

Fibromialgia. Consideraciones etiopatogénicas

F. J. Hidalgo

Instituto de Neurociencias. Universidad de Granada

Hidalgo FJ. *Fibromialgia. Consideraciones etiopatogénicas*. *Rev Soc Esp Dolor* 2011; 18(6): 342-350.

ABSTRACT

Fibromialgia is a disease that is accompanied with generalized spontaneous pain, chronic fatigue, muscular rigidity, disruptive sleep and neuroimmunological, endocrinological and affective alterations. This condition makes the diagnosis difficult and frustrates the doctor and the patient, since the diversity and the swings in the symptoms often escape the etiopatogenic justification. With the objective to clarify in a schematic way the factors that can exist due to the development of the disease, to be able to facilitate its clinical understanding, we expose briefly the different hypotheses on this matter.

© 2011 Sociedad Española del Dolor. Published by Arán Ediciones, S.L.

Key words: Fibromialgia. Etiopatogenie.

RESUMEN

La fibromialgia es una enfermedad que cursa con dolor espontáneo generalizado, fatiga crónica, rigidez muscular,

Financiación: Ninguna
Conflicto de intereses: No declarados

Recibido: 05-12-10
Aceptado: 21-02-11

trastornos del sueño y alteraciones neuroinmunológicas, endocrinológicas y afectivas. Esta condición dificulta el diagnóstico y frustra al médico y al paciente, ya que la diversidad y lo cambiante de la sintomatología a menudo se escapan a la justificación etiopatogénica. Con objeto de clarificar de una manera esquemática los factores que pueden subyacer bajo el desarrollo de la enfermedad, para así facilitar su comprensión clínica, exponemos someramente las distintas hipótesis descritas al respecto.

© 2011 Sociedad Española del Dolor. Publicado por Arán Ediciones, S.L.

Palabras clave: Fibromialgia. Etiopatogenia.

INTRODUCCIÓN

La fibromialgia es una patología cuyos criterios diagnósticos vigentes fueron establecidos en 1990 por el American College of Rheumatology (ACR) (1). La enfermedad se caracteriza fundamentalmente por dolorimiento generalizado espontáneo cuyo diagnóstico se confirma a través de la exploración de múltiples puntos dolorosos e hipersensibles a la palpación.

Hasta llegar al consenso que existe en la actualidad sobre la definición y los criterios diagnósticos de la fibromialgia se ha tenido que recorrer un camino complejo, en el que se han barajado diferentes hipótesis etiopatogénicas. Aún actualmente, aunque se trata de una enfermedad sobradamente reconocida como tal por

la OMS y por la IASP (Asociación Internacional para el Estudio del Dolor), persiste el debate, alimentado por la variabilidad clínica y la extensa comorbilidad que presentan estos pacientes.

El objeto de este trabajo es revisar la etiopatogenia de esta enfermedad, comórbida con otras tales como el dolor miofascial, el síndrome de fatiga crónica, la migraña, la depresión, la disfunción cráneo-mandibular, el colon irritable, o el trastorno por estrés post-traumático (2-4). La presencia de síntomas inespecíficos de tipo emocional, hormonal, respiratorio, cognitivo, digestivo, trigeminal, autonómico etc. extreman la dificultad diagnóstica porque hacen difícil discriminar lo propio del síndrome de la patología comórbida. Entendemos que el conocimiento de los procesos etiopatogénicos que subyacen a la clínica, hará que esta sea más comprensible, evitando las confusiones diagnósticas y el abuso de pruebas complementarias.

ETIOPATOGENIA

En cuanto a la etiopatogenia, autores como Robert Bennett (5) opinan que en general hay dos ideas en torno al desarrollo de la enfermedad, la de un origen central y la de un origen periférico; podemos hipotetizar que ambos mecanismos se solapan y se retroalimentan, y que la excitabilidad periférica instiga la facilitación central, que cuando se hace crónica, condiciona el desarrollo de mecanismos neuroplásticos con fenómenos de sumación espaciotemporal; el resultado sería un estado de hipersensibilidad generalizada, no sólo desde el punto de vista físico, sino también emocional.

A continuación mencionamos diversas hipótesis que se han propuesto en torno al desarrollo de esta enfermedad.

ALTERACIONES NEUROENDOCRINAS Y DE LA NEUROTRANSMISIÓN

Hormona de crecimiento

Moldofsky (6), experimentó sobre la relación existente entre la fibromialgia y el síndrome de fatiga crónica con niveles alterados de hormona de crecimiento, posiblemente como resultado directo de una alteración del sueño. Después de interrumpir el estadio IV del sueño consecutivamente durante tres noches seguidas, un total de seis voluntarios sanos experimentaron fatiga e hipersensibilidad a la palpación en las zonas de referencia para el diagnóstico de fibromialgia.

Diferentes trabajos han demostrado tasas bajas de producción de hormona del crecimiento y de somatomedina C en pacientes con fibromialgia (7). Se acepta que la hormona del crecimiento está implicada en la homeostasis y la recuperación muscular, y que ésta hormona necesita del sueño profundo para producirse (8). Aunque no sea patognomónico, electroencefalográficamente se ha determinado la existencia de un ritmo alfa-delta en los pacientes con fibromialgia. Se define este ritmo cuando las ondas alfa (propias de la vigilia) persisten cuando comienzan a aparecer en el trazado las ondas delta del sueño profundo; ambos tipos de ondas se solapan, por lo que se ha llamado a este ritmo Alfa-Delta, y podría favorecer la inestabilidad anímica y el deterioro muscular (9).

De hecho, la hormona de crecimiento ha sido ensayada, con buenos resultados, en un ensayo clínico aleatorizado llevado a cabo por Bennett con una muestra de 50 mujeres fibromiálgicas. En este trabajo mejoraron, frente al grupo tratado con un placebo, tanto la calidad de vida como los puntos dolorosos; sin embargo, debido a los efectos adversos (síndrome del túnel carpiano) y a lo costoso de la terapia, esta no se ha popularizado (10).

Trastorno tiroideo

A finales de los 90, Honeyman (11) y Lowe (12) establecieron una relación entre el metabolismo tiroideo y la fibromialgia, incluso proponiendo la T3 como una alternativa terapéutica fiable, aunque no se ha llegado a publicar ningún trabajo al respecto.

Melatonina

Aunque no deja de haber controversia (13), también se ha postulado que una alteración en la secreción de melatonina daría lugar a cambios en el eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal con afección en el dormir y en la percepción del dolor (14). Niveles bajos de producción de triptófano y serotonina (precursores de la melatonina) han sido descritos en la enfermedad (15,16), lo que podría justificar una síntesis menor de melatonina. Tanto problemas en la absorción intestinal de triptófano (17) como la acción de anticuerpos antiserotonina podrían justificar un déficit de la hormona.

Wikner y cols. registraron, tomando muestras sucesivas, la producción nocturna de melatonina en orina de pacientes con fibromialgia, hallando una producción total menor y un descenso en los picos de secreción en relación con los sujetos control. Concluyeron que las

deficiencias de la hormona podrían contribuir a la alteración del sueño, la fatiga diurna y la alteración en la percepción del dolor (18).

En cuanto a la efectividad terapéutica, los datos son esperanzadores aunque no hay ningún ensayo clínico aleatorizado. Citera y colaboradores hicieron un seguimiento de 21 pacientes durante cuatro semanas y la mejoría fue significativa, tanto en el dolor como en la calidad del sueño (19).

Cortisol, estrés crónico y neurotransmisión

También hay disparidad según los autores (13). Aunque no todos, varios estudios han mostrado una producción debilitada del cortisol matinal con elevaciones séricas durante la tarde (20,21).

Adler y cols. (22) encontraron una respuesta debilitada en la producción de ACTH y de noradrenalina en pacientes con fibromialgia a las que se indujo hipoglucemia-hiperinsulinemia y algo parecido tuvo lugar cuando se intentó estimular la producción de ACTH con Interleuquina 6 infundida (23).

Neeck y Riedel (24) proponen la existencia de una hiperactividad a nivel de las hormonas productoras de cortisol. Esta hiperactividad, mantenida por el estrés crónico, da lugar a hipercortisolemia con influencia sobre otros ejes hormonales, justificando hallazgos como la hiperprolactinemia, el incremento de endorfinas y encefalinas, la supresión de la función gonadal y la inhibición de la síntesis de hormona del crecimiento y de hormona tiroidea.

Es posible que el estrés crónico termine por agotar, después de un periodo de hiperexcitabilidad, la competencia secretora de un eje neurohormonal que, sin duda, está descontrolado en la enfermedad. Por otro lado, sabemos que los fármacos serotoninérgicos, los precursores de la serotonina o los agentes que inhiben la recaptación de serotonina a nivel sináptico estimulan la actividad del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS); se podría hablar de un “tono hiposerotoninérgico” en el SNC de los pacientes con SFM (25), ya que la actividad serotoninérgica alterada ha sido descrita en la enfermedad, y relacionada con alteraciones del sueño (8).

Aunque se desconozca su valor etiopatogénico y algunos autores han descrito que la alteración del neurotransmisor no es significativa (26), sí se han encontrado elevaciones de anticuerpos anti-serotonina en pacientes fibromiálgicos (27). Además no se debe de pasar por alto la comorbilidad de la fibromialgia con otras enfermedades en las que también se han involucrado a la serotonina y un polimorfismo en el gen codificador de la

catecol-O-metiltransferasa (COMT) (migraña, colon irritable, depresión, etc.) (28).

A la vista de los datos parece lógico pensar en una disfunción del eje HHS como consecuencia del estrés crónico, con hiperactividad adrenocorticotrópica y agotamiento del sistema. Este fenómeno estaría relacionado con disfunciones de neurotransmisión, y se han descrito alteraciones en los niveles de sustancias como la noradrenalina y la dopamina en líquido cefalorraquídeo (29); o la serotonina y el triptófano, tanto en plasma como en líquido cefalorraquídeo (30); así como de niveles aumentados de sustancia P en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes con fibromialgia (31,32).

El descontrol de la neurotransmisión a nivel autonómico explicaría la clínica de la enfermedad, con cambios en los patrones de comportamiento, trastornos del sueño, inmunodepresión, hiperactividad muscular, trastornos tróficos, cambios peristálticos, disfunción sexual, dismenorrea, disfunción tiroidea, facilitación ante el dolor, dolor simpático mantenido, etc. (33).

Alteración del sueño

Las anomalías del sueño en la fibromialgia se caracterizan por una disminución en la eficiencia del descanso y aumento del número de despertares, no siendo extraño que también experimenten episodios de apnea y síndrome de piernas inquietas. Se ha descrito una disminución del registro de ondas lentas e intrusión de ondas alfa en el ritmo delta durante la fase no REM; sin embargo, este ritmo alfa-delta no es privativo de la enfermedad y se puede inducir en controles sanos al interrumpir la fase IV (8).

Como se ha comentado anteriormente, la relación con alteraciones del metabolismo de la serotonina ha sido publicada, y la efectividad de fármacos que favorecen la regulación de dicho neurotransmisor, como la amitriptilina y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, han resultado tener eficacia contrastada (34). Para Duna y Wilke la alteración del sueño desembocaría en un déficit en la síntesis de serotonina, y las tasas bajas de este neurotransmisor darían lugar a una reducción de la protección endorfinica frente al dolor, un aumento en los niveles de sustancia P, y una hiperexcitación simpática, con la consecuente isquemia e hipersensibilidad dolorosa (35).

Microtrauma muscular

Un microtrauma crónico por un estado de tensión muscular aumentada y mantenida, supone un déficit de

perfusión muscular, con fenómenos de anaerobiosis y sensibilización de los receptores del dolor. También este fenómeno podría tener implicaciones en el balance de óxido-reducción muscular, con estrés oxidativo, depleción energética, fatiga y dolor (36,37).

Alteraciones posturales y fenómenos como el bruxismo son comunes en pacientes con fibromialgia, y la inadaptación al estrés mecánico sería un punto clave en el desarrollo de la clínica, por desencadenar limitación funcional, que a largo plazo facilitarían la falta de autoestima y los trastornos de ansiedad (38).

Se ha estudiado la relación existente entre las lesiones musculares repetitivas por sobrecarga física laboral y el desarrollo de dolor generalizado. Determinadas actividades laborales pueden desembocar en dolor crónico que se ajusta a los criterios diagnósticos de la enfermedad, y es interesante señalar que los trabajadores que no sufren una sollicitación muscular repetitiva, con menor índice de lesiones musculares, en general no llegan a desarrollar el síndrome (39).

Se ha hipotetizado que una alteración en la gestión del metabolismo del calcio, ión indispensable como mediador entre la estimulación eléctrica y la contracción muscular, o una alteración en la producción y ritmos de hormona del crecimiento, ambos genéticamente determinados, podrían originar hipertonia muscular, rigidez y dolor (40).

Traumatismo agudo

Un ejemplo, ya clásico, de instauración de la enfermedad es el sufrimiento de un síndrome de aceleración-deceleración o síndrome del latigazo cervical; en este caso se puede hablar de fibromialgia secundaria o fibromialgia postraumática. La instauración después de un accidente de tráfico de un trastorno psicoemocional complejo, que se va perpetuando, está presente en la literatura y ha sido ampliamente desarrollada (41). En la clínica se registra principalmente dolor a la exploración muscular, de carácter miofascial, que suele ser generalizado, con migraña crónica, cervicalgia, trastornos del sueño, afección cognitiva y autonómica, disfunción craneomandibular y alteración del estado anímico.

La implicación cervical parece tener un peso específico especial, como se desprende de un estudio llevado a cabo por Buskila en 1997, donde se comparó una muestra de pacientes con traumatismo cervical con una muestra de pacientes con traumatismo a nivel de las piernas; casi todos los síntomas fueron más prevalentes o severos en la muestra de pacientes con traumatismo cervical, y se registró una clínica compatible con los criterios de fibromialgia 13 veces superior a la que pre-

sentó el grupo de pacientes con fractura de miembros inferiores (42). De los 102 pacientes que formaron parte de este estudio, tres años más tarde se pudieron reclutar 78, y se evaluaron 20 de los 22 pacientes que habían referido fibromialgia; el 60% de los pacientes que habían desarrollado fibromialgia continuaban con la enfermedad tres años más tarde (43).

Moldofsky y cols. estudiaron una muestra de 24 pacientes con dolor crónico después de sufrir un accidente; de este grupo, todos, excepto uno, padecían fibromialgia independientemente del estado de reclamación médico-legal en el que se encontraran (44). El latigazo cervical supone una experiencia traumática, y se ha descrito que la sintomatología puede ser diferida en casi la mitad de los casos, pudiendo ser esta independiente de la velocidad de la colisión.

Radanov y cols. (45) siguieron durante 24 meses una muestra consecutiva de 117 pacientes reclutados al azar; se vio que a los dos años el 18% de los sujetos aún presentaban síntomas relacionados con el accidente y se sabe que aunque el traumatismo tenga lugar de manera especial a nivel cervical, aproximadamente en el 22% de los casos se da dolor difuso y fibromialgia (46). En estos mecanismos estarían implicados fenómenos de hiperexcitación central, responsables de los fenómenos de hiperalgesia secundaria y alodinia (47). Banic y su equipo demostraron que en ambos procesos se comparten fenómenos de hiperexcitabilidad espinal (48). Siguiendo la revisión que sobre el tema hace en su tratado el Dr. Benigno Casanueva (49). Magnusson ha investigado en una muestra de 38 pacientes con síndrome de latigazo cervical, si existen síntomas asociados que cumplan criterios de otros procesos mórbidos; el 10,5% cumplían criterios de fibromialgia (50).

Alteraciones en la modulación del dolor

Fenómenos de hiperexcitabilidad neuronal en las vías nerviosas implicadas pueden dar lugar a modulaciones a la baja del umbral doloroso; alteraciones en los niveles de transmisión sináptica y fenómenos de sumación espaciotemporal condicionan patrones de hiperrespuesta (hipersensibilidad y alodinia) que se asocian a clínica de dolor central especialmente resistente al tratamiento. Con técnicas de SPECT se han objetivado fenómenos de hiperactividad central en los individuos con dolor crónico, incluidos pacientes con fibromialgia, en relación con personas sanas (51).

La inexistencia de alteraciones estructurales en las áreas de dolor llevó a un grupo de la Universidad de Florida a investigar el componente central del dolor en pacientes que cumplían los criterios de fibromialgia. Se

evaluó la respuesta a la sumación temporal de impulsos (“wind-up”) usando series de estimulaciones térmicas secuenciales repetidas sobre la piel. Se vio que los pacientes con fibromialgia percibían más el dolor al primer estímulo, y que el periodo de latencia entre series de estímulos era menor en relación con los controles; además, después de la última serie el dolor referido fue mayor y de mayor duración (52).

No escapan a la modulación neuronal los fenómenos de hiperexcitabilidad que se expresan más allá de las vías nerviosas procesadoras de dolor, así, siguiendo a Leon Chaitow, “la hipersensibilidad emocional también puede afectar a la susceptibilidad de las vías nerviosas a la facilitación”. Se establece un círculo vicioso, de forma que la hipersensibilidad al dolor facilita la excitabilidad emocional, y viceversa, lo que condiciona enormemente la clínica de estos pacientes, que empeoran ante situaciones de estrés y mejoran en condiciones de relax. Para Goldstein, el papel de los circuitos límbicos sería determinante en estos patrones de respuesta (53).

Inmunodepresión. Afección viral

La inmunodepresión del individuo también se ha propuesto como componente etiopatogénico en el desarrollo de la fibromialgia. Se ha descrito en la literatura, tanto para la fibromialgia como para el síndrome de fatiga crónica, la aparición del cuadro a continuación de un episodio de tipo infeccioso, generalmente de etiología viral (54). El agente infeccioso daría lugar a una activación citoquímica con la liberación de mediadores del dolor y desarrollo de procesos de inflamación neurógena e hiperexcitabilidad. Estudios experimentales han descrito alteraciones en la producción de citoquinas en la fibromialgia, y ya en 1995 Moldofsky relacionó la actividad de la interleukina-1 con el sistema neuroendocrino y con la estabilidad en el dormir (55). De otra parte, el uso de farmacología inmunomoduladora ha sido propuesto por algunos autores (56).

La detección de enterovirus a nivel muscular en pacientes con fibromialgia y con síndrome de fatiga crónica ha sido objeto de disputa, y podría justificar la fatiga y el dolor mantenidos por infección viral persistente después de una exposición. Douche-Aouric detectó muestras de RNA de enterovirus en biopsias de pacientes con fibromialgia y fatiga crónica, mientras que ninguna muestra de los individuos sanos mostró estar afectada (57). Otros trabajos han relacionado diferentes afecciones víricas con el síndrome fibromiálgico: el herpes virus HHV6 se encuentra más frecuentemente en pacientes con fibromialgia y síndrome de fatiga crónica (58); Simms (59) relacionó la fibromialgia con el virus HIV; la semejanza entre

la afección por virus coxsackie B y la relación del parvovirus con la fibromialgia también han sido publicadas (60,61). Se podría pensar que en determinados individuos predispuestos, una exposición viral sería el estresor que desencadenaría la clínica.

Síndrome de hiperventilación. Estrés oxidativo

Es conocida la relación entre los trastornos de pánico y ansiedad con el síndrome de hiperventilación (62). Los pacientes afectados presentan a menudo crisis disnéicas con palpitaciones, vértigo, temblor, agitación y sensaciones parestésicas, sintomatología asociada así a trastornos de carácter psiquiátrico, cuya comorbilidad con la fibromialgia ha sido también revisada (28). Todos estos síntomas son frecuentes, y se describen en la bibliografía, como propia de los pacientes con fibromialgia, cuyo límite con el trastorno somatomorfo ha sido discutido (63).

Resulta interesante llamar la atención sobre la hipótesis de la fibromialgia y el síndrome de fatiga crónica como enfermedades directamente relacionadas con una descompensación del balance óxido-reductor general del organismo (64,65). También se ha publicado la posibilidad de que el dolor muscular crónico se deba a un trastorno de estrés oxidativo a nivel fibrilar (66), con una mala gestión energética por parte de la célula muscular, lo que además justificaría la falta de lesiones anatomopatológicamente concluyentes (67). Asimismo, se ha mencionado la alteración microcirculatoria en la enfermedad, que daría lugar a un ineludible déficit oxidativo (68). En el año 2000, fue publicada en la revista “*Circulation*” un trabajo concluyendo que el estrés da lugar a una inhibición de la capacidad circulatoria, supuestamente por mermar la capacidad endotelial de inducir vasodilatación, ya que la producción de óxido nítrico endotelial podría estar alterada (69).

A todo esto añadiremos dos conceptos más; uno de carácter mecánico y otro de tipo neuropático: primero que la hiperventilación, además de disminuir la presión parcial de oxígeno por el insuficiente llenado pulmonar, hecho presumiblemente relacionado con un bloqueo diafragmático, supondrá un aumento del tiraje esternal y una sobrecarga de la musculatura superior del tronco (70); y en segundo lugar, que la falta de perfusión a nivel central podría interferir en los patrones de percepción dolorosa (71).

Predisposición genética

Anteriormente se ha apuntado la aplicación de la hipótesis del doble impacto definida para trastornos afectivos, o el modelo de Goldstein para la fibromialgia y el

síndrome de fatiga crónica. En ambos casos los estresores, actuando de forma brusca o solapadamente, merman y/o agotan la adaptabilidad del individuo, con lo que la sintomatología aparece. Pero sea de una manera u otra, parece ser necesaria una predisposición previa, genéticamente codificada, para que el individuo no sea capaz de soportar las exigencias del entorno. En base a esto, se han realizado diferentes estudios en busca de factores genéticos, cuya interacción con el entorno, favorezcan el desarrollo de la fibromialgia.

Roizenblatt y cols. (72), trabajando sobre aspectos del sueño en fibromialgia, compararon tres grupos de adolescentes, unos que cumplían los criterios de fibromialgia, otros que no los cumplían pero referían dolor generalizado, y otros que no tenían dolor. Los autores observaron un predominio significativo de madres con fibromialgia entre el grupo que cumplía los criterios (71%) en comparación con el grupo de dolor crónico (30%) o los asintomáticos (0%). El grupo de Buskila D y Neumann L (73,42), llevó a cabo varios trabajos familiares para cuantificar la posible concurrencia genética de la enfermedad, llegando a la conclusión de que un componente genético parecía estar presente. Se ha insinuado que, dada la comorbilidad entre fibromialgia y trastornos anímicos, una misma base genética común podría subyacer en ambos (74).

La tendencia familiar de patologías similares y asociadas, como el síndrome de colon irritable (75), la migraña (76), o incluso el trastorno de estrés postraumático (77), ha sido descrita en la literatura. Mecanismos fisiopatológicos relacionados con una labilidad adrenocorticosuprarrenal podría avalar una menor adaptabilidad en determinadas familias, con una mayor propensión, supuestamente hereditaria, a la somatización.

Con respecto a los síndromes somáticos funcionales, dentro de los cuales se podría englobar la enfermedad, en los que el espectro afectivo se altera junto al somático (76,78), se puede encontrar extensa bibliografía en busca de alguna característica genotípica relacionada con la transmisión catecolaminérgica. En este sentido, diversos trabajos describen polimorfismo genético en los sistemas serotoninérgico y dopaminérgico de pacientes con fibromialgia y patologías asociadas tales como el síndrome de fatiga crónica, el colon irritable, o la personalidad de tipo ansioso (4,79, 80-85).

Por último, avalada por la similitud clínica entre la fibromialgia y el hipotiroidismo (fatiga no justificada; aumento de peso, a pesar de mantener la dieta; intolerancia al frío; signo de Raynaud...) (86), y no reñida con la hipótesis de la disfunción catecolaminérgica, se ha considerado que una desregulación tiroidea podría venir genéticamente condicionada por un fallo trans-

cripcional, resultando una alteración del reconocimiento de la hormona por las células del tiroides (87).

Parece quedar claro un condicionamiento genético en la fibromialgia, con polimorfismo asociado a los sistemas serotoninérgico y dopaminérgico, pero no con carácter privativo, si no en relación con otros trastornos relacionados con el estrés.

Como resumen de este apartado podemos remitirnos de nuevo al modelo de Goldstein, según el cual la fibromialgia sería el resultado, bien de una sumación de estresores menores o la consecuencia del impacto de un estresor mayor sobre una predisposición, mediada o no genéticamente. Esto justifica la diversidad clínica y etiopatogénica de la enfermedad.

Metabolismo energético. Anatomía patológica

Dada la limitación funcional y la clínica presente en los pacientes de fibromialgia, es natural que no falten estudios anatomopatológicos, neurofisiológicos o metabólicos en busca de una lesión microscópicamente o bioquímicamente objetivable. Varios autores han llevado a cabo biopsias en músculos de solicitación de pacientes con fibromialgia, y tampoco han faltado las comparaciones con controles. En general, se evidencian alteraciones en las muestras de los pacientes, pero suelen ser inespecíficas; se repite la presencia de "lesiones" que aparecen de igual modo en otros tipos de miopatías, ya sean de estirpe inflamatoria, distrofica o mitocondrial (88). Los hallazgos más repetidos bajo microscopía óptica son la presencia de fibras "moth-eaten", "ragged red" (89-91), y cambios en «zig-zag» de la línea Z ("streaming") (89,92).

En cuanto a la microscopía electrónica son más características las acumulaciones mitocondriales subsarcolemales y difusas, sugerentes de mitocondriopatía y alteración del balance energético. Mientras que Bennet y su grupo, en el 89, descartaron una afección oxidativa mitocondrial (10), otros autores, entre ellos el propio Bennett, hablan de oxigenación anormal y alteraciones en el cociente ATP/AMP (89-91,93-95). Estudios recientes en este sentido han evidenciado mitocondriopatías de tipo muscular en pacientes con clínica de fibromialgia (96-98), lo que en combinación con trabajos de determinación de enzimas antioxidantes y productos de la peroxidación lipídica (64), fortalece la hipótesis que considera a la enfermedad un trastorno de estrés oxidativo, aunque lo diverso de la metodología bioquímica empleada hace que, para algunos autores, estos hallazgos tampoco sean concluyentes (88).

CONCLUSIÓN

Desde hace 30 años se acepta el modelo biopsicosocial de la enfermedad, según el cual, tanto el dolor como la fatiga serían el producto de diferentes factores (trauma, enfermedad, procedimientos médicos, defectos congénitos, etc.). La condición patológica se mantiene por la conjunción de factores de índole, tanto física como social. Para Goldenberg, según este modelo de enfermedad, la ausencia de daño orgánico no significa que los signos y síntomas sean psicógenos.

Este concepto sería la base de un plan de tratamiento integrado, en el que la coordinación de la educación, el ejercicio aeróbico y la terapia cognitivo-conductual, han demostrado ser efectivos en el alivio de los síntomas de la enfermedad (95).

CORRESPONDENCIA:

e-mail: noelagus@clinalgia.com
www.clinalgia.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology. Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990;33(2):160-72.
2. Buchwald D. Fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. Similarities and differences. *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22:219-43.
3. Aaron LA and Buchwald D. Chronic diffuse musculoskeletal pain, fibromyalgia and co-morbid unexplained clinical conditions. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003;17:563-74.
4. Cohen H, Buskila D, Neumann L, Ebstein RP. Confirmation of an association between fibromyalgia and serotonin transporter promoter region (5-HTTLPR) polymorphism, and relationship to anxiety-related personality traits. *Arthritis Rheum* 2002;46:845-47.
5. Bennett RM. The origin of myofascial pain: An integrated hypothesis of focal muscle changes and sleep disturbance in patients with FMS. *Journal of musculoskeletal pain* 1993;1(3/4):95-112.
6. Moldofsky H. Fibromyalgia, sleep disorder and chronic fatigue syndrome. *CIBA Symposium* 1993;173:262-79.
7. Bagge E, Bengtsson BA, Carlsson L, Carlsson J. Low growth hormone secretion in patients with fibromyalgia. A preliminary report on 10 patients and 10 controls. *J Rheumatol* 1998;25:145-8.
8. Dauvilliers Y and Touchon J. Sleep in fibromyalgia: review of clinical and polysomnographic data. *Neurophysiol Clin* 2001;31(1):18-33.
9. Lue F. Sleep and fibromyalgia. *Journal of musculoskeletal pain* 1994;2(3):89-100.
10. Bennett RM, Clark SR, Goldberg L, Nelson D, Bonafede RP, Porter J, et al. Aerobic fitness in patients with fibrositis. A controlled study of respiratory gas exchange and 133xenon clearance from exercising muscle. *Arthr Rheum* 1989;32:454-60.
11. Honeyman G. Metabolic therapy for hypothyroid and euthyroid fibromyalgia: two case reports. *Clinical bulletin of myofascial therapy* 1997;2(4):19-49.
12. Lowe J. Effectiveness and safety of T3 therapy in FMS. *Clinical bulletin of myofascial therapy* 1997;2(2/3):31-57.
13. Klerman EB, Goldemberg DL, Brown EN, Maliszewski AM, Adler GK. Circadian rhythms of women with fibromyalgia. *J Clin End and Metab* 2001;86(3):1034-9.
14. Webb SM. Fibromyalgia and melatonin: are they related? *Clin Endocrinol* 1998;49:161-2.
15. Wolfe F, Russell I.J, Vipraio G, Ross K, Anderson J. Serotonin levels, pain threshold, and fibromyalgia symptoms in the general population. *Journal of Rheumatology* 1997;24(3):555-9.
16. Russell I.J, Michalek J.E, Vipraio G.A, Fletcher E.M, Wall K. FERUM amino acids in fibrositis/fibromyalgia syndrome. *Journal of Rheumatology* 1989;16:158-63.
17. Moldofsky H. Chronobiological influences on fibromyalgia syndrome: Theoretical and therapeutic implications. *Ballière's Clinical Rheumatology* 1994;8:801-10.
18. Wikner J, Hirsch U, Wetterberg L, Röjdmak S. Fibromyalgia. A syndrome associated with decrease nocturnal melatonin secretion. *Clinical Endocrinology* 1998;49:179-83.
19. Citera G, Arias MA, Maldonado-Cocco JA, Lazaro MA, Rosemffet MG, Brusco LI, Scheines EJ, Cardinalli DP. The effect of melatonin in patients with fibromyalgia: a pilot study. *Clin Rheumatol* 2000;19(1):9-13.
20. Crofford LJ, Pillemer SR, Kalogeras KT, Cash JM, Michelson D, Kling MA, Sternberg EM, Gold PW, Chrousos GP, Wilder RL. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1994;37:1583-92.
21. Mc Cain GA, Tilbe KS. Diurnal hormone variation in fibromyalgia syndrome: a comparison with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1989;16 (suppl 19):154-7.
22. Adler GK, Kinsley BT, Hurwitz S, Mossey CJ, Goldenberg DL. Reduced hypothalamic-pituitary and sympathoadrenal responses to hypoglycemia in women with fibromyalgia syndrome. *Am J Med* 1999;106:534-43.
23. Torpy DJ, Papanicolau DA, Lotsikas AJ, Wilder RL, Chrousos GP, Pillemer SR. Responses of the sympathetic nervous system and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to interleukin-6: a pilot study in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2000;43:872-80.
24. Neeck G, Riedel W. Neuromediator and hormonal perturbations in fibromyalgia syndrome: results of

- chronic stress? *Ballière's Clinical Rheumatology* 1994;8:763-5.
25. Neeck G, Crofford LJ. Neuroendocrine perturbations in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2000;26(4):989-1002.
 26. Legangneux E and Mora JJ. Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites, plasma-rich platelet serotonin and [3H] imipramine reuptake in the primary fibromyalgia syndrome. *Rheumatology* 2001;40:290-6.
 27. Werle E, Fischer HP, Muller A, Fiehn W, Eich W. Antibodies against serotonin have no diagnostic relevance in patients with fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 2001;28(3):595-600.
 28. Bradley L A. Psychiatric comorbidity in fibromyalgia. *Current pain and headache reports* 2005;9:79-86.
 29. Griep EN, Boersma JW, De Kloet EP. Altered reactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the primary fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1993;20:469-74.
 30. Russell IJ. Neurochemical pathogenesis of fibromyalgia syndrome. *J Musculoskel Pain* 1996;4:61-92.
 31. Vaeroy H, Helle R, Forre O, Kass E, Terenius L. Elevated CSF levels of substance P and high incidence of Raynaud phenomenon in patients with fibromyalgia: new features for diagnosis. *Pain* 1988;(1):21-6.
 32. Bradley LA, Alberts KR, Alarcon GS. Abnormal brain regional cerebral flow (rCBF) and cerebrospinal fluid (CSF) levels of substance P (SP) in patients and non patients with fibromyalgia (FM). *Arthritis Rheum* 1996;39 suppl. 212.
 33. Furlan R and Colombo S. Síndrome fibromiálgica e sistema nervoso autónomo. *Progressi in reumatología* 2001;2 (1):47-53.
 34. Çapaci K and Hepgület S. Comparison of the effects of amitriptyline and paroxetine in the treatment of fibromyalgia syndrome. *The pain Clinic* 2002;14(3): 223-8.
 35. Duna G and Wilke W. Diagnosis, etiology and therapy of fibromyalgia. *Comprehensive therapy* 1993;19(2): 60-3.
 36. Eisinger J, Gandolfo C, Zakarian H, Ayavou T. Reactive oxygen species, antioxidant status and fibromyalgia. *Journal of Musculoskeletal Pain* 1997;5(4):5-15.
 37. Ozgocmen S, Ozyurt H, Sogut s, Akiol O, Ardicoglu O, Yildizhan H. Antioxidant status, lipid peroxidation and nitric oxide in fibromyalgia: etiologic and therapeutic concerns. *Rheumatol Int* 2006;26:598-603.
 38. Vollaro S, Michelotti A, Cimino R, Farella M, Martina R. Epidemiologic study of patients with temporomandibular disorders. Report of data and clinical findings. *Minerva Stomatol* 2001;50(1-2):9-14.
 39. Gallinaro AL, Feldman D, Natour J. An evaluation of the association between fibromyalgia and repetitive strain injuries in metalworkers of an industry in Guarulhos, Brazil. *Joint Bone Spine* 2001;68(1):59-64.
 40. Wolfe F, Simmons D, Friction JR. The fibromyalgia and myofascial pain syndromes. *Journal of Rheumatology* 1992;19(6):944-51.
 41. Swerdlow B. Whiplash and related headaches 1998; Taylor and Francis Ltd.
 42. Buskila D and Neumann L: Fibromyalgia syndrome (FM) and nonarticular tenderness in relatives of patients with FM. *J Rheumatol* 1997;24:941-4.
 43. Neumann L, Zeldets V, Bolotin A, Buskila D. Outcome of posttraumatic fibromyalgia: a 3-year follow-up of 78 cases of cervical spine injuries. *Semen Arthritis Rheum.* 2003;32(5):320-5.
 44. Moldofsky H, Wong MT, Lue FA. Litigación, sleep, symptoms and disabilities in postaccident pain (fibromyalgia). *J Rheumatol* 1993; 20(11):1935-40.
 45. Radanov BP, Sturzenegger M, Di Stefano G. Long-term outcome after whiplash injury. A two year follow-up considering features of injury mechanism as somatic, radiologic and psychosocial findings. *Medicine (Baltimore).* 1995;74(5):281-97.
 46. Elert J, Kendall SA, Larsson B. Chronic pain and difficulty in relaxing postural muscles in patients with fibromyalgia and chronic whiplash associated disorders. *J Rheumatol* 2001;28(6):1361-8.
 47. Ziegler E, Margelb W, Meyer R, Treede R. Secondary hyperalgesia to punctate mechanical stimuli. *Brain* 122:2245-57.
 48. Banic B, Petersen-Felix S, Anderson OK . Evidence for spinal cord hypersensitivity in chronic pain after whiplash injury and fibromyalgia. *Pain* 2001;17:11-19.
 49. Casanueva B. Tratado de fibromiálgica 2007; Ed. Cantabria Imagen.
 50. Magnusson T. Extracervical symptoms after whiplash trauma. *Cephalalgia* 1994;14(3):223-7.
 51. Mountz JM, Bradley LA, Alarcon GS. Abnormal functional activity of the central nervous system in fibromyalgia syndrome. *Am J Med Sci* 1998;315(6): 385-96.
 52. Staud R, Vierck CJ, Cannon RL, Mauderli AP, Price DD. Abnormal sensitization and temporal summation of second pain (wind-up) in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain* 2001;91(1-2):165-75.
 53. Goldstein J. Betrayal by the brain: the neurological basis of CFS and FMS and related neural network disorders. Haworth Medical Press, New York. 1996.
 54. Chaitow L. Fibromyalgia Syndrome. A Practitioner's Guide to Treatment. 1st Edition. Churchill Livingstone, 2000.
 55. Moldofsky H. Sleep, neuroimmune and neuroendocrine functions in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Adv Neuroimmunol* 1995;5(1):39-56.
 56. Van West D and Maes M. Neuroendocrine and immune aspects of fibromyalgia. `javascript:AL_get(this, 'jour', 'BioDrugs.');` 2001;15(8):521-31.
 57. Douche-Aouric F. Detection of enterovirus in human skeletal muscle from patients with chronic inflammatory muscle disease or fibromyalgia and healthy subjects. *Journal of medical virology* 2002; 71:540-7.
 58. Buchwald D, Cheney PR, Peterson DL, Henry B, Wormsley SB, Geiger A, et al. A chronic illness characterized by fatigue, neurologic and immunologic disorders and active human herpesvirus type 6 infection. *Annals of internal medicine* 1992;116: 103-13.
 59. Simms R. Fibromyalgia in patients infected with HIV. *Am J of Med* 1992;92:368-74.
 60. Nash P. Chronic coxsackie B infection mimicking primary FMS. *Journal of Rheumatology* 1989;116:1506-8.
 61. Leventhal L. FMS and parvovirus infection. *Arthritis and Rheumatism* 1991;34:1319-24.

62. Carr RE. Panic disorder and asthma. *J Asthma* 1999;36:143-52.
63. Blanco López W and Seguí Diaz M. Fibromialgia y trastorno somatoforme: ¿Existe un límite definido? *SEMERGEN* 2002;28(4):216-8.
64. Bagis S, Tamer L, Sahin G, Bilgin R, Guler H, Ercan B et al. Free radicals and antioxidants in primary fibromyalgia: an oxidative stress disorder? *Rheumatol Int* 2005;25(3):188-90.
65. Alan C, Logan ND, Cathy Wong ND. Chronic Fatigue Syndrome: Oxidative Stress and Dietary Modifications. *Altern Med Rev* 2001;6(5):450-9.
66. Majid A. the cause of fibromyalgia: the respiratory-to-fermentative shift (the dysox state) in ATP production. *J Integrative Medicine* 2003;8:135-40.
67. Pongratz D and Spath M. Fibromyalgie. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2001;69(4):189-93.
68. Morf S, Amann-Vesti B, Forster A, Franzeck UK, Koppensteiner R, Uebelhart D, et al. Microcirculation abnormalities in patients with fibromyalgia measured by capillary microscopy and laser fluxmetry. *Arthritis Research and Therapy* 2005;(7)2:R209-216.
69. Lukas E. et al. Mental Stress Induces Prolonged Endothelial Dysfunction via Endothelin-A Receptors. *Circulation* 2002;105:2817.
70. King J. Hyperventilation. A therapist's point of view. *Journal of the Royal Society of Medicine* 1988;81:532-6.
71. Lum L. Hyperventilation and anxiety state. *Journal of the Royal Society of Medicine* 1981;74:1-4.
72. Roizenblatt S, Tufik S, Goldenberg J, Pinto LR, Hilario MO, Feldman D. Juvenile fibromyalgia: clinical and polysomnographic aspects. *J Rheumatol* 1997;24:579-85.
73. Buskila D, Neumann L, Hazanov I, Carmi R: Familial aggregation in the fibromyalgia syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 1996; 26:1-8.
74. Arnold LM, Hudson JI, Hess EV, Ware AE, Fritz DA, Auchenbach MB, Starck LO, Keck Jr PE. Family study of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2004;50:944-52.
75. Kalantar JS, Locke GR, Zinsmeister AR, Beighley C M, Talley N J. Familial aggregation of irritable bowel syndrome: a prospective study. *Gut* 2003;52:1703-7.
76. Hudson JI, Mangweth B, Pope HG Jr, De Col C, Hausmann S, Gutweniger S, et al. Family study of affective spectrum disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:170-7.
77. Segman RH and Shalev AY. Genetics of post-traumatic stress disorder. *CNS Spectr* 2003;8:693-8.
78. Barsky AJ and Borus JF. Functional somatic disorders. *Ann Intern Med* 1999;130:910-21.
79. Offenbaecher M, Bondy B, de Jonge S, Glatzeder K, Kruger M, Schoeps P, Ackenheil M. Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Arthritis Rheum* 1999;42:2482-8.
80. Bondy B, Spaeth M, Offenbaecher M, Glatzeder K, Stratz T, Schwartz M. The T102C polymorphism of the 5-HT2A-receptor gene in fibromyalgia. *Neurobiol Dis*; 1999;6:433-9.
81. GURSOY S, ERDAL E, HERKEN H, MADENCI E, ALAŞEHIRLI B, ERDAL N. Significance of catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int* 2003;23:104-7.
82. Buskila D, Cohen H, Neumann L, Ebstein RP. An association between fibromyalgia and the dopamine D4 receptor exon III repeat polymorphism and relationship to novelty seeking personality traits. *Mol Psychiatry* 2004;9:730-1.
83. Narita M, Nishigami N, Narita N, Yamaguti K, Okado N, Watanabe Y, et al. Association between serotonin transporter gene polymorphism and chronic fatigue syndrome. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;311:264-6.
84. Camilleri M, Atanasova E, Carlson PJ, Ahmad U, Kim HJ, Viramontes BE, et al. Serotonin transporter polymorphism pharmacogenetics in diarrhea predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002;123:425-32.
85. Segman RH, Cooper-Kazaz R, Macciardi F, Goltser T, Halfon Y, Dobroborski T, Shalev AY. Association between the dopamine transporter gene and post-traumatic stress disorder. *Mol Psychiatry* 2002;7:903-7.
86. Wilke S. Hypothyroidism with presenting symptoms of fibrositis. *Journal of Rheumatology* 1981;8: 627-30.
87. Refetoff S. The syndromes of resistance to thyroid hormone. *Endocrine review* 1993;14:348-99.
88. Arenas Cabrera C, Bautista Lorite J. Fibromialgia. *Rev Esp Reumatol* 2000;27:430-5.
89. Kalyan-Raman UP, Kalyan-Raman K, Yunus MB, Masi AT. Muscle pathology in primary fibromyalgia syndrome: a light microscopic, histochemical and ultrastructural study. *J Rheumatol* 1984;11:808-13.
90. Bengtsson A, Henriksson KG, Larsson J. Muscle biopsy in primary fibromyalgia: light microscopical and histochemical findings. *Scand J Rheumatol* 1986 15:1-6.
91. Bengtsson A and Henriksson KG. The muscle in fibromyalgia. A review of Swedish studies. *J Rheumatol* 1989;16 (Supl 19):144-9.
92. Yunus MB, Kalyan-Raman UP, Masi AT, Aldag JC. Electron microscopic studies of muscle biopsy in primary fibromyalgia syndrome: a controlled and blinded study. *J Rheumatol* 1989;16: 97-101.
93. Lund N, Bengtsson A, Thorborg P. Muscle tissue oxygen pressure primary fibromyalgia. *Scand J Rheumatol* 1986;15:165-73.
94. Argov Z, Bank WJ, Maris J, Peterson P, Chance B. Bioenergetic heterogeneity of human mitochondrial myopathies. Phosphorus magnetic resonance spectroscopy study. *Neurology* 1987;37:257-62.
95. Drewes AM, Andreassen A, Schroder HD. Pathology of skeletal muscle in fibromyalgia: a histo-immunochemical and ultrastructural study. *Br J Rheumatol* 1993;32:479-83.
96. Arenas Cabrera C. Estudio neuromuscular de la fibromialgia primaria [tesis doctoral]. Facultad de Medicina. Universidad de Sevilla, 1998.
97. Marin R and Connick E. Tension myalgia versus myoadenylate deaminase deficiency: a case report. *Arch Phys Med Rehabil* 1997;78:95-7.
98. Villanova M, Selvi E, Malandrini A, Casali C, Santorelli F, Stefano R, Marcolongo R. Mitochondrial myopathy mimicking fibromyalgia syndrome. *Muscle Nerve* 1999:289-90.