

Síndrome de sensibilidad central.

Investigaciones y opiniones

Andrea Márquez López Mato¹

Alcmeon, Revista Argentina de Clínica Neuropsiquiátrica, vol. 17, N° 1, junio de 2011, págs. 57 a 63.

Resumen

El síndrome sensitivo central o disfuncional incluye a la fibromialgia, al síndrome de fatiga crónica, a la sensibilidad química múltiple y a otra serie de patologías con características clínicas, predominio, evolución y tratamiento comunes. Obedecen a una hiperexcitación anormal del SNC corroborada por estudios de neuroimagenología y marcadores bioquímicos. Repasamos esta teoría, haciendo hincapié en los gatillos a la misma, sobre todo las situaciones traumáticas tempranas, las secuelas infecciosas y la inmunodesregulación. Presentamos estudios propios en más de 400 pacientes y comentamos los que estamos realizando. Las conclusiones de los mismos son cotejadas con la publicada en la bibliografía.

Summary

The central sensory syndrome or dysfunctional includes fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, multiple chemical sensitivity and

other series of diseases with similarities in clinical features, prevalence, evolution and treatment. They present an abnormal CNS hyperarousal corroborated by neuroimaging studies and biochemical markers. We review this theory, focusing on the triggers of it, particularly early trauma, infectious sequelae and immunodesregulación. We show a interdisciplinary study in more than 400 patients and comment that we are doing from now on. The conclusions of these are compared to that published in the literature

Este artículo no pretende ser una presentación científica estricta. Es sólo una revisión de las investigaciones sobre fibromialgia y síndrome de fatiga crónica que hemos desarrollado en nuestros equipos de trabajo. Varios fueron presentados en su totalidad o en parte en congresos nacionales o internacionales. El objetivo de estas líneas es avalar la alteración de la sensibilidad central como base de estos cuadros.

En 1994, Yunus englobó a la fibromialgia, al síndrome de intestino irritable, al síndrome de fatiga crónica, al síndrome de piernas inquietas, a la cefalea tensional, a la dismenorrea primaria, a la cistitis intersticial, al síndrome por dolor miofascial y al dolor de la

¹ Directora ipbi. Larrea 1035 5 A. www.ipbi.com.ar

articulación témporo-mandibular, entre otros dentro del síndrome disfuncional ya que estas enfermedades presentaban características clínicas comunes y respuesta terapéutica a agentes serotoninérgicos o noradrenérgicos, proponiendo como hipótesis la existencia de una disfunción neuroendócrina-inmune (alteraciones de neurotransmisores y hormonas) que establecía un nexo entre todas ellas. Hoy se incluye en este mismo grupo al síndrome de sensibilidad química múltiple.

En 1999, Wessely y cols. incluirían a estas patologías en el término genérico de síndromes somáticos funcionales (SSF), insistiendo en la fuerte asociación que presentan los síntomas somáticos y su despertar por el estrés emocional, presentando todas ellas una serie de elementos comunes. En la actualidad se considera más oportuno el término síndrome de sensibilidad central (SSC).

Todas estas patologías comparten la prevalencia femenina, el dolor, el cansancio, los problemas de sueño, la hiperalgesia generalizada y la ausencia de signos de lesión periférica clara. Como sostienen varios autores, entre ellos Meeus, existe una sensibilización central, lo que implica cambios a nivel molecular, químico y funcional en el SNC provocando una amplificación y generalización de dolor y una intensificación de otras sensaciones. Esto se halla en consonancia con la teoría de la neuromatriz de Melzack con sus sabias palabras de que "no necesitamos un cuerpo para sentir el cuerpo". También es avalado por los estudios de RMN cerebral funcional donde se corrobora percepción dolorosa más amplia y más difusa y con disminución del umbral para la respuesta.

Es decir que la sensibilización central se puede definir como la "hiperemocionabilidad" de las neuronas del SNC en respuesta a los noci-estímulos periféricos, de manera que hay

una respuesta exagerada a un estímulo doloroso normal (hiperalgesia), duración superior de la respuesta a un estímulo corto (dolor persistente), y una respuesta de dolor después de un estímulo normalmente no-nociceptivo, como tocar o frotar (alodinia).

Los efectos de este bombardeo sensorial a las sinapsis del asta dorsal medular provocan información errada o distorsionada a las estructuras supraespinales, que hace que el estímulo se interprete con diferente modulación perceptiva, cognitiva y afectiva. Hay varias publicaciones sobre los cambios en asta dorsal (e incluso en fibra muscular y fascias aponeurótica pero que exceden este apartado) y cambios centrales. Los últimos adquieren mucha relevancia ya que demuestran la realidad de la nueva conceptualización de que todos los componentes del síndrome sensitivo central o somático-funcional son enfermedades sistémicas pero de origen neuropsiquiátrico. Que estas entidades tengan base neuropsiquiátrica no las convierte en imaginarias. Serían psicósomáticas, aunque el término se ha peyorizado hasta considerarse ficticio y facticio. Nada más lejos. La demostración de estas alteraciones en los circuitos cerebrales con base en la biología molecular de neuronas, glia y eferentes autonómicos, endócrinos e inmunológicos lo convierten en un paradigma de las enfermedades psiconeuroinmunoendócrinas.

Las alteraciones centrales más reproducidas en la bibliografía son la demostración de un aumento de sustancia P, de una clara hiperactividad NMDA, el aumento de BDNF, el registro ampliado del dolor en neuroimágenes, las alteraciones en la polisomnografía y el mal desempeño en pruebas de evaluación cognitiva. Todas ellas, y algunas otras en estudio, colocan al disturbo neuropsiquiátrico, como sinónimo de alteraciones funcionales de cir-

cuitos cerebrales y no como sinónimo de inexistente.

La sensibilización central, entonces es el mecanismo patofisiológico común. Las causas que lo gatillan no son claras y hay mucha bibliografía sobre diferentes hipótesis etio-patológicas como ser la viral, la desregulación inmunológica, la disfunción del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal y otros endocrinopatías fisiológicas relacionadas, la hipoactividad autonómica mediada neuralmente (HMN), la ritmopatía esencial, la alteración indólica innata o adquirida, el aumento del estrés oxidativo, el distres psicológico grave. Ninguna se excluye entre sí y pueden correlacionarse o ser consecuencia una de otra. Todas incorporan la implicancia de un estresor breve pero evaluado cognitivamente y emocionalmente como grave, en su génesis. Finalmente cualquiera de estos gatillos termina en la configuración de la sensibilidad central, centro de estas patologías.

Hace más de 15 años que desde el Instituto de Psiquiatría Biológica Integral-ipbi (www.ipbi.com.ar) medimos diversas variables psiconeuroinmunoendócrinas en la fibromialgia y en la fatiga crónica.

En los últimos años se protocolizaron estos estudios bajo la dirección de la Dra Pizzuto del Centro de Medicina Integrativa Familiar-CeMIF- (www.psiconeuro.com.ar) con el apoyo de la Dra Ostera del Instituto de Bioquímica Clínica de Rosario- IBC (www.ibcrosario.com.ar), quienes aportaron decenas de ideas nuevas y centenares de pacientes para estudiar que se sumaron a nuestras investigaciones iniciales.

Así, en 2008 concluimos un estudio observacional simple (sin financiamiento externo) sobre casi 400 pacientes.

Todos presentaban fatiga y dolor como motivo de consulta, fueron evaluados por equi-

pos interdisciplinarios, sometidos a escalas específicas de diagnóstico y grado de discapacidad. Fueron estudiados clínicamente, psicológicamente y con pruebas de laboratorio. Se detalló su presentación clínica, la presencia de antecedentes de enfermedades concomitantes, la evaluación psicodiagnóstica de situaciones traumáticas o estresantes y los resultados de varios complejos estudios bioquímicos.

Obviamente los estudios publicados sobre fibromialgia y fatiga tuvieron criterios de exclusión que dejaron fuera de protocolo a aquellos con datos de laboratorio que pudieran ser atribuidos a otra patología. Casi todos fueron estudiados con las siguientes variables.

- Hemograma y Acido Fólico sérico (para descartar anemias).
- Anticuerpos de Proteína Citrulinada IgG, de Artritis reumatoidea, anti DNA Doble Cadena, Antinucleares, FAN, Factor Reumatoideo (para descartar enfermedades reumatólogicas tradicionales).
- Creatinfosfocinas-CPK y Aldolasa Sérica (para descartar daño muscular estructural y miopatías específicas).
- Cortisol Plasmático Basal y Vespertino (para evaluar ritmo circadiano y descartar patología endocrinológica adrenal).
- CLU, ACTH y prueba de Inhibición de Cortisol con Dexametasona (para evaluar disfunción adrenal).
- GH y Somatomedina C (para evaluar eje somatotrófico).
- Estradiol, FSH, LH (para evaluar disfunción eje gonadal).
- T3, T4, T4L, TSH (para evaluar disfunción tiroidea).
- Magnesio, Calcio, Fosforo, Zinc (para evaluar oligoelementos constitutivos).
- Interleukina 6, Il6 (como prueba de aumento de factores inflamatorios).

- Subpoblaciones linfocitarias CD2, CD3, CD4, CD5, CD8, CD19, CD16-56 (para evaluar marcadores de inmunodesregulación). Es de notar que estas determinaciones se hicieron en un porcentaje menor de pacientes por la complejidad de la determinación no disponible en todos los centros bioquímicos.

- Triptofano plasmático, Serotonina plaquetaria y Acido 5-OH Indol Acético Plasmático (como marcadores de función indólica).

- Fenil Etil Amina y MOPEG urinarios (como marcadores centrales de depresión y ansiedad).

La mayoría de las conclusiones, como dijimos ad supra, fueron presentadas en distintos ámbitos nacionales e internacionales. Los puntos más sobresalientes serán detallados a continuación:

- Fue notoria la frecuencia de la expresión de síntomas depresivos y ansiosos ya en la primera consulta aunque no fueran el motivo primario de la entrevista, ni conformaran patología psiquiátrica específica.

- Fue llamativa la frecuencia referida en forma espontánea o dirigida de eventos traumáticos. Estos fueron: pérdidas afectivas en un 33 %; violencia familiar y/o abuso sexual en un 29 %; madres depresivas y/o abandonicas en un 23 %, cirugías previas (relacionadas a discopatía cervical y/o lumbar) en un 20 %; accidentes automovilísticos en un 13 %. Casi el 99 % de los pacientes provenían de hogares matriarcales. La mayoría de estos eventos eran realmente tempranos, en los primeros años de vida y no habían generado patología psiquiátrica franca o de consulta específica.

- No encontramos, en general, alteraciones del laboratorio general en lo referente a enfermedades carenciales. Volvamos a aclarar que aquellos en que las encontrábamos,

eran derivados a tratamiento por el nuevo diagnóstico y no eran incluidos en este estudio.

- Entre los oligoelementos hubo pocos casos de hipomagnesemia y varios de zinc disminuido en plasma (hay publicaciones varias sobre la importancia del déficit del zinc como causa o correlación de estas enfermedades).

- No encontramos marcadores de enfermedad reumatológica activa, salvo 5 casos de proteína citrulinada positiva valuado como marcador temprano de artritis (que obviamente fueron apartados del estudio general ya que eran parte de los criterios de exclusión).

- Hubo solo 6 pacientes con hipotiroidismos subclínicos que se consideraron agravantes de la patología pero no causales.

- Solo un 10 % de pacientes tuvo disminución de IGF1 o somatomedina C (en la literatura la proporción es bastante mayor).

- Los resultados de la evaluación del eje adrenal merecen un párrafo especial. El 67% de los casos revelaron disfunción pero la mayoría de ellos mostró hipocortisolemia basal y vespertina, con ACTH normal y prueba de inhibición con dexametasona hipersupresora. Estos resultados son opuestos a los publicados en depresión endógena. Se asemejan, sin embargo a los observados en trastorno por estrés postraumático (lo cual correlacionaría con el gatillo de estresores tempranos en SSC). Consignemos de paso que algunos se normalizan y otros no, tras el tratamiento adecuado. Hay estudios experimentales donde el diagnóstico se corrobora administrándole corticosteroides exógenos por una noche al paciente. Aclaremos que el tratamiento crónico con esteroides no está indicado.

- La DHEA suele estar disminuida, lo cual puede explicar la importante desvitalización e influye en el compromiso de la sexualidad.

- Las determinaciones de los marcadores de depresión y ansiedad (abogados por la Es-

cuela Argentina de Psiquiatría Biológica) mostraron alteraciones de FEA o MOPEG según cada caso. Marcadores discutidos que sin embargo son aconsejados para la opción terapéutica. El MOPEG alto nos sugiere la indicación de pregabalina y la FEA baja de duloxetina. Obviamente, esta inferencia no es una concluyente y no sirve para generalizar ni hacer indispensable su uso.

- Es llamativa la cantidad de alteraciones indólicas detectadas en la mayoría de los pacientes que explica la sintomatología depresivo-ansiosa comórbida y la buena respuestas a moléculas con acción serotoninérgica y mixta, aún en ausencia de síntomas depresivo-ansiosos específicos.

- Los estudios inmunológicos nos refieren alta presencia de Anticuerpos IG G, como indicadores seculares de infecciones víricas. Si bien éstas son frecuentes en la población general, lo realmente notorio es que coinciden con alteraciones que demostramos en diferentes subpoblaciones linfocitarias, lo cual parece indicar que el cuadro virósico, aún inactivo, continúa "mal informado" y reaccionando en forma anómala. Es secular pero mantiene inmunoreactividad como si estuviera en agudo. Así, en el 80% de nuestros pacientes (sobre todo en aquellos con mayor componente de fatiga) están elevado el CD4 y el CD5 y disminuidos el CD8, el CD16 y el CD56.

- Los estudios de neuroimágenes, si bien inespecíficos, revelan el compromiso central con áreas hipofuncionantes en el SPECT, leves a moderadas dilataciones ventriculares o más frecuentemente, fenómenos isquémicos seculares en TAC o RMN cerebro, En algunas pacientes de peor evolución presentadas en el estudio, se mostraron graves alteraciones en estudios de tractografía cerebral.

Huelga aclarar que si bien las variables bioquímicas y neurobiológicas revelaron múltiples

alteraciones psiconeuroinmunoendócrinas, no configuran un sistema diagnóstico. No hay marcadores específicos para SSC. Sí, en forma indudable, existen estudios que ameritan su realización ya que revelan severas disfunciones que subyacen a la presentación signo-sintomatológica. Como todos los exámenes complementarios, nos sirven para evaluar diagnósticos diferenciales, ayudar en la decisión terapéutica y evaluar pronóstico con el logro o no de su normalización tras tratamiento. Más aún, nos permiten demostrarles al paciente, a su familia y a nuestros colegas, la realidad de estas patologías y la gran discapacidad metabólica y funcional que conllevan.

En la actualidad continuamos solicitándoles la mayor parte de estas determinaciones a los pacientes (en la medida que lo requiera cada caso en particular) habiendo agregado la determinación de TNF entre los inmunoreguladores, basados en su acción inflamatoria, de estímulo del eje córtico-límbico-hipotálamo-hipófiso-adrenal, de aumento de permeabilidad vascular por acción sobre el endotelio, y de marcador de estrés oxidativo.

Con la Lic. Monchablon estamos protocolizando evaluaciones neuropsicológicas específicas que permitan medir el compromiso neurocognitivo en estas patologías y sean de utilidad para medir la evolución.

Desde el recientemente creado PHI (www.fatigayfibromialgia.com), centro de asistencia, investigación y docencia de los síndromes sensitivos centrales los Dres. Beretta y Maresca están protocolizando la determinación de marcadores de alteración del metabolismo fosfocálcico basados en teorías sobre alteraciones del equilibrio ácido-base en estos. También evalúan el probable estudio de marcadores de aumento del estrés oxidativo, basados en la hipótesis de Pall, sobre el círculo vicioso de la vía del óxido nítrico y los per-

nitritos como vía final común de estos trastornos, de todas las enfermedades componentes de este síndrome y del propio trastorno por estrés postraumático. También proyectan estudios con determinación de IL5 y CD26 que sumaríamos al estudio PNIE habitual.

El grupo de la Dra. Pizzuto y la Dra. Ostera lleva adelante un proyecto de estudio en pacientes de síndrome de fatiga crónica. Los someten a prueba de sobrecarga con evaluación cardiológica y medición de ácido láctico y pirúvico pre y postejercicio. Si bien es preliminar, creemos que sus resultados no dejarán dudas de la objetivización de la fatiga y su correlato metabólico.

En una desafiante propuesta, los mismos equipos de Rosario están comenzando a estudiar la vulnerabilidad genética en el SSC. Determinarán variantes alélicas de BDNF, SERT y otros marcadores génicos indólicos como predisponentes al desarrollo del síndrome. Hay pocos casos y nada seguro para comunicar por ahora, pero es promisorio ya que detectar vulnerabilidad es poder hacer prevención temprana y abre nuevas perspectivas en la aplicación de principios basados en la farmacogenómica. Cada uno de ellos ha sido objeto de publicaciones sobre su relación con cuadros neurológicos y psiquiátricos.

Poder en un futuro no lejano determinar la presencia de XMRV es un target que busca cualquier centro mundial especializado en SSC y patologías relacionadas.

Nos mantenemos activos en la investigación. Pero nos mantenemos más activos en sembrar el alerta sobre la existencia de estas enfermedades y sobre la grave discapacidad que provocan. Intentamos abordajes terapéuticos complejos e interdisciplinarios como amerita su complejidad. Cada paciente puede requerir diferentes terapias psicológicas, diferentes planes de actividad física, diferentes

terapias kinesiológicas, diferentes planes dietarios, diferentes inserciones en grupos de autoayuda, etc. Recalquemos que una vez más no hay enfermedades sino enfermos..

Bibliografía

1. Beretta P, Lopez Mato A. Tratamiento De Los Síndromes Sensitivos Disfuncionales. *Revista de Psiquiatría Biológica*. Vol.118 2008
2. Kanaan RA, Lepine JP, Wessely SC. The association or otherwise of the functional somatic syndromes. *Psychosom Med*. Dec;69(9). 2007
3. Lopez Mato A, Ostera D, Pizzuto G. Síndromes Sensitivos Disfuncionales. En: Lopez-Mato A. *Psiconeuroinmunoendocrinología III. Los Últimos Serán Los Primeros*. Ed. Scien. Buenos Aires, 2008
4. Lopez Mato A, Ostera D, Pizzuto G, Beretta P, Maresca T, Romanella J. Perfil Psiconeuroinmunoendocrino de la Fatiga Crónica. 2005-2009. Presentado por partes en forma de comunicaciones libres y posters. 9 World Congress of Biological Psychiatry. WFSBP. Paris. Junio 2009 www.aapb.org.ar
5. Lopez Mato A, Ostera D, Pizzuto G, Beretta P, Maresca T. Tratamiento de los Síndromes Sensitivos Disfuncionales. 2005-2009. Presentado como poster. 9 World Congress of Biological Psychiatry. WFSBP Paris, Junio 2009 www.aapb.org.ar
6. Lopez Mato A, Beretta P. Fibromialgia y Síndrome de Fatiga Crónica. *Revista de Psiquiatría Latinoamericana*. Editorial Scien. Julio 2009
7. Lopez Mato A, Tellez Vargas J. Síndrome somato funcional: Fibromialgia y Fatiga Crónica. *Avances en Psiquiatría Biológica*. ACPB. Setiembre 2009.
8. Maresca T, Lopez Mato A. Comentario a la teoría de Martin Pall. *Revista Argentina de Psiquiatría Biológica* (en prensa).
9. Meeus M, Nijs J. Central sensitization: a biopsychosocial explanation for chronic widespread pain in patients with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Clin Rheumatol*. Apr;26(4). 2007
10. Melzack R. Pain and stress. En: Gatchel RJ, Turk DC (eds). *Psychosocial aspects of pain. Critical perspectives*. New York: Guildford. 1999
11. Orriols R, Costa R, Cuberas G, Jacas C, Castell J, Sunyer J. Brain Dysfunction in multiple chemical sensitivity. *J Neurol Sci*. Oct 2 2009

12. Ostera D, Lopez Mato A, Pizzutto G, Beretta P, Maresca T, Calvo M, Scrigna R, Nagel M, Romanella J.. Perfil Psiconeuroinmunoendócrino de la Fibromialgia. 2007-2009. Presentado por partes en forma de comunicaciones libres y pósters. 9 World Congress of Biological Psychiatry.WFSBP. Paris. Junio 2009 www.aapb.org.ar
13. Ostera D, Lopez Mato A, Pizzuto G, Beretta P, Scrigna J. Aspectos Psico-neuro-inmuno-endocrinológicos del Síndrome de Fatiga Crónica, Fibromialgia y Patologías Asociadas. Informe Alac: Ciencia y Etica, XIV 2. 2009
14. Pizzutto G, Lopez Mato A, Beretta P, Maresca T, Romanella J, Velasco F. Perfil Clínico de la Fibromialgia. 2007-2009. Presentado en forma de varios posters. 9 World Congress of Biological Psychiatry. WFSBP. Paris, Junio 2009 www.aapb.org.ar
15. Reid S, Chalder T, Cleare A, Hotopf M, Wessely S. Chronic fatigue syndrome. *BMJ*. Jan 29;320. 2000
16. Sanders P, Korf J. Neuroaetiology of chronic fatigue syndrome: an overview. *World J Biol Psychiatry*. 9(3).2008
17. Yunus MB. Fibromyalgia syndrome: clinical features and spectrum. En: Pillemer SR, ed. *The fibromyalgia syndrome: current research and future directions in epidemiology, pathogenesis, and treatment*. Haworth Medical Press. New York, U.S.A. 1994.