

L'activitat cerebral d'una pacient sotmesa a una prova és mesurada mitjançant elèctrodes.

Què funciona de manera diferent al cervell d'un pacient amb dolor crònic?

La tesi doctoral de Carolina Sitges Quirós, defensada a la UIB, investiga les diferències existents en el processament cerebral entre persones amb dolor crònic i persones sanes i la influència del context emocional en la percepció del dolor

Palma. Maig de 2010

Cada persona sent el dolor de forma diferent. De fet, se sol parlar d'experiència dolorosa, en la mesura que en la percepció del dolor no hi intervenen només els factors biològics, sinó també els psicològics i els contextuals. Així, la cultura, la personalitat, la sensació de control sobre la situació, l'aprenentatge del dolor, la depressió, l'ansietat, l'estrès... influeixen també en la percepció que hom té del dolor, per la qual cosa aquest aspecte ha passat a ser un element determinant en la recerca científica sobre el dolor.

És en aquest àmbit que s'inscriu la tesi doctoral de Carolina Sitges Quirós, *Estudio de la actividad cerebral en pacientes con fibromialgia: aspectos multidimensionales del dolor crónico*, llegida a la Universitat de les Illes Balears i dirigida pel doctor Pedro J. Montoya Jiménez, del Departament de Psicologia de la UIB. La tesi, elaborada a partir de cinc articles publicats en revistes científiques internacionals (un encara pendent de publicació), s'ha centrat en la caracterització del processament sensorial i cognitiu cerebral dels pacients amb dolor crònic i en l'avaluació de la possible influència que hi té el context emocional. El treball, que s'emmarca en la línia de recerca sobre el dolor crònic que duu a terme l'àrea de Psicobiologia de la Facultat de Psicologia de la UIB, ha apuntat que el dolor crònic ocasiona canvis importants en el funcionament cerebral dels pacients, que afecten el processament de la informació sensorial, emocional i cognitiva.

Divulgació de la recerca – Universitat de les Illes Balears

Cal assenyalar que no tots els dolors són iguals i, de la mateixa manera, no tots són perjudicials. De fet, el dolor agut és un senyal d'alarma beneficiós que té l'organisme i que ens avisa que ens hem fet una ferida o que estam malalts. Aquest tipus de dolor és de caràcter temporal i allò habitual és que remeti amb el tractament adequat i que desaparegui finalment quan el procés de curació ha acabat. Així, quan una persona sana es fa un tall al dit, el dolor que sent és momentani. Amb poc temps aquesta sensació acaba desapareixent i només en queda el record. Ara bé, el problema apareix quan aquesta percepció del dolor es prolonga més enllà de l'acabament de la malaltia o la curació de la ferida, o quan apareix sense que existeixi cap dany orgànic que l'hagi causat. Llavors, si esdevé crònic i persisteix durant mesos o anys, el dolor es converteix en un greu problema de salut per als que el pateixen, ja que passa a ser una font de patiment continu que condiciona tota la vida.

Quants tipus de dolor existeixen?

El termòmetre del dolor no existeix. Cap aparell no permet mesurar la intensitat del dolor, sinó que únicament es depèn de les descripcions que en fa la persona afectada. Això ens permet entreveure que el dolor és un fenomen multidimensional que va més enllà dels factors estrictament biològics, i que altres factors, com els psicològics i els socioculturals, també hi fan un paper determinant. Així, es poden distingir diferents tipus de dolor segons els factors que hi intervenen.

Un primer criteri de classificació del dolor és la localització. Es coneix com a dolor perifèric aquell que està relacionat amb el sistema nerviós perifèric. Pot ser somàtic superficial, si és degut a l'estimulació dels receptors de la pell, i dolor somàtic visceral, si és conseqüència de l'estimulació dels receptors de les vísceres. El dolor central, per la seva banda, es relaciona amb el sistema nerviós central i és un dolor que es pot presentar de manera espontània o provocada com a conseqüència de lesions neurològiques en la medul·la espinal, el bulb raquidi, el tàlem o l'escorça cerebral. Una característica molt específica del dolor central que el distingeix del dolor neuropàtic, provocat per lesions dels nervis perifèrics, és el temps d'inici dels símptomes dolorosos, que sol produir-se setmanes o fins i tot mesos després de la lesió neurològica que el provoca. Finalment, s'emprava també el terme de dolor psicogen (també denominat *sine materia*), que posteriorment es va substituir pel terme trastorn per dolor (segons el manual diagnòstic de l'Associació Americana de Psiquiatria, DSM-IV) o trastorn de dolor somatomorf persistent (segons la classificació de l'Organització Mundial de la Salut, CIE-10), que descriu aquell dolor del qual es desconeix l'etiologia, és a dir, les causes.

D'altra banda, si ens centram en la durada, el dolor pot ser agut, quan és inferior als sis mesos, o crònic, si s'allarga més enllà d'aquest termini. Així, el terme dolor crònic s'utilitza per referir-se a un dolor que persisteix al llarg de períodes que van més enllà del temps de cicatrització de la lesió, freqüentment sense una causa clarament identificable. El dolor agut, beneficiós per la seva condició de senyal d'alarma, té connotacions diferents del dolor crònic, un problema de salut que precisa un abordament més complex i que és l'objecte d'estudi de la tesi de Carolina Sitges.

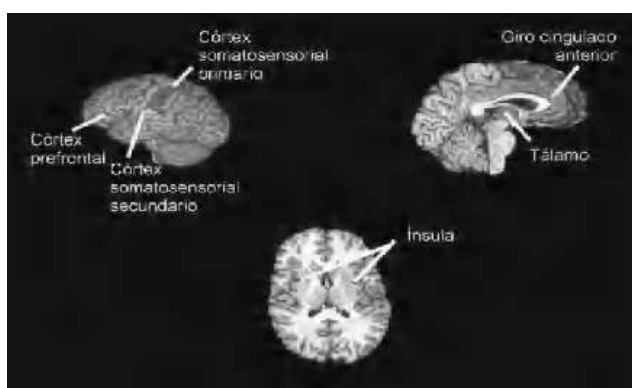
El dolor crònic i la fibromiàlgia

El dolor crònic és un problema de salut de conseqüències personals greus. En moltes ocasions, suposa la pèrdua d'interès per relacionar-se socialment dels afectats i acaba afectant la seva capacitat laboral. Alguns dels problemes més comuns són les dificultats per mantenir tasques motores repetides a causa del dolor i la fatiga, la necessitat de més temps per dur a terme diferents tasques físiques i mentals, la pèrdua d'agudesesa mental a causa d'un son no reparador, les dificultats per adaptar-se a l'horari laboral i la impossibilitat de mantenir-se de forma perllongada en les postures de dret o assegut.

Divulgació de la recerca – Universitat de les Illes Balears

De la mateixa manera, és una problemàtica de repercussions socials i econòmiques importants. Segons dades estimades recentment, el dolor crònic és el responsable de la pèrdua de 500 milions de dies de treball, amb uns efectes econòmics de 34 bilions d'euros, i afecta un terç de la població europea.

A les Illes Balears, la presència de dolor o malestar afecta el 31% de la població de més de 14 anys i es converteix en el problema de salut més prevalent, segons les dades recollides per l'Enquesta de Salut de les Illes Balears de 2001 que elaborà la Conselleria de Salut i Consum del Govern de les Illes Balears. Aquests problemes són més freqüents en les dones de més de 64 anys (63%) que en els homes (46%). En l'àmbit estatal, un estudi revelà que el dolor, i en particular el dolor crònic, té una alta prevalença en la població i un impacte significatiu en les relacions laborals i socials. Segons aquest treball, el dolor s'ha convertit en el símptoma més comú que acompanya els pacients que cerquen consell mèdic i és un dels principals problemes de salut pública.



Estructures cerebrals implicades en el processament del dolor.



Carolina Sitges Quirós, l'autora de la tesi.

Pel que fa al cas concret de la fibromiàlgia, aquesta síndrome dolorosa representa un repte tant sociosanitari com científic, ja que és una síndrome poc coneguda de la qual es desconeixen les causes, i encara que des de l'any 1990 es varen establir els criteris de classificació des del Col·legi Americà de Reumatologia que avui en dia s'empren com a criteris diagnòstics, no és reconeguda com a malaltia (tan sols com a síndrome). Si ens centrem en el significat etimològic, trobam que la paraula fibromiàlgia significa dolor en els músculs i en el teixit fibrós (lligaments i tendons), segons assenyala la Societat Espanyola de Reumatologia. Es caracteritza per la presència de dolor crònic generalitzat amb una durada superior als tres mesos, que afecta només els músculs i tendons, respectant les articulacions i els ossos, i que s'acompanya de múltiples símptomes associats d'esgotament i altres símptomes psicossomàtics (com anquilosament, parestèsies, trastorns del son, mal de cap, molèsties abdominals, trastorns genitourinaris, problemes de pell, alteracions de l'equilibri), problemes cognitius (com la disminució de la capacitat de concentració i les pèrdues de memòria autopercebudes), depressió i ansietat.

Al voltant del 2,4% de la població de més de 20 anys de l'Estat espanyol està afectada d'aquest trastorn, la qual cosa suposa una xifra absoluta aproximada de 700.000 persones, majoritàriament dones. La prevalença entre homes és del 0,4%, mentre que entre dones és del 4,2%. Per grups d'edat, la prevalença màxima es produeix entre els 40 i els 49 anys.

Diferents investigacions sobre la percepció del dolor en pacients amb fibromiàlgia han confirmat la presència d'hipersensibilitat davant el dolor en diferents regions del cos. Bàsicament, les dades experimentals que donen suport a aquesta hipersensibilitat en la fibromiàlgia es basen en uns llindars més reduïts per al dolor per als pacients amb fibromiàlgia que per als pacients sans,

Divulgació de la recerca – Universitat de les Illes Balears

presentats en diferents modalitats sensorials que utilitzen amb aquest objectiu diferents tipus d'estímuls (pressió mecànica, temperatura, descàrregues elèctriques, làser). D'altra banda, també s'ha observat un processament nociceptiu (a partir d'un estímul nociu, ja sigui mecànic, tèrmic, elèctric o químic) anòmal en aquests pacients mitjançant paradigmes que mostren una sensibilització més ràpida i duradora davant estímuls dolorosos. Així mateix, un estudi recent ha mostrat canvis estructurals en el cervell dels pacients amb fibromiàlgia. En definitiva, allò que diferents estudis han posat de manifest és que quelcom funciona de forma diferent en les persones afectades de dolor crònic.

Electrodes i encefalogrames per estudiar el processament cerebral

La part central de la tesi de Carolina Sitges Quirós han estat cinc estudis científics publicats en revistes científiques internacionals, amb els qual la investigadora ha volgut afrontar els objectius generals d'estudi:

1. Caracteritzar el processament sensorial i cognitiu cerebral, mitjançant l'estudi dels potencials evocats, davant estímuls rellevants (informació somatosensorial, descriptors de dolor) i irrelevants en els pacients amb dolor crònic.
2. Avaluar la possible influència del context emocional, generat mitjançant imatges agradables/desagradables o adjectius relacionats amb el dolor, sobre el processament cognitiu dels pacients amb dolor crònic.
3. Determinar si existeixen diferències entre el processament cognitiu dels subjectes sans (sense dolor crònic), els pacients amb dolor crònic d'origen orgànic (amb artritis reumatoide, radiculopaties, hèrnies discals) i els pacients amb fibromiàlgia (amb dolor crònic generalitzat d'etiologia desconeguda).
4. Estudiar la dinàmica cerebral dels pacients amb dolor crònic des de la perspectiva de l'anàlisi lineal, mitjançant el càlcul de l'espectre de freqüències, i no lineal, mitjançant el càlcul de l'índex d'entropia multiescalar i de la dimensió fractal.

En el cas dels dos primers articles –MONTROYA, P., SITGES, C. et al. (2005) i MONTROYA, P. i SITGES, C. (2006)– l'objectiu era avaluar la influència de dos contextos emocionals (agradable i desagradable) sobre el processament somatosensorial d'una sèrie d'estímuls tàctils no-nociceptius en tres grups de pacients: amb dolor musculoesquelètic i amb fibromiàlgia, en el primer estudi, i sense dolor o sans, en el segon. Els pacients foren sotmesos a registres de potencials evocats, que permeten fer una mitjana dels canvis en el senyal cerebral davant la presentació dels estímuls. Es duen a terme amb la col·locació d'elèctrodes en diferents punts del cap, que permeten registrar l'activitat elèctrica de l'escorça cerebral. En aquest cas, l'estímul extern era una pressió pneumàtica sobre un dit, que anava acompanyada de la visualització alternada d'imatges agradables i desagradables i la resposta es recollia a través d'un electroencefalograma. L'objectiu d'aquest experiment era avaluar la influència dels contextos emocionals agradable i desagradable per determinar si els pacients afectats de fibromiàlgia reaccionaven de la mateixa manera que els pacients sans davant l'emissió d'aquestes imatges.

L'objectiu del tercer treball –MONTROYA, P., SITGES, C. et al (2006)– era comprovar si els pacients amb fibromiàlgia mostren també un dèficit en el filtre sensorial (*sensory gating*) en comparació amb els subjectes sans (sense dolor crònic) a través d'un paradigma d'estímuls emparellats (*paired-click paradigm*), utilitzant diferents modalitats sensorials (auditiva i tàctil). En els subjectes sans, després d'una primera estimulació, la resposta cerebral davant la presentació d'un segon estímul idèntic en un període molt curt de temps (mig segon) és menor. Es tractava de veure si els pacients amb fibromiàlgia mostraven una reducció en el filtre sensorial, això és, si la resposta cerebral evocada al segon estímul era semblant a la del primer o, com passa en els subjectes sans, era menor.

En la quarta publicació –SITGES, C. et al. (2007)– es volia mostrar la influència dels factors emocionals en el processament cognitiu d'estímuls verbals en pacients amb dolor crònic i evidenciar el

Divulgació de la recerca – Universitat de les Illes Balears

paper que podrien estar desenvolupant en el manteniment a llarg termini. Durant l'experiment, els pacients amb dolor musculoesquelètic, amb fibromiàlgia i els sans havien de decidir si els adjectius que els eren presentats, que descrivien aspectes sensorials, afectius del dolor o neutres (és a dir, no relacionats amb el dolor) reflectien o no la seva experiència de dolor actual. Les respostes foren analitzades seguint també la tècnica dels potencials evocats.

En el darrer estudi –SITGES, C. et al. (pendent de publicar)– es pretenia explorar l'activitat cerebral d'un grup de pacients amb dolor musculoesquelètic, comparant-la amb la d'un grup de subjectes sans, mentre participaven en una tasca d'estimulació visual i tàctil, seguint el mateix paradigma que en les dues primeres investigacions. En aquesta ocasió, però, es féu des de la perspectiva de l'anàlisi lineal (anàlisi espectral) i no lineal (dimensió fractal i entropia multiescalar). L'objectiu era comprovar si existeix un decreixement en la potència de la banda alfa (o en altres bandes de freqüència) durant la tasca d'integració d'informació sensorial (tàctil) i emocional (imatges afectives) en el grup de pacients amb dolor crònic. D'altra banda, suposant que les mesures no lineals emprades poguessin quantificar la flexibilitat del cervell per respondre a certes demandes cognitives, es pretenia conèixer si els pacients amb dolor crònic presentarien majors valors de dimensió fractal i entropia multiescalar que els controls, la qual cosa suposaria una major regularitat del senyal i, per tant, una menor flexibilitat del cervell dels pacients.

Conclusions

En primer lloc, els resultats de les investigacions revelaren que els subjectes sans presenten una atenuació del component somatosensorial primerenc, així com un increment del component visual més tardà, a causa del context emocional desagradable. Això es podria interpretar com el reflex d'un mecanisme de filtre sensorial inicial afectat, posteriorment, per un biaix d'atenció cap a estímuls aversius. Per contra, els pacients amb fibromiàlgia mostren un increment del component somatosensorial primerenc, així com un decreixement del component N80 a causa del context emocional desagradable. Això indica que les imatges desagradables sembla que afavoreixen el processament d'estímuls tàctils. Això vol dir que les persones sanes veuen afectat el processament que fa el seu cervell de la informació tàctil quan veuen imatges desagradables, de manera que paren més atenció a la informació visual que a la tàctil. En el cas dels pacients amb fibromiàlgia, un context emocional desagradable sembla que afavoreix el processament d'estímuls tàctils, tot i que aquesta estimulació no sigui considerada potencialment dolorosa.

En segon lloc, s'ha comprovat que els pacients amb fibromiàlgia presenten un dèficit en l'habitució d'estímuls somatosensorials, que podria estar relacionat tant amb un processament anormal de la codificació sensorial primerenca, així com l'avaluació cognitiva més tardana de la informació tàctil no-nociceptiva redundant. De manera que en situacions en què el cervell dels pacients amb fibromiàlgia hauria d'habituar-se a una sèrie d'estímuls tàctils, té dificultats per fer-ho.

En tercer lloc, els pacients amb dolor crònic musculoesquelètic i fibromiàlgia mostren diferències en el processament de paraules relacionades amb el dolor, respecte al grup de pacients sans, pel que fa al nombre i tipus de descriptors escollits per descriure l'experiència de dolor, el temps de reacció a l'hora d'escollir els adjectius i el patró d'activitat cerebral mentre es duia a terme l'elecció d'aquests descriptors. Això podria ser degut a una incapacitat dels pacients amb dolor crònic per inhibir la modulació afectiva sobre el processament cognitiu. D'altra banda, cal comentar que, tot i que ambdós grups de pacients no diferien en els nivells d'intensitat de dolor, ansietat i depressió, els pacients amb dolor musculoesquelètic mostraven un increment de l'activitat cerebral en resposta als descriptors de dolor de tipus afectiu, en comparació amb els de tipus sensorial, mentre els pacients amb fibromiàlgia no mostraven cap efecte degut a la categoria de la paraula en les amplituds dels potencials evocats. Així, els pacients amb dolor crònic descriuen el dolor emprant més adjectius de tipus afectiu (sobretot els pacients amb dolor crònic d'origen musculoesquelètic, descrivint-lo com a desesperant, per exemple), tarden més a realitzar l'elecció (sobretot els pacients amb fibromiàlgia), la qual cosa es tradueix en un processament cerebral dels descriptors diferent en comparació amb subjectes sans, que entren més adjectius de tipus sensorial (per exemple, descrivint un mal de queixal com a punxant).

Divulgació de la recerca – Universitat de les Illes Balears

Finalment, sembla que el cervell dels pacients amb dolor crònic musculoesquelètic mostraria un major nivell de complexitat, com també una major dependència a les condicions inicials, com mostren els majors valors obtinguts en la dimensió fractal i l'entropia mostral en la zona parietal dreta, i desincronitzat, com mostren els menors valors de potència en gairebé tot l'espectre de freqüències en les zones centrals, temporals i parietals, que els dels subjectes sans, a l'hora de participar en una tasca de processament d'estímuls tàctils influïda per contextos afectius positius i negatius. El patró que mostra l'activitat cerebral dels pacients amb dolor crònic d'origen musculoesquelètic és més dessincronitzat, i podríem dir que presenta unes característiques més complexes, en comparació amb els subjectes sans, en la tasca de processament d'estímuls tàctils influïda per imatges de contingut agradable i desagradable, comentada anteriorment.

Així doncs, la investigació realitzada mitjançant tècniques de registre de l'activitat cerebral, combinada amb tasques d'estimulació sensorial, ha permès analitzar les alteracions que presenten els pacients amb dolor crònic durant el processament de la informació sensorial i la influència dels factors emocionals. D'aquesta manera, s'ha pogut constatar que existeixen diferències que afecten el processament cerebral entre les persones amb dolor crònic i les persones que no els pateixen. Els estudis han revelat que les respostes cerebrals davant l'estimulació tàctil repetida són majors entre els pacients amb fibromiàlgia que entre les persones sanes. D'altra banda, s'ha observat que els pacients amb fibromiàlgia presenten una resposta cerebral més marcada i una percepció de dolor més intensa quan l'estimulació tàctil es produeix en un context emocionalment negatiu (durant la visió d'imatges desagradables), comparat amb un context emocionalment positiu (visualització d'imatges agradables). Resulta interessant que aquest mateix tipus d'estimulació no desencadeni diferències significatives en les respostes cerebrals o la percepció del dolor entre pacients amb dolor musculoesquelètic d'origen orgànic (radiculopaties, artritis reumatoide) o, fins i tot, que l'estimulació tàctil generi respostes cerebrals més reduïdes en la condició emocional negativa que en la positiva entre les persones que no pateixen dolor crònic. En relació amb aquests resultats, és probable que aquestes alteracions en el processament cerebral de la informació tàctil estiguin relacionades directament amb el nivell de dolor que experimenten les persones amb fibromiàlgia. Totes aquestes dades apunten que el dolor crònic ocasiona canvis importants en el funcionament cerebral dels pacients que afecten el processament de la informació sensorial, emocional i cognitiva.

Divulgació de la recerca – Universitat de les Illes Balears

Referència de la tesi

Títol: Estudio de la actividad cerebral en pacientes con fibromialgia: aspectos multidimensionales del dolor crónico

Autor: Carolina Sitges Quirós

Departament: Departament de Psicologia

Àrea de coneixement: Psicobiologia

Director: Dr. Pedro J. Montoya Jiménez

Qualificació: Excel·lent cum laude

Membres del tribunal

President

Dr. Rubén Rial Planas

Departament de Biologia Fonamental i Ciències de la Salut

Universitat de les Illes Balears

Secretari

Dr. Antoni Gamundí Gamundí

Departament de Biologia Fonamental i Ciències de la Salut

Universitat de les Illes Balears

Vocals

Dr. José María Martínez Selva

Departament d'Anatomia Humana i Psicobiologia

Universitat de Múrcia

Dr. Niels Birbaumer

Institut de Psicologia Mèdica i Neurobiologia del Comportament

Universitat de Tübingen

Dr. José Javier Campos Bueno

Departament de Psicologia Bàsica I (Processos Bàsics)

Universitat Complutense de Madrid

Publicacions derivades de la tesi

MONTOYA, P., SITGES, C. et al. (2005): "Abnormal affective modulation of somatosensory brain processing among patients with Fibromyalgia", *Psychosomatic Medicine* 67: 957–963.

MONTOYA, P. i SITGES, C. (2006): "Affective modulation of somatosensory-evoked potentials elicited by tactile stimulation", *Brain Research* 1068: 205-212.

MONTOYA, P., SITGES, C. et al (2006): "Reduced brain habituation to somatosensory stimulation in patients with fibromyalgia", *Arthritis & Rheumatism* 54: 1995-2003.

SITGES et al. (2007): "Abnormal brain processing of affective and sensory pain descriptors in chronic pain patients", *Journal of Affective Disorders* 104, 73-82.

SITGES, C. et al.: "Linear and nonlinear analyses of EEG dynamics during non-painful somatosensory processing in chronic pain patients", *European Journal of Pain*, pendent de publicació.