

Andrea Márquez-López Mato, MD *

Jorge Téllez-Vargas, MD **

Síndrome somato funcional: Fibromialgia y fatiga crónica

- **Introducción**
- **Síndrome de sensibilidad central**
- **Síndrome de fatiga crónica**
- **Fibromialgia**
- **Conclusiones**

* Médica Psiquiatra, Directora del Instituto de investigaciones en Psiquiatría Biológica. Presidente de la Sociedad Argentina de Psiquiatría Biológica. Miembro Internacional de la Asociación Colombiana de Psiquiatría Biológica. Buenos Aires, Argentina
e-mail: ipbi@arnet.com

** Profesor Titular de Psiquiatra, Universidad El Bosque. Secretario Tesorero de la Federación Mundial de Sociedades de Psiquiatría Biológica. Director del Área de Neuropsiquiatría del Instituto de Neurociencia Universidad El Bosque. Fundador y presidente inaugural de la Asociación Colombiana de Psiquiatría Biológica, Bogotá, Colombia.
e-mail: tellezjorge@hotmail.com

EL SIGUIENTE puede ser el motivo de consulta de una paciente a su médico de atención primaria o al psiquiatra al cual fue remitida para valoración de un posible cuadro depresivo:

“...Estoy cansada todo el día... Me acuesto agotada y me despierto peor... Me duele todo el cuerpo y no me pueden tocar porque se empeora el dolor.

...Me deprime sentirme incapacitada... Mi familia no aguanta más mis quejas...

...Los análisis de laboratorio son normales pero yo tengo algo... Es como si estuviera con gripa permanentemente... Estoy tan fatigada que me duele todo el cuerpo, se me hinchan los dedos y los ojos todas las mañanas...

No puedo levantarme en la mañana y salir de casa... Quiero hacerlo pero el cuerpo no me da...

Ya no soy la misma...”

Estas quejas son habituales en los pacientes con síndrome de fatiga crónica y fibromialgia pero son absolutamente inespecíficas y pueden corresponder a varios trastornos como anemia, hipotiroidismo o paraneoplasias, entre otros, y, obviamente a trastornos afectivos como depresiones unipolares o distimia.

Desde la descripción de la “depresión enmascarada” hecha por KIELHOLZ ⁽¹⁾ la tendencia de varios psiquiatras es considerar a estas quejas inespecíficas como equivalentes depresivos sin tener en cuenta los aportes recientes de la psiconeuroinmunoendocrinología (PNIE) en el diagnóstico clínico y en la dilucidación de su etiología.

Los estudios recientes muestran que la depresión, la fibromialgia y la fatiga crónica pueden coincidir y que estas últimas predisponen a padecer una depresión mayor pero no corresponden a formas larvadas de un cuadro depresivo.

Tanto la fibromialgia como la fatiga crónica son parecidas semiológicamente a los cuadros depresivos pero constituyen dos entidades diferentes

con sustrato neurobiológico distinto y aunque comparten algunas semejanzas presentan más diferencias que similitudes.

SÍNDROME DE SENSIBILIDAD CENTRAL

En la década pasada YUNUS⁽²⁾ propuso incluir en lo que denominó *Síndrome Neuroquímico Múltiple* o *Síndrome de Sensibilidad Central*, a varias entidades clínicas como la fibromialgia, el síndrome de intestino irritable, el síndrome de fatiga crónica, el síndrome de piernas inquietas, la cefalea tensional, la dismenorrea primaria, la cistitis intersticial, el síndrome por dolor miofacial y el dolor de la articulación temporomandibular, por tratarse de trastornos con características clínicas comunes; entidades que son el resultado de una disfunción neuro-inmuno-endocrina y mejoran con fármacos de tipo serotoninérgico o noradrenérgico.

KANAAN y colaboradores incluyeron las mismas entidades en el denominado por ellos Síndrome Somatofuncional e hicieron énfasis en la asociación frecuente entre los síntomas somáticos y su desencadenamiento por los eventos vitales que originan estados de estrés emocional⁽³⁾.

Como se anotó anteriormente, estas entidades comparten varios elementos clínicos y semiológicos: son más frecuentes en mujeres, sus síntomas cardinales son la hiperalgesia, el cansancio y los trastornos del sueño y no se encuentra una correlación entre la sintomatología y las pruebas de laboratorio clínico.

Los datos recientes apoyan la hipótesis propuesta por YUNUS y KANAAN, que supone la existencia de un mecanismo biofisiológico de desregulación neurohormonal^(2,3). Este trastorno provoca una sensibilización central, que origina cambios en el sistema nervioso central (SNC) a nivel molecular, bioquímico y funcional, que amplifican y generalizan la sensación dolorosa y otras respuestas somato-sensoriales.

La sensibilización central

Se define como la hiperactividad de las neuronas del SNC en respuesta a los estímulos dolorosos periféricos, de manera que se presenta una respuesta exagerada al estímulo doloroso normal (hiperalgesia), mayor duración de la respuesta (dolor persistente) y una respuesta de dolor (alodinia) después de un estímulo normalmente no doloroso, como tocar o frotar⁽⁴⁾ que podría ser producida por mayores concentraciones sanguí-

neas de óxido nítrico que provoca hiperalgesia, posiblemente por activación de neuronas de segundo orden en el núcleo trigémino caudal ^(5,6).

La acción permanente de esta respuesta sensorial alterada sobre las sinapsis del asta dorsal medular transmite información errada o distorsionada a las estructuras supraespinales, que hace que el estímulo se interprete con diferente modulación perceptiva, cognoscitiva y afectiva.

Se ha observado que las neuronas de la médula dorsal sufren cambios a nivel celular, molecular, químico e incluso anatómico, que altera la neuroplasticidad dorsal y central y produce como resultado final, un estado de “hiperemotividad” e hipersensibilidad de las neuronas del SNC ^(4,5).

Los cambios neuroplásticos periféricos incluyen cambios biomoleculares como aumento del calcio intercelular, activación de los segundos mensajeros, expresión exagerada de protooncogenes (como c-fos) y una alteración de la permeabilidad de la membrana celular. Se altera la producción o liberación en la médula espinal de los péptidos secretados por los nociceptores como la sustancia P, la neuroquinina A, el péptido relacionado con gen relacionado con la calcitonina (CGRP), la somatostatina, la colecistoquinina, el péptido intestinal vasoactivo (VIP) y la galanina, que contribuyen a mantener el estado de hiperalgesia, que el paciente refiere como dolor crónico ⁽⁶⁻⁸⁾.

Se ha observado que el gen CGRP facilita la producción y transmisión de glutamato y de otros aminoácidos excitadores tipo glutamato y su acción en el receptor AMPA ⁽⁷⁻⁹⁾.

SÍNDROME DE FATIGA CRÓNICA (SFC)

La primera descripción fue hecha por BEARD en 1869, quien lo denominó “agotamiento nervioso” y entró a formar parte de la neurastenia, entidad que fue aceptada con entusiasmo por la comunidad médica hasta los años 60 del siglo pasado cuando cayó en desuso en la medicina occidental aunque el término continuó siendo utilizado por los médicos del hemisferio oriental ⁽⁷⁾. Actualmente, varios autores consideran el SFC y la fibromialgia como formas “modernas” de la neurastenia ⁽¹⁰⁾.

El SFC se ha denominado también *housewife syndrome*, encefalopatía miálgica o *post viral fatigue syndrome*.

Los estudios en la población general muestran una prevalencia del 1% pero se considera que es una entidad subdiagnosticada ⁽¹¹⁾. Es menos frecuente que la fibromialgia (1:10) y se observa con mayor frecuencia en mujeres ⁽¹²⁾.

Se han identificado como factores predisponentes a la edad avanzada, el sedentarismo, el trabajo excesivo, el estrés, la rehabilitación posquirúrgica, las infecciones recurrentes o sus secuelas y el antecedente de enfermedad vascular o vasculopatía periférica ⁽¹²⁾.

En los países con estaciones su presentación es más frecuente en otoño, por lo que se lo ha vinculado con un probable origen infeccioso, dado que en esa época son más frecuentes los procesos infecciosos ^(11,12).

Criterios Clínicos

Los criterios diagnósticos del Centers for Disease Control (CDC) aceptados desde el año 2000 son ⁽¹³⁾:

1. Fatiga clínicamente evaluada, inexplicada, persistente o recidivante que es:
 - De reciente comienzo o comienzo definido.
 - No resulta de un esfuerzo excesivo
 - No se alivia con el reposo
2. Disminución significativa en los niveles previos de actividad ocupacional, social o personal.
3. Cuatro o más de los siguientes síntomas que persisten o recurren por más de 6 meses consecutivos de enfermedad y que no se presentan en los días previos a la fatiga:
 - Deterioro subjetivo de la memoria reciente o concentración
 - Dolor de garganta
 - Sensibilidad de los ganglios linfáticos
 - Dolores musculares
 - Poliartralgias sin hinchazón o enrojecimiento
 - Cefalea de nuevas características, patrón o severidad
 - Sueño no reparador o interrumpido
 - Malestar o fatiga general post-esfuerzo mayor de 24 horas.

Algunos autores hacen énfasis en la presencia de síntomas como as-tenia intensa y fatiga fácil que no merman con el descanso; alteraciones

cognoscitivas (desorientación, compromiso de la memoria a corto plazo, confusión e irritabilidad), sueño no reparador o hipersomnias diurna, mialgias, faringitis, fotofobia y febrículas⁽¹²⁾. Tabla 1

Los síntomas cognoscitivos son frecuentes y conforman el denominado síndrome “fibrofog” que incluye alteraciones en la atención y la memoria de trabajo y cuya etiología aún no ha sido dilucidada⁽¹⁴⁾. Las alteraciones cognoscitivas pueden ser exacerbadas por la presencia de síntomas depresivos o ansiosos, alteraciones en el patrón de sueño, enfermedades endocrinas o dolor⁽¹⁴⁾.

Los síntomas son más severos cuando se identifican más de ocho síntomas, cuando la duración del cuadro clínico es mayor al año y medio, la edad de aparición es avanzada, se acompaña de distimia y el nivel educativo del paciente es bajo⁽¹²⁾.

Es necesario evaluar el estado de ánimo, las creencias sobre la enfermedad, el ambiente y el nivel de actividad del paciente porque son factores que juegan un papel fundamental en la comprensión integral del cuadro clínico.

Así mismo, es preciso tener en cuenta que cuanto más largo es el tiempo de evolución es mayor el deterioro cognoscitivo⁽¹⁴⁾.

TABLA 1

Síntomas observados en el estudio nacional de fibromialgia y patologías relacionadas en Argentina, 2008⁽⁴⁵⁾.

Cansancio y fatiga	33 %
Dolor muscular	23 %
Dolor cervical	23 %
Despertares frecuentes	20 %
Olvidos	6 %
Cefalea	4 %
Dolores articulares	4 %
Colon irritable	4 %
Diarrea	2 %
Bruxismo	2 %
Cistitis, vulvodinia	2 %

Caso clínico

LL, es una mujer de 60 años, quien refiere en su consulta:

“Mi enfermedad comenzó el 13 de agosto del 2007, después de haber sentido frío durante una fiesta de matrimonio. A partir de ese día, comencé a sentir decaimiento, dolor de garganta, asco por la comida, dolor de cabeza, sudoración nocturna y algunas líneas de fiebre...

Visité varios médicos generales quienes me diagnosticaron faringitis, laringitis, gripe y virosis.

Con el tiempo los síntomas aumentaban y el decaimiento se transformó en cansancio diario, no podía hacer nada y me llené de miedo y angustia.

Me remitieron a consulta con internista y después de visitar a varios, uno de ellos me dijo que tenía una infección por citomegalovirus y me formuló aciclovir, pero no mejoré y, por el contrario, las cosas empeoraron y varios médicos y mucha gente me decían que tuviera paciencia porque no hay remedios para combatirlo y que la infección se curaba sola...

Después comencé a tener ataques de pánico y me formularon tranquilizantes. Como no mejoraba me enviaron a consulta psiquiátrica y me trataron para el pánico y la depresión... pero no toleré los medicamentos. También fui a psicoterapia con dos psicólogos y estuve en yoga, pero no mejoraba.

Al cabo de casi dos años de hacer tratamientos y no mejorar en una consulta con un reumatólogo me dijeron que tenía un síndrome de fatiga crónica y con las medicaciones que me han dado he comenzado a mejorar...”

Criterios de exclusión

De acuerdo con REID y colaboradores⁽¹⁰⁾ no es posible hacer el diagnóstico de SFC en presencia de:

- Enfermedad activa, no resuelta, o sospechada que pueda causar fatiga
- Depresión de tipo psicótico, melancólico o bipolar (excepto si se trata de un episodio depresivo mayor no complicado)

Psicosis

Demencia

Anorexia o bulimia nervosa

Abuso de alcohol u otras sustancias
Obesidad severa (índice de masa corporal igual o mayor a 45)

Etiología

Se han propuesto varias hipótesis etiológicas:

Viral. Está basada en la presencia de algunos de los síntomas (febrículas, mialgias, adinamia, cefalea), el antecedente de un estado gripal, la mayor frecuencia en otoño y la identificación de anticuerpos contra varios virus, entre ellos el herpes virus de Epstein Barr, herpes simple y citomegalovirus, herpes virus HHV-6, enterovirus (polio, coxsackie y echo), retrovirus (HIV, HTLV-1 y HTLV-2).

La teoría postula que la activación de la elastasa produce cambios en la ribonucleasa L (RNAsa L) o la aparición de una fracción específica que estaría involucrada en la etiología del trastorno y podría ser considerada como un marcador diagnóstico del SFC. El compromiso de la ribonucleasa y de la elastasa sería responsable de las alteraciones funcionales que el enfermo padece diariamente ⁽¹⁵⁾.

Cabe recordar que la elastasa polimorfonuclear es una proteasa localizada en los gránulos primarios o azurófilos (lisosomas) de los leucocitos polimorfonucleares o neutrófilos, que se libera como mecanismo de defensa para eliminar los productos de degradación tisular en el lugar de la inflamación y que las RNasa, es una nucleasa que cataliza la hidrólisis del ARN en componentes más pequeños.

Inmunológica. Postula que un agente aún no identificado altera el sistema inmunitario, incrementando la liberación de citoquinas por las células T, especialmente la interleuquina 2, que serían las responsables del trastorno ^(16,17).

En algunos pacientes se ha observado disminución del número y de la actividad de los linfocitos citolíticos naturales (*natural killer*), diferencias en los marcadores de activación de linfocitos T, aumento de las células CD38 y CD26 (marcador de activación celular) y disminución del número de las CD8, que son células supresoras.

La producción de anticuerpos está incrementada, lo que favorece la aparición de complejos inmunes circulantes ⁽¹⁶⁾.

Se ha descrito la presencia de anticuerpos antiserotonina en algunos pacientes con síndromes sensitivos disfuncionales, así como de auto-anticuerpos contra la proteína 2 asociada a los microtúbulos y anti receptor colinérgico muscarínico 1, sin que hasta el momento se haya precisado su rol ⁽¹⁷⁾

Algunos autores sugieren que existen factores detonantes de esta respuesta inmunológica como los tóxicos químicos o las infecciones virales que producen una alteración crónica de las citoquinas, que como se comentó anteriormente, serían las responsables del SFC ⁽¹⁶⁾.

En algunos pacientes se ha encontrado historia de alergias que es más frecuente que en los grupos control ⁽¹⁸⁾.

Endocrina. Algunos estudios sugieren compromiso del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, (HPA) porque se han encontrado cifras aumentadas de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y del cortisol en el estrés crónico y en la depresión mayor, entidades que con frecuencia se asocian al SFC. La alteración crónica del eje HPA produciría cambios sistémicos y alteración de la respuesta inmunológica.

Sin embargo, en los pacientes con SFC frecuentemente se observa hipofunción del sistema adrenal con niveles bajos de cortisol y dehidroepiandrosterona (DHEA), como lo observaron Márquez y colaboradores en una muestra de 300 pacientes ⁽¹⁸⁾.

Este hecho permite diferenciar el SFC de la depresión mayor y, aunque pueden coexistir ambas patologías en un paciente, el SFC no configura una forma enmascarada de la depresión ^(9,12).

Alteración del sistema autónomo. Sugiere que la activación continua y permanente del sistema nervioso autónomo (SNA) produce un efecto inverso que contribuye al desarrollo del SFC en personas susceptibles.

Los pacientes con SFC presentan reducción del volumen sanguíneo, del volumen de eyección cardíaca e intolerancia ortostática que reducen el gasto cardíaco y pueden contribuir a explicar varios de los síntomas del SFC ⁽¹⁹⁾.

Los síntomas de la desautonomía aparecen primero que los síntomas de fatiga crónica y se manifiestan como una alteración en la regulación cardiaca en respuesta al estrés. NASCHITZ y colaboradores sugieren que las cifras del HIS (hemodynamic instability store) podrían ayudar a diferenciar el SFC de otras entidades relacionadas con la desautonomía vagal ⁽²⁰⁾.

Alteraciones musculares. La fatigabilidad neuromuscular aumentada sería secundaria a una menor disponibilidad de oxígeno, menor oxidación aeróbica muscular y disminución en la fosfocreatina muscular o al daño muscular directo ocasionado por la replicación viral ⁽²¹⁾.

En estudios recientes se ha observado acumulación de protones con descenso del glucógeno muscular y de la glicemia. La acumulación de protones se produce al realizar esfuerzos físicos, es mayor en gente sedentaria, disminuye la actividad aeróbica y aumenta la glucólisis anaeróbica, lo que conlleva a un aumento desmesurado de los niveles de ácidos grasos plasmáticos porque los procesos de oxidación no alcanzan a consumir el total de los ácidos grasos movilizados ^(21,22).

Alteraciones mitocondriales. Estudios recientes relacionan las alteraciones en las funciones de las mitocondrias y el SFC. Algunos autores han observado alteraciones en el número y tamaño de las crestas mitocondriales y disminución de la capacidad oxidativa. MYHILL y colaboradores sugieren que el “perfil ATP” de los neutrófilos puede ser útil para diferenciar el SFC de otras entidades relacionadas con el estrés o con factores psicológicos como los trastornos afectivos ⁽²³⁾.

Alteraciones del ritmo circadiano. El SFC se asocia con alteraciones del sueño, que algunos consideran primarias, con trastornos periódicos de la motilidad, apneas, narcolepsia y somnolencia diurna. Algunos autores han encontrado disminución de hipocretinas y del umbral de secreción de melatonina y se ha reportado mejoría de los síntomas de fatiga crónica con la administración de melatonina ⁽²⁴⁾.

En una revisión reciente de los aspectos etiológicos realizada por SANDERS y KORF ⁽²⁵⁾ los autores postulan que el síndrome de fatiga crónica es un trastorno con baja carga genética en el cual se puede presentar

interacción de las hipótesis antes mencionadas, entre las cuales cobra mayor importancia el antecedente de una infección viral que puede ser reactivada por situaciones estresantes, que la infección induce la producción de anticuerpos anti ACTH que interfieren con la producción de cortisol, razón por la cual en más de la mitad de los casos se encuentran cifras de hipocortisolemia; que las alteraciones en el eje HPA alteran la respuesta inmunológica, observándose disminución de las células CD56 e incremento del estrés oxidativo celular con disminución de los niveles de zinc. La escasa respuesta al tratamiento, ya sea farmacológico o con terapia cognoscitiva puede ser debida a la existencia de varios subtipos del trastorno y a que cada subtipo respondería en forma diferente a las estrategias terapéuticas.

FIBROMIALGIA

El término fibromialgia se acuñó en la década de los setenta y, corresponde a los cuadros clínicos que anteriormente se denominaron reumatismo tisular, fibrositis o reumatismo psicógeno ⁽²⁶⁾. Hoy en día, se la considera un componente del síndrome somático funcional.

Se trata de un síndrome complejo caracterizado por diversas dolencias músculoesqueléticas que se acompañan de amplificación de la percepción del dolor y de síntomas sistémicos difusos pero característicos.

Se estima que en Estados Unidos el 3-6% de la población general, incluidos los niños, cumplen los criterios de fibromialgia, lo que la hace dos veces más frecuente que la artritis reumatoide ⁽²⁷⁾. Es 4-7 veces más frecuente en mujeres adultas ⁽²⁷⁾. Los síntomas se inician entre los 20 y 55 años, pero se puede diagnosticar en niños, etapa en la que no hay diferencia entre sexos ⁽²⁸⁾.

El dolor de músculos y tejidos blandos es descrito por los pacientes como profundo, irradiado, torturante, punzante o urente y varía en su intensidad de leve a severo y puede interferir con el sueño. Los pacientes tienden a despertarse debido a los dolores y a la rigidez del cuerpo, que les impide adoptar posiciones cómodas aún durante el descanso diurno ⁽²⁹⁾.

En algunos casos el dolor disminuye durante el día y se incrementa en las horas de la noche, aunque algunos pacientes presentan dolor perma-

mente durante las 24 horas del día. El dolor se incrementa con la actividad física, el frío, el clima húmedo, la ansiedad y el estrés.

Se ha observado comorbilidad frecuente con alteraciones gastrointestinales como gastritis o colon irritable y, en algunos casos, puede acompañarse de hipersensibilidad a diferentes olores, sonidos, luces, vibraciones y variaciones en la temperatura corporal (fiebre o hipotermia leves).

Caso clínico

MA, mujer de 38 años de edad, quien refiere que hace 5 años me comenzaron los dolores musculares que empezaban en la mañana y me sentía muy cansada. Los toleré por unos meses pero después tuve que consultar al médico, porque fue aumentando la intensidad de los dolores. El médico me examinó, me pidió algunos laboratorios que fueron negativos, por lo que me dijo que no debía estresarme y que hiciera deporte o gimnasia para relajarme...

Los ejercicios empeoraban mi cansancio y mis dolores. Consulté de nuevo al médico y esta vez me recomendó hacer psicoterapia para manejar la ansiedad y la depresión. La psicoterapia me sirvió para aclarar otras cosas de mi vida pero no sirvió para mejorar el cansancio.

Se me hizo difícil dormir y empecé a no tolerar lo que comía con molestias y diarrea al mismo tiempo que los dolores empeoraban. Al intentar tocarme los músculos doloridos empeoraba la sensación de dolor.

Por una amiga me enteré que podía tener fibromialgia y busqué ayuda con un internista y un reumatólogo. Me estudiaron de arriba abajo. Me descartaron otras enfermedades, me diagnosticaron la fibromialgia, me medicaron y me siento mucho mejor. Lástima que perdí tiempo y nadie me creía, ni los médicos ni mis familiares...

Criterios clínicos

El American College of Rheumatology ha identificado los siguientes criterios: ⁽³⁰⁾

Presencia de dolor difuso de tipo predominantemente mecánico durante un mínimo de tres meses. Se considera que el dolor es difuso, cuando se localiza tanto en el lado derecho como en el izquierdo del cuerpo y por

arriba y por debajo de la cintura. Puede presentarse dolor en el esqueleto axial (columna cervical, tórax anterior, columna dorsal o región lumbar).

Rigidez matutina o después del reposo.

Dolor a la presión en 11 de los 18 puntos dolorosos que se han identificado para la fibromialgia.

Alteraciones del sueño: insomnio, sueño ligero, despertar frecuente, bruxismo y sueño no reparador.

Fatiga de aparición matutina que mejora levemente hacia la media mañana y empeora progresivamente a lo largo del día.

Parestesias e inflamación subjetiva, frecuentemente bilateral.

Síntomas afectivos: ansiedad, depresión, distimia, trastornos de pánico y cuadros de fobia simple, trastornos que se observan en el 70-90% de los casos.

Síntomas gastrointestinales: colon irritable, dispepsias, flatulencia, náuseas, estreñimiento, diarrea o cuadros de pseudo obstrucción intestinal, en el 40-60% de casos

Síntomas autonómicos: extremidades frías, boca seca, hiperhidrosis, disfunción ortostática, fenómeno de Raynaud y temblor, cuya frecuencia varía del 40-70 % de casos.

Síntomas genitourinarios: dismenorrea, síndrome premenstrual y vejiga irritable en el 30- 50% de los casos.

Cefalea tensional referida por el 50% de los pacientes

Intolerancia a diversas medicaciones.

Puntos dolorosos

Durante la exploración física tanto la movilidad articular como el balance muscular y la exploración neurológica son normales y no se aprecian signos inflamatorios articulares.

Habitualmente se aprecia hiperalgesia generalizada que se acentúa al presionar sobre las prominencias óseas y uniones músculo-tendinosas (entesopatía) que corresponde a los llamados puntos dolorosos de la fibromialgia. Figura 1.

A la palpación digital (fuerza aproximada de 4 kg), el paciente debe experimentar dolor (no sólo hipersensibilidad) en 11 de los siguientes 18 puntos:

Occipucio bilateral, en la inserción del músculo suboccipital.

Cervicales bajas bilateral, en las caras anteriores de los espacios inter transversos en C5-C7.

Trapezio bilateral, en el punto medio del borde superior.

Supraespinoso bilateral, en sus orígenes, por arriba de la escápula, cerca del borde interno.

Segunda costilla bilateral, en las segundas uniones costocondrales, justo al lado de las uniones en las superficies superiores.

Epicóndilo externo bilateral, 2 centímetros por debajo de los epicóndilos.

Glúteo bilateral, en los cuadrantes superiores externos de los glúteos, en el pliegue anterior del músculo.

Trocánter mayor bilateral, por detrás de la prominencia trocantérica.

Rodilla bilateral, en el tejido subcutáneo de la parte interna, por arriba de la línea de la articulación.

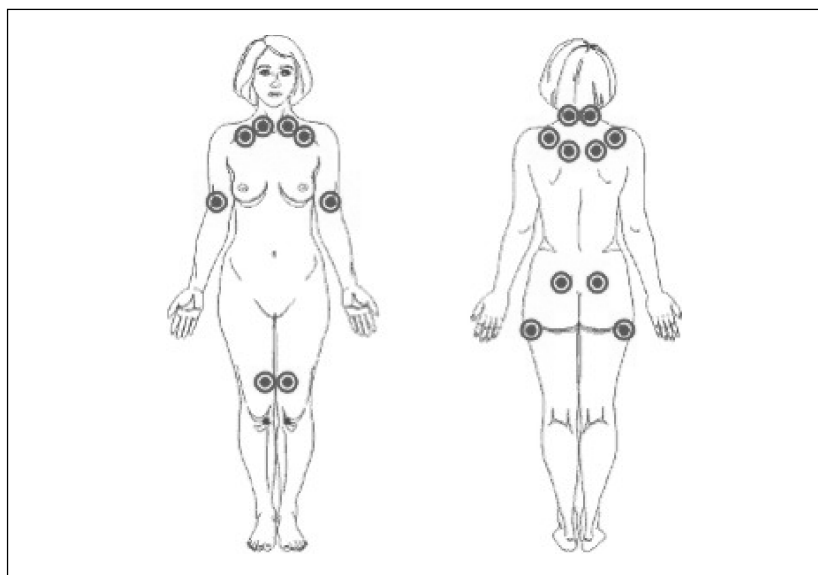


FIGURA 1

Localización de los 18 puntos dolorosos considerados como criterio diagnóstico de la fibromialgia

Etiología

Se han propuesto varias hipótesis etiológicas:

Factores genéticos. Existe evidencia creciente que sugiere una predisposición genética para desarrollar la fibromialgia. ARNOLD y colaboradores encontraron que los familiares de primer grado de enfermos con fibromialgia presentaron más puntos dolorosos y mayor compromiso afectivo comparados con los familiares de primer grado de pacientes con artritis reumatoidea ⁽³¹⁾.

Los estudios controlados sugieren la presencia de un patrón autonómico dominante y que se requiere que el individuo alcance una edad crítica o sufra una lesión extrema para que se desarrolle la enfermedad ^(26,28,29).

Alteraciones endocrinas. El estrés y las alteraciones en el eje HPA con frecuencia se asocian a los cuadros de fibromialgia. Se supone que la hiperactividad de la CRH sería responsable de la aparición de algunos de los síntomas de la fibromialgia y de las alteraciones hormonales: niveles bajos de cortisol, hormona del crecimiento, y andrógenos ⁽³²⁾.

La sintomatología de la fibromialgia es muy similar a la presentada por pacientes con déficit de hormona de crecimiento ⁽³³⁾. La hormona del crecimiento (GH) está involucrada en la reparación de los daños ocurridos en músculos y tejidos durante los rigores de la vida diaria mediante la secreción de nuevas proteínas para reparar las rupturas musculares y reemplazar las células y tejidos que han cumplido su ciclo ⁽²⁸⁾. La GH se produce y almacena en la hipófisis, es liberada por acción de su hormona liberadora y su producción es inhibida por la somatostatina. En pacientes con fibromialgia se ha encontrado aumento de los niveles de somatostatina lo que sugiere que no se libera en forma adecuada la GH y, por lo tanto, se alteran los mecanismos de reparación celular y, específicamente, de reparación muscular.

La GH se libera en la fase 4 del sueño (fase delta), fase que se encuentra alterada en los pacientes con fibromialgia en quienes se observa intrusión de ondas alfa ⁽²⁸⁾.

Se ha observado disminución de los síntomas dolorosos con la administración de GH que es bien tolerada ⁽³³⁾.

Los niveles de hormonas tiroideas, estrógenos, progesterona, melatonina y prolactina permanecen normales. Figura 2

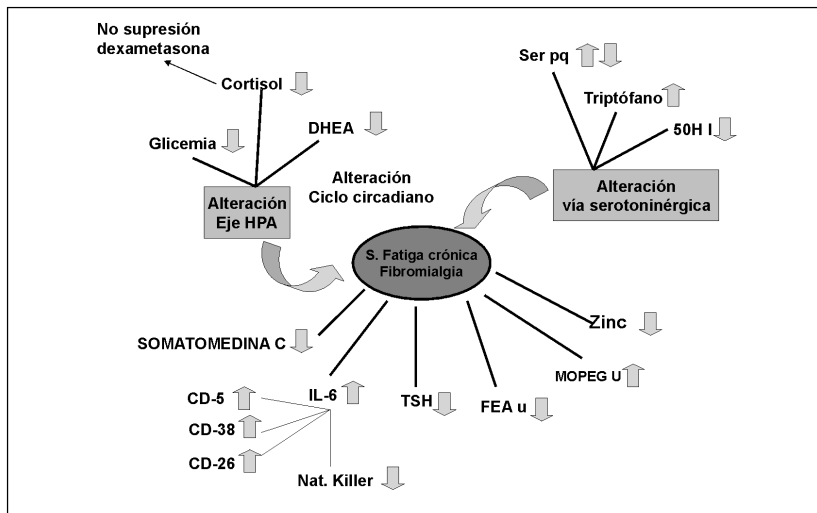


FIGURA 2

Esquema que muestra las alteraciones endocrinas e inmunológicas de la fibromialgia y el síndrome de fatiga crónica ⁽⁴⁵⁾

Alteración en neurotransmisores. Se han encontrado niveles bajos de serotonina posiblemente debidos a disminución de los niveles del neurotransmisor en las plaquetas, que están relacionados con los síntomas dolorosos. A nivel del SNC también se han hallado niveles bajos de serotonina posiblemente por baja disponibilidad de triptófano dado que se han encontrado niveles disminuidos de ácido-5hidroxindol acético en líquido cefalorraquídeo ⁽³⁴⁾.

La serotonina participa en los procesos nociceptivos y es el sustrato de funciones como el sueño, la cognición y el estado de ánimo, que como comentamos anteriormente, están alteradas frecuentemente en la fibromialgia. La respuesta positiva que se observa al prescribir fármacos serotoninérgicos como los inhibidores selectivos de la serotonina (ISRS) y

la duloxetina sería debida a la regulación que producen de los niveles de serotonina y no a que mejoren un cuadro de depresión enmascarada ⁽³⁵⁾.

Se ha encontrado niveles altos de la sustancia P que aumentan la sensibilidad al dolor, haciendo que un estímulo leve sea percibido con nocicepción exagerada ^(28,34).

Estrés. Se observa una relación estrecha entre dolor y estrés, pero no se ha identificado una causalidad directa ⁽³⁶⁾. MELZACK sugiere que la hormona liberadora de corticotropina, el cortisol, las catecolaminas, el sistema inmune y los opioides endógenos juegan un papel importante en el afrontamiento del estrés y en la nocicepción ⁽³⁷⁾. Al parecer el estrés agudo produce analgesia pero el estrés crónico produce un efecto contrario, aunque ambos están mediados por la CRH ⁽³⁶⁾. Tabla 2

Es preciso recordar que los síntomas crónicos de la fibromialgia representan un estrés intenso para el paciente y pueden incrementar la respuesta alterada del eje HPA intensificando, a su vez, la sintomatología dolorosa.

TABLA 2.

Eventos vitales relacionados con fibromialgia. Estudio Argentino de fibromialgia y patologías relacionadas ⁽⁴⁵⁾

Pérdidas (pareja, padres, hijos, trabajo)	33%
Abuso sexual o violencia intrafamiliar	29%
Madre depresiva o abandonada	23%
Cirugía previa	20%
Accidente automovilístico	13%

Inmunológica. Al igual que en el síndrome de fatiga crónica se considera que un agente desconocido altera el sistema inmunitario e incrementa la liberación de citoquinas por las células T, especialmente la interleuquina 2 ^(16,17).

En algunos pacientes se ha observado menor número y descenso en la actividad de los linfocitos *natural killer*, aumento de las células CD38 y CD26 (marcador de activación celular) y disminución del número de las

CD8, que son células supresoras. La producción de anticuerpos está incrementada (anti serotonina, antipolímero) lo que favorece la aparición de complejos inmunes circulantes ⁽¹⁶⁾.

Alteraciones musculares. Al comparar las biopsias musculares de los individuos con fibromialgia con el grupo control se observa disminución del colágeno intramuscular en los pacientes con fibromialgia que podría favorecer la aparición de microlesiones musculares y cambios en el metabolismo músculo-esquelético, posiblemente generados por disminución del flujo sanguíneo ^(28,38).

Se ha observado presencia de fibras ragged-re, rubber band y fibras apolladas y degeneración de las fascias o de la expansión aponeurótica que envuelve músculos, tendones y sus articulaciones con las partes blandas. Se cree que las retracciones de las fascias explicarían el dolor y que su irradiación es debida al compromiso de las células y la matriz constituyentes de este tejido (fibroblastos, mastocitos, macrófagos, colágeno, elastina, líquido intersticial, componentes de la microvascularización, etc), razón por la cual estrategias que mejoran la perfusión vascular a nivel muscular, como el ejercicio físico, alivian la intensidad del dolor ⁽³⁹⁾.

Además, se han descrito alteraciones ultraestructurales del músculo, como aumento en la fragmentación del ADN y cambios en el número y tamaño de las mitocondrias ⁽⁴⁰⁾.

Alteraciones vasculares. Como se comentó anteriormente, se supone la existencia de alteraciones en la microvascularización muscular ⁽³⁹⁾. La disminución del número de capilares por cm², de los niveles de enzimas oxidativas y de la somatomedina C darían lugar a trastornos isquémicos musculares que serían responsables de la sintomatología dolorosa.

Estrés oxidativo. Las investigaciones sugieren un aumento del estrés oxidativo y de la actividad del óxido nítrico en los pacientes con fibromialgia pero la respuesta clínica a los agentes antioxidantes como la vitamina E y los ácidos omega es muy pobre ⁽⁴¹⁾.

Recientemente, CORDERO y colaboradores han observado en los pacientes con fibromialgia, comparados con los controles, disminución en

las células mononucleares de los niveles de la coenzima Q10, coenzima que cumple funciones de transporte de electrones en la cadena respiratoria mitocondrial y posee un marcado efecto antioxidante⁽⁴²⁾. Los autores sugieren que al recuperar los niveles de la coenzima se podrían aliviar los síntomas dolorosos.

Es de anotar, que la amitriptilina, tan usada en estos pacientes, empeora el estrés oxidativo en cultivos de fibroblastos humanos, acción que es revertida por la administración de la coenzima Q10⁽⁴³⁾.

Sensibilidad Química Múltiple (MCS). Es un trastorno adquirido caracterizado por síntomas recurrentes, referidos a varios sistemas orgánicos, que ocurre como respuesta a la exposición a múltiples compuestos químicamente no relacionados, en dosis muy por debajo de aquellas en las que comienzan a tener efectos nocivos. En el MCS existiría una exposición sensibilizante, que cambia los patrones de excitación de áreas límbicas y mesolímbicas, posibilitando que diversas sustancias desencadenantes, incluyendo la sensibilizante, generen la producción de síntomas. En los pacientes con MCS se ha observado alteraciones en la activación de áreas cerebrales específicas (parietal derecha y bilateralmente en los lóbulos temporal y orbitofrontal) que se asocian con alteraciones cognoscitivas⁽⁴⁴⁾. La fibromialgia podría ser desencadenada por un fenómeno de sensibilidad química múltiple.

CONCLUSIONES

Los síntomas de los síndromes sensitivos disfuncionales son causa frecuente de consulta en atención primaria y en la práctica psiquiátrica y requieren para su comprensión identificar los síntomas y correlacionarlos con las alteraciones psicoendocrinoinmunológicas que los desencadenan.

Aunque suelen acompañarse de síntomas depresivos no corresponden a una depresión enmascarada y con frecuencia el trastorno depresivo mayor o la distimia se presentan en comorbilidad con la fibromialgia o el síndrome de fatiga crónica.

Para evitar su cronicidad es necesario realizar un diagnóstico precoz y descartar otras entidades de tipo autoinmune, infeccioso o endocrino, abuso de alcohol, alteraciones del sueño o efectos secundarios de medicaciones sistémicas.

Escuchar, diagnosticar y tratar a estos pacientes es demostrar que la medicina es un quehacer interdisciplinario y que el mundo “psi” indudablemente repercute en la formación y perpetuación de los síndromes orgánicos, aunque hoy en día no se haya dilucidado la etiología de algunos de ellos, como la fibromialgia o el síndrome de fatiga crónica.

Para el psiquiatra estos pacientes representan un reto en el ámbito terapéutico y el desconocimiento de su etiopatogenia tiene implicaciones en la evolución del cuadro clínico y en la confiabilidad en las estrategias terapéuticas, que aunque inespecíficas, disminuyen la sintomatología dolorosa, brindan seguridad al paciente y restablecen su calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA SELECCIONADA

1. Kielholz P. The concept of masked depression. *Encephale*. 1979;5(5 suppl):459-62
2. Yunus MB. Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes. *Semin Arthritis Rheum*. 2007 Jun;36(6):339-56
3. Kanaan RA, Lepine JP, Wessely SC. The association or otherwise of the functional somatic syndromes. *Psychosom Med*. 2007 Dec;69(9):855-9
4. Meeus M, Nijs J. Central sensitization: a biopsychosocial explanation for chronic widespread pain in patients with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Clin Rheumatol*. 2007 Apr;26(4):465-73
5. Stisi S, Cazzola M, Buskila D, Spath M, Giamberardino MA, Sarzi-Puttini P, et al. Etiopathogenetic mechanisms of fibromyalgia syndrome. *Reumatismo*. 2008 Jul-Sep;80(suppl1):25-35
6. Greco R, Tassorelli C, Sandrini G, Di bella P, Buscone S, Nappi G. Role of calcitonin gene-related peptide and substance P in different models of pain. *Cephalalgia* 2008 Feb;28(2):114-26
7. Seybold VS. The role of peptides in central sensitization. *Handb Exp Pharmacol*. 2009(194):451-91
8. Wood PL. The NMDA receptor complex: a long and winding road to therapeutics. *Drugs*. 2005 Mar;8(3):229-35
9. Marquez Lopez Mato A, Osters D, Pizzuto G. *Síndromes Sensitivos Disfuncionales*. En: Marquez Lopez Mato A (ed). *Psiconeuroinmunoendocrinología*. Editorial Scien. 2008. Buenos Aires
10. Schafer ML. On the history of the concept neurasthenia and its modern variants chronic-fatigue-syndrome, fibromyalgia and multiple chemical sensitivities. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2002 Nov;70(11):570-82.
11. Van't Leven M, Zielhuis GA, van der Meer JW, Verbeek AL, Bleijenberg G. Fatigue and chronic fatigue syndrome-like complaints in the general population. *Eur J Public Health*. 2009 Aug 18.

12. Cozzani CB. *Síndrome de fatiga crónica*. En Marquez Lopez Mato A. (Ed) *Psiconeuroinmunoendocrinología. Aspectos epistemológicos, clínicos, y terapéuticos* Editorial Polemos 2002. Buenos Aires
13. Reid S, Chalder T, Cleare A, Hotopf M, Wessely S. Chronic fatigue syndrome. *BMJ*. 2000 Jan 29;320(7230):292-6.
14. Glass JM. Fibromyalgia and cognition. *J Clin Psychiatry*. 2008;60(suppl 2):20-4
15. Meeus N, Njts J, McGregor N, Meeusen R, et al. Unravelling intracellular immune dysfunctions in chronic fatigue syndrome: interactions between protein kinase R activity, Rnasa L, cleavage and elastase activity, and their clinical relevance. *In vivo*. 2008 Jan;22(1):115-21
16. Skowera A, Cleare A, Blair D, Bevis L, Wessely SC, Peakman M. High levels of type 2 cytokine-producing cells in chronic fatigue syndrome. *Clin Exp Immunol*. 2004 Feb;135(2):294-302.
17. Bassi N, Amital D, Amital H, Doria AS, Shoenfeld Y. Chronic fatigue syndrome: Characteristics and possible causes for its pathogenesis. *Isr Med Assoc J*. 2008 Jan;10(1):79-82
18. Marquez Lopez Mato A, Osters D, Pizzuto G, Beretta P, Maresca T, Scrigna D, Calvo M, Velasco F. et al. *Aspectos Psiconeuroinmunológicos de los Síndromes Sensitivos Disfuncionales*. Poster presentado en el VII Congreso Mundial de Psiquiatría Biológica, Paris 1 julio 2009
19. Stewart JM. Chronic fatigue syndrome: comments on deconditioning, blood volume and resulting cardiac function. *Clin Sci (Lond)*. 2009, June 18.
20. Naschitz JE, Yeshurun D, Rosner I. Dysautonomia in chronic fatigue syndrome: facts, hypotheses, implications. *Med Hypotheses*. 2004;62(2):203-6
21. McCully KK, Natelson BH. Impaired oxygen delivery to muscle in chronic fatigue syndrome. *Clin Sci (Lond)*. 1999 Nov;97(5):603-8
22. Ament W, Verkerke GJ. Exercise and fatigue. *Sports Med*. 2009;39(5):389-422
23. Myhill S, Booth NE, McLaren-Howard J. Chronic fatigue syndrome and mitochondrial dysfunction. *Int J Clin Exp Med*. 2009;2(1):1-16
24. van Heukelom RO, Prins JB, Smits MG, Bleijenberg G. Influence of melatonin on fatigue severity in patients with chronic fatigue syndrome and late melatonin secretion. *Eur J Neurol*. 2006 Jan;13(1):55-60
25. Sanders P, Korf J. Neuroaetiology of chronic fatigue syndrome: an overview. *World J Biol Psychiatry*. 2008;9(3):165-71
26. Ferran J, Garcia F. *Fibromialgia: La verdad desnuda*. 2008. Barcelona, Editorial La esfera de los libros.
27. Shaver JL. Fibromyalgia syndrome in women. *Nurs Clin North Am*. 2004;39:195-204
28. Tovar MA. Fibromialgia. *Colombia Med*. 2005;36(4):287-291
29. Russell IJ. *Fibromyalgia syndrome*. In: Muscle pain. Understanding its nature, diagnosis and treatment. Chapter 9. Mense S, David G, Simons I, Russell J (eds). Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2001. p. 289-337

30. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1990;33:160-172.
31. Arnold LM, Hudson JI, Hess EV, et al. Family study of fibromialgia. *Arthritis Rheum.* 2004;50:044-952
32. Geenen R, Jacobs JW, Bijlsma JW. Evaluation and management of endocrine dysfunction in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am.* 2002 May;28(2):389-404
33. Cuatrecasas G. Fibromyalgic syndromes: could growth hormone therapy be beneficial? *Pediatr Endocrinol Rev.* 2009;jun6(suppl 4):529-33
34. Stahl SM. Fibromyalgia-pathways and neurotransmitters. *Hum Psychopharmacol.* 2009 Jun;24(suppl 1):D11-7
35. Curran MP. Duloxetine: in patients with fibromyalgia. *Drugs* 2009;69(9):1217-27
36. Van Houdenhove B, Egle UT. Fibromyalgia: A stress disorder? *Psychother Psychosom.* 2004;73:267-265
37. Melzack R. Pain and stress. En: *Psychosocial aspects of pain. Critical perspectives.* Gatchel RJ, Turk DC (eds). New York: Guildford. 1999 p.89-106
38. Gronemann SR, Ribel-Madsen S, Bartels EM, Danneskiold-Samsoe B, Vidal H. Collagen and muscle pathology in fibromyalgia patients. *Rheumatology* 2004;43:27-31
39. Katz DL, Greene L, Ali A, Faridi Z. The pain of fibromyalgia syndrome is due to muscle hypoperfusion induced by regional vasomotor dysregulation. *Med Hypotheses.* 2007;69(3):517-25
40. Sport H, Salemi S, Gay RE. Increased DNA fragmentation and ultrastructural changes in fibromyalgic muscle fibers. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:245-251
41. Ozgocmen S, Ozyurt H, Sogut S, Akyol O. Current concepts in the patophysiology of fibromyalgia: the potential role of oxidative stress and nitric oxide. *Rheumatol Int.* 2006 May;26(7):585-97
42. Cordero MD, Moreno-Fernandez AM, deMiguel M, Bonal P, Campa F, et al. Coenzyme Q10 distribution in blood is altered in patients with fibromyalgia. *Clin Biochem.* 2009 May;42(7-8):732-5
43. Moreno-Fernandez AM, Cordero MD, deMiguel M, Delgado-Rufino MD, et al. Cytotoxic effects of amitriptyline in human fibroblasts. *Toxicology.* 2008 Jan;243(1-2):51-8
44. Orriols R, Costa R, Cuberas G, Jacas C, Castell J, Sunyer J. Brain Dysfunction in multiple chemical sensitivity. *J Neurol Sci.* 2009 Oct 2.
45. Pizzutti G, Ostera D, Lopez-Mato A. Estudio Nacional Argentino sobre Fibromialgia, fatiga crónica y patologías asociadas. (*en prensa*)