noradrenalina
Pupila	Dilatación	Adrenalina

Cabe mencionar que la regulación del sistema SAM y del eje HHS la realiza el hipotálamo, el cual se encarga de integrar las funciones endocrinas y autónomas del comportamiento ante un estresor.

2.3.3. Síndrome general de adaptación

Se introdujo el concepto de Síndrome general de adaptación, como un conjunto de procesos fisiológicos que se desarrollan como una respuesta frente a estresores, ya que consideraba que el estrés es una respuesta generalizada del organismo para poder adaptarse ante algún evento que amenace su equilibrio.

Este Síndrome general de adaptación por parte del organismo se divide o distingue en tres fases, representadas esquemáticamente en la figura 9, las cuales son: alarma, de adaptación o resistencia y de agotamiento.

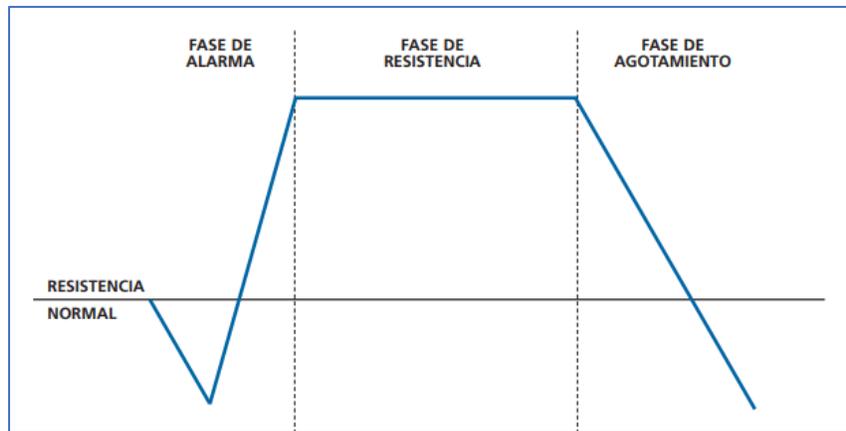


Figura 10. Síndrome general de adaptación de Hans Selye. Representación de sus tres fases: alarma, resistencia y agotamiento. Tomado de Enrique Comín. 2010. (50)

- Fase de alarma: puede asociarse a la respuesta ante estrés inmediato, y es cuando sucede algún evento que signifique peligro o genere una reacción ante un estresor. En estos casos se activa el sistema nervioso simpático y produce una situación de alarma que prepara al organismo automáticamente para enfrentar dicho estresor. En este proceso existe una reacción casi instantánea donde el hipotálamo estimula la parte medular de las glándulas suprarrenales para secretar adrenalina, que como se mencionó anteriormente, proporciona energía en corto plazo en caso de urgencia. Esto conllevará a que se genere una serie de respuestas del organismo, tales como: aumento de la frecuencia cardíaca y respiratoria, vasodilatación, aumento de la vigilancia/atención/concentración por liberación de noradrenalina, redistribución de sangre hacia las zonas de acción (músculos, cerebro y corazón), dilatación de las pupilas, aumento de la coagulación y del número de linfocitos, etc.
Esta reacción de alarma o alerta tiene una duración corta, que necesita tiempo para recuperarse y volver a la normalidad, pero en caso de que no se produzca dicha recuperación, pasamos a la fase de resistencia (48–50).
- Fase de resistencia o adaptación: se desarrolla solo en caso de que se mantenga la situación de estrés y no haya una recuperación del organismo, el cual intenta

adaptarse a la presencia de estos factores, haciendo que siga reaccionando, desencadenando alteraciones metabólicas, con desaparición de la sintomatología.

En esta etapa se continúa secretando adrenalina para obtener energía y garantizar la supervivencia física, pero, además, las glándulas suprarrenales secretan otro tipo de hormona, en este caso el cortisol, cuya función es asegurar y mantener los niveles de glucosa en la sangre para nutrir los músculos, el corazón y el cerebro. Cuando se está en estado de resistencia durante mucho tiempo, se genera una concentración elevada de cortisol que puede provocar hipertensión arterial, y no se puede seguir manteniendo la situación, ahí es cuando se pasa a la fase de agotamiento (48–50).

- Fase de agotamiento: se desarrolla si el evento estresor se repite con frecuencia o persiste en el tiempo, sin que el organismo logre adaptarse o resistir, y se acompaña de una alteración hormonal crónica que conlleva a consecuencias de tipo orgánicas, psicosomáticas y psiquiátricas, ya que estas hormonas comienzan a perder sus efectos en el organismo, provocando su acumulación en el sistema, lo que tendrá efectos negativos para el individuo, como alteración tisular o la aparición de patologías, como depresión, arterioesclerosis y desregulación del sistema inmunológico (48–50).

2.3.4. Feedback del eje corticotropico por cortisol.

La modulación de las reacciones de estrés en su intensidad y duración se asocia al feedback negativo que generan los glucocorticoides, es decir, el propio cortisol, que va a actuar sobre la liberación hipotálamo-hipofisiaria de CRH y de ACTH. A nivel de hipocampo se censura la insuficiencia o exceso de cortisol, generando una respuesta.

En los mecanismos de feedback del estrés se pueden identificar tres tipos de retroalimentación (48):

- Feedback rápido: el cual es proporcional al aumento de cortisol, dura de segundos a unos pocos minutos y participan receptores de membrana como el complejo receptor GABA_A/benzodiazepinas-canales del cloro.

- Feedback intermedio: su duración es más prolongada, de hasta una hora, en esta se genera una disminución en la liberación de CRH.
- Feedback lento, su duración es más larga que las otras retroalimentaciones, esta dura de algunas horas hasta días, se produce una disminución en la síntesis de ACTH hipofisiaria y de CRH.

En las retroalimentaciones intermedia y lenta participan dos tipos de receptores: los receptores de tipo I (receptores de mineralocorticoides), situados en el sistema límbico, tienen gran afinidad por la aldosterona y los glucocorticoides, y su función es inhibir la secreción basal de los glucocorticoides; y los receptores de tipo II (receptores de glucocorticoides), que se encuentran distribuidos en el sistema nervioso central situados en la hipófisis, NPVH y en los núcleos aminérgicos del tronco cerebral, estos presentan una menor afinidad por los glucocorticoides y la aldosterona, y participan en el proceso cuando los niveles circulantes de glucocorticoides aumentan, como en situaciones de estrés, con el fin de inhibir la respuesta de la ACTH y de la CRH (48).

Entonces, en caso de que ya haya suficiente cantidad de cortisol, este genera una retroalimentación negativa, donde se inhibe el funcionamiento de la secreción generada por la hipófisis hacia el hipotálamo para así poder detener el proceso y llegar a condiciones basales. La respuesta variada que se genera en cuanto a la eficacia de este proceso de freno depende de cada individuo según la reactividad que tengan al estrés.

Por otro lado, en caso de estrés crónico, el feedback negativo no funciona, se está en fase de agotamiento generando una hipercortisolemia crónica, la cual es neurotóxica para estructuras cerebrales vulnerables, y puede causar modificaciones como atrofia del hipocampo, lo que puede conllevar a otras patologías como lo son la depresión, diferencias individuales en el envejecimiento cerebral, etc. (53,54).

3. RELACIÓN DEL ESTRÉS CON EL PADECIMIENTO DEL DOLOR TIPO FIBROMIALGIA

Se ha visto en diversos estudios que el estrés puede ser un factor desencadenante o agravante de muchas enfermedades y condiciones patológicas. Su mal manejo puede afectar la percepción del dolor de una persona, ya que actúa como gatillo para los síntomas que se desarrollan en la fibromialgia, por lo que un individuo con esta enfermedad y que se encuentre bajo situaciones de tensión emocional o física pueden presentar exacerbaciones de dolor, trastornos del sueño o fatiga, de modo que el organismo libera hormonas y sustancias que lo hacen más vulnerable a estas alteraciones (55).

Muchas veces pasa que las personas que padecen de fibromialgia rechazan que tienen esta enfermedad e intentan seguir con su vida, pero al momento de estar ante estresores de distinto tipo, como laborales, familiares, emocionales o sociales, su rendimiento se ve disminuido, siendo agravado por las situaciones del entorno, lo que provoca un aumento del estrés y conlleva a la generación de síntomas como dolor, cansancio y problemas de sueño (55).

Según estudios, se ha planteado varias veces que la asociación del estrés con enfermedades reumatológicas, y de entre ellas se encuentra la fibromialgia, lo que se considera como una alteración sistémica. Esta desarrollaría un cambio a nivel neurobiológico, ocasionando la hiperactividad o hipoactividad de los sistemas involucrados en la fisiología de estos procesos, como el eje Hipotálamo-hipofisario-suprarrenal (56), donde se secreta el cortisol y se inhibe la liberación de CRH para detener el proceso, lo que provoca una alteración en el ciclo circadiano, llevando a otro tipo de consecuencias fisiológicas.

3.1. Efectos del estrés en la falta de sueño

Como se mencionó en la fisiología del estrés, en este proceso hay un aumento de cortisol, con esto una mayor actividad simpática, y una mayor cantidad de catecolaminas y citocinas proinflamatorias, lo que disminuye la actividad parasimpática, generando sobrecarga alostática, es decir, un desgaste frente a la presencia de mucho estrés, que se ve reflejada en

la privación del sueño de las personas que están desarrollando eventos de estrés, lo que puede traer consecuencias nocivas, un aumento de la presión arterial, disminución del tono parasimpático, aumento de los niveles vespertinos de cortisol e insulina, etc. (54,57)

Uno de los síntomas mas importantes de la fibromialgia es la falta de sueño, la cual se asocia a que el propio dolor crónico que padece un individuo incide en un mayor estado de alerta, donde actúan hormonas del estrés, lo que podría explicar esas interferencias que impiden tener un sueño de calidad, afectando el estilo de vida de la persona.

3.2. El estrés y dolor

La literatura disponible ha indicado una clara relación entre los factores psicológicos y el dolor, jugando un papel de gran importancia, no solo en la aparición del dolor crónico, sino que también en la etiología del dolor agudo. Cabe mencionar que los factores más importantes relacionados al proceso de dolor, pueden ser el estrés, la angustia o la ansiedad, así como el estado de ánimo y las emociones, el funcionamiento cognitivo y el comportamiento del dolor en sí (58).

Según el dolor que experimenten los pacientes con alguna enfermedad, este generará una respuesta por parte del mecanismo del estrés, ya que este provoca que la percepción de dolor se vea como una amenaza para el organismo, y se quiere evitar los estresores o estímulos que generen esa sensación.

A partir de esto, hay muchos estudios que sugieren la relación del dolor musculoesquelético con el riesgo de padecerlo por estrés psicosocial relacionado a una reacción de miedo o afrontamiento negativo.

Frente a esto, existe un modelo de “evitación del miedo”, este generaría dos tipos de respuestas ante algún evento de dolor: una respuesta de evitación de miedo o de catastrofismo que puede prolongar el dolor y aumentar el ciclo de dolor crónico y discapacidad, mientras que otra respuesta hace confrontación a esto, puede romper el ciclo de evitación de dolor-

miedo y promover la recuperación (54,59). En el estrés agudo, el miedo activa la amígdala del sistema límbico del cerebro, generando una respuesta simpática inmediata, seguida de una respuesta neuroendocrina para llegar a la recuperación.

En este sentido, las creencias cognitivas desadaptativas juegan un rol importante con respecto a los factores estresantes, los cuales pueden llegar a generar una respuesta de estrés fisiológico que prolonga el dolor; y si bien, el dolor es un factor estresor por sí solo, junto con esta percepción amenazante o aterradora, pueden generar una respuesta de estrés fisiológico exagerado y sensibilizado, lo que conlleva a la intensificación del dolor e incluso podría generar dolor crónico en el individuo, viéndose posible la generación de fibromialgia a partir de estos eventos (60,61).

En el mecanismo fisiológico del estrés, se mencionó la actividad a nivel neurológico, donde sistema nervioso simpático promueve la obtención de energía y el estado de alerta/motivación, mientras que el sistema nervioso parasimpático realiza los procesos opuestos, promueve la reparación, la inmunidad y el crecimiento anabólico para restaurar las reservas de energía. Se necesita el equilibrio de los dos sistemas para mantener el organismo en buenas condiciones de salud física y psicológica a largo plazo (59,62).

El cortisol mantiene los niveles de glucosa en sangre y proporciona energía al cerebro y sistema neuromuscular. Además, tiene función antiinflamatoria que evita el daño de tejidos y nervios que se pueda generar en un evento de inflamación. Junto con esto, y como se vio con anterioridad, cumple su función en respuesta a algún estresor que se nos presente. La acumulación de este es aceptable hasta cierto punto, pero la secreción de cortisol excesiva y prolongada en el tiempo puede tener efectos adversos para el organismo, paralizantes tanto físicos como psicológicos, afectando al individuo (63). Esta disfunción del cortisol que se genera por sus picos repetidos provoca disfunciones neuroendocrinas asociadas a alteraciones en la secreción del cortisol o en la función de CRH, así como también el agotamiento del cortisol y disminución del cortisol libre.

En caso de estrés crónico, el efecto que se mantiene es la disfunción del cortisol, es decir, este deja de funcionar. Los mecanismos que provocan la disfunción del cortisol inducida por el estrés aún no es bien conocida, pero se sabe que provoca diversas alteraciones en el organismo, de entre las cuales podemos ver que, si bien en condiciones normales este actúa sobre los glóbulos rojos (GR) con función antiinflamatoria, esto cambia en caso de su secreción prolongada, ya que causa una resistencia del GR a la unión del cortisol, provocando un daño inflamatorio en el receptor de estos, y a su vez afecta la retroalimentación negativa donde se frena la secreción de CRH (59).

También se ha descubierto que la activación de los receptores de CRH puede desencadenar dolor en ausencia de daño tisular y el aumento de la entrada excitatoria puede hiperpolarizar los potenciales postsinápticos, haciendo que la amígdala se vuelva resistente a la entrada inhibitoria de la corteza prefrontal, muy similar a lo que sucede en el proceso de desarrollo de la fibromialgia (59). Además de que el cortisol promueve respuestas adaptativas, este puede generar memoria basada en el miedo, que se considera en el momento como un estresor, provocando una respuesta sensibilizada en caso de vivir futuras amenazas de estrés fisiológico de este tipo.

Siguiendo con el estrés crónico, como se había mencionado, el cortisol tiene función antiinflamatoria, pero en estos casos donde ocurre una respuesta de estrés sensibilizada, se agota el eje HHS, y el cortisol presenta una falta de función que suele estar implicada en el dolor, por lo tanto, se genera de todas formas una respuesta inflamatoria no modulada ante varios factores, los cuales pueden ser patógenos físicos, proteínas no reconocidas o factores estresantes psicológicos.

Todo esto se vincula con que en seres humanos se ha visto desarrollado un hipocortisolismo inducido por la inflamación por estrés, lo que se relaciona con trastornos de somatización del dolor como lo es la fibromialgia, enfermedad en donde el estrés a largo plazo disminuye la respuesta del cortisol y genera fatiga matutina, dolor e inflamación (64,65).

En otras palabras, y como se ve representado en la figura 11 a modo de resumen, el dolor agudo es un estímulo estresante que se asocia comúnmente con hipercortisolismo, mientras que la secreción repetida de baja amplitud, prolongada o aumentada del cortisol, perpetúa el hipocortisolismo y la generación de dolor crónico (65).

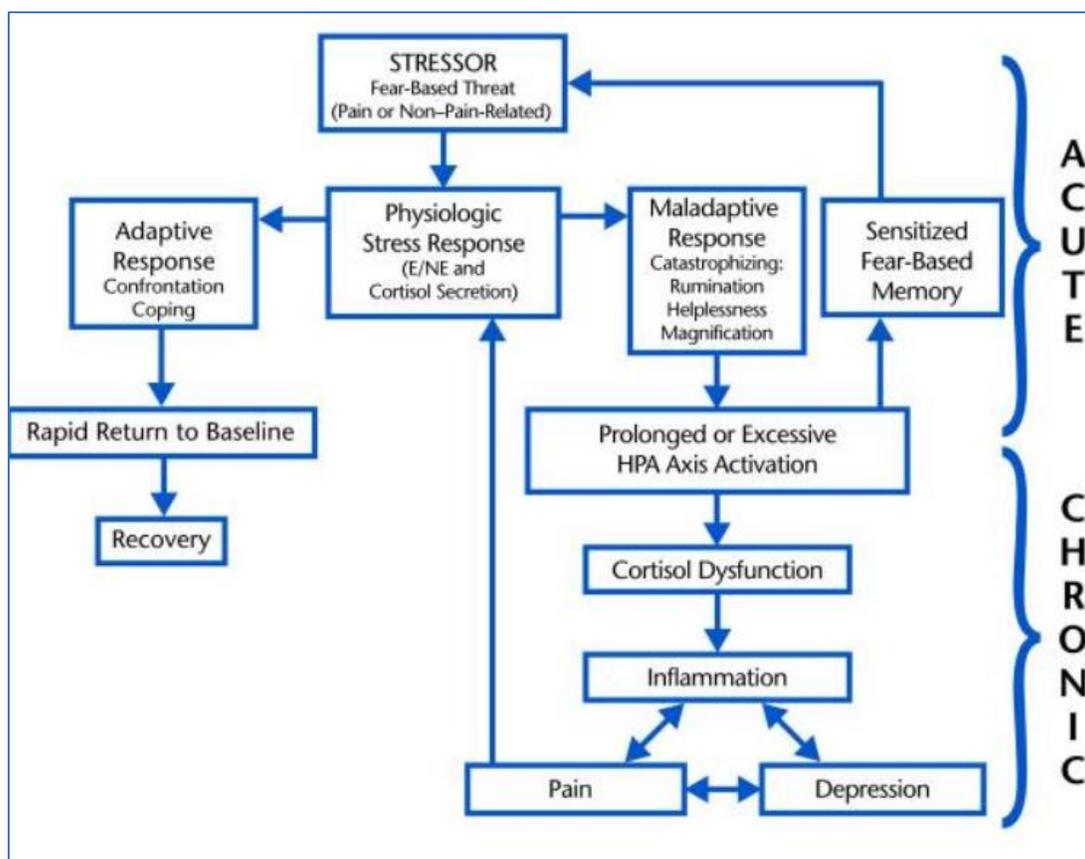


Figura 11. Papel propuesto de la activación del eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal (HPA) relacionado con el estrés en la transición del dolor agudo al crónico. Respuesta aguda al estrés: el dolor o el factor estresante no relacionado con el dolor activa una respuesta fisiológica normal al estrés (liberación simpática de epinefrina y norepinefrina [E/NE] seguida de la hormona antiinflamatoria cortisol). Una respuesta de afrontamiento adaptativa permite volver a los niveles normales de E/NE, cortisol e inflamación; una respuesta desadaptativa provoca una secreción de cortisol excesiva o prolongada y crea un recuerdo basado en el miedo del estímulo estresante que es sensibilizado y reactivado fácilmente por futuros estresores. Respuesta al estrés crónico: la secreción prolongada de cortisol da como resultado una disfunción del cortisol. La disfunción del cortisol da como resultado una inflamación no modulada que sigue a la reactivación de la respuesta al estrés, lo que puede contribuir a un ciclo de inflamación, depresión y dolor; el dolor es un estresor que puede reactivar una respuesta de estrés proinflamatoria, ahora no modulada debido a la disfunción del cortisol. Tomado de Kara E. Hannibal y Marcos D. Obispo. 2014. (59)

Se ha visto que, el estrés afecta las neuronas que procesan el dolor, acelera su trabajo y al hacerlo lo amplifica. Junto con esto, también se ha analizado que, en caso de padecer dolor crónico, de igual manera se puede presentar hipercortisolismo, de modo que las respuestas a corto plazo frente a estresores diarios generan picos de secreción de cortisol que son utilizados rápidamente, por lo tanto, se presenta primero un hipercortisolismo y luego hipocortisolismo.

Siguiendo con el dolor que se puede provocar en enfermedades como la fibromialgia, este es un componente de la respuesta inflamatoria, y varios mecanismos de inflamación puede contribuir a su generación. En casos de estrés, la disfunción del cortisol genera esta inflamación generalizada que impide la curación del proceso de dolor, por su estado de hipocortisolismo, en conjunto, con la participación de un aumento de las citocinas inflamatorias en estos eventos, las cuales sensibilizan a los nociceptores generando un aumento en la sensibilización del dolor, lo que contribuye a la etiología multifactorial de innumerables patologías, dentro de las que es importante mencionar, la fibromialgia (66).

CONCLUSIONES

La fibromialgia es un síndrome complicado caracterizado por dolor crónico, rigidez articular, fatiga, interrupción del sueño, disfunción cerebral y depresión. Esta enfermedad a menudo está infradiagnosticada por no tener un diagnóstico diferencial específico. La investigación en FM es cada vez más importante debido a la calidad de vida comprometida de los pacientes y el peso económico en el sistema de atención médica.

El mecanismo fisiopatológico que desencadena la fibromialgia no es bien conocido aun, pero este se ve asociado a la desregulación que se produce en esta condición del sistema nociceptivo puede surgir de una combinación de interacciones entre neurotransmisores, hormonas, el sistema nervioso autónomo, construcciones conductuales y factores estresantes externos.

La predisposición genética de los genes que se han descubierto que tiene una relación con el desarrollo de la FM, en combinación con la exposición a factores estresantes externos y condiciones ambientales, puede provocar una desregulación del sistema nociceptivo y la aparición de síntomas clínicos característicos de la enfermedad.

En el caso del estrés, dependiendo del tipo que sea, puede inducir efectos tanto beneficiosos como perjudiciales. Los efectos beneficiosos mantienen los efectos de la homeostasis de las células del organismo, lo que conduce a una supervivencia y estado de alerta. Sin embargo, cuando se mantienen los estímulos estresores de forma prolongada, los efectos nocivos del estrés pueden jugar un papel en diversas enfermedades y condiciones patológicas.

El eje hipotálamo-hipófisis es un componente crítico de la adaptación al estrés, y en pacientes con fibromialgia, este eje se ve alterado, por lo tanto, se dice que el estrés puede ser un factor que contribuye al desarrollo de la fibromialgia, junto con esto, la frecuente comorbilidad de la fibromialgia con trastornos del estado de ánimo sugiere un papel importante para la respuesta al estrés y anormalidades neuroendocrinas.

Si bien los factores que pueden significar desarrollar estrés en la vida cotidiana son inevitables en algunas ocasiones, estos producen una respuesta prolongada o exagerada al dolor o a factores estresantes no relacionados con el dolor que pueden intensificar la actividad simpática y neuroendocrina, agotar el cortisol y perpetuar el dolor y la inflamación generalizados, ya que, como se mencionó, el eje hipotálamo-hipófisis en situación de estrés agudo secreta cortisol, los niveles elevados de este facilitan la consolidación de los recuerdos emocionales basados en el miedo y condicionar una respuesta fisiológica sensibilizada al estrés.

Después de la reactivación crónica del eje HHS, de que se produzca una disfunción del cortisol donde no pueda generar su rol de forma adecuada, y del aumento de citocinas de inflamación, se facilita la transmisión del dolor a través de la alteración de la modulación o la activación repetida de los nociceptores por mediadores inflamatorios, e incluye como efecto la hipersensibilidad, lo que podría desencadenar el desarrollo de la fibromialgia.

A partir de todo esto, cabe mencionar que aún se necesitan estudios para identificar a los pacientes susceptibles a desarrollar fibromialgia, y aquellos que tengan mayor probabilidad de beneficiarse del manejo del estrés.

Por último, la comunidad médica debe tener una mayor apreciación del papel significativo que el estrés puede desempeñar en la fibromialgia y varias enfermedades más, para poder enfocarse en el tratamiento de estos pacientes utilizando terapias, ya sea farmacológicas o no, considerando recomendaciones para cambios en el estilo de vida, ejercicio diario, nutrición saludable, y programas de reducción del estrés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises [Internet]. Vol. 161, Pain. NLM (Medline); 2020 [cited 2021 Jun 12]. p. 1976–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32694387/>
2. Panerai AE. Pain stress and headache. In: Neurological Sciences [Internet]. Neuro Sci; 2012 [cited 2021 Jun 12]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22644159/>
3. Swieboda P, Filip R, Prystupa A, Drozd M. Assessment of pain: types, mechanism and treatment [Internet]. Vol. . 1, Annals of agricultural and environmental medicine : AAEM. Ann Agric Environ Med; 2013 [cited 2021 Jun 12]. p. 2–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25000833/>
4. Curso básico sobre dolor. Tema 1. Fisiopatología, clasificación y tratamiento farmacológico | Farmacia Profesional [Internet]. [cited 2021 Jun 12]. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-curso-basico-sobre-dolor-tema-X0213932415727485>
5. Tipos de dolor y escala terapéutica de la O.M.S.: Dolor iatrogénico [Internet]. [cited 2021 Jun 12]. Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0378-48352005000300006
6. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. A classification of chronic pain for ICD-11 [Internet]. Vol. 156, Pain. Lippincott Williams and Wilkins; 2015 [cited 2021 Jun 13]. p. 1003–7. Available from: </pmc/articles/PMC4450869/>
7. Maritza Velasco V. Dolor neuropático. Rev Médica Clínica Las Condes [Internet]. 2014 Jul 1 [cited 2021 Jun 13];25(4):625–34. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-dolor-neuropatico-S0716864014700835>
8. Fibromialgia [Internet]. [cited 2022 Apr 23]. Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-52742008000300005

9. D'Agnelli S, Arendt-Nielsen L, Gerra MC, Zatorri K, Boggiani L, Baciarello M, et al. Fibromyalgia: Genetics and epigenetics insights may provide the basis for the development of diagnostic biomarkers. *Mol Pain* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2022 Apr 22];15. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1744806918819944>
10. La fibromialgia con una visión desde la atención primaria [Internet]. [cited 2022 Apr 23]. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242018000501507
11. Fibromialgia: Un trastorno de estrés oxidativo [Internet]. [cited 2022 Apr 23]. Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462012000200006
12. Depresión, ansiedad y fibromialgia [Internet]. [cited 2022 Apr 23]. Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462010000700006
13. Joint ILO/WHO Committee, Health on O. PSYCHOSOCIAL FACTORS AT WORK: Recognition and control [Internet]. Ginebra; 1986 [cited 2021 Jun 13]. Available from: https://www.who.int/occupational_health/publications/ILO_WHO_1984_report_of_the_joint_committee.pdf
14. Leka S, Griffiths A, Cox T. WORK ORGANIZATION & STRESS WORLD HEALTH ORGANIZATION [Internet]. Nottingham; 2005 [cited 2021 Jun 13]. Available from: https://www.who.int/occupational_health/publications/ILO_WHO_1984_report_of_the_joint_committee.pdf
15. Ávila J. El estrés un problema de salud del mundo actual [Internet]. *Rev.Cs.Farm. y Bioq.* 2014 [cited 2021 Jun 13]. p. 117–25. Available from: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?pid=S2310-02652014000100013&script=sci_arttext
16. Hannibal KE, Bishop MD. Chronic stress, cortisol dysfunction, and pain: A psychoneuroendocrine rationale for stress management in pain rehabilitation. *Phys Ther* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2021 Jun 13];94(12):1816–25. Available from: </pmc/articles/PMC4263906/>

17. Wang VC, Mullally WJ. Pain Neurology [Internet]. Vol. 133, American Journal of Medicine. Elsevier Inc.; 2020 [cited 2021 Jun 13]. p. 273–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31419424/>
18. Swieboda P, Filip R, Prystupa A, Drozd M. Assessment of pain: types, mechanism and treatment - PubMed [Internet]. Ann Agric Environ Med. 2013 [cited 2021 Jun 13]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25000833/>
19. Armstrong SA, Herr MJ. Physiology, Nociception. StatPearls [Internet]. 2021 May 9 [cited 2021 Jul 17]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551562/>
20. Kania BF, Wrońska D, Bracha U. Pain, pathophysiological mechanisms, and new therapeutic options for alternative analgesic agents in sheep: A review and investigation [Internet]. Vol. 11, Animals. MDPI AG; 2021 [cited 2021 Jun 13]. p. 1–28. Available from: </pmc/articles/PMC8004948/>
21. Chen J (Steven), Kandle PF, Murray I, Fitzgerald LA, Sehdev JS. Physiology, Pain. StatPearls [Internet]. 2021 Feb 6 [cited 2021 Jul 17]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539789/>
22. Woller SA, Eddinger KA, Corr M, Yaksh TL. An Overview of Pathways Encoding Nociception. Clin Exp Rheumatol [Internet]. 2017 [cited 2021 Jul 17];35(Suppl 107):40. Available from: </pmc/articles/PMC6636838/>
23. Vanderah TW. Dirección electrónica: vanderah@u.arizona. SAUNDERS Med Clin N Am [Internet]. 2007 [cited 2022 Apr 25];91:1–12. Available from: <http://zl.elsevier.es/15/12/2014.Copiaparausopersonal,seprohíbelatransmisióndeeste documentoporqualquiermediooformato>.
24. Pedrajas J, Molino Á. Bases neuromédicas del dolor [Internet]. Clínica y Salud vol.19 no.3. 2008 [cited 2021 Jun 13]. Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-52742008000300002
25. Zegarra J. Physiopathological bases of the pain [Internet]. Acta méd. peruana v.24 n.2. 2007 [cited 2021 Jun 13]. Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172007000200007
26. Bases fisiopatológicas del dolor [Internet]. [cited 2022 Apr 25]. Available from:

http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172007000200007

27. “DOLOR CRÓNICO ENFERMEDAD EN SÍ MISMA” XIII REUNIÓN DE EXPERTOS Salamanca, 23 y 24 de Septiembre de 2013 Cátedra Extraordinaria del Dolor FUNDACIÓN GRÜNENTHAL UNIVERSIDAD SALAMANCA.
28. Plaghki L, Mouraux A, Le Bars D. Fisiología del dolor. EMC - Kinesiterapia - Med Física. 2018 Feb 1;39(1):1–22.
29. Abeles AM, Pillinger MH, Solitar BM, Abeles M. Narrative review: the pathophysiology of fibromyalgia. *Ann Intern Med* [Internet]. 2007 May 15 [cited 2022 May 26];146(10):726–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17502633/>
30. Kaltsas G, Tsiveriotis K. Fibromyalgia. *Endotext* [Internet]. 2020 Jan 14 [cited 2022 May 25]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279092/>
31. Bradley LA. Pathophysiology of Fibromyalgia. *Am J Med* [Internet]. 2009 Dec [cited 2022 May 26];122(12 Suppl):S22. Available from: </pmc/articles/PMC2821819/>
32. Ueda H. Systems Pathology of Neuropathic Pain and Fibromyalgia. *Biol Pharm Bull*. 2019 Nov 1;42(11):1773–82.
33. Yunus MB. Central sensitivity syndromes: a new paradigm and group nosology for fibromyalgia and overlapping conditions, and the related issue of disease versus illness. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2008 Jun [cited 2022 May 26];37(6):339–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18191990/>
34. Mendoza JM, Sanchez JLA, Sanz JS. Fisiopatología de la fibromialgia. *Reumatol Clínica* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2022 May 26];16(3):191–4. Available from: <http://www.reumatologiaclinica.org/es-fisiopatologia-fibromialgia-articulo-S1699258X20300279>
35. Meeus M, Nijs J. Central sensitization: a biopsychosocial explanation for chronic widespread pain in patients with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Clin Rheumatol* 2006 264 [Internet]. 2006 Nov 18 [cited 2022 May 26];26(4):465–73. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10067-006-0433-9>
36. Cagnie B, Coppieters I, Denecker S, Six J, Danneels L, Meeus M. Central sensitization in fibromyalgia? A systematic review on structural and functional brain MRI. *Semin*

- Arthritis Rheum. 2014 Aug 1;44(1):68–75.
37. Martucci KT, Weber KA, Mackey SC. Altered Cervical Spinal Cord Resting State Activity in Fibromyalgia. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2022 May 26];71(3):441. Available from: [/pmc/articles/PMC6393192/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33111111/)
 38. Siracusa R, Di Paola R, Cuzzocrea S, Impellizzeri D. Fibromyalgia: Pathogenesis, Mechanisms, Diagnosis and Treatment Options Update. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 Apr 2 [cited 2022 May 26];22(8). Available from: [/pmc/articles/PMC8068842/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34988842/)
 39. Clauw DJ, Crofford LJ. Chronic widespread pain and fibromyalgia: what we know, and what we need to know. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2003 [cited 2022 May 26];17(4):685–701. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12849719/>
 40. Yunus MB. Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2007 Jun [cited 2022 May 26];36(6):339–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17350675/>
 41. Valdés M, Collado A, Bargalló N, Vázquez M, Rami L, Gómez E, et al. Increased glutamate/glutamine compounds in the brains of patients with fibromyalgia: a magnetic resonance spectroscopy study. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2010 Jun [cited 2022 May 26];62(6):1829–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20191578/>
 42. Mogil JS. Pain genetics: past, present and future. *Trends Genet* [Internet]. 2012 Jun [cited 2022 May 26];28(6):258–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22464640/>
 43. Influence of the interaction between environmental quality and T102C SNP in the HTR2A gene on fibromyalgia susceptibility - PubMed [Internet]. [cited 2022 May 26]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22124593/>
 44. Crofford LJ, Young EA, Engleberg NC, Korszun A, Brucksch CB, McClure LA, et al. Basal circadian and pulsatile ACTH and cortisol secretion in patients with fibromyalgia and/or chronic fatigue syndrome. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2004 Jul [cited 2022 May 26];18(4):314–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15157948/>
 45. Wingenfeld K, Heim C, Schmidt I, Wagner D, Meinlschmidt G, Hellhammer DH. HPA axis reactivity and lymphocyte glucocorticoid sensitivity in fibromyalgia

- syndrome and chronic pelvic pain. *Psychosom Med* [Internet]. 2008 Jan [cited 2022 May 26];70(1):65–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18158367/>
46. Riva R, Mork PJ, Westgaard RH, Okkenhaug Johansen T, Lundberg U. Catecholamines and heart rate in female fibromyalgia patients. *J Psychosom Res* [Internet]. 2012 Jan [cited 2022 May 26];72(1):51–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22200523/>
 47. Kadetoff D, Kosek E. Evidence of reduced sympatho-adrenal and hypothalamic-pituitary activity during static muscular work in patients with fibromyalgia. *J Rehabil Med* [Internet]. 2010 Sep [cited 2022 May 26];42(8):765–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20809059/>
 48. Duval F, González F, Rabia H. Neurobiología del estrés. *Rev Chil Neuropsiquiatr* [Internet]. 2010 [cited 2022 Jun 20];48(4):307–18. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-92272010000500006&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 49. Cuixart SN. NTP 355: Fisiología del estrés.
 50. Galve AG. EL ESTRÉS Y EL RIESGO PARA LA SALUD.
 51. Estrés | Offarm [Internet]. [cited 2022 Jun 20]. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-estres-13078580>
 52. Romero EER, Young J, Salado-Castillo R. FISIOLÓGÍA DEL ESTRÉS Y SU INTEGRACIÓN AL SISTEMA NERVIOSO Y ENDOCRINO. *Rev Médico Científica* [Internet]. 2019 May 6 [cited 2022 Jun 21];32:61–70. Available from: <https://www.revistamedicocientifica.org/index.php/rmc/article/view/535>
 53. McEwen BS. Editorial: Cortisol, Cushing’s syndrome, and a shrinking brain - New evidence for reversibility. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(5):1947–8.
 54. Yaribeygi H, Panahi Y, Sahraei H, Johnston TP, Sahebkar A. The impact of stress on body function: A review. *EXCLI J*. 2017 Jul 21;16:1057–72.
 55. Vista de Incidencia del estrés en la fibromialgia [Internet]. [cited 2022 Jun 22]. Available from: <https://latinjournal.org/index.php/roh/article/view/503/429>
 56. Restrepo-Medrano J, Ronda E, Vives C, Gil D. ¿Qué sabemos sobre los Factores de Riesgo de la Fibromialgia? *scielo.org* [Internet]. 2009 [cited 2022 Jun 22];13–13. Available from: <http://www.scielo.org.co/pdf/rsap/v11n4/v11n4a17.pdf>

57. McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators: central role of the brain. *Dialogues Clin Neurosci* [Internet]. 2006 [cited 2022 Jun 22];8(4):367. Available from: [/pmc/articles/PMC3181832/](#)
58. Una revisión de los factores de riesgo psicológicos en el dolor de espalda y cuello - PubMed [Internet]. [cited 2022 Jun 22]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10788861/>
59. Hannibal KE, Bishop MD. Chronic Stress, Cortisol Dysfunction, and Pain: A Psychoneuroendocrine Rationale for Stress Management in Pain Rehabilitation. *Phys Ther* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2022 Jun 22];94(12):1816. Available from: [/pmc/articles/PMC4263906/](#)
60. Denson TF, Spanovic M, Miller N. Cognitive appraisals and emotions predict cortisol and immune responses: a meta-analysis of acute laboratory social stressors and emotion inductions. *Psychol Bull* [Internet]. 2009 Nov [cited 2022 Jun 22];135(6):823–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19883137/>
61. Benedetti F, Amanzio M, Vighetti S, Asteggiano G. The biochemical and neuroendocrine bases of the hyperalgesic nocebo effect. *J Neurosci* [Internet]. 2006 Nov 15 [cited 2022 Jun 22];26(46):12014–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17108175/>
62. Vinik AI, Maser RE, Ziegler D. Autonomic imbalance: prophet of doom or scope for hope? *Diabet Med* [Internet]. 2011 Jun [cited 2022 Jun 22];28(6):643. Available from: [/pmc/articles/PMC3123705/](#)
63. Blackburn-Munro G, Blackburn-Munro R. Pain in the brain: are hormones to blame? *Trends Endocrinol Metab* [Internet]. 2003 Jan [cited 2022 Jun 22];14(1):20–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12475608/>
64. Tak LM, Cleare AJ, Ormel J, Manoharan A, Kok IC, Wessely S, et al. Meta-analysis and meta-regression of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in functional somatic disorders. *Biol Psychol* [Internet]. 2011 May [cited 2022 Jun 22];87(2):183–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21315796/>
65. Fries E, Hesse J, Hellhammer J, Hellhammer DH. A new view on hypocortisolism. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. 2005 [cited 2022 Jun 22];30(10):1010–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15950390/>

66. Brydon L, Walker C, Wawrzyniak A, Whitehead D, Okamura H, Yajima J, et al. Synergistic effects of psychological and immune stressors on inflammatory cytokine and sickness responses in humans. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2009 Feb [cited 2022 Jun 22];23(2):217–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18835437/>