

**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS Y BIOLÓGICAS
“DR. IGNACIO CHÁVEZ”
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**MECANISMOS NEUROENDOCRINOS QUE PARTICIPAN EN LA
FISIOPATOLOGIA DE LA FIBROMIALGIA PRIMARIA**

**PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRA EN CIENCIAS MÉDICAS**

**Presenta:
LILIANA VILLELA TORRES
MEDICO INTERNISTA**

**DIRECTOR DE TESIS
LEOBARDO TERÁN ESTRADA
MAESTRO EN CIENCIAS MEDICAS
REUMATOLOGO**

**ASESOR
ALAÍN RODRIGUEZ OROZCO
DOCTOR EN CIENCIAS**

Morelia, Michoacán. Mayo 2008.

DEDICATORIA

A Dios por permitirme vivir cada momento.

A Efrén y Andrea, las personas más importantes de mi vida, los amo.

INDICE:

| | |
|------------------------------------|----|
| 1. RESUMEN | 4 |
| 2. ANTECEDENTES..... | 6 |
| 3. JUSTIFICACIÓN..... | 17 |
| 4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | 18 |
| 5. HIPÓTESIS..... | 19 |
| 6. OBJETIVO GENERAL..... | 19 |
| 7. OBJETIVOS ESPECIFICOS..... | 20 |
| 8. MATERIAL Y METODOS..... | 21 |
| 9. TAMAÑO DE LA MUESTRA..... | 23 |
| 10.VARIABLES EN ESTUDIO..... | 25 |
| 11.PROCEDIMIENTOS..... | 30 |
| 12.ANÁLISIS ESTADISTICO..... | 31 |
| 13.RESULTADOS..... | 32 |
| 14.DISCUSIÓN..... | 44 |
| 15.REFERENCIAS..... | 48 |

MECANISMOS NEUROENDOCRINOS QUE PARTICIPAN EN LA FISIOPATOLOGIA DE LA FIBROMIALGIA PRIMARIA.

RESUMEN:

INTRODUCCIÓN: La FM es un síndrome reumático común caracterizado por dolor musculoesquelético difuso, de etiología desconocida; es la segunda patología reumática más frecuente solo superada por la osteoartritis.

OBJETIVO: Investigar los niveles séricos de leptina en mujeres con fibromialgia (FM) primaria y determinar si tiene influencia en las alteraciones del eje Hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS), en el eje hipotálamo-hipófisis-prolactina (HHP) y la actividad clínica de la enfermedad.

METODOS: Se midieron las concentraciones séricas de leptina, cortisol basal, hormona adrenocorticotropica, hormona liberadora de corticotropina, prolactina y cortisol en orina de 24hr en 24 mujeres con FM y fueron comparadas con las de 23 mujeres sanas pareada por edad, índice de masa corporal (IMC) y porcentaje de grasa corporal. La actividad clínica de la FM fue evaluada por el umbral al dolor medida con dolorímetro, con el cuestionario de impacto de la FM (FIQ). La frecuencia de depresión fue evaluada con el inventario de depresión de Beck (BDI).

RESULTADOS: Los niveles séricos de leptina ($p < 0.039$), cortisol ($p < 0.042$) y prolactina ($p < 0.028$), fueron significativamente más elevados en mujeres con FM.

La leptina y prolactina tienen influencia sobre el umbral del dolor, la leptina y cortisol sérico se asocia con la depresión. La frecuencia de depresión en mujeres con FM fue 95.8% vs 21.7% en el grupo control (GC).

CONCLUSIONES: Este estudio demostró alteraciones de ambos ejes hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y hipotálamo-hipófisis-prolactina en mujeres con FM y apoya la hipótesis de que en la alteración de estos sistemas neuroendocrinos podría estar participando la leptina.

SUMMARY:

INTRODUCTION: The FM is a common rheumatic syndrome characterized by pain diffuse musculoesquelético, of unknown etiología; it is the alone second more frequent rheumatic pathology overcome by the osteoartrosis.

OBJECTIVE: To investigate the levels leptina séricos in women with fibromialgia (FM) primary and to determine if he/she has influence in the alterations of the Hipotálamo-hypophysis-suprarenal axis (HHS), in the axis hipotálamo-hypophysis-prolactina (HHP) and the clinical activity of the illness.

METHODS: The concentrations leptina séricas were measured, basal cortisol, hormone adrenocorticotropica, hormone corticotropina liberadora, prolactina and cortisol in urine of 24hr in 24 women with FM and they were compared with those of 23 healthy women paired by age, index of corporal mass (IMC) and percentage of corporal fat. The clinical activity of the FM was evaluated by the threshold to the pain measured with dolorímetro, with the questionnaire of impact of the FM (FIQ). The depression frequency was evaluated with the inventory of depression of Beck (BDI).

RESULTS: The levels leptina séricos ($p < 0.039$), cortisol ($p < 0.042$) and prolactina ($p < 0.028$), they were significantly higher in women with FM.

The leptina and prolactina have influence on the threshold of the pain, the leptina and cortisol sérico he/she associates with the depression. The depression frequency in women with FM it was 95.8% vs 21.7% in the group control (GC).

CONCLUSIONS: This study demonstrated alterations of both hipotálamo-hypophysis-suprarenal axes and hipotálamo-hypophysis-prolactina in women with FM and it supports the hypothesis that in the alteration of these systems neuroendocrinos it could be participating the leptina.

ANTECEDENTES

La fibromialgia (FM) es un síndrome reumático común, de etiología desconocida. Se caracteriza por dolor musculoesquelético generalizado crónico, fatiga, trastornos del sueño y la presencia de múltiples puntos dolorosos a la exploración física en todo el cuerpo (1). La prevalencia de la FM es alrededor del 2-3% de la población general (2-4). En un estudio realizado en población española se estimó una prevalencia del 2.73%, con un 4.2% para sexo femenino y 0.2% para el masculino, considerándose la causa más frecuente de dolor musculoesquelético crónico difuso (5). Estos datos contrastan con prevalencias cercanas al 10% en países como Israel, EUA, Gran Bretaña o Canadá (6).

La entidad clínica que ahora llamamos fibromialgia ha sido reportada desde 1800. Se usaron términos como neuroastenia y reumatismo muscular (7). En 1904 Gowers creó el término de “fibrositis” para describir este cuadro de dolor de origen muscular, que pensaba se debía a cambios inflamatorios en la estructura fibrosa de los mismos (8), posteriormente se adoptó el término de fibromialgia, sugerido inicialmente por Hench en 1976 (1).

En 1990 se establecieron los criterios diagnósticos por el American College of Rheumatology (ACR), publicó los resultados de un gran estudio multicentrico para identificar los criterios de clasificación de la fibromialgia que mostraron una alta sensibilidad y especificidad. (1).

El síndrome es considerado primario, cuando no existe una enfermedad reumática concomitante, y cuando ésta existe se aplica el término de fibromialgia secundaria (9).

En 1992, en la Declaración de Copenhague (10) es reconocida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) tipificándola con el código M79.0 en el Manual de Clasificación Internacional de Enfermedades (ICD-10) (11), siendo reconocida en 1994 por la Asociación Internacional para el estudio del Dolor (IASP) clasificándola con el código X33.X8a (12).

En 1990, el ACR, basándose en un estudio multicéntrico realizado en EUA y Canadá con 293 pacientes afectados de FM y 265 controles con diferentes tipos de dolor crónico, propuso para su diagnóstico:

- La presencia de dolor difuso de más de 3 meses de evolución.
- Sensibilidad al dolor aumentada a la palpación digital en al menos 11 de 18 áreas anatómicas propuestas (1). (anexo 3). La presión digital debe ejercerse con una fuerza aproximada de 4 kg, que en la práctica equivaldría al momento en que cambia de coloración subungueal el dedo del explorador (13).

Distribución de los puntos gatillo en la FM:

- Cervical bajo: bilateral en la parte anterior de los espacios intertransversos C4-C5, C5-C6.
- Segunda Costilla: bilateral, en la segunda unión costoesternal.
- Epicóndilo lateral: bilateral a 2 cm. distal del epicóndilo.
- Rodilla: en la almohadilla grasa media próxima a la línea articular.

- Occipucio: bilateral en la inserción del músculo suboccipital.
- Trapecio: bilateral, en el punto medio del borde superior.
- Supraespinoso: bilateral, el origen sobre la espina de la escápula próximo al borde medial.
- Glúteo: bilateral, cuadrante superior externo.
- Trocánter mayor: bilateral posterior a la prominencia trocantérea.

Otras características clínicas son (12,14,15):

- ✓ Rigidez mayor de 15 minutos (76-84%).
- ✓ Alteraciones del sueño: insomnio, sueño ligero, despertar frecuente, bruxismo, sueño no reparador.
- ✓ Fatiga: generalmente de aparición matutina, se presenta entre el 55-95%.
- ✓ Cefalea tensional en aproximadamente 50 % de los enfermos.
- ✓ Síntomas genitourinarios, dismenorrea, síndrome premenstrual y vejiga irritable.
- ✓ Parestesias e inflamación subjetiva con frecuencia bilateral.
- ✓ Síntomas vegetativos y funcionales: extremidades frías, boca seca, hiperhidrosis, disfunción ortostática y temblor.
- ✓ Intolerancia a múltiples fármacos.
- ✓ Síntomas cognitivos: alteración en la atención, déficit de memoria reciente.

La FM coexiste frecuentemente con síndrome de intestino irritable (30-60%), depresión mayor, trastornos de ansiedad, distimia (16).

FISIOPATOLOGIA

El conocimiento de la fisiopatología de la FM evolucionó en años recientes, sin embargo, permanece incompleta.

Hay factores ambientales que pueden desencadenar el desarrollo de FM, y algunos “factores” como trauma, infecciones (ejemplo: hepatitis por virus C, VIH, y enfermedad de Lyme), tensión emocional, enfermedades autoinmunes y otras condiciones de dolor han sido temporalmente correlacionados con el principio del síndrome (17).

La patogénesis del dolor en FM es relacionada con alteración del sistema nervioso central en el procesamiento de estímulos nociceptivos. El umbral al dolor de los pacientes con FM en respuesta a la estimulación con presión en puntos dolorosos y sitios control fue de 2-3 veces más bajo que en personas sanas (18,19).

Desmeules y cols. (20) reportan en sus resultados un estado de hiperexcitabilidad central del sistema nociceptivo en pacientes con fibromialgia.

La evidencia del procesamiento de estímulos nociceptivos alterado en el sistema nervioso central en personas con FM es apoyado por la presencia de anomalías biológicas, como elevación de la sustancia P (la cual es un importante neurotransmisor nociceptivo en el asta dorsal) en el líquido cefalorraquídeo hasta 3 veces más altos que en los controles (21,22).

Alteraciones neuroendocrinas asociadas con las alteraciones del sueño, ánimo y percepción del dolor.

La FM se caracteriza por alteraciones en la percepción del dolor, del ánimo y el sueño y puede ser una “enfermedad relacionada con la tensión” subsecuentemente su principio coincide a menudo con la tensión física o psicológica (23).

Durante la tensión, las funciones del sistema nervioso central y periférico son alteradas para reestablecer la homeostasis y preservar la vida.

Los pacientes con este síndrome presentan alteraciones del sistema mayor de respuesta a la tensión, el cual está constituido por el eje-hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS) y el sistema nervioso autónomo (simpático) (24,25).

Hay trastornos como desordenes afectivos estacionales, síndrome de fatiga crónica y síndrome de fibromialgia en los cuales hay hiposensibilidad del sistema de respuesta a la tensión. (26).

Las alteraciones del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal en pacientes con FM se caracterizan por:

- Niveles bajos de cortisol en orina de 24 horas y cortisol plasmático (obtenido de muestras de diferentes horas del día) normal o elevado (26,27).

- Respuesta exagerada de ACTH a CRH exógena ó a hipoglucemia inducida por insulina. Lo cual se ha sugerido que resulta de hiposecreción crónica de CRH (28).
- Respuesta disminuida del cortisol al aumento de ACTH y al ejercicio. Lo cual sugiere que los pacientes con FM cursan con hipofunción adrenocortical (29).

También se ha descrito aumento en las concentraciones de prolactina (PRL) en los pacientes con FM (30). Se ha mostrado que aunque los pacientes con FM tienen niveles normales de prolactina (31), hay un subgrupo con hiperprolactinemia en respuesta a la hormona liberadora de tiotropina (TRH) (32), sugiriendo asociación entre prolactina y FM. La FM es común en mujeres con hiperprolactinemia y la frecuencia se asocia directamente con el grado de hiperprolactinemia (33).

Tienen neuropéptido Y bajo (péptido orexigénico co-localizado con norepinefrina en el sistema nervioso simpático (34).

Hay niveles séricos de epinefrina y norepinefrina bajos en pacientes con FM. Los estudios del sistema nervioso simpático en pacientes con FM son escasos. Vaeroy y colaboradores encontraron disminución de la vasoconstricción cutánea en respuesta al frío y al estímulo auditivo. (35).

Los pacientes con fibromialgia tienen un trastorno simpático ortostático (36). También cursan con disminución de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en 24 horas, debido a un incremento nocturno de oscilaciones de banda de frecuencia

baja, congruente esto con una modulación simpática exagerada del nodo sinusal y cursan con disautonomía caracterizada por hiperactividad simpática con falta de respuesta simpática adicional al estrés (37).

En pacientes con FM se han demostrado niveles anormales de ciertos mediadores péptidos anti-nociceptivos en el líquido cefalorraquídeo y hay evidencia indirecta de la disminución de la disponibilidad de serotonina para regular la nocicepción en FM (38).

En enfermos con FM se ha reportado flujo sanguíneo cerebral significativamente disminuido en el núcleo caudado, en comparación con los controles; en tálamo como en pacientes que cursan con dolor crónico (dolor neuropático, cáncer metastático, mononeuropatía etc.) y en tegmento pontino (39,40).

Las aminas biógenas serotonina y norepinefrina tienen un significativo efecto modulador en el procesamiento central y periférico del dolor (41). Russel y colaboradores encontraron en el líquido cefalorraquídeo niveles bajos de metabolitos de aminas biógenas (serotonina, norepinefrina y dopamina) en pacientes con FM, en comparación con los controles, un hallazgo que parece congruente con los estudios iniciales y que apunta hacia un déficit en el metabolismo de serotonina. Las manifestaciones de la FM pueden ocurrir porque la serotonina esta menos disponible para la neuroregulación de la percepción del dolor y el sueño profundo (42), esto se asocia al hallazgo de concentraciones séricas de serotonina anormalmente bajas en estos pacientes.

La serotonina y norepinefrina han sido implicados en la mediación de mecanismos analgésicos endógenos de la vía descendente inhibitoria del dolor en el cerebro y médula espinal. La disfunción de la vía descendente inhibitoria del dolor mediada por 5HT y NE es un potencial mecanismo para el dolor que experimentan los pacientes con fibromialgia.

Algunos neurotransmisores tales como la serotonina y acetilcolina, activan el eje HHS y el sistema simpático, mientras que el ácido gamaaminobutírico, las benzodiazepinas y varios de los péptidos opiodes inhiben ambos sistemas. Péptidos derivados de la proopiomelanocortina, como la hormona estimulante de melanocitos α (Amsh), y β endorfina, inhiben el sistema simpático y el eje HHS y pueden estar involucrados en la analgesia inducida por tensión periférica.

Llama la atención que mientras la sustancia P es un potente inhibidor de CRH, estimula el sistema nervioso simpático central, el eje HHS inhibe el eje reproductivo, del crecimiento y el sistema inmune (23). Las manifestaciones patológicas tienden a ocurrir cuando la respuesta a la tensión es hiperactiva o hipoactiva crónicamente. Hay trastornos como desordenes afectivos estacionales, síndrome de fatiga crónica y síndrome de fibromialgia en los cuales hay hiposensibilidad del sistema de respuesta a la tensión (26).

Los pacientes con este síndrome se benefician de un tratamiento multidisciplinario, utilizando ambas modalidades de tratamiento, farmacológico y no farmacológico. A pesar de algunos éxitos con medicamentos usados actualmente, hay una gran necesidad de farmacoterapias efectivas en fibromialgia.

La pregabalina es el primer medicamento aprobado por la FDA para el tratamiento de la FM (43).

LEPTINA del griego *leptos* que significa “delgado”.

En diciembre de 1994 se clonó el gen *ob* (44) y posteriormente se determinó su producto, la **leptina**, una proteína de 167 aminoácidos, 16kDa.

El gen de la leptina humana se encuentra en el cromosoma 7q31, es una molécula de DNA con más de 1,500 pares de bases (45).

La leptina se produce principalmente en las células del tejido adiposo (44) y en menor cantidad en adipocitos de médula ósea (46) y placenta (47,48). Circula a una concentración proporcional a la cantidad de los depósitos de grasa.

Sus niveles son mayores en mujeres que en hombres, tras ajustar el índice de masa corporal (IMC) (49), porcentaje de grasa corporal (50).

Rosenbaum y cols (51) en 1996 reportaron que las mujeres premenopáusicas tienen niveles de leptina más altos que las posmenopáusicas y ambos grupos los tuvieron más altos que los hombres. Sin embargo Summer y cols (52) en 1998 encontraron que la concentración de leptina está determinada por el género y tejido graso. La menopausia, la edad y la presencia de diabetes no afectaron la concentración de leptina.

Otra razón para el dimorfismo sexual observado en los niveles séricos de leptina podría ser las diferencias en la distribución de la grasa; ya que la grasa subcutánea produce más leptina que la grasa intraabdominal, la distribución

androide del tejido adiposo puede resultar en menor producción de leptina que la grasa ginecoide periférica (53).

Varios estudios indican que la **leptina tiene efectos inhibitorios en el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS)**. La activación del eje HHS no tiene efectos agudos en las concentraciones plasmáticas de leptina. Sin embargo los niveles de leptina pueden influir en el tono opiodérgico hipotálmico y de esta manera modular la magnitud de la liberación de hormona liberadora de corticotropina (CRH) (54).

Hay múltiples estudios tanto in vitro como in vivo en humanos que han demostrado que los glucocorticoides aumentan la transcripción de leptina y sus niveles plasmáticos (55,56). Esto se ha confirmado, llegándose a demostrar incluso que en los pacientes con síndrome de Cushing los niveles de leptina están elevados (57). Y a la inversa, la leptina es capaz de reducir la secreción basal de corticoides y disminuir la respuesta de las células de la corteza adrenal a la acción estimuladora de ACTH (58). Los niveles elevados de ACTH son capaces de disminuir los niveles plasmáticos de leptina y al contrario, al disminuir la ACTH aumenta la leptina (59).

La leptina aumenta la producción de hormona liberadora de tirotrópina (TRH), la cual actúa como un factor de liberación de prolactina (60).

La leptina incrementa la actividad simpática.

El incremento de leptina plasmática es asociado con un cambio del equilibrio simpátovagal hacia un incremento progresivo en la activación simpática y una respuesta aumentada al estímulo ortostático en sujetos no obesos con diferente contenido de grasa corporal (61).

Se han realizado estudios en enfermedades reumáticas, en los cuales se han determinado los niveles séricos de leptina.

Bokarewa et al, reportaron niveles séricos de leptina elevados en 76 pacientes con artritis reumatoide comparados con controles sanos (62).

En otro estudio se examinaron los niveles séricos de leptina en 41 mujeres con lupus eritematoso sistémico (LES) y fueron comparados con 23 controles sanos. Después del ajuste del índice de masa corporal, los pacientes con LES tuvieron significativamente niveles séricos de leptina más altos que los sujetos sanos. Sin embargo no se encontró correlación entre los niveles de leptina y el índice de actividad de la enfermedad (Mex-SLEDAI) (63).

En 35 pacientes con síndrome de Behcet los niveles séricos de leptina fueron más altos que los controles sanos y correlacionados positivamente con la actividad de la enfermedad (64).

JUSTIFICACIÓN

La fibromialgia es un síndrome reumático frecuente, caracterizado por dolor músculo esquelético generalizado crónico, los pacientes con este síndrome cursan con alteraciones neuroendocrinas a nivel del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS), eje hipotálamo-hipófisis-prolactina (HHP) y en el sistema nervioso simpático, caracterizadas por hipofunción adrenocortical, hiperprolactinemia e hiperactividad simpática. La leptina participa en estos mecanismos neuroendocrinos por lo cual los pacientes con FM podrían cursar con hiperleptinemia.

Hay estudios previos en otras enfermedades reumáticas como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y enfermedad de Behcet, en los cuales reportan niveles séricos de leptina elevados. Aún no hay estudios reportados en FM, por lo que consideramos relevante realizar el presente estudio a fin de contribuir al conocimiento sobre el papel de la leptina en la fisiopatología de la fibromialgia primaria.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La fibromialgia primaria es un síndrome frecuente en reumatología, su etiología se desconoce, anteriormente se atribuía esencialmente a un componente psicossomático, sin embargo recientemente se ha demostrado que los individuos con este síndrome cursan con hipofunción del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, hiperprolactinemia e hiperactividad simpática por lo que se ha considerado participan en los mecanismos fisiopatológicos del dolor, ya que regulan de forma directa el sistema mayor de respuesta a la tensión; sin embargo el mecanismo subyacente involucrado en estas alteraciones neuroendocrinas no se conoce. El sistema nervioso simpático y el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal se conoce regulan la síntesis y expresión de leptina. El sistema nervioso simpático inhibe la síntesis y expresión de leptina, sin embargo, estos efectos solo han sido demostrados in vitro, ya que in vivo, individuos con alteraciones que cursan con hiperactividad simpática como la hipertensión arterial o insuficiencia cardiaca frecuentemente cursan con hiperleptinemia. Aunque en los individuos con fibromialgia primaria se desconocen las concentraciones de leptina, tienen varios mecanismos que favorecen el desarrollo de hiperleptinemia por lo que ésta podría estar relacionada como un mecanismo fisiopatológico al menos en parte, involucrado en la alteraciones neuroendocrinas de la FM; por lo que nos planteamos la siguiente pregunta:

¿Las alteraciones neuroendocrinas a nivel del eje HHS, HHP y sistema nervioso simpático, en los pacientes con fibromialgia primaria podría ser atribuida a hiperleptinemia?

HIPÓTESIS

El eje hipotálamo-hipófisis- suprarrenal, el eje hipotálamo-hipófisis-prolactina y el sistema nervioso simpático están alterados en pacientes con fibromialgia primaria y se atribuye a hiperleptinemia.

OBJETIVO GENERAL

- Conocer los niveles séricos de leptina en pacientes con fibromialgia primaria.
- Analizar la participación de la leptina en la fisiopatología de la fibromialgia por sus efectos en el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, en el eje hipotálamo-hipófisis-prolactina, y actividad de la enfermedad.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Conocer los niveles séricos de leptina en pacientes con fibromialgia primaria.
- Determinar si existe asociación entre los niveles séricos de leptina con la disfunción del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal.
- Correlacionar los niveles séricos de leptina con la disfunción del eje hipotálamo-hipófisis-prolactina.
- Determinar si existe correlación de los niveles séricos de leptina con el umbral al dolor.
- Conocer el grado de impacto de la FM y frecuencia de depresión en nuestra población de estudio.

MATERIAL Y METODOS

TIPO DE ESTUDIO:

Se realizó un estudio prospectivo, transversal y comparativo.

POBLACIÓN DE ESTUDIO:

Se estudiaron 24 mujeres con fibromialgia primaria (FM), derechohabientes del IMSS que acudieron a la consulta externa de reumatología y medicina interna del hospital del IMSS HGR 1 Morelia, Michoacán y 23 mujeres sanas, como grupo control (GC).

La selección de las pacientes se realizó bajo los siguientes criterios:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Edad de 19 a 59 años.
- Dolor generalizado durante al menos 3 meses.
- Presencia de dolor a la palpación digital en 11 de los 18 puntos sensibles, establecidos por el ACR (Colegio Americano de Reumatología). (referencia)
- Ausencia de comorbilidad. Otras patologías fueron excluidas con exploración física y estudios de laboratorio, como biometría hemática, química sanguínea y perfil tiroideo.
- Que no estén tomando medicamentos antidepresivos, ansiolíticos o cualquier otro psicotrópico al menos 3 meses previos al estudio.

MECANISMOS NEUROENDOCRINOS EN LA FISIOPATOLOGIA DE LA FM PRIMARIA

- Que tengan pruebas de función tiroidea normales.
- Que no tengan variación del peso corporal en los últimos tres meses.
- Ausencia de infección o reacción alérgica dos semanas antes de la toma de muestra.

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN:

- Pacientes con fibromialgia secundaria.
- Pacientes con padecimientos que cursen con dolor generalizado o regional de otra etiología.
- Dependencia al alcohol.
- Sujetos inmunodeprimidos.
- Esquizofrenia.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- Pacientes que durante el estudio decidan retirarse en forma voluntaria.

A cada uno de los pacientes se le elaboró historia clínica, aplicación de cuestionarios, estudios de laboratorio.

Para la selección de los pacientes con fibromialgia (FM) se realizó un muestreo no aleatorio por conveniencia; el grupo control (GC) se integró por personas sanas al momento del estudio pareadas por edad e índice de masa corporal con el grupo FM.

Todos los participantes dieron su autorización por escrito firmando la carta de consentimiento informado (anexo 1), después de que se les informara ampliamente sobre los objetivos del estudio.

El protocolo se presentó y se aprobó por el Comité Local de Investigación y Ética Médica del Hospital General Regional No. 1 de Morelia, Michoacán; con número de registro 2005.1602.24 y ante el Comité de Evaluación de la División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas Dr. Ignacio Chávez de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo.

TAMAÑO DE MUESTRA

El tamaño de la muestra se calculó con base a la ecuación de una proporción (tamaño de muestra para cada grupo), tomando un valor de $p=0.5$ con un margen de tolerancia de 6% (D) y un poder estadístico del 80% $[(Z_{1-\alpha/2})^2]$

La prevalencia de los pacientes con FM es del 2% (2-4).

$$N = \frac{[(Z_{1-\alpha/2})^2] [P (1-P)]}{D^2}$$

Donde:

$$(Z_{1-\alpha/2})^2 = \text{Poder estadístico del 80\%} = 1.96$$

P = proporción de pacientes con FM= 0.02

D = Margen de tolerancia (0.06).

$$N = \frac{(1.96)^2 (0.02 * 1-0.02)}{(0.06)^2}$$

$$N = \frac{3.8416 (0.02 * 0.98)}{0.0036}$$

$$N = \frac{0.07529}{0.0036}$$

N = 20.91 pacientes por grupo = 21 pacientes.

Se adicionó un 10% de la muestra (2 pacientes) por posible abandono del estudio.

VARIABLES EN ESTUDIO:

-Variable Independiente:

Niveles séricos de leptina.

-Variable Dependiente

Concentración sérica de Hormona Liberadora de Corticotropina (CRH),
adrenocorticotropica (ACTH), Cortisol.

Concentración de cortisol en orina de 24hrs.

Prolactina.

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES:

Variables Clínicas:

- Edad: En años cumplidos. Variable numérica continua.
- Peso y talla medidos en una báscula con estadímetro marca Torino. Peso en kilogramos y fracción en gramos y la talla en metros. Variable numérica continua.
- IMC se calculó por el índice de Quetelet [$\text{peso} / (\text{talla})^2$], kilogramos/metro². Variable numérica continua.
- Porcentaje de grasa, determinado por bioimpedancia eléctrica (TANITA Body Composition Analizar Model TBF-215). Variable numérica continua.

- La presión arterial sistólica (PAS), la presión arterial diastólica (PAD); medida en milímetros de mercurio (mmHg), la cual fue tomada con un esfigmomanómetro de mercurio (Mercurial Sphygmomanometer American Diagnostic Corporation, USA), previamente calibrado, con el paciente sentado, con 5 minutos previos de reposo. Variable numérica continua.
- Tiempo de evolución de la FM, medido en meses. Variable numérica continua.
- Se evaluó el umbral al dolor a la presión sobre los puntos a explorar (tender points). La sensibilidad muscular al dolor, se ha medido, entre otros métodos, con estimulación eléctrica y con aplicación de presión. La presión se define, en física, como la medida de fuerza sobre la unidad de superficie, de las distintas técnicas utilizadas, la algometría de presión, ha sido la más estudiada. Se consideró diagnóstico un umbral inferior a 4 Kg. en 11 de los 18 puntos establecidos. Medido con un dolorímetro o algómetro de presión manual (Pain Diagnostic&Treatment), es un dinamómetro validado en clínica humana, que nos permite medir la presión que ejercemos sobre una superficie de un centímetro, en una escala de 0.2 a 10 Kg. /cm². Variable numérica continua.
- Se les aplicó el cuestionario de impacto de la fibromialgia, (Fibromyalgia Impact Questionnaire, FIQ). El FIQ es un cuestionario multidimensional que valora de forma rápida los niveles de afectación física, psicológica, social y global de los pacientes con FM, mediante preguntas que hace referencia a la semana anterior a la realización del test. (82).

El FIQ está formado por un total de 10 ítems. El primero mide el funcionamiento físico y está compuesto por diez subítems que se valoran de 0 a 3 puntos donde 0 indica “siempre soy capaz de.....” y 3 “nunca soy capaz de,”, cada uno de los ítems hace referencia a diferentes actividades de la vida diaria como: “ir de compras”, “pasear por el barrio”, “conducir”, etc. Los dos ítems siguientes hace referencia a la situación laboral, recogándose en el primero el número de ausencias laborales debidas a la FM durante la semana anterior a la evaluación y en el segundo el número de días de dicha semana en los que se sintió bien. Finalmente los últimos 7 ítems miden respectivamente la interferencia de la enfermedad en el trabajo, el dolor, la fatiga, el cansancio matutino, la rigidez, la ansiedad y la depresión. Todos ellos se valoran en una escala de Likert de 0 a 10, donde 10 representa el grado de deterioro máximo. Si alguna persona no puede realizar alguna de las acciones planteadas por algunos ítems o subítems, estos pueden dejarse sin contestar. Tal sería el caso del subítem de “conducir un coche” si la persona no maneja o del ítem “perder días de trabajo” si el paciente no trabaja fuera de casa.

Para los primeros 10 ítems cuya respuesta no se recoge en una escala del 0 al 10, son necesarias las siguientes modificaciones:

- ✓ Para obtener la puntuación del primer ítem se suma el valor obtenido en cada uno de los 10 subítems, se divide por el número de ítems contestados, y el resultado se multiplica por 3.33.

- ✓ El segundo ítem (1-7) debe ser recodificado y adaptado. Se invierten sus valores para que tenga el mismo sentido que el resto de los ítems y se multiplica por 1.43.
- ✓ El valor obtenido en el tercer ítem (1-5) debe multiplicarse por 2.

Para obtener la puntuación total, se suman las puntuaciones individuales debidamente recodificadas y adaptadas. Si alguna pregunta se ha dejado en blanco, se suma las puntuaciones obtenidas y se dividen por el número de preguntas contestadas. La puntuación total del FIQ se halla entre 0-100, ya que cada uno de los ítems tiene una puntuación de 0-10 una vez adaptado. De esta forma, 0 representa la capacidad funcional y la calidad de vida más alta y 100 el peor estado. Variable numérica continua.

- El inventario de depresión de Beck (BDI), es un test de 21 ítems que evalúa un amplio espectro de síntomas depresivos (83). Cada ítem está compuesto por cuatro alternativas ordenadas de menor a mayor gravedad (de 0 a 3 puntos), y la tarea del sujeto es elegir aquella frase que se aproxime más a como se ha sentido en la última semana. El rango de puntuación es de 0 a 63, y los puntos de corte utilizados en el mismo son:
 - ausencia de depresión de 0-9, depresión leve 10-15, depresión moderada 16-19, depresión severa 20-29 y depresión grave 30-63. Variable numérica continua.

Variables Bioquímicas:

- Leptina se cuantificó por un método inmunométrico que se basa en la técnica de doble anticuerpo “sándwich”, (ELISA), en ng/ml. Con reactivos marca Cayman Chemical. No. de catalogo 500600. Variable numérica continua.
- Prolactina
- CRH se determinó por ng/ml. (número de catalogo y marca). Variable numérica continua.
- ACTH se cuantificó por electroquimioluminiscencia (marca y modelo de equipo), en pg/ml. Variable numérica continua.
- Cortisol sérico, el procedimiento utilizado para su cuantificación fue un ensayo inmunoradiométrico de doble sitio (IRMA, Immunotech Diagnostic Products, CA, USA), µg/dl. Variable numérica continua.
- Cortisol en orina de 24hr. Variable numérica continua.

PROCEDIMIENTO:

En la consulta externa de reumatología se eligieron pacientes con FM primaria, se les invitó a participar en el estudio explicándoles ampliamente los objetivos; firmaron la carta de consentimiento informado (anexo 1), se les solicitó biometría hemática, química sanguínea, perfil tiroideo, proteína C reactiva y factor reumatoide; se les citó en 2 ocasiones en la unidad de investigación de epidemiología clínica del HGR 1.

En la primer cita deberían acudir con resultados de laboratorio y en ayuno, se revisaron los estudios de laboratorio y a quienes cumplían los criterios de inclusión se les realizó una hoja de registro en la que se incluyó historia clínica completa (anexo 2), incluyendo medidas antropométricas como peso, talla, índice de masa corporal (IMC), se les realizó determinación de % de masa grasa por bioimpedancia eléctrica; después se les tomó una muestra (10ml) de sangre venosa periférica (ayuno de al menos 8 horas) en tubo Vacutainer, utilizando en todos los procedimientos material estéril y desechable, entre 7:30 y 8:30am. Las muestras se centrifugaron, se separó el suero, se sirvieron alícuotas y el suero obtenido fue guardado a -20°C hasta el análisis bioquímico. Medición del umbral al dolor usando un dolorímetro manual (Modelo No. 1110, Pain Diagnostic&Treatment) (anexo 3); se aplicaron los cuestionarios FIQ (Fibromyalgia Impact Questionnaire)(82) para evaluar el impacto de la fibromialgia (anexo 4) y el

inventario de depresión de Beck (anexo 5) (83). Con los cuestionarios anteriores se evaluó la actividad clínica de la enfermedad. Se les solicitó que iniciaran la recolección de orina de 24hrs para la medición de cortisol urinario. Se les citó al día siguiente para recibir la orina de 24hrs.

Análisis Estadístico

Los resultados obtenidos fueron procesados mediante el programa estadístico computacional SPSS versión 15 para Windows XP.

Se estimaron las medias y medidas de dispersión para ambos grupos. La prueba de Kolmogorov-Smirnov se usó para valorar la distribución normal de cada variable. La diferencia entre grupos se hizo con la prueba de “t” de Student para muestras independientes. La fuerza de asociación entre dos variables se realizó con el análisis de regresión lineal. Se determinó diferencia estadística significativa cuando la p fuera menor de 0.05.

RESULTADOS

Se estudiaron 47 mujeres, 24 con diagnóstico de FM primaria y 23 sin ninguna patología aparente que fungieron como grupo control (GC). La población estudiada fue homogénea en género, edad, IMC, % de grasa, presión arterial. En relación con las variables sociodemográficas estudiadas cabe destacar que el paciente tipo corresponde a una mujer (100%), casada (59.6%) (FM 66.6%), el 76.6% (58.33%FM) trabaja. La tabla 1 muestra las variables clínicas de la población estudiada.

Tabla 1. Características clínicas de las pacientes con Fibromialgia (FM) y grupo control (GC).

| | Grupo de pacientes | | P* |
|--------------|--------------------|------------|------|
| | FM | GC | |
| Edad (años) | 40.13±10.48 | 40.65±9.78 | 0.86 |
| Peso (Kg) | 62.36±8.69 | 61.80±7.26 | 0.81 |
| Talla (m) | 1.57±0.07 | 1.58±0.04 | 0.71 |
| | | | |

| | | | |
|--------------------------|------------|------------|------|
| IMC (Kg/m ²) | 25.20±3.33 | 24.80±3.27 | 0.67 |
| % Grasa | 32.27±5.69 | 32.43±5.60 | 0.92 |
| PAS (mmHg) | 108±8.99 | 108±9.67 | 0.98 |
| PAD (mmHg) | 72±6.59 | 74±7.45 | 0.23 |

IMC: índice de masa corporal; ICC: índice cintura cadera; PAS: Presión arterial sistólica; PAD: Presión arterial diastólica.

* P<0.05 prueba t de Student

El tiempo promedio de evolución de la fibromialgia en meses fue de 32±23.32 con un intervalo entre 4 y 108 meses.

Tabla 2. Intervalos de evolución de la FM

| Intervalos | Pacientes | Porcentaje |
|------------|-----------|------------|
| < 2 años | 8 | 33.3 |
| 2 a 4 años | 10 | 41.6 |
| 4 a 6 años | 4 | 16.7 |
| 6 a 8 años | 1 | 4.2 |
| > 8 años | 1 | 4.2 |

En la tabla 3 se muestran las variables bioquímicas de los pacientes con fibromialgia y grupo control. Se encontraron diferencias estadísticas significativas en leptina basal ($p=0.039$), en el cortisol basal ($p=0.042$) y prolactina basal ($p=0.02$)

Tabla 3. Variables bioquímicas de los pacientes con Fibromialgia (FM) y grupo control (GC).

| | Grupo de paciente | | P* |
|---|--------------------|--------------------|--------------|
| | FM | GC | |
| Cortisol basal* ($\mu\text{g/dL}$) | 11.73 \pm 3.15 | 9.69 \pm 3.14 | 0.042 |
| Cortisol en orina 24h ($\mu\text{g/dL}$) | 134.96 \pm 45.72 | 120.84 \pm 43.49 | 0.302 |
| ACTH (pg/mL) | 10.38 \pm 7.33 | 7.46 \pm 4.24 | 0.165 |
| CRH (ng/mL) | 84.11 \pm 33.05 | 87.33 \pm 33.15 | 0.948 |

| | | | |
|------------------------|------------|------------|--------------|
| | | | |
| Leptina* (ng/mL) | 24.09±5.13 | 18.98±8.22 | 0.039 |
| Prolactina* (ng/mL) | 17.38±6.67 | 13.06±5.68 | 0.028 |

ACTH: Hormona adrenocorticotropica; CRH: Hormona liberadora de corticotropina.

* P <0.05 prueba U de Mann Whitney

Umbral doloroso

Los pacientes con fibromialgia presentan valores constantemente inferiores en tolerancia al umbral doloroso mediante dolorímetro, sin diferencias entre ambos hemicuerpos. Hay diferencia estadísticamente significativa en todos los puntos explorados, con una $p < 0.001$ entre ambos grupos. Los puntos más dolorosos en el grupo de FM fueron los cervicales, epicondilos, costales y occipitales. La media del umbral doloroso en el grupo FM fue 2.845 ± 0.54 y en el GC 5.67 ± 1.04 , con una $p < 0.0001$.

En la figura 1 se representan la valoración de los puntos disparo con dolorímetro.

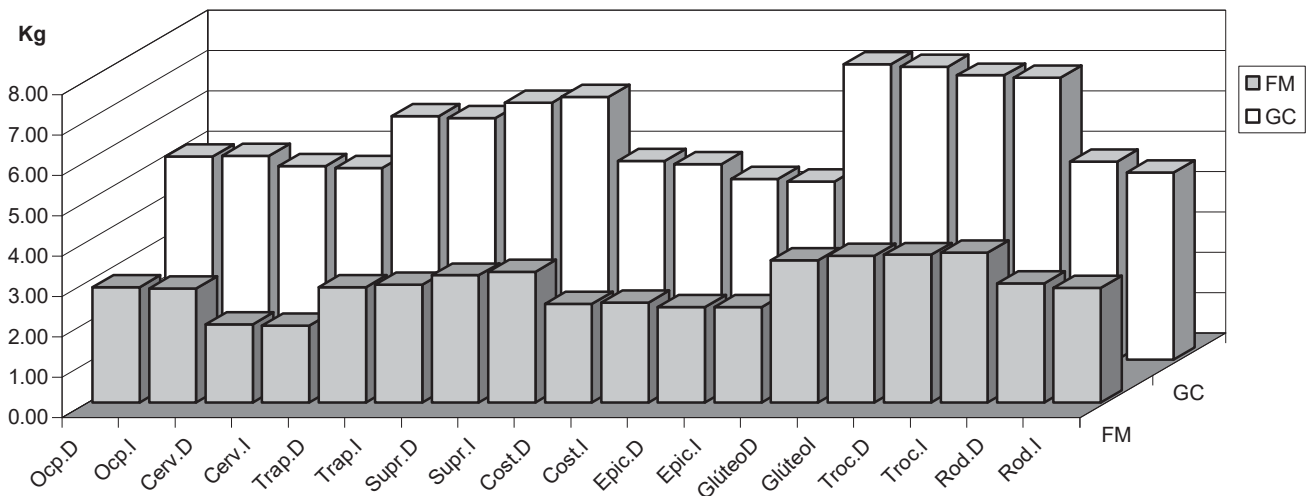


Fig. 1. Valoración de puntos de disparo con dolorímetro.

Cuestionario para la depresión de Beck (BDI)

Para confirmar la validación del instrumento (inventario de depresión de Beck), se realizó un análisis de fiabilidad con un alfa de Cronbach de 0.933 y se reconfirmó por el método de mitades de Spearman-Brown con un alfa de Cronbach de 0.937, y por el método de las 2 mitades de Guttman con un alfa de Cronbach de 0.934, por lo tanto es simétrico y digno de ser reproducible.

La media de la puntuación global del inventario de depresión de Beck fue 23.79 ± 8.87 para el grupo de fibromialgia y de 5.61 ± 6.12 para el grupo control ($p < 0.0001$), según los puntos de corte que establece este instrumento, el grupo de FM cursa con depresión severa, y la amplia desviación estándar de 8.87, implicaría mayor gravedad en un sector de pacientes. Los resultados en función de los puntos de corte establecidos se muestran en la tabla 4. Esto nos permite observar que conforme se incrementa la puntuación del inventario, también aumenta el número de pacientes con FM hasta llegar al puntaje de depresión severa (20-29) y a partir de allí disminuye en la depresión grave (30-63), de tal forma que la mayoría de los pacientes con FM (37.5%) se clasifican en depresión severa.

Tabla 4. Puntos de corte del inventario de depresión de Beck en el grupo de pacientes con Fibromialgia (FM) y grupo control (GC).

| | | | Grupo de paciente | | Total |
|----------------|-------|--------------------|-------------------|----|-------|
| | | | FM | GC | |
| Inventario | <9 | SIN | 1 | 18 | 19 |
| Depresión Beck | 10-15 | DEPRESIÓN LEVE | 3 | 4 | 7 |
| | 16-19 | DEPRESIÓN MODERADA | 4 | 0 | 4 |
| | 20-29 | DEPRESIÓN SEVERA | 9 | 1 | 10 |
| | 30-63 | DEPRESIÓN GRAVE | 7 | 0 | 7 |
| Total | | | 24 | 23 | 47 |

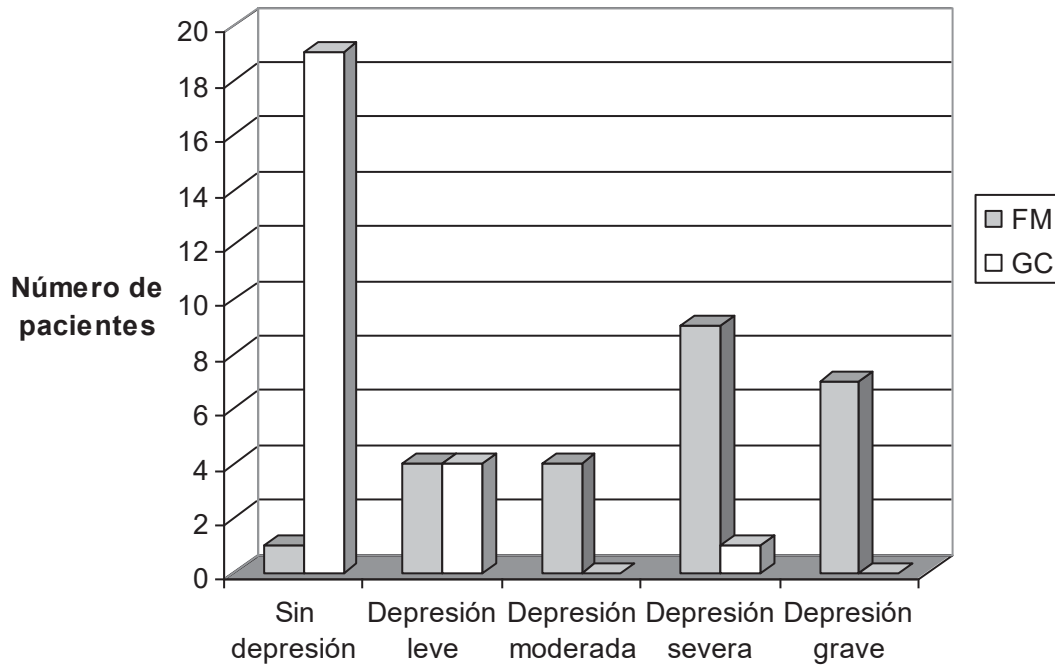


Fig. Inventario de Depresión de Beck

Cuestionario de impacto de la Fibromialgia (FIQ)

El grado de afectación de la funcionalidad física y psicológica como de la calidad de vida, se evaluó con el cuestionario de impacto de la fibromialgia (Fibromyalgia impact questionnaire, FIQ). Para confirmar la validación del instrumento se realizó un análisis de fiabilidad con una alfa de Cronbach de 0.737 y se reconfirmó por el método de mitades de Spearman-Brown con una alfa de

Cronbach de 0.761 y por el método de las 2 mitades de Guttman con una alfa de Cronbach de 0.687. Por lo tanto es simétrico y digno de ser reproducible.

Solo 3 pacientes obtuvieron una puntuación de 50 lo cual significa mínimo impacto de la FM en las actividades de la vida diaria. 13 pacientes entre 50 y 70 que representa interferencia moderada y 8 una calificación mayor de 70 que significa afectación severa.

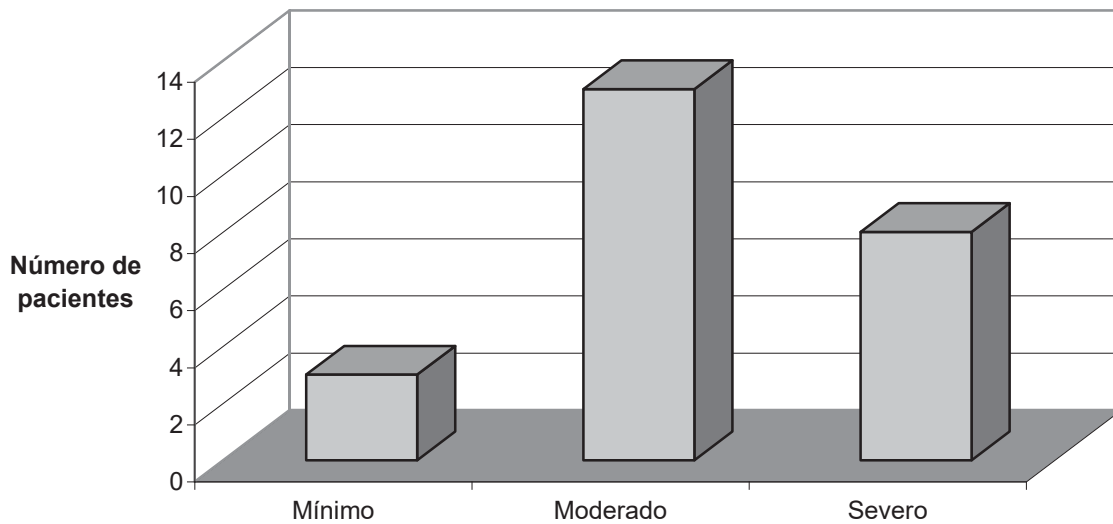


Fig. 3 Impacto de la FM, evaluado por el FIQ

También se les aplicó el inventario breve del dolor, obteniendo los siguientes resultados:

Estadísticos descriptivos

| | N | Mínimo | Máximo | Media | Desv. típ. |
|---------------------------|----|--------|--------|-------|------------|
| maximodolorBPI | 24 | 2 | 10 | 7.29 | 2.095 |
| minimodolor | 24 | 2 | 10 | 4.96 | 2.331 |
| dolorpromedio | 24 | 2 | 10 | 6.46 | 2.395 |
| dolorahora | 24 | 0 | 10 | 6.29 | 2.562 |
| actividadgeneral | 24 | 1 | 9 | 6.08 | 2.185 |
| humor | 24 | 0 | 10 | 6.21 | 2.449 |
| capacidadcaminar | 24 | 0 | 9 | 5.17 | 2.180 |
| trabajonormal | 24 | 0 | 10 | 5.96 | 2.545 |
| relacionesinterpersonales | 24 | 0 | 10 | 4.33 | 2.869 |
| sueño | 24 | 0 | 10 | 4.88 | 3.180 |
| gocedelavida | 24 | 0 | 10 | 6.13 | 2.692 |
| N válido (según lista) | 24 | | | | |

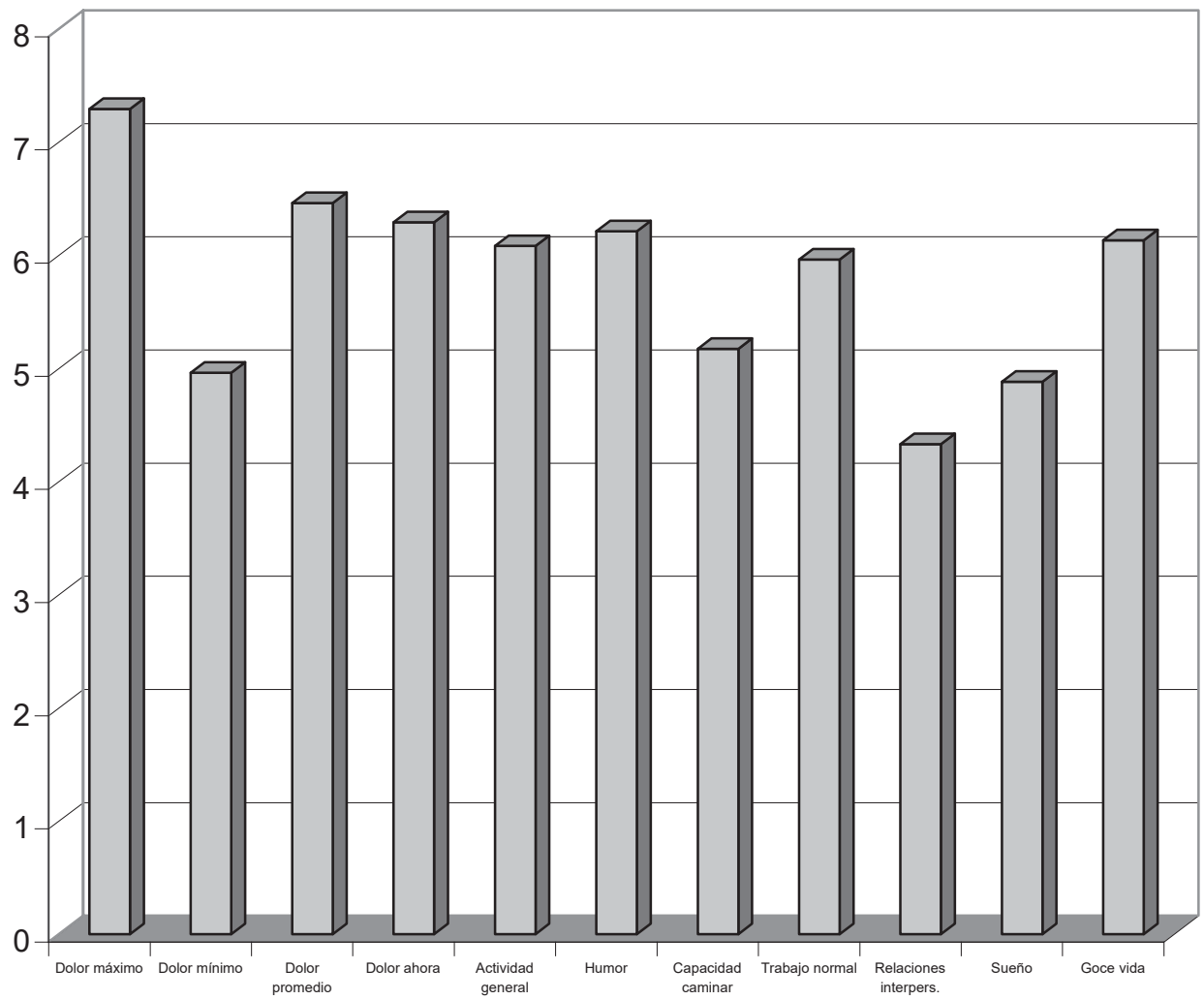


Fig. 4 Inventario breve del dolor en FM

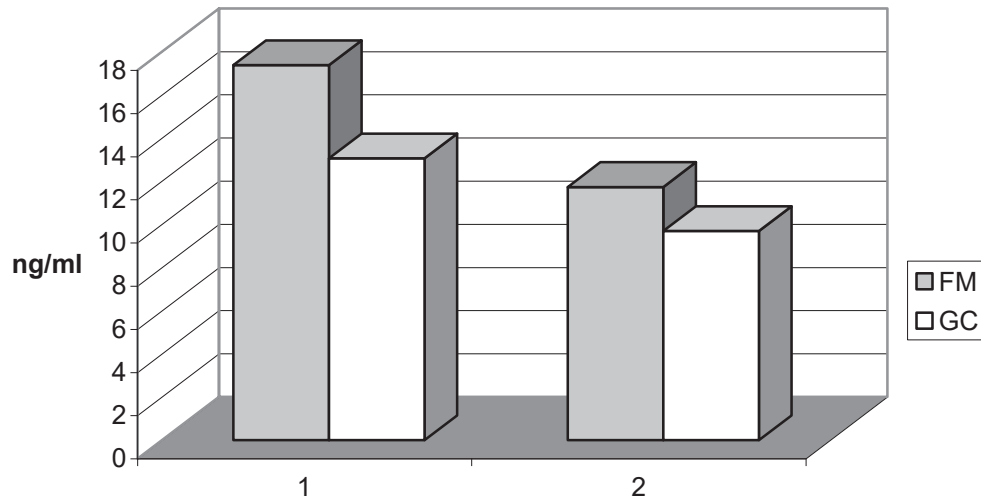


Fig. 5 Concentraciones de leptina y prolactina en pacientes con FM y GC

Se realizó análisis de varianza univariante a través del Modelo Lineal General, resultando la leptina ($F=13.57$; $p= 0.0001$) y la prolactina ($F=11.01$; $p= 0.0002$) variables que tienen influencia sobre el umbral al dolor (variable dependiente).

Tomando como variable dependiente la depresión (evaluada con el inventario de depresión de Beck), en el análisis de varianza univariante, reporta que la variable que más se asocia es la leptina ($F=10.78$; $p= 0.002$), seguida del cortisol sérico ($F=5.04$; $p=0.03$).

DISCUSIÓN

Desde nuestro conocimiento el presente estudio es el primero en estudiar las concentraciones de leptina en pacientes con FM. Se sabe que la FM es un desorden crónico de etiología desconocida que se caracteriza por un aumento de la sensibilidad dolorosa en diferentes puntos del organismo. Este tipo de alteración se observa con mayor frecuencia en mujeres (95%) (2,3,65,66), de edades comprendidas entre 30 y 55 años principalmente. En este estudio la edad promedio osciló en lo reportado en otros estudios (2,67). El tiempo de evolución en la mayoría de las pacientes con FM fue entre 2 y 4 años. A veces se asocia con otras entidades clínicas o cuadros sintomáticos como el SFC, ansiedad y depresión (68-71).

Por otra parte, estudios previos reportan alteración en el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal en pacientes con FM (27,28,31). Existe controversia en la literatura acerca de las concentraciones de cortisol sérico ya que hay diferentes resultados obtenidos, algunos investigadores reportan niveles elevados de cortisol sin fluctuación diurna (26,31,32), niveles bajos (72,73) o normales (74). En nuestro estudio los niveles séricos de cortisol fueron significativamente mayores en el grupo con FM en comparación con el GC, esto probablemente debido a que en las mujeres con FM el dolor crónico puede generar estrés crónico y éste a su vez

genera secreción excesiva y/o inadecuada de cortisol (75). Hay múltiples estudios tanto in vitro como in vivo, en ratones y en humanos que han demostrado que los glucocorticoides aumentan la transcripción de leptina y sus niveles plasmáticos (55,56). Esto se ha confirmado, llegándose a demostrar incluso que en los pacientes con síndrome de Cushing los niveles de leptina están aumentados (57); por lo que en el presente estudio los niveles elevados de leptina podrían explicarse por las concentraciones elevadas de cortisol en el grupo de FM. Definitivamente se requiere se realicen más estudios en el futuro.

Se conoce que la depresión es el diagnóstico psiquiátrico más frecuente en pacientes con FM (16,76). En un estudio comparativo en pacientes con FM y artritis reumatoide (AR), el 71% de los pacientes con FM cursaban con sintomatología depresiva frente a un 14% en sujetos con AR (77). En el presente estudio el 95.8% de las mujeres con FM cursaba con depresión, siendo el mayor porcentaje una depresión moderada severa (37.5%). La controversia sobre la asociación entre FM y problemas psicológicos tiene más de 20 años, y continúa siendo un tema de investigación, sin resultados concluyentes.

Hay evidencia de que los pacientes con depresión presentan niveles elevados de cortisol, sin embargo en nuestro estudio se encontró asociación entre la depresión y los niveles elevados de cortisol, esto concuerda con lo reportado en estudios realizados en pacientes con depresión mayor.

MECANISMOS NEUROENDOCRINOS EN LA FISIOPATOLOGIA DE LA FM PRIMARIA

Se ha investigado como el hipercortisolismo afecta los índices de actividad dopaminérgica en el núcleo accumbens y en la corteza prefrontal, aunque sin encontrar diferencias significativas en las concentraciones de DOPA. Además se encontró que el cortisol inhibe la síntesis de dopamina en zonas cerebrales específicas como el núcleo accumbens pero no en la corteza prefrontal, lo cual puede contribuir a la explicación de los síntomas depresivos en pacientes con cualquier tipo de hipercortisolismo crónico (78).

Los pacientes con depresión mayor presentan niveles basales de cortisol plasmático elevados, con niveles de ACTH normales, indicando un estado de hiperfuncionamiento del EHHA (79).

También se ha descrito un aumento del nivel de prolactina en pacientes con FM (30). Esta hiperprolactinemia puede estar en relación con déficit de dopamina; de hecho, la dopamina es el mayor y más potente inhibidor de la producción de prolactina. También se especula con la disfunción secundaria dopaminérgica que se manifiesta por falta de respuesta al aumento primario de prolactina. La frecuencia de FM en mujeres con concentraciones elevadas de prolactina supera el 71%, por lo tanto es indudable la estrecha relación existente entre ambas (33).

Las mujeres con hiperprolactinemia tienen umbral más bajo al dolor en puntos gatillo que mujeres con prolactina normal (33). En este estudio las pacientes con FM presentaron incremento en la prolactina sérica, lo cual apoya la hipótesis de la relación existente entre prolactina y FM.

En este trabajo se encontró asociación entre leptina y prolactina; tenemos dos probables explicaciones, la primera que la leptina es un estimulador de la liberación de prolactina y estas acciones ocurren a través de la estimulación de la vía ERK1/2 (80) y la segunda de que la leptina aumenta la producción de hormona liberadora de tirotrópina (TRH), la cual actúa como factor de liberación de la prolactina (60).

Por otra parte el umbral al dolor (medido con algómetro de presión ó dolorímetro) fue significativamente menor en las mujeres con FM que en los controles sanos de edad comparable. Estos hallazgos concuerdan con los de estudios en los que se evaluaron los umbrales al dolor en la FM y confirman la presencia en este síndrome de hiperalgesia al estímulo mecánico (81).

Además encontramos influencia de la leptina y prolactina en el umbral al dolor.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wolfe F, Smythe H, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL et al. The American Collage of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1990;33(2):160-172.
2. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The Prevalence and Characteristics of Fibromyalgia in the General Population. *Arthritis Rheum* 1995;38:19-28.
3. White KP, Speechley M, Marti M, Ostbye T. The London Fibromyalgia Epidemiology Study: the prevalence of fibromyalgia syndrome in London, Ontario. *J Rheumatol* 1999;26:1570-6.
4. Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a nacional survey. *Ann Rheum Dis* 2001;60:1040-5.
5. Valverde M. Prevalencia de la fibromialgia en la población española. Estudio SPISER. *Rev Esp Reumatol* 2000; 27:157.
6. Buskila D. Fibromyalgia, chronic fatigue síndrome and myofacial pain syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13:117-27.
7. Froriep R. Ein beitrage zur pathologie und therapie des rheumatismus. Weimar, 1843.
8. Gowers WR. Lumbago: Its lessons and analogues. *BMJ* 1904;1:117-21.

9. Yunus MB. Fibromyalgia syndrome: a need for uniform classification (editorial). *J Rheumatology* 1983;10: 841-844.
10. Anónimo. Fibromyalgia: the Copenhagen Declaration. *Lancet* 1992;340:663-4.
11. WHO. International Statistical Classification of Diseases and Related Problems. ICD-10. Geneva: WHO, 1992.
12. Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definition of pain terms. 2th ed. Seattle: International Association for Study of Pain (IASP Press), 1994.
13. Collado A, Alijotas J, Benito P, Alegre C, Romera M, Sañudo I, et al. Documento de consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibromialgia en Cataluña. *Med Clin* 2002; 118:745-9.
14. Martínez E, González O, Crespo JM. Fibromialgia: definición, aspectos clínicos psicológicos, psiquiátricos y terapéuticos. *Salud Global*, año III, número 4 2003; 2-7.
15. Villanueva VL, Valía JC, Cerdá G, Monsalve V, Bayona MJ y de Andrés J. Fibromialgia: diagnóstico y tratamiento. El estado en cuestión. *Rev Soc Esp Dolor* 2004; 11:430-43.
16. Fietta P, Fietta P, Manganelli P. Fibromyalgia and psychiatric disorders. *Acta Biomed* 2007;78(2):88-95.
17. Daoud KF, Barkhuizen A. Rheumatic mimics and selected triggers of fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep* 2002;6:284-8.

18. Aaron LA, Bradley LA, Alarcón GS, Alexander RW, Triana Alexander M, Martin MY, Alberts KR. Psychiatric diagnoses in patients with fibromyalgia are related to health care-seeking behavior rather than to symptoms. *Arthritis Rheum* 1996;39:436-445.
19. Bradley LA, Alarcón GS, Alexander RW, Alexander RT, Aaron LA, Albert KR, Martin MY. Abnormal central processing of dolorimeter stimuli in patients and community residents with fibromyalgia :one year reliability (abstract). *Arthritis Rheum* 1995;38(suppl 9):S318.
20. Desmeules JA, Cedrasch C, Rappin E, Baumgartner E, Finckh A, Cohen P, Dayer P and Vischer TL. Neurophysiologic Evidence for a Central Sensitization in Patients With Fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2003;48(5): 1420-29.
21. Russell IJ, Orr MD, Littman B, Vipraio GA, Albuquer KD, Michalek JE, López Y, Mac Killip F. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 1994;37:1593-1601.
22. Bradley LA, Alberts KR, Alarcón GS, Alexander MT, Mountz JM, Weigent DA, Liu HG, Blalock JE, Aaron LA, Alexander RW, San Pedro EC, Martin MY, Morell AC. Abnormal brain regional cerebral blood flow on cerebrospinal fluid levels of substance P in patients and non-patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1996;39(suppl 9):S212.
23. Pillemer SR, Bradley LA, Crofford LJ, Moldofsky H, and Chrousos GP. The neuroscience and endocrinology of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1997;40(11): 1928-1939.

24. Chrousos GP, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders: overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA* 1992;267:1244-1252.
25. Chrousos GP, The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med* 1995;332:1351-1362.
26. Crofford LJ, Pillemer SR, Kalogeras KT, Cash JM, Michelson D, Kling MA, Sternberg EM, Gold PW, Chrousos GP, Wilder RL. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis perturbation in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1994;37: 1583-1592.
27. Griep EN, Boersma JW, Lentjes EG, Prins AP, van der Korst JK, de Kloet ER. Function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with fibromyalgia and low back pain. *J Rheumatol* 1998;25:1374-81.
28. Griep EN, Boersma JW, and de Kloet ER. Altered Reactivity of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in the Primary Fibromyalgia Syndrome. *J Rheumatol* 1993;20:469-74.
29. Torpy JD, Papanicolaou AD, Lotsikas JA, Wilder LR, Chrousos PG, and Pillemer RS. Responses of the sympathetic nervous system and the hypothalamic pituitary-adrenal axis to interleukin-6. A pilot study in FM. *Arthritis Rheum* 2000;43(4): 872-880.
30. Griep EN, Boersma JW and de Kloet ER. Pituitary Release of Growth Hormone and Prolactin in the Primary Fibromyalgia Syndrome. *J Rheumatol* 1994;21:2125-30.

31. McCain GA, Tilbe KS. Diurnal hormone variation in fibromyalgia syndrome: a comparison with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl* 1989;(19):154-57
32. Ferraccioli G, Cavalieri F, Salaffi F, Fontana S, Scita F, Nolli M, et al. Neuroendocrinologic findings in primary fibromyalgia and in other chronic rheumatic conditions. *J Rheumatol.* 1990;17:869-73.
33. Buskila D, Fefer P, Harman-Boehm I, Press J, Neumann L, Lunenfeld E, Gedalia A, et al. Assessment of nonarticular tenderness and prevalence of fibromyalgia in hyperprolactinemic women. *J Rheumatol.* 1993;20(12):2112-5.
34. Clauw DJ, Sabol M, Radulovic D, Wilson B, Katz P, Baraniuk J. Serum neuropeptides in patients with both FMS and chronic fatigue syndrome (abstract). *J Musculoskeletal Pain* 1995; 3 (suppl 1):79.

35. Vaeroy H, Qiao ZG, Morkrid L, Forre O. Altered sympathetic nervous system response in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 1989;16:1460-5.
36. Martínez-Lavín M, Hermosillo AG, Mendoza C, Ortiz R, Cajigas JC, Pineda C, Nava A, and Vallejo M. Orthostatic Sympathetic Derangement in Subjects with Fibromyalgia. *J Rheumatol* 1997;24:714-8.
37. Martínez-Lavín M, Hermosillo AG, Rosas M, and Soto ME. Circadian studies of autonomic nervous balance in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1998;41(11):1966-71.

38. Russel IJ, Neurochemical pathogenesis of fibromyalgia syndrome. *J Musculoskeletal Pain* 1996; (4):61-92.
39. Mountaz JM, Bradley LA, Modell JG, Alexander RW, Triana-Alexander M, Aaron LA, et al. Fibromyalgia in women: abnormalities of regional cerebral blood flow in the thalamus and the caudate nucleus are associated with low pain threshold levels. *Arthritis Rheum* 1995; 38:926-38.
40. Kwiatek R, Barden L, Tedman R, Jarrett R, Chew J Rowe C, and Pile K. Regional cerebral blood flow in fibromyalgia. Single-Photon-Emission Computed Tomography Evidence of Reduction in the Pontine Tegmentum and Thalami. *Arthritis Rheum* 2000; 43(12):2823-33.
41. Dubner R, Hargreaves KM. The neurobiology of pain and its modulation. *Clin J Pain* 1989;5 Suppl2:S1-4.
42. Russel IJ, Vaeroy H, Jarvors m AND Nyberg F. Cerebrospinal Fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and arthritis rheumatoid. *Arthritis Rheum* 1992;35(5):550-56.
43. Jeffrey Susan. First Treatment Approved for Fibromyalgia. *Medscape Medical News* 2007.
44. Zhang Y, Proenca R, Mffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372:425-32.
45. Johan Auwerx, Staels. Leptin. *The Lancet* 1998; 351:737-42.
46. Laharrague P, Larrouy D, Fontanilles AM, Truel N, Campield A, Tenenbaum R, et al. *FASEB* 1998;12:747-52.

47. Masuzaky H, Ogawa Y, Sagawa N, Hosoda K, Matsumoto T, Mise H, et al. Nonadipose tissue production of leptin: leptin is a novel placenta-derived hormone in humans. *Nat. Med.* 1997;3: 1029-1033.
48. Hoggard N, Hunter L, Duncan JS, Williams LM, Trayhurn P, Mercer JG. Leptin and leptin receptor mRNA and protein expression in the murine fetus and placenta. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1997;94:11073-11078.
49. Schrauwen P et al. Effect of diet composition on leptin concentration in lean subjects. *Met* 1997; 46:420-424.
50. Hickey MS, Houmard JA, Considine RV, Tyndall GL, Midgette JB, Gavigan KE, et al. Gender-dependent effects of exercise training on serum leptin levels in humans. *American Journal of Physiology.* 1997;272, E562-E566.
51. Rosenbaum M, Nicolson M, Hirsch J, et al. Effects of gender, body composition, and menopause on plasma concentrations of leptin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:3424-3427.
52. Summer AE, Falkner B, Kushner H, Considine RV. Relationship of Leptin Concentration to Gender, Menopause, Age, Diabetes, and Fat Mass in African Americans. *Obesity Research* 1998;6:128-133.
53. Saad MF, Damani S, Gingerich RL, et al. Sexual dimorphism in plasma leptin concentration. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:579-584.
54. Wand GS and Schumann H. Relationship between Plasma Adrenocorticotropin, Hypothalamic Opioid Tone, and Plasma Leptin. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2138-2142

55. De Vos P, Saladin R, Auwers J, Staels B. Induction of ob gene expression by corticosteroids is accompanied by body weight loss and reduced food intake. *J Biol Chem* 1995;270:15958-61.
56. Murakami et al. Glucocorticoid regulates obese expression in isolated rat adipocytes. *Bio Bio Res Com* 1995;214:1260-67.
57. Masuzaki et al. Glucocorticoid regulation of leptin synthesis and secretion in humans: elevated plasma leptin levels in Cushing syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2542-47.
58. Bornstein SR et al. Evidence for a novel peripheral action of leptin as a metabolic signal to the adrenal gland. Leptin inhibits cortisol release directly. *Diabetes* 1997;46:1235-1238.
59. Spinedi E, Gaillard RC. A regulatory loop between the hypothalamo-pituitary-adrenal axis and circulating leptin: a physiological role of ACTH. *Endocrinology* 1998;139:4016-20.
60. Orban Z, Bornstein SR, Chrousos GP. The interaction between leptin and the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *Hor Met Res* 1998;30:231-235.
61. Paolisso G, Manzella D, Montano N, Gambardella A and Varricchio M. Plasma leptin concentration and cardiac autonomic nervous system in healthy subjects with different body weights. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1810-1814.
62. Bokarewa M, Mokarew D, Hultgren O, Tarkowski A. Leptin consumption in the inflamed joints of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:952-56.

63. García-González A, González-López L, Valera González IC, Cardona-Muñoz EG, Salazar Páramo M, González-Ortiz M, et al. Serum leptin levels in women with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2002;22:138-41.
64. Evereklioglu C, Inaloz HS, Kirtak N, Doganay S, Bulbul M, Ozerol E, et al. Serum leptin concentration is increased in patients with Behcet's syndrome and is correlated with disease activity. *Br J Dermatol* 2002;147:331-6.
65. Buskila D, Neumann L, Hazanov I, Carmi R. Familial aggregation in the fibromyalgia syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 1996 Dec;26(3):605-11.
66. Buskila D, Neumann L. Fibromyalgia syndrome (FM) and nonarticular tenderness in relatives of patients with FM. *J Rheumatol*. 1997 May;24(5):941-4
67. Geenen R, Johannes WG, Jacobson. Fibromyalgia: diagnosis, pathogenesis, and treatment. *Current Opinion Anesthesiol* 2001;14:533-539.
68. Moldofsky H. Management Of Sleep Disorders In Fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am*. 2002 May;28(2):353-65.
69. McDermid AJ, Rollman GB, McCain GA. Generalized hypervigilance in fibromyalgia: evidence of perceptual amplification. *Pain*. 1996 Aug;66(2-3):133-44.
70. Davis MC, Zautra AJ, Reich JW. Vulnerability to stress among women in chronic pain from fibromyalgia and osteoarthritis. *Ann Behav Med*. 2001 Summer;23(3):215-26.

71. Turk Dc, Monarch Es, Williams Ad. Psychological Evaluation Of Patients Diagnosed With Fibromyalgia Syndrome: A Comprehensive Approach. Rheum Dis Clin North Am. 2002 May;28(2):219-33.
72. Lentjes EG, Griep EN, Boersma JW, Romijn GP, de Kloet ER. Glucocorticoid receptors, fibromyalgia and low back pain. Psychoneuroendocrinology 1997;22:603-14.
73. Gur A, Cevik R, Sarak AJ, Colpan L, Em S. Hypothalamic-pituitary-gonadal axis and cortisol in young women with fibromyalgia primary: the potentials roles of depression, fatigue and sleep disturbance in the occurrence in hypocortisolism. Ann Rheum Dis 2004;63:1504-6
74. Klerman EB, Goldenberg DL, Brown EN, Maliszewski AM, Adler GK. Circadian rhythms of women with fibromyalgia. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:1034-9.
75. Uribe LF, Gómez FJ, Mesa FL y Lezcano TL. Ejes neuroendocrinos del estrés, síndrome metabólico y alteraciones psiquiátricas del síndrome de Cushing. IATREIA 2005;18(4):431-45.
76. Hudson JL, Goldenberg DL, Pope HG Jr, Keck PE Jr, Schlesinger L. Comorbidity of fibromyalgia with medical and psychiatric disorders. Am J Med 1992;92(4):363-7.
77. Ahles TA, Khan SA, Yunus MB, et al. Psychiatric status of patients with primary fibromyalgia, patients with rheumatoid arthritis and subjects without pain : A blind comparison of DSM-III diagnoses. Am J Psychiatry 1991;148:1721-1726.

78. Pacak K, Tjurmina O, Palkovits M, Goldstein DS, Koch KA, Hoff T, Chrousos GP. Chronic hypercortisolemia inhibits dopamine synthesis and turn over in the nucleus accumbens: an in vivo microdialysis study. *Neuroendocrinology* 2002;76:148-57.
79. Jiang HK, Wang JY, and Lin JC. The central mechanism of hypothalamic-pituitary-adrenocortical system hyperfunction in depressed patients. *Psychiatry Clin Neurosc* 2000;54:227-234.
80. Tipsmark CK, Strom CN, Bailey ST, Borski RJ. Leptin stimulates pituitary prolactin release through an extracellular signal-regulated kinase-dependent pathway. *J Endocrinol.* 2008;196(2):275-81.
81. Jespersen A, Preyer L, Kendall S, Graven-Nielsen T, et al. Computerized cuff pressure algometry: A new method to assess deep-tissue hypersensitivity in fibromyalgia. *Pain* 2007;131:57-62.
82. Burckhardt CS, Clark SR and Bennett RM. The Fibromyalgia Impact Questionnaire: Development and validation. *J Rheumatol* 1991; 18(5):728-34.
83. Beck P, Steer Ra, Herbn MG. Psychometric properties of the Beck depression inventory: twenty-five years of evaluation. *Clin Psychology* 1988; (8):77-100.

