

Alteraciones endocrinas en la fibromialgia

A. ARXER

RESUMEN

Durante los años 90 se sugirieron como probables responsables de su fisiopatología las alteraciones neuroendocrinas. El estudio del cortisol y del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HHA) fue motivado por la elevada prevalencia de estrés psíquico o físico y de trastornos afectivos en pacientes con fibromialgia, y por la observación clínica de que un déficit de glucocorticoides puede dar lugar a dolor y agotamiento.

En estas pacientes la respuesta del sistema regulador al estrés (eje HHA y sistema nervioso simpático) está alterada. Existen muchísimos estudios pero con pocas pacientes, y muchos sin grupo control, donde son descritos déficit relativos de cortisol, una ligera y exagerada respuesta al ACTH, baja respuesta a tirotrópina, disminuida secreción de sulfato de dehidroepiandrosterona y de hormona de crecimiento, entre otras. Si se demuestra algún déficit en algunas pacientes, no es significativo y la reposición hormonal no estaría recomendada, puesto que podría provocar un efecto contrarregulador negativo.

Las alteraciones endocrinas junto con la alteración del sistema nervioso simpático serían, pues, las responsables del anormal procesamiento de la información en la fibromialgia.

Palabras clave: Fibromialgia. Alteraciones endocrinas. Eje hipotálamo-hipofisario-adrenal. Cortisol.

ABSTRACT

During the nineties neuroendocrine disorders were suggested as probable causes of the physiopathology of fibromyalgia. The study of cortisol and the hypothalamus-hypophyseal-adrenal axis (HHA) was brought about by the high prevalence of psychic or physical stress and affective disorders in patients with fibromyalgia and because of the clinical observation that a glucocorticoid deficiency could lead to pain and exhaustion.

In these patients there is an alteration in the response of the stress regulating system (HHA axis and sympathetic nervous system). There are many studies, but with few patients, and many without a control group, which describe relative deficits of cortisol, a slight and exaggerated response to ACTH, low response to thyrotropin, reduced secretion of dehydroepiandrosterone sulphate and growth hormone, among others. If any deficiency is proven, it is in some patients, not significant, and hormone replacement would not be recommended as it could cause a negative counter-regulatory effect.

Endocrine disorders, together with alteration of the sympathetic nervous system could be responsible for abnormal processing of information in fibromyalgia.

Key words: Fibromyalgia. Endocrine disorders. Hypothalamus-hypophyseal-adrenal axis. Cortisol.

Unidad del Dolor
Servicio de Anestesiología
Hospital Universitario de Girona «Dr. Josep Trueta»
Girona

Dirección para correspondencia:

Antoni Arxer Tarrés
Unitat del Dolor
Servei d'Anestesiologia
Hospital Universitari de Girona «Dr. Josep Trueta»
Av. de França, s/n
17007 Girona

INTRODUCCIÓN

Después de más de cien años de estudio, todavía no existe una evidencia clara. Los pacientes con FM tienen una hipervigilancia generalizada a los estímulos dolorosos y auditivos¹. La existencia de los puntos de dolor exagerado parece ser una manifestación en el procesamiento de la nocicepción en el sistema nervioso central² y una alteración cualitativa de la percepción³. La investigación sobre la fisiopatología de la FM ha demostrado en los últimos años diversas e interrelacionadas deficiencias neuroendocrinas que se relacionan con el aberrante procesamiento del estímulo nociceptivo en el sistema nervioso central.

ALTERACIONES NEUROENDOCRINAS EN LA FIBROMIALGIA

Existen diversas líneas de trabajo que sugieren esta alteración^{4,5}. Estas deficiencias del procesamiento vienen originadas en un sistema de respuesta al estrés hipofuncionante que hacen a los individuos que las sufren susceptibles al desarrollo de la FM ante estresores físicos o psíquicos⁶. El sistema regulador de la respuesta al estrés se encuentra bajo el control del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HHA) y el sistema nervioso simpático (SNS). Ante un estímulo estresor, se produce una estimulación y activación del eje HHA con la producción adrenal de corticoides y una activación del sistema inmunitario-inflamatorio, que mediante factores de respuesta inflamatoria actúan sobre el eje HHA, manteniéndolo activado. Los corticoides adrenales segregados ante el estrés inhibirán el sistema inmunitario-inflamatorio por un mecanismo de autorregulación, evitando la perpetuación de la respuesta al estímulo. Es, por tanto, muy importante que este sistema se ponga en marcha en situaciones estresantes y que acabe pronto la respuesta una vez haya desaparecido el estímulo estresor, puesto que el fracaso en la finalización de la respuesta puede comportar una elevada secreción de glucocorticoides con la consecuente inmunosupresión y predisposición a infecciones, enfermedades y posibles complicaciones psiquiátricas a largo plazo. Entre las alteraciones neuroendocrinas descritas en la literatura sobre FM, destacan la disminución de la secreción de corticotropina (ACTH) y adrenalina en respuesta a la hipoglucemia⁷, baja respuesta de la tirotrópina a la hormona exógena liberadora de tirotrópina, disminución de la secreción de cortisol,

adrenalina y de la frecuencia cardíaca en respuesta al ejercicio⁸, disminución de la secreción adrenal de andrógenos, como el sulfato de dehidroepiandrosterona (SDHEA), siendo más pronunciada en obesas⁹ y correlacionándose inversamente con la edad, niveles bajos de serotonina en plasma, metabolismo dificultado de la serotonina en el SNC, niveles elevados de sustancia P en el líquido cefalorraquídeo¹⁰ y disminución de los niveles del factor de crecimiento-1 insulina-like (IGF-1)¹¹. Todas ellas son debidas al hipofuncionalismo del sistema nervioso simpático, del eje HHA, eje de la hormona de crecimiento, eje tiroideo y gonadal¹² descritos en estos pacientes. Ante la evidencia del déficit de cortisol en la FM, el mecanismo de autorregulación de la activación inmunoinflamatoria será deficitario, desencadenando una cascada de liberación de factores proinflamatorios que podrían ser los responsables de la sintomatología presente en esta enfermedad (Fig. 1).

ALTERACIONES NEUROENDOCRINAS Y PROCESAMIENTO ANORMAL DE LA INFORMACIÓN

Sensibilización de las aferencias periféricas

Han sido sugeridos diversos mecanismos que influirían en la transducción de la información aferente a nivel periférico, provocando sensibilización, entre ellos factores inmunológicos (citoquinas), hormonales (somatomedina C) y de condicionamiento muscular.

Contribuciones del sistema nervioso simpático

Parece ser que en el contexto de una lesión nerviosa se induciría un aumento de las terminaciones nerviosas simpáticas en su vecindad, y esto favorecería su estimulación en un momento dado. De hecho, algunos autores¹³ han descrito una disminución del número de puntos de dolor exagerado con el bloqueo simpático. En relación con esto, muchas de las manifestaciones secundarias en la FM parecen estar relacionadas con una actividad anormal del sistema nervioso autónomo, entre las que podríamos destacar los ojos secos (Sjögren), síndrome del intestino irritable, parestesias, cambios en la temperatura corporal, etc.

Cambios en el procesamiento central del dolor

Hay diversas líneas de evidencia científica que sugieren que la experiencia dolorosa en la FM sería en

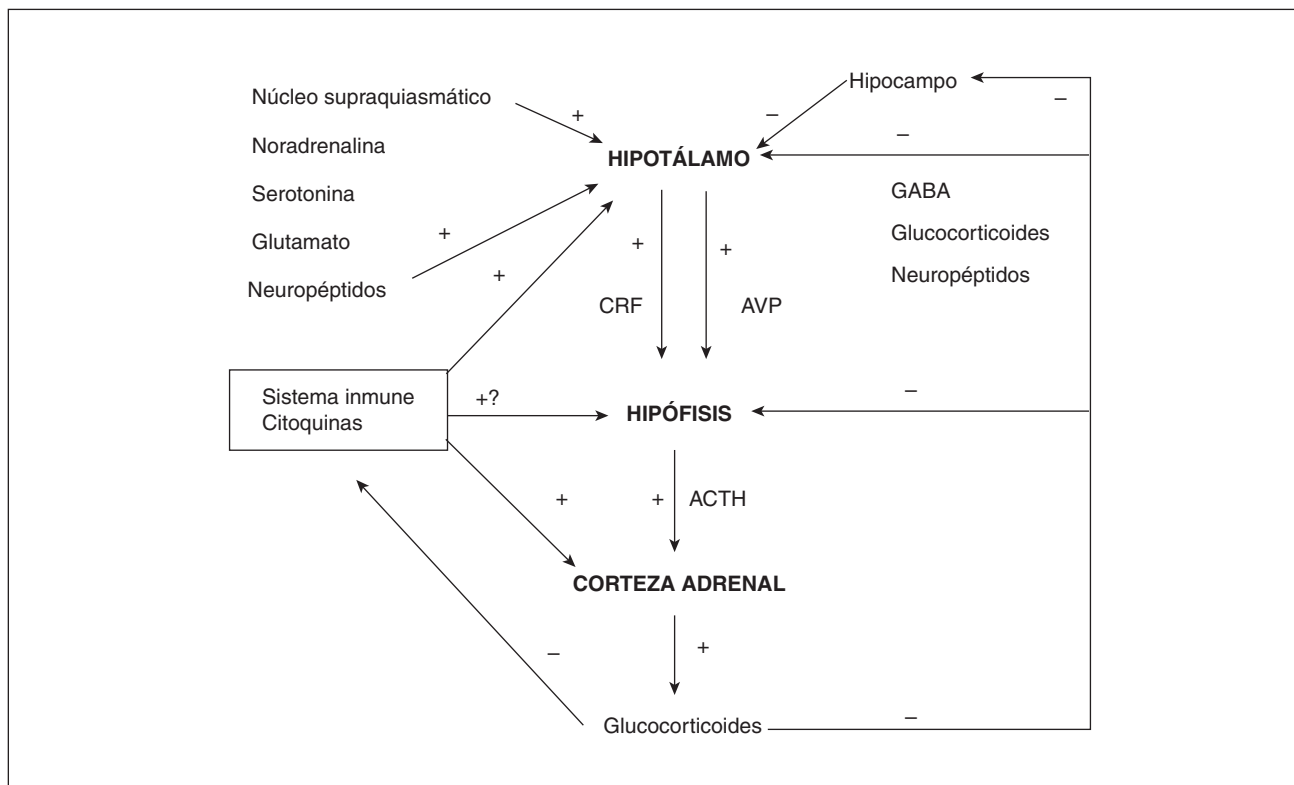


Figura 1. Eje neuroinmunoendocrino. Durante períodos no estresantes, la actividad del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HHA) está sujeto a un estricto ritmo circadiano bajo control del núcleo supraquiasmático que en respuesta a estresores libera CRH y AVP de sus vesículas a través de la arteria hipofisaria superior hasta la eminencia media, y provocará la liberación de ACTH que activará el eje HHA hasta la secreción de glucocorticoides. El sistema HHA está íntimamente ligado al sistema inmune. Así, durante la inflamación periférica, se libera IL-6 y TNF- α y envían aferencias vagales hasta el cerebro, donde también se liberan localmente IL-6 y TNF- α , estimulando la secreción de ACTH y, por tanto, se activa el sistema HHA, así el cerebro conoce que hay inflamación vía neurógena⁷.

parte el resultado de una alteración del procesamiento sensitivo a nivel central.

- Diferencias cualitativas en el dolor: cuando se valora la intensidad del dolor con una escala visual analógica (EVA) después de aplicar con un dolorímetro diversos grados de fuerza, se encuentran diferentes curvas de respuesta. Así pues, los pacientes control muestran una curva de aumento en la intensidad del dolor logarítmica, mientras que en los pacientes con FM es lineal. Similares resultados son obtenidos con el calor o el frío.
- Hiperalgnesia secundaria: se refiere al dolor referido de tejidos sin lesión evidente. Arroyo JF y Cohen ML¹⁴ intentaron tratar la FM con estimulación eléctrica transcutánea, pero obtuvieron un empeoramiento del dolor y aparecieron disestesias. En comparación con controles sanos, los pacientes con FM sufren una disminución de la tolerancia al dolor y dos fenómenos inesperados: una propaga-

ción de la disestesia proximal y distal al estimulador y una persistencia de la disestesia alrededor de la zona estimulada durante 12-20 minutos después de haber finalizado la estimulación.

- Inducción de hiperexcitabilidad central: en comparación con controles sanos, los pacientes con FM experimentan una mayor duración y extensión del dolor después de la inyección de suero salino hipertónico o de la estimulación eléctrica transcutánea en el músculo tibial anterior¹⁵.
- Deficiente modulación del dolor en respuesta a un estímulo térmico repetido: se ha demostrado una deficiente regulación del umbral al dolor después de someter a individuos sanos a la estimulación cutánea repetida con un estímulo térmico a intensidades dolorosas y no dolorosas. Concretamente, los individuos sanos aumentan el umbral al dolor, mientras que esto no ocurre en pacientes con FM.

- Alteraciones del flujo regional talámico: el dolor crónico ha sido asociado a disminución del flujo sanguíneo talámico, mientras que el dolor agudo a aumentos del mismo. Algunos autores han demostrado con tomografía computarizada de emisión de fotones y positrones, imágenes de disminución del flujo de los núcleos talámicos y caudado en pacientes con FM en comparación con sanos¹⁶. Elevación de los niveles de sustancia P en el líquido cefalorraquídeo: la sustancia P, cuya producción está controlada por la serotonina, es el mayor responsable en modelos animales de la sensibilización central, facilitando el tránsito de las aferencias sensitivas. En pacientes con FM, respecto a controles sanos, se ha visto una disminución de su metabolismo y, por tanto, una elevación de su concentración en el líquido cefalorraquídeo¹⁷; no obstante, los niveles plasmáticos son normales.
- Respuesta a los antagonistas de los receptores NMDA. Los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) juegan un papel central en la generación del dolor no-nociceptivo. Algunos estudios han demostrado que su antagonismo disminuye la intensidad del dolor y aumenta el umbral al mismo¹⁸.

CONCLUSIONES

Todos los estudios existentes hasta ahora son con pocos pacientes y a menudo sin grupo control.

- Aunque no existe un consenso sobre la fisiopatología de la FM, parece ser que el origen neuroendocrino es el más aceptado.
- Existe evidencia de una cierta hipersecreción de ACTH ante la estimulación con niveles de cortisol ligeramente bajos.

- Las alteraciones de sustancia P, serotonina y la noradrenalina podrían focalizar en los próximos años la terapéutica de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. McDermid AJ, Rollman GB, McCain GA. Generalized hypervigilance in fibromyalgia: evidence of perceptual amplification. *Pain* 1996;66:133-44.
2. Kosek E, Ekholm J, Hansson P. Modulation of the pressure pain thresholds during and following isometric contraction in patients with fibromyalgia and in healthy controls. *Pain* 1996;64:415-23.
3. Bendtsen L, Norregaard J, Jensen R, et al. Evidence of qualitatively altered nociception in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1997;40:98-127.
4. Kosek E, Ekholm J, Hansson P. Sensory dysfunction in fibromyalgia patients with implications for pathogenic mechanisms. *Pain* 1996;68:375-83.
5. Lautenbacher S, Rollman GB. Possible deficiencies of pain modulation in fibromyalgia. *Clin J Pain* 1997;13:189-96.
6. Desein Ph, Shipton EA, Cloete A. Fibromyalgia as a syndrome of neuroendocrine deficiency: a hypothetical model with therapeutic implications. *Pain Rev* 1997;4:79-88.
7. David S Jessop. Stimulatory and inhibitory regulators of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. En: *Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999;13(4):491-501.
8. Adler GK, Kinsley BT, Hurwitz S, et al. Reduced hypothalamic-pituitary and sympathoadrenal responses to hypoglycemia in women with fibromyalgia syndrome. *Am J Med* 1999;106:534-43.
9. Clauw DJ, Chrousos GP. Chronic pain and fatigue syndromes: overlapping clinical and neuroendocrine features and potential pathogenic mechanisms. *Neuroimmunomodulation* 1997;4:143-53.
10. Desein Ph, Shipton EA, Joffe BI, et al. Hyposecretion of adrenal androgens and the relation of serum adrenal steroids, serotonin and insulin-like growth factor-I to clinical features in women with fibromyalgia. *Pain* 1999;83:313-9.
11. Bennett RM, Clark SR, Campbell SM, et al. Low levels of somatomedin-C in patients with the fibromyalgia syndrome: a possible link between sleep and muscle pain. *Arthritis Rheum* 1992;35:1113-6.
12. Carr DB, Goudas LC. Pain: acute pain. *Lancet* 1999;353:2051-8.
13. Bäckman E, Bengtsson A, Bengtsson M, et al. Skeletal muscle function in primary fibromyalgia. Effect of regional sympathetic blockade with guanethidine. *Acta Neurol Scand* 1988;77:187-91.
14. Arroyo JF, Cohen ML. Abnormal responses to electrocutaneous stimulation in fibromyalgia. *J Rheumatol* 1993;20:1925-31.
15. Sorensen J, Graven-Nielsen T, Henriksson KG, et al. Hyperexcitability in fibromyalgia. *J Rheumatol* 1998;25:152-5.
16. Mountz JM, Bradley LA, Modell JG. Fibromyalgia in women. Abnormalities of regional cerebral blood flow in the thalamus and the caudate nucleus are associated with low pain threshold levels. *Art Rheum* 1995;38:926-38.
17. Russell IJ, Orr MD, Littman B, et al. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 1994;37:1593-601.
18. Sorensen J, Bengtsson A, Backman E, et al. Pain analysis in patients with fibromyalgia: effects of intravenous morphine, lidocaine and ketamine. *Scand J Rheumatol* 1995;24:360-5.