



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHAVEZ"

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN  
REUMATOLOGIA

"DISFUNCIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO  
EN FIBROMIALGIA Y EN SÍNDROMES DE SENSIBILIDAD  
CENTRAL. REVISIÓN SISTEMÁTICA"

## TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE  
**ESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA**

PRESENTA:

**DRA. TANIA TERESA MORA ARIAS**

ASESOR:

**DR. MANUEL MARTÍNEZ-LAVÍN**

CO-ASESOR:

**DRA. LAURA ALINE MARTÍNEZ MARTÍNEZ**



MÉXICO, D.F. AGOSTO 2011



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. José Fernando Guadalajara Boo

---

Director de enseñanza

Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”

Dr. Manuel Martínez-Lavín

---

Asesor de tesis

Profesor titular del curso de especialización en reumatología

Jefe del departamento de reumatología

Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”

Dra. Laura Aline Martínez Martínez

---

Co-asesor de tesis

Médico adscrito del departamento de reumatología

Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”

**AGRADECIMIENTOS:**

*A mis papas, por enseñarme que la honestidad es un camino difícil pero siempre es el correcto y por apoyarme en todos los momentos de mi vida.*

*A mis hermanos, por enseñarme a ser fuerte y siempre ver hacia adelante.*

*A mis maestros, por todas sus enseñanzas y su paciencia.*

*Al Dr. Martínez-Lavin por haber confiado en mí y darme la oportunidad de terminar mi sueño. Le estoy infinitamente agradecida. Espero no defraudarlo.*

*A María Elena Morera por su apoyo incondicional, sin su ayuda este sueño no hubiera sido posible.*

*A Paulo, el amor de mi vida por ser mi fuerza cuando estaba débil, por tu amor, tu paciencia, por ver lo bueno que hay en mí.*

## INDICE

I.	Marco teórico.....	5
II.	Justificación.....	28
III.	Objetivos .....	31
IV.	Material y métodos .....	32
V.	Resultados .....	34
VI.	Discusión .....	38
VII.	Conclusiones .....	40
VIII.	Referencias bibliográficas .....	55

## **MARCO TEORICO**

### **SINDROMES DE SENSIBILIDAD CENTRAL**

Los síndromes de sensibilidad central comprenden a un grupo de enfermedades similares que se superponen. Estas enfermedades se caracterizan por la ausencia de patología estructural y están unidas por un mecanismo fisiopatológico en común; la sensibilización central, la cual implica hiperexcitación de las neuronas centrales mediante varias sinapsis y actividades neuroquímicas.<sup>1</sup>

La sensibilidad central se manifiesta por hipersensibilidad a varios estímulos tanto nociceptivos (ej. presión y calor) así como no nociceptivos (ej. tacto).<sup>1</sup>

Además de la falta de patología estructural estas enfermedades tienen varias características en común, por ejemplo dolor, fatiga, pobre calidad de sueño, sensibilidad a estímulos nociceptivos y no nociceptivos, asociaciones mutuas y la presencia de trastornos psicológicos. Muchos de estos pacientes aunque no todos ellos presentan alteraciones psicológicas, por lo que los síndromes de sensibilidad central no pueden ser vistos como procesos estrictamente psiquiátricos.<sup>1</sup>

Dentro de este grupo de patologías podemos incluir varias entidades como la fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, el síndrome de colon irritable y cistitis intersticial, entre otros. (Figura 1)<sup>1</sup>

### **MECANISMOS DE SENSIBILIDAD CENTRAL**

La sensibilización central se manifiesta por un aumento anormal e intenso del dolor por mecanismos dependientes del sistema nervioso central.

Las señales del dolor involucran la activación de una gran variedad de nociceptores periféricos, tanto en tejidos viscerales como somáticos. Esta activación se produce como consecuencia de inflamación, trauma, irritación leve; todo lo cual produce liberación de mediadores de la inflamación como bradisinina, serotonina, histamina, prostaglandina, sustancia P entre otros. Los impulsos periféricos nociceptivos viajan a través de las fibras A-delta y C hacia las neuronas nociceptivas en el asta dorsal de la médula espinal. Después de un estímulo doloroso las fibras A-delta son las encargadas de transmitir el dolor bien localizado y agudo; conocido como primer dolor, mientras que las fibras tipo C transmiten dolor difuso, sordo; conocido como segundo dolor. Estas últimas están involucradas en el dolor crónico.<sup>1</sup>

Las neuronas de rango dinámico amplio (NRDA) responden a una amplia variedad de intensidades de estímulos. Las NRDA integran los estímulos transmitidos por fibras no nociceptivas A-beta así como por fibras nociceptivas A-delta y C. Las fibras A-beta próximas a las neuronas nociceptivas en el NRDA, cambian su función a nociceptiva, por lo que un estímulo normalmente no doloroso, como el tacto gentil, es ahora percibido como doloroso, fenómeno conocido como alodinia. Posteriormente las fibras postsinápticas en la médula espinal ascienden al tálamo, hipotálamo, sistema límbico y finalmente a la corteza somatosensorial para la integración consciente del dolor. <sup>1</sup>



FIGURA 1 Síndromes de sensibilización central

Las fibras tipo C activadas expresan varios neurotransmisores en la terminal nerviosa aferente en el asta dorsal. La sustancia P tiene un rol muy importante en la transmisión y amplificación del dolor causante de sensibilización central. Desenmascara los receptores silentes lo que contribuye al aumento de la excitabilidad de las neuronas de segundo orden. Además, puede difundirse causando excitación de neuronas a distancia del lugar de origen lo que contribuye a expansión anatómica del área de dolor. La liberación de sustancia P y de otros neurotransmisores como el glutamato y el factor de crecimiento nervioso, en el interior de la sinapsis, causa hiperexcitabilidad sináptica, lo que remueve el magnesio que bloquea el receptor de NMDA permitiendo que el glutamato active el receptor de NMDA en las neuronas post sinápticas. Este acontecimiento es

seguido de un incremento del calcio intracelular, cambios en la membrana y activación de las proteínas kinasas, fosfolipasas y óxido nítrico sintetasa, todas las cuales contribuyen de forma importante en la sensibilización central. Los receptores de NMDA parecen responsables del aumento de la hiperexcitabilidad de las neuronas de segundo orden. Este fenómeno causa neuroplasticidad lo que conlleva a amplificación excesiva de los estímulos periféricos por lo que un estímulo inocuo como el tacto es percibido como doloroso.<sup>1</sup>

La dopamina juega también un papel importante en la sensibilización central. Se ha demostrado que los receptores tipo D1 aumentan la excitabilidad neuronal nociceptiva, mientras que los receptores tipo D2 la inhiben.<sup>1</sup>

El fenómeno de windup es un aumento progresivo en la percepción del dolor por estímulos repetitivos de las fibras tipo C periféricas. Este fenómeno conocido como sumación temporal ocurre paralelamente a la sensibilización central. La sumación temporal involucra la producción de un segundo dolor el cual es descrito como sordo o quemante el cual deja una sensación desagradable posterior al estímulo. Es bien conocido que este fenómeno está mediado por los receptores de NMDA.<sup>1</sup>

La sensibilización central está clínicamente y fisiológicamente caracterizada por hiperalgesia (sensibilidad excesiva a un estímulo normalmente doloroso), alodinia, expansión del campo receptivo, descargas electrofisiológicas prolongadas (lo cual puede explicar la naturaleza crónica del dolor) y una sensación desagradable posterior a un estímulo doloroso, el cual tiene una duración mayor al observado en controles normales posterior a un estímulo doloroso. La sensibilización central se perpetúa sin necesidad de otro estímulo debido a la neuroplasticidad del sistema nervioso central.<sup>1</sup>

La sensibilización central está regulada por mecanismos intrínsecos de inhibición del dolor. Las vías descendentes del sistema cortico-reticular, locus ceruleus, hipotálamo e interneuronal local en médula espinal utilizan neurotransmisores como la serotonina, norepinefrina, GABA, encefalinas, adenosina. La inhibición de la función inhibitoria del receptor 5HT1A aumenta la sensibilización central en el asta dorsal lo que resulta en hiperalgesia y alodinia.<sup>1</sup>

Las dimensiones afectivas del dolor como la sensación desagradable y las reacciones emocionales están mediadas por vías espinales a estructuras límbicas y núcleo medial del tálamo y la corteza somatosensorial.<sup>1</sup>



## **EVIDENCIA DE SENSIBILIZACIÓN CENTRAL EN LOS SÍNDROMES DE SENSIBILIDAD CENTRAL**

Sensibilización central pro estímulos periféricos ha sido documentado en la mayoría de pacientes con síndrome de sensibilización central.<sup>1</sup>

Los pacientes con fibromialgia (FM) tienen dolor exagerado generalizado. Se ha utilizado presión no digital como con dolorímetros para demostrar hiperalgesia. Los pacientes con FM tienen hipersensibilidad al calor, frío, estímulo eléctrico cutáneo, eléctrico intramuscular, estímulo eléctrico al nervio sural, solución salina hipertónica. También se ha documentado alodinia al calor, frío y presión. La suma temporal se ha demostrado usando calor, frío y estímulos eléctricos intramusculares. En algunos estudios se ha demostrado una falta de control inhibitorio a estímulos somatosensoriales no dolorosos repetitivos, lo que sugiere sensibilización central.<sup>1</sup>

En estudios que incluyeron pacientes con síndrome de fatiga crónica (SFC) se demostró hipersensibilidad a estímulos eléctricos en músculos. También se ha documentado disminución del flujo sanguíneo cerebral en diferentes regiones.<sup>1</sup>

En el síndrome de colon irritable (SCI) se ha demostrado sensibilización central a estímulos somáticos (cutáneos) y viscerales (rectales). Con la mayoría de estos estímulos se encontró propagación difusa del dolor más allá del área rectal hacia el abdomen inferior y parte inferior de la espalda con persistencia de sensación desagradable, por lo tanto dos marcadores de sensibilización central. Similar a la hipersensibilidad generalizada y alodinia en tejidos somáticos periféricos FM en SCI se encuentra hipersensibilidad global del intestino la cual involucra el estómago y el esófago. Se ha encontrado sensibilidad excesiva de la piel al calor, frío, estímulo eléctrico, generalmente en conjunto con hiperexcitabilidad rectal.<sup>1</sup>

Existen varios factores que pueden contribuir o ser gatillos para el desarrollo de sensibilización central. Entre estos factores encontramos los genéticos, que como ha sido demostrado el dolor es modulado por factores genéticos. En pacientes con FM se han encontrado marcadores genéticos relacionados con serotonina, dopamina, catecol-O-metiltransferasa (COMT) y HLA. Otros factores asociados son la hiperactividad simpática (generalmente asociada con hipoactividad simpática en respuesta a estrés) o hipoactividad parasimpático. Estas alteraciones autonómicas han sido medidas con análisis espectral de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, hallazgos que se han reportado en FM, SFC, SCI. El

incremento en la actividad simpática puede estar relacionado con sensibilización central. Como veremos más adelante se ha encontrado que la hiperactividad simpática puede no solo causar dolor difuso, sino también contribuir a otros síntomas de los síndromes de sensibilización central como la falta de sueño (debido a estimulación simpática nocturna sostenida) y fatiga (debido a una respuesta simpática alterada en respuesta al estrés).<sup>1</sup>

## **FIBROMIALGIA**

La fibromialgia (FM) es uno de los síndromes de sensibilización central, la cual se caracteriza por dolor generalizado relacionado con el estrés. La FM es un estado doloroso independiente de estímulo con ausencia de signos de daño estructural o signos de inflamación.<sup>2</sup> Es importante apreciar a la FM como una enfermedad compleja con múltiples facetas la cual tiene diferentes características en cada paciente. Podemos clasificarla en cinco grupos:<sup>3</sup>

1. Predominio del dolor y la fatiga
2. Predominio de la ansiedad, estrés y depresión
3. Predominio de múltiples sitios de dolor y puntos doloroso
4. Predominio de parestesias y sensación de hinchazón
5. Características asociadas; síndrome de colon irritable y cefalea

El concepto actual de FM fue establecido por Smythe y Moldofsky a mediados de los años 70's. El término inicial de fibrositis; acuñado por Sir William Gowers en 1904, fue cambiado debido a que se demostró la ausencia de inflamación en el tejido conectivo de los individuos afectados.

Se ha demostrado en la FM la presencia de disfunción del sistema nervioso simpático SNS. El primero en publicar sobre este tema fue Bengtsson en 1988, el realizó un estudio terapéutico controlado en el cual realizo bloqueo del ganglio centinela, reportando mejoría importante en el dolor regional así como en la sensibilidad. Veroy demostró que los pacientes con FM tienen una menor respuesta vasoconstrictora al medir el flujo sanguíneo cutáneo de las manos mediante doppler posterior al estímulo acústico y frío. Usando estudios de variabilidad de frecuencia cardiaca se ha encontrado que las pacientes con FM no aumentan la banda de poder de frecuencia baja (que refleja actividad simpática) en respuesta a la posición de pie. Usando pruebas de mesa inclinada se ha documentado que las pacientes con FM tienen una caída anormal de la presión sistólica durante la inclinación. Mediante estudios con Holter de 24 horas se ha

documentado que las pacientes con FM tienen hiperactividad simpática implacable durante las 24 horas, siendo particularmente evidente durante la noche.<sup>2</sup>

Los pacientes con FM presentan disautonomía prominente la cual se caracteriza por la presencia de un SNA persistentemente hiperactivo pero hipoactivo durante el estrés.<sup>2</sup>

La disfunción del SNA puede explicar el cuadro clínico tan diverso de la FM. Se ha sugerido que la activación persistente de los receptores adrenérgicos se produce desensibilización y regulación a la baja de dichos receptores, por lo que el SNA hiperactivo es incapaz de responder a factores estresantes diferentes, por lo tanto explica la fatiga constante y la rigidez matinal. La incesante hiperactividad simpática puede explicar los trastornos del sueño, ansiedad, pseudo-Raynaud, síntomas de sequedad e irritabilidad intestinal. Esta misma hiperactividad simpática causa los episodios excesivos de despertares durante el sueño.<sup>2</sup>

Los síntomas de FM incluyen dolor generalizado así como múltiples síntomas entre los que encontramos fatiga, alteraciones del sueño, disfunción cognitiva y episodios depresivos, además de presentar hiperalgesia y/o alodinia generalizada. Afecta más frecuentemente a las mujeres con una prevalencia que varía de 0.5% a 4%. La prevalencia de FM es igual de alta en sociedades rurales o no industrializadas en comparación a zonas urbanas.<sup>4</sup>

En 1990 el Colegio Americano de Reumatología (ACR por sus siglas en inglés) estableció criterios de clasificación para FM, de acuerdo a estos criterios se requiere que el individuo en estudio tenga tanto historia de dolor generalizado crónico y 11 puntos o más gatillo positivos durante la exploración. Es importante recalcar que estos criterios se realizaron solo con la finalidad para ser usados en investigación y lograr de esta manera estandarizar las definiciones de FM y no deben de ser usados como criterios diagnósticos ya que una no todos los pacientes cumplen estos criterios y sin embargo tienen FM.<sup>4</sup>

Debemos sospechar FM en aquellos individuos que se presenten con dolor multifocal el cual no puede ser explicado en base al daño o inflamación en una zona afectada del cuerpo. El dolor musculoesquelético es una característica más prominente debido a que las vías de señalización amplifican el dolor el cual puede ser percibido como más generalizado. Es por esto que los pacientes que presentan cefaleas crónicas, dolor torácico, abdominal o pélvico con mayor frecuencia tienen FM.<sup>4</sup>

Ya que el dolor es un síndrome cardinal en el diagnóstico de FM es importante recalcar las características de este dolor que nos permitirán diferenciarlo de otras enfermedades. El dolor de FM es difuso o multifocal con altibajos y de naturaleza

frecuentemente migratoria. Estas características son diferentes a otros tipos de dolores como por ejemplo el dolor periférico en cual tiene por lo general una localización y severidad más constante. Acompañado al dolor en la FM encontramos otras manifestaciones típicas de FM como son la fatiga, dificultad para conciliar el sueño, debilidad, problemas con la atención y memoria, pobre vocabulario, fluctuaciones inexplicables del peso, intolerancia al calor y al frío, rigidez matutina, sensación subjetiva de edema en las extremidades y parestesias generalmente en extremidades aunque pueden estar presentes en cualquier parte del cuerpo.<sup>4</sup>

Algunas otras alteraciones funcionales que comúnmente se asocian a FM incluyen dolor torácico de origen no cardíaco, pirosis, palpitaciones y alteraciones digestivas compatible con síndrome de colon irritable. En mujeres, algunas comorbilidades frecuentemente diagnosticadas son dismenorrea, cistitis intersticial, endometriosis, vestibulitis vulvar y vulvodinia; mientras que en hombres estos mismos síntomas son en algunas ocasiones diagnosticados como prostatitis crónica o no bacteriana.<sup>4</sup>

Las manifestaciones dermatológicas más frecuentemente encontradas incluyen; eritema malar, livedo reticularis, enrojecimiento de las manos tipo Raynaud, esto resulta en que algunos de los pacientes con FM sean diagnosticados de forma errónea como lupus eritematoso sistémico.<sup>4</sup>

La exploración física es normal excepto por la presencia de hipersensibilidad. Si durante la exploración física se documenta hipotensión postural será necesario tomar la tensión arterial en posición de pies y decúbito y en caso de ser necesario se deberá pedir una prueba de mesa inclinada.

La parte más importante de la exploración es la palpación de los puntos dolorosos de FM (con un peso aproximado de 4 kg) en los sitios sugeridos por el Colegio Americano de Reumatología (ACR), los cuales incluyen;

- Occipucio bilateral (En la inserción del músculo suboccipital)
- Cervical bajo bilateral (Aspecto anterior de los espacios intertransversos entre C5-7)
- Trapecios bilateral (Punto medio del borde superior)
- Supraespinoso bilateral (Origen de estos músculos por arriba de la espina de la escápula)
- Segunda costilla bilateral (Lateral a las articulaciones costoverbrales)

- Epicóndilo lateral bilateral (2cm distal al epicóndilo)
- Glúteo bilateral (Cuadrante superior del glúteo)
- Trocánter mayor bilateral
- Rodilla bilateral (Medial al cojín graso proximal a la línea articular)

Para la clasificación de FM se requieren once o más puntos de los 18 descritos anteriormente.

Los estudios de laboratorio como biometría hemática, química sanguínea y reactantes de fase aguda son normales.<sup>4</sup> En un estudio realizado por Yannus se encontró que el 11% de las pacientes con FM tenían anticuerpos antinucleares positivos, casi en una proporción similar a las mujeres sanas control (10%) de la población general. Se debe considerar una polisomnografía solo cuando la historia clínica sugiera un desorden primario del sueño como apnea obstructiva del sueño, alteración en el sueño REM, narcolepsia.<sup>3</sup>

La FM se puede presentar de forma aislada o concomitantemente con otras enfermedades lo cual puede confundir el diagnóstico. La asociación de FM con otras enfermedades autoinmunes crónicas merece particular atención por su relevancia para los clínicos. Aproximadamente el 25% de pacientes diagnosticados con un proceso generalizado inflamatorio como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante van a cumplir también los criterios de clasificación de la ACR para FM. Sin embargo esta comorbilidad puede no ser reconocida por el clínico lo que origina que los pacientes sean tratados de forma más agresiva con medicamentos inmunosupresores de manera innecesaria.<sup>4</sup>

Existen varias condiciones de origen no inmunológico que se pueden superponer con la FM, ya que se presentaron en estos pacientes con mayor frecuencia que en controles sanos; entre ellas encontramos, el síndrome de colon irritable, cefalea de tipo tensional, migraña, disfunción temporomandibular, síndrome miofascial, síndrome de fatiga crónica, síndrome de piernas inquietas; entre otros. Como se comento anteriormente estos síndromes de superposición tiene un mecanismo fisiopatológico en común; la sensibilización central.<sup>3</sup>

Aunque la mayoría de los pacientes con FM describen el inicio de sus síntomas como insidioso, aproximadamente el 25 a 30% de los pacientes tienen un evento que desencadena el inicio del dolor generalizado, por ejemplo, trauma, infección (generalmente viral), cirugía, otra enfermedad, estrés mental. La mayoría de los pacientes refieren aumento de los síntomas con el frío y ambiente húmedo, meses

de invierno, falta de sueño, y en general mejoría de la sintomatología con el ambiente seco y cálido, meses cálidos, reposo, actividad física moderada, adecuado sueño y relajación<sup>3</sup>

Dentro del diagnóstico diferencial de la FM debemos incluir al hipotiroidismo, artritis, polimialgia reumática, osteomalacia, miopatías metabólicas e inflamatorias, radiculopatía, dolor pleurítico o cardíaco. Una característica sobresaliente del dolor torácico en FM tiende a mantenerse constante con las actividades y con el reposo y no tiene características anginosas.<sup>3</sup>

## **SINDROME DE COLON IRRITABLE**

El síndrome de colon irritable (SCI) es un trastorno funcional del tracto gastrointestinal caracterizado por síntomas de dolor abdominal recurrente, malestar asociado directamente con alteraciones en la defecación, alteraciones no explicadas por anomalías estructurales. Como el término funcional lo refiere, el SCI es una alteración sin un substrato patofisiológico claro y uniforme de alteración bioquímica o anatómica. El síndrome de colon irritable es muy común en Norte América con una prevalencia estimada entre 10 a 15%. Aunque no tiene un impacto negativo en la supervivencia, tiene una morbilidad significativa y una alta utilización de los recursos sanitarios. Hasta la fecha no existen biomarcadores específicos de la enfermedad ni se ha documentado ningún disturbio fisiológico.<sup>5</sup>

Aproximadamente 20-30% de los pacientes con síntomas de la población general (SCI no pacientes) se convierten en pacientes, por lo menos una vez, y un grupo más pequeño (< 1% de aquellos con síntomas de SCI) son referidos al especialista.<sup>6</sup>

La hipersensibilidad visceral juega un papel muy importante en el desarrollo de los síntomas del SCI. En comparación con los controles, los pacientes con SCI presentan menor umbral sensitivo a la distensión colónica. Por lo general los pacientes con SCI con predominio de diarrea (SCI-D) tienen hipersensibilidad a la estimulación mecánica y a la temperatura. Se ha reportado que el umbral de sensibilidad, de defecación y de dolor a la distensión rectal en pacientes con SCI-D es significativamente menor que los controles sanos. Algunos autores han encontrado que la distensión rectal rápida induce hipersensibilidad de manera más fácil que la distensión rectal lenta. La investigación en cuanto a la hipersensibilidad en pacientes con SCI con predominio de constipación aun es controvertida; ya que algunos autores han reportado disminución del umbral de sensibilidad a la distensión rectal mientras que otros han encontrado resultados opuestos.<sup>7</sup>

Los mecanismos de hipersensibilidad visceral en SCI han sido muy investigados. Se ha reportado un aumento en el número de mastocitos y mastocitos degranulados en comparación de controles sanos. Los mastocitos son las principales células que generan serotonina en el intestino. Se ha encontrado además un aumento en la expresión de neuro-péptidos en las fibras nerviosas incluyendo; sustancia P, péptido intestinal vasoactivo. Otros estudios reportaron hallazgos similares en el estómago proximal en pacientes con SCI. Por lo tanto, los estudios han demostrado que los mastocitos juegan un papel muy importante en la hipersensibilidad visceral en el SCI, induciendo sensibilidad de las fibras nerviosas rectales. Mediante estudios de resonancia magnética funcional se ha reportado que en la mayoría de los casos la distensión rectal aumenta la actividad cerebral en el cíngulo anterior, insula, corteza prefrontal, y tálamo, en comparación a los controles sanos expuestos también a distensión con balón. Esto sugiere que el aumento en la percepción cerebral puede estar involucrado en la percepción de dolor o incomodidad.<sup>7</sup>

Se ha reportado comúnmente en los pacientes con SCI trastornos de la motilidad gastrointestinal, prácticamente en todas las regiones del tracto gastrointestinal. Se ha reportado que el tiempo del tránsito desde la boca hasta el ciego y el tránsito intestinal total es significativamente más corto en los pacientes con SCI-D en comparación de controles sanos. El tránsito intestinal total disminuido es contribuido por el tránsito acelerado en el colon derecho. Se ha reportado retraso en el vaciamiento gástrico en pacientes con SCI-S y aumento del vaciamiento en los pacientes con SCI-D. Aunque las alteraciones en el tránsito intestinal se ha reportado en varios estudios, la relación entre dismotilidad y sintomatología es inconsistente.<sup>7</sup>

Se han observado alteraciones en el sistema nervioso autónomo (SNA) en pacientes con SCI y se ha postulado que se relaciona con diferentes subtipos de la enfermedad. Desde 1928 se ha hecho la hipótesis de la disfunción del SNA contribuye a los síntomas del SCI. Ramas del sistema nervioso simpático y parasimpático del sistema nervioso autónomo medial el sistema de comunicación entre el intestino y el sistema nervioso central, mediante la modulación de un tercer sistema; el sistema nervioso entérico. Mediante estas tres divisiones el SNA modula y coordina la motilidad gastrointestinal, secreción y función inmune. La modulación del SNA, incluyendo aumento del sistema nervioso simpático y disminución de la actividad parasimpática, constituye una parte importante de la respuesta del organismo al estrés.<sup>8</sup>

En general los pacientes con SCI-D tienen actividad simpática adrenérgica anormal, esto determinado mediante medición de las respuestas de flujo sanguíneo en punta de dedos, respuesta de la presión arterial a retos con 35% de

estrés con dióxido de carbono y estudios de respuesta de la conductancia cutánea a la distensión rectal repetida. Los pacientes con SCI-D tienen un mayor nivel de ansiedad y alta excreción de epinefrina en orina. Se han reportado también niveles más altos de catecolaminas y cortisol en la orina de mujeres con SCI. Se ha encontrado que la activación simpática aumenta la percepción de la distensión intestinal, lo cual podría explicar el aumento en la frecuencia del dolor abdominal y de la distensión reportada por pacientes con SCI.<sup>8</sup> (Manabe 2008) A la inversa, los pacientes con SCI-C muestran una disfunción vagal parasimpática, mediante la medición de los perfiles de variabilidad de la frecuencia cardíaca. Un grupo ha relacionado la variabilidad de la frecuencia cardíaca en las mujeres con patrones predominantemente de dolor, mientras que otros han observado trastornos exagerados posteriores a los alimentos o la distensión colónica. Robert et al encontró un aumento en la dominancia simpática y disminución vagal durante el sueño REM y no REM en los pacientes con SCI-D, pero no en los pacientes con tipo alternante. Evidencia reciente ha confirmado que existen diferencias entre sexos entre los pacientes con SCI en términos de percepción, respuesta central a estímulos viscerales y respuesta del tránsito colónico al tratamiento farmacológico. Se ha reportado que las diferencias autonómicas parecen ser debido a cambios en los pacientes de sexo masculino. Los hombres tienen un balance simpáticovagal mayor que controles sanos, mientras que no se encontraron diferencias entre las mujeres con SCI y los controles sanos. Algunas investigaciones recientes observaron la persistencia de los defectos autonómicos incluso durante el periodo de sueño en los pacientes con SCI, lo que podría sugerir que son características intrínsecas de la enfermedad más que una consecuencia de la influencia psicosocial.<sup>8 9</sup>

Mayer et al reportaron que los pacientes con SCI tienen frecuentemente manifestaciones extraintestinales como cefalea, lumbalgia, pirosis, dispareunia y dolor muscular consistente con un mecanismo hiperalgésico central.<sup>8</sup>

A lo largo de los años, el SCI se ha tratado de definir usando varios criterios basados en síntomas. Los primeros de estos criterios fueron los criterios de Manning en 1970, los cuales utilizaban un cuestionario de 15 preguntas para diferenciar entre SCI y lo que se refería como enfermedades abdominales orgánicas, seguidos por los criterios de Kruis y los de Roma. Actualmente los criterios de Roma son las más frecuentemente usados para definir el SCI para fines de investigación y clínicos. A lo largo del tiempo los criterios de Roma se han ajustado, originando los criterios de Roma II (Tabla 1) En estos criterios el dolor abdominal se incluyó como un prerrequisito y también se agregaron parámetros de duración. En estos criterios el malestar abdominal o dolor abdominal necesitan estar presentes por lo menos 12 semanas en el año previo, pero estas semanas



no son necesariamente continuas, y dentro de cada semana, los síntomas deben estar presentes por lo menos un día de los siete días de la semana.<sup>6</sup>

En el 2006 se revisaron los criterios diagnósticos y se modificaron por los criterios de Roma III, en los cuales se deben cumplir los criterios por lo menos por tres meses con inicio de los síntomas por lo menos 6 meses antes del diagnóstico (Tabla 2)<sup>10</sup>

De acuerdo a los criterios de Roma III, el SCI se subdivide en cuatro tipos en base al patrón de las heces; de la siguiente forma:

1. SCI con constipación: Heces duras >25% y blandas o líquidas en < 25% de los movimientos intestinales.
2. SCI con diarrea: Heces líquidas o blandas > 25% y duras en < 25% de los movimientos intestinales.
3. SCI mixto: Heces duras > 25% y líquidas o blandas > 25% de los movimientos intestinales.
4. SCI no clasificada: Alteración en la consistencia de las heces insuficiente para cumplir los criterios antes descritos.<sup>8</sup>

Por lo menos 12 semanas o más, no necesariamente consecutivas, en los 12 meses precedentes de discomfort abdominal o dolor que tenga por lo menos dos de las siguientes tres características:
<b>1.</b> Aliviado con la defecación y/o
<b>2.</b> Inicio asociado con cambios en la frecuencia intestinal y/o
<b>3.</b> Inicio asociado con un cambio en la apariencia de las heces
Los siguientes síntomas apoyan el diagnóstico de SCI
<b>a.</b> Frecuencia anormal de las heces ( > 3/día y < 3 /semana)
<b>b.</b> Formas anormales de las heces ( duras o blandas /líquidas)
<b>c.</b> Tránsito anormal de las heces (esfuerzo, urgencia o tenesmo)
<b>d.</b> Evacuaciones con moco
<b>e.</b> Sensación de distensión abdominal

Tabla 1 Criterios de Roma II

Dolor abdominal o discomfort recurrente por lo menos 3 días/mes en al menos 3 meses asociado con dos o más de los siguientes:
1. Aliviado con la defecación
2. Inicio asociado con cambios en la frecuencia intestinal
3. Inicio asociado con un cambio en la apariencia de las heces

Tabla 2 Criterios de Roma III

Las características clínicas tienden a diferir entre pacientes atendidos en centros de primer nivel a pacientes atendidos en centros de segundo nivel. Los primeros presentan cuadros menos severos con una historia de evolución más corta y menos problemas psicológicos. La mayoría de los pacientes son del sexo femenino, y la mitad de ellos refieren que las manifestaciones iniciales fueron frecuencia de evacuaciones anormales y evacuaciones sueltas o líquidas así como dolor abdominal.<sup>6</sup> El dolor abdominal típicamente es peor durante las comidas, asociado con alteraciones del hábito intestinal y mejoría de los movimientos intestinales. Entre el 20% y 45% de la población adulta general creen que sufren reacciones adversas a los alimentos y hasta un 70% de los pacientes con SCI atribuyen sus síntomas a reacciones adversas a los alimentos. Dado que el SCI es típicamente doloroso, la presencia de diarrea o constipación sin evidencia de enfermedad orgánica es más probable que sea diarrea funcional o constipación funcional respectivamente.<sup>11</sup>

Otros síntomas frecuentes en SCI con las evacuaciones duras o blandas, urgencia, distensión, sensación de evacuación incompleta y moco en las heces. La distensión es reportada en el 90% de los pacientes con SCI y puede estar asociado con distensión abdominal visible. Los pacientes con SCI tienen una mayor prevalencia de síntomas no gastrointestinales en comparación a los controles como; cefalea, fatiga, mialgias, frecuencia urinaria u otros síntomas urinarios, mareo y síntomas psicológicos. Estos síntomas extraintestinales son más frecuentes en pacientes con enfermedad más severa y pueden ser por superposición con otras condiciones como FM.<sup>11</sup>

La asociación de los síntomas de SCI con la menstruación y otras características ginecológicas puede hacer su diagnóstico aún más difícil y puede conllevar a procesos quirúrgicos innecesarios.

Las alteraciones funcionales tienen una relación muy directa con el estrés psicológico y /o afectivo. Los pacientes con SCI atendidos en centros de segundo nivel tienen más frecuentemente ansiedad, fobias, hipocondriasis y depresión. La alteración psiquiátrica más comúnmente asociada con SCI es la depresión con una prevalencia aproximadamente de 30% comparado con 18% en la población

control. La ansiedad también es una comorbilidad frecuentemente asociada al SCI con 16% afectados contra 6% de la población control. De hecho, las alteraciones psicológicas son predictivas de un peor pronóstico en los desordenes de la función intestinal y específicamente en el SCI.<sup>6</sup>

Hacer el diagnóstico de SCI es un proceso complejo ya que requiere de primera instancia descartar enfermedades orgánicas que puedan ser responsables de la sintomatología. Por lo tanto existen tres abordajes diagnósticos posibles. Primero, establecer el diagnóstico en base a síntomas positivos, basados en criterios como los de Roma II, resultando en un mínimo de estudios diagnósticos, segundo, excluir enfermedades orgánicas, tercero, combinación de ambos. El diagnóstico es normalmente realizado sin ningún otro método de investigación en aquellos pacientes menores de 45 años, con criterios de Roma o Manning positivos, sin alteraciones recientes en los síntomas y sin síntomas o signos de alarma como rectorragia, pérdida de peso inexplicable. En pacientes mayores de 45 años de edad la exploración física deberá continuar con biometría hemática y química sanguínea de rutina, exanimación de heces en busca de parásitos o huevecillos, sangre oculta en heces, sigmoidoscopia flexible y colon por enema con bario.<sup>6</sup>

Otros trastornos no intestinales y no psiquiátricos que pueden coexistir con el SCI incluyen la fibromialgia, el síndrome de fatiga crónica y dolor pélvico crónico. Sin embargo la prevalencia de estas comorbilidades no es la misma para todos los pacientes. Estos síntomas y enfermedades tienden a existir en un continuo dependiendo del sector salud en el que el paciente es atendido o bien por la severidad de estas otras condiciones.<sup>11</sup>

Los diagnósticos diferenciales son amplios e incluyen desde infecciones parasitarias, virales, infecciones asociadas a VIH, intolerancia a la lactosa, fructosa, alcohol, alergia alimentaria, otros trastornos funcionales como dispepsia funcional o diarrea y constipación funcional sin olvidar trastornos orgánicos como síndrome de Chron, colitis ulcerativa, enfermedad celiaca, colitis isquémica, entre otras.<sup>11</sup>

## **SINDROME DE FATIGA CRONICA**

El síndrome de fatiga crónica (SFC) es una entidad pobremente reconocida en la práctica médica. La regla no escrita es que el síndrome se asocia a gatillos como infecciones virales, por lo que la mayoría son manejadas por infectólogos, a pesar de que requieren un manejo mucho más integral.<sup>12</sup>

Los primeros casos documentados de SFC datan del siglo 17 cuando el síndrome fue descrito como “reumatismo muscular”. Posteriormente en el siglo 20 fue nombrado fiebre militar, mononucleosis crónica, neurastenia endémica, Yuppie flu, etc. Finalmente en 1988 el Centers for Disease Control and Prevention (CDC) estableció criterios para el diagnóstico del SFC. Sin embargo en diferentes regiones del mundo aun tiene otros términos para referirse a esta condición como encefalomiелitis miogénica.<sup>12</sup>

La incidencia y prevalencia del SFC sigue siendo incierto en muchos países. Los estudios epidemiológicos más grandes provienen de Estados Unidos de Norte América. La prevalencia de SFC va desde 4 a 8.7 individuos por cada 100 mil casos. La mayoría de los casos de SFC eran mujeres caucásicas con ingresos de moderados a altos.<sup>12</sup>

Existen aproximadamente 80 factores etiológicos diferentes que pueden ser clasificados en cinco grupos básicos que incluyen; factores genéticos, inmunológicos, infecciosos, endocrinológicos y neuropsiquiátricos.<sup>12</sup>

Se han implicado una gran cantidad de agentes infecciosos en la etiología de SFC como los virus Epstein Barr, enterovirus, citomegalovirus, herpesvirus, coxsackie virus B, virus de hepatitis C, entre otros, han sido asociados con el SFC pero su relación fisiopatológica con el síndrome no se ha podido demostrar.<sup>13</sup>

Se han documentado varias alteraciones en la función del sistema inmune en estos pacientes sin embargo hasta el momento no existe evidencia suficiente para atribuir la causa de este síndrome a una alteración primaria del sistema inmune.<sup>13</sup>

En cuanto a la teoría neuroendocrina se han encontrado varias alteraciones en el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y en la producción de sus hormonas relacionadas. Así también se han encontrado alteraciones en los mecanismos reguladores del sistema nervioso autónomo. Actualmente se conoce que la relación entre las diferentes partes del sistema nervioso esta mediada por neurotransmisores y que sus alteraciones llevan a un funcionamiento desbalanceado de ciertas estructuras cerebrales. Muchas de las manifestaciones clínicas del SFC son similares a las encontradas en FM, por lo que se puede postular que probablemente los mecanismos fisiopatológicos son probablemente similares en ambas condiciones.<sup>13</sup>

El SFC afecta principalmente a mujeres entre 20 a 40 años, aunque también puede afectar niños y adolescentes así como ancianos. Es dos a tres veces más frecuente en mujeres que en hombres. Existe controversia si afecta a algunos grupos socio-económicos más que a otros.<sup>13</sup>

El caso típico de SFC ocurre de forma aguda, incluso súbita, usualmente en una persona previamente sana. El cuadro inicia con fiebre, odinofagia, tos, mialgias y fatiga y en algunos casos síntomas gastrointestinales como diarrea aunque es menos común. El proceso inicial se resuelve dejando un intenso cansancio como secuela. El síntoma cardinal es fatiga, la cual es esencial para el diagnóstico. Dicha fatiga se caracteriza por no ser secundaria a alguna actividad excesiva, sin mejoría con el reposo y empeora con el estrés y resulta en discapacidad persistente tanto física como mental.<sup>13</sup>

Los síntomas crónicos se desarrollan posteriormente y persisten por semanas o meses. Los síntomas varían entre cada paciente pero incluyen; fatiga, fiebre o distermia intermitente, artralgias migratorias, dolor muscular generalizado, faringitis u odinofagia, cefalea, ganglios cervicales o axilares dolorosos, entre otros.<sup>13</sup>

La fatiga usualmente se asocia a alteraciones en el sueño y neurocognitivas. Los pacientes refieren dificultad para concentrarse, insomnio o hipersomnia y ocasionalmente depresión. Palpitaciones, dolor torácico, diaforesis nocturna, pérdida o aumento de peso son menos comunes.<sup>13</sup>

En general, la evolución clínica se caracteriza por recurrencias regulares e incluso estacionales. Cada recaída puede ser diferente de la previa y los periodos entre cada recaída rara vez son completamente asintomáticos. Los síntomas de SFC empeoran con estrés físico o psicológico, interfiere o limita las actividades laborales y sociales y en algunos casos incluso las actividades básicas de la vida diaria.<sup>13</sup>

La principal comorbilidad son las enfermedades psiquiátricas entre las que se encuentran la depresión y ansiedad, con una incidencia aproximada de 28%.<sup>13</sup>

El diagnóstico de SFC es clínico. Se deben descartar otras causas de fatiga, por lo que es muy importante realizar una historia clínica completa con foco principal en la fatiga enfatizando la forma y tiempo de inicio, duración, factores desencadenantes, relación con el reposo y con las actividades físicas.<sup>13</sup>

La presencia de enfermedades psiquiátricas debe ser incluido como parte de la historia personal así como factores no infecciosos precipitantes (insecticidas órgano fosforados, solventes, hipersensibilidad a químicos) e historia previa de alergias. Esta información deberá de ser incluida para excluir diagnósticos alternos como infecciones, neoplasias, depresión o alteraciones del sueño.<sup>13</sup>

Es necesaria una exploración dirigida al sistema musculoesquelético (fuerza, reflejos y tono muscular), sistema neurológico, cardiovascular y respiratorio,

endocrinológico (tiroides), sistema inmune (ganglios cervicales o axilares dolorosos) y gastrointestinal. Los hallazgos durante la exploración física generalmente son inespecíficos y se pueden encontrar una gran cantidad de signos como inflamación faríngea, nódulos linfáticos cervicales posteriores o axilares dolorosos, dolor muscular a la palpación y ocasionalmente rash.<sup>13</sup>

Actualmente no existen biomarcadores específicos para establecer el diagnóstico, por lo que ninguno de los hallazgos de laboratorio son útiles para el diagnóstico. En 1994 el CDC y el Chronic Fatigue Syndrome International Study Group propuso criterios diagnósticos (Tabla 3). Su objetivo principal fue aumentar la sensibilidad de los criterios previos y ofrecer una definición más precisa de esta enfermedad. Los criterios internacionales están basados en el cumplimiento de dos criterios mayores (fatiga crónica causando incapacidad, duración más de 6 meses, y la exclusión de condiciones medicas o psiquiátricas asociadas), así como el cumplimiento de una serie de síntomas.<sup>13</sup>

<b>1.</b> Fatiga crónica persistente (por lo menos 6 meses) o intermitente, fatiga crónica inexplicable, con recaídas, o con un inicio definitivo, y no es el resultado de esfuerzos recientes. No mejora con reposo. Resulta en una reducción significativa de la actividad previa del paciente.
<b>2.</b> Excluir otras enfermedades que causen fatiga crónica Cuatro de los siguientes criterios menores (signos o síntomas ) deben estar presentes por seis meses o más, posterior al inicio de la fatiga:
<b>a.</b> Problemas recientes en la concentración o en la memoria
<b>b.</b> Odinofagia
<b>c.</b> Adenopatías dolorosas cervicales o axilares
<b>d.</b> Mialgias
<b>e.</b> Poliartralgias sin flogosis
<b>f.</b> Cefalea con un nuevo patrón
<b>g.</b> Sueño que no mejora con el descanso
<b>h.</b> Malestar pos esfuerzo > 24 hrs

Tabla 3 Criterios diagnósticos del CDC de síndrome de fatiga crónica

## **CISTITIS INTERSTICIAL**

La cistitis intersticia (CI) es una condición cónica definida por los siguientes síntomas; frecuencia urinaria, urgencia, dolor pélvico el cual mejora con la micción, nicturia y dispareunia.<sup>14</sup>

En el pasado la prevalencia de la CI era muy baja tal vez debido a que el diagnóstico estaba basado en estándares muy restrictivos e inapropiados.<sup>14</sup>

Históricamente el diagnóstico estaba basado en la presencia de una triada clásica: síntomas, ausencia de cualquier causa identificable, presencia de lesiones vesicales evidenciadas por cistoscopia. Usando esta definición, la prevalencia de IC era menor a al 0.1%. La realidad es que los hallazgos cistoscópicos no siempre están presentes y en caso de existir lesiones vesicales están solo son encontradas en casos avanzados. Es por esto que esta definición restrictiva conllevaba a la falta de diagnóstico de CI en fases tempranas. Lo que resultaba en falta de diagnóstico temprano y por ende de tratamiento.<sup>14</sup>

Se han utilizado algunos cuestionarios de tamizaje validados como la escala de dolor pélvico y urgencia/frecuencia con el cual se ha reportado una prevalencia de 12.6%.<sup>14</sup>

La etiología de la CI no está determinada y resulta controversial. La principal teoría se basa en el hecho de que los síntomas están asociados a permeabilidad anormal del epitelio en el tracto urinario menor. Esta disrupción de estructuras normalmente impermeables, como el glucosaminoglicano contenido en el urotelio, permite que penetren a él sustancias potencialmente causticas contenidas en la orina y de esta forma afectando los nervios y músculos de la pared vesical. Se han propuesto otras teorías de la patogénesis de la CI y se han investigado otros factores como; linfático, infeccioso, neurogénico, autoinmune, hormonal, sin embargo ningún estudio a logrado determinar el rol de ninguno de estos factores en la fisiopatología.<sup>14</sup>

El cuadro clínico clásico consiste en una combinación de frecuencia, urgencia, nicturia y dolor pélvico que mejora al miccionar. Esta sintomatología progresa de intermitente a severa y constante. Por lo general los síntomas tienen un curso de recaídas y remisiones. Las recaídas frecuentemente duran varios días y pueden ser desencadenadas por diete, alergias, estrés y actividad sexual.<sup>14</sup>

Estos síntomas frecuentemente se superponen con otras enfermedades lo que lleva al paciente a visitar múltiples médicos y por ende múltiples diagnósticos equivocados. Con forme pasa el tiempo la CI se puede hacer debilitante ya que el paciente tiene que miccionar incluso varias veces en una hora para lograr mejorar

del dolor. El resultado puede ser una marcada limitación en la calidad de vida y vida profesional.<sup>14</sup>

Conforme progresa la enfermedad la severidad de la dispareunia interfiere con la vida íntima del paciente. Los pacientes con CI tienen mayor riesgo de recibir tratamiento por alteraciones emocionales que pacientes controles sanos.<sup>14</sup>

No todos los pacientes sufren de la enfermedad refractaria y debilitante, por lo que es importante que los médicos de primer contacto reconozcan la entidad para su referencia con el especialista a la brevedad posible.<sup>14</sup>

En la exploración física no existen hallazgos específicos, sin embargo algunos pacientes, de ambos sexos, pueden de dolor exquisito en el cuello vesical. No existe ningún hallazgo histopatológico distintivo de esta entidad, por lo que la cistoscopia no tiene ningún rol en el diagnóstico.<sup>14</sup>

En promedio los pacientes padecen la enfermedad por 7 años antes de llegar a este diagnóstico. Por lo general los pacientes tienen entre 20 a 40 años al momento del diagnóstico. En pacientes con inicio desde la infancia por lo general tienen diagnósticos equivocados como infección de vías urinarias recurrentes o dolor pélvico de cauda desconocida.<sup>14</sup>

Dentro de los diagnósticos diferenciales que debemos considerar se encuentran; la endometriosis, enfermedad pélvica inflamatoria, vulvovaginitis, infección de vías urinarias, prostatitis, entre otras.<sup>14</sup>

## **DISFUNCION DEL SISTEMA NERVIOSO AUTONOMO EN SINDROMES DE DOLOR CRONICO**

El Sistema Nervioso Autónomo (SNA) es el principal sistema regulatorio del cuerpo, el cual está encargado de mantener las funciones esenciales involuntarias, como los signos vitales (presión arterial, pulso, respiración y temperatura).<sup>2</sup>

El SNA es la porción del sistema nervioso encargado de controlar las funciones de diferentes órganos y sistemas del cuerpo. Se denomina autónomo por que trabaja por debajo del nivel de consciencia. Una característica fundamental del sistema es su velocidad e intensidad del inicio de sus acciones. El SNA es activado por centros localizados en la médula espinal, tallo cerebral, hipotálamo y tálamo. Estos centros reciben también información del sistema límbico y de otras áreas cerebrales. Estas conexiones permiten al SNA realizar sus funciones como principal sistema de respuesta al estrés.<sup>2</sup>



El SNA trabaja de forma muy cercana con el sistema endócrino, principalmente con el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. Las glándulas suprarrenales son ricas en neurotransmisores autonómicos. Otro eje endocrino muy relacionado con el SNA es el que involucra la secreción de hormona de crecimiento.<sup>2</sup>

El sistema nervioso periférico se divide en dos ramas: simpática y parasimpática. Estas ramas tienen acciones antagonistas en la mayoría de las funciones corporales y por lo tanto su balance es necesario para mantener la homeostasis. Su acción está mediada a través de neurotransmisores; siendo las catecolaminas el neurotransmisor simpático y acetilcolina para el parasimpático.<sup>2</sup>

Las catecolaminas producidas normalmente en el cuerpo son norepinefrina, epinefrina y dopamina. Las tres actúan como neurotransmisores en el sistema nervioso central (SNC). La norepinefrina actúa también en las terminaciones posganglionares periféricas donde ejerce sus funciones localmente y en la vecindad, mientras que la epinefrina es la hormona circulante de la medula adrenal e influye en funciones en todo el organismo.<sup>2</sup>

Las catecolaminas actúan a través de un receptor adrenérgico, el cual es una proteína acoplada a la membrana celular y es fundamental en mantener la homeostasis. Los receptores adrenérgicos se pueden clasificar como alfa y beta. Los primeros están más relacionados a la vasoconstricción, mientras que los receptores beta aumentan el gasto cardíaco y producen vasodilatación.<sup>2</sup>

Las catecolaminas son metabolizadas mediante procesos que involucran metilación y deaminación oxidativa. La deaminación es catalizada por la enzima catecol-O-metiltransferasa (COMT), mientras que la enzima monoamino oxidasa promueve la deaminación oxidativa. Existen una gran cantidad de polimorfismos funcionales del gen de COMT, uno de ellos es el cambio de guanina por adenosina en el codón 158 lo que resulta en la sustitución de valina por metionina. Este polimorfismo origina una gran cantidad de alteraciones en la función enzimática del COMT, que es incapaz de eliminar eficazmente las catecolaminas del sistema. Este polimorfismo tiene un impacto profundo en la regulación autonómica.<sup>2</sup>

## **SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO Y EL DOLOR**

Por más de un siglo se ha asumido que la actividad anormal del SNA puede estar involucrado en la patogénesis de los síndromes dolorosos crónicos. Esta presunción está basada en observaciones de que el dolor está espacialmente correlacionado con signos de disfunción autonómica así como el hecho de

bloquear las eferentes simpáticas a las áreas afectadas mejora el dolor. Este último hallazgo llevó al concepto clínico de dolor mantenido simpáticamente, el cual se aplica para aquellos casos de dolores neuropáticos que responden a las maniobras simpaticolíticas. Existe evidencia suficiente en modelos animales de estos hechos, sin embargo la información clínica por lo general es anecdótica.<sup>2</sup>

En circunstancias normales las aferentes primarias nociceptoras no tienen sensibilidad a catecolaminas, sin embargo en condiciones patológicas, sobre todo posterior a trauma, se establece una interacción simpática aferente tanto en los niveles centrales como periféricos.<sup>2</sup>

En modelos con conejos, la estimulación simpática, posterior a una lesión nerviosa periférica, es excitatoria para un tipo de fibras C nociceptoras que expresan receptores tipo alfa-2 adrenérgicos. Tal vez algunos otros modelos experimentales están más relacionados con la patogenia del dolor mantenido simpáticamente, en estos estudios se ha observado que posterior a una lesión nerviosa, se hacen evidentes brotes simpáticos en los ganglios de la raíz dorsal y otras estructuras tipo cesta alrededor de las neuronas sensitivas, por lo que la estimulación simpática puede activar estas neuronas repetitivamente.<sup>2</sup>

En el asta dorsal de la médula espinal se producen también conexiones anormales postraumáticas, en donde se producen brotes de fibras A en las capas superficiales, lo que provoca que los estímulos táctiles puedan ser percibidos como dolorosos. Este mecanismo puede explicar la alodinia. La sensibilización central y periférica son expresiones de la neuroplasticidad y son la principal causa de hipersensibilidad al dolor posterior a una lesión.<sup>2</sup>

Las observaciones clínicas que apoyan el concepto de que el dolor es mantenido simpáticamente se pueden resumir de la siguiente forma:

1. El dolor está espacialmente relacionado con alteraciones autonómicas
2. Las maniobras simpaticolíticas disminuyen la intensidad del dolor
3. La aplicación de norepinefrina aumenta el dolor

Sin embargo existen también muchos autores que están en contra de este concepto argumentando la escasez de estudios clínicos controlados, la falta de especificidad de los procedimientos de bloqueo simpático y la falta de correlación entre el dolor y la disfunción simpática. Otro argumento utilizado frecuentemente contra este concepto es el prominente componente psiquiátrico que tienen algunos pacientes con estos síndromes de sensibilización central.<sup>2</sup>

## MEDICIÓN DE LA ACTIVIDAD DEL SISTEMA NERVIOSO AUTONOMO

Existen diversos métodos para evaluar la funcionalidad del SNA, a continuación describiré brevemente algunos de los más importantes utilizados para documentar disautonomía en los diferentes síndromes de sensibilización central.

### Frecuencia cardiaca en reposo

Es el método más sencillo no requiere ninguna tecnología especial. Las personas con un tono parasimpático alto tienen menores frecuencias cardíacas durante el reposo. Por el contrario el aumento del tono simpático se manifiesta como taquicardia sinusal.<sup>15</sup>

### Variabilidad de la frecuencia cardiaca

Existen otros métodos dinámicos los cuales son capaces de estimar la influencia simpática y parasimpática en el ritmo cardíaco. Este método se conoce como análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (HRV por sus siglas en inglés).<sup>15</sup>

La arritmia sinusal fisiológica puede ser fácilmente demostrada mediante el trazado de la frecuencia cardíaca en el tiempo en sujetos en reposo en posición supina, típicamente se produce un trazado con ondas de alta frecuencia y baja amplitud. Cuando un sujeto normal asume la posición de pie, la frecuencia cardíaca en reposo aumenta y hay un aumento en la cantidad absoluta de la variabilidad.<sup>15</sup>

La evaluación de la variabilidad de la frecuencia cardíaca se basa en el análisis de los intervalos consecutivos de R-R en ritmo sinusal, estas mediciones pueden proveer información cuantitativa sobre la influencia de las actividades vagales y adrenales sobre la actividad cardíaca. Las mediciones de la HRV se derivan de registros electrocardiográficos a corto plazo (2 a 5 minutos) o a largo plazo (24 a 48 horas).<sup>15</sup>

Existen métodos lineales y no lineales para su medición, dentro de los primeros existen dos tipos; el análisis del dominio del tiempo (estadística y geométrica) y el análisis por dominio de frecuencia (poder espectral).

En el análisis espectral de la HRV, los sujetos normales muestran variabilidad del intervalo RR a corto plazo predominantemente en las frecuencias bajas (LF) (0.04 a 0.14 Hz) y en las altas frecuencias (HF) (> 0.25 Hz). El componente HF se atribuye a mecanismos vagales, mientras que existen diferentes hipótesis propuestas sobre la oscilación de las frecuencias bajas de variabilidad del intervalo RR. La relación LF/HF puede ser considerado como un marcador del

balance simpático- vagal, mientras que las frecuencias bajas reflejan efectos mixtos del tono simpático y parasimpático.<sup>15</sup>

### Medición de la norepinefrina urinaria y plasmática

Tradicionalmente la actividad del SNS ha sido evaluada mediante la medición de norepinefrina y epinefrina urinaria o bien de sus precursores y metabolitos. Sin embargo este abordaje estático no permite una medición confiable de los cambios a corto plazo en la actividad simpática por lo que recientemente se ha cambiado por la determinación de norepinefrina plasmática. Esta medición aporta información muy útil pero tiene también limitaciones. La primera de ellas es que la norepinefrina circulante constituye solamente una pequeña fracción (5-10%) de la cantidad del neurotransmisor secretado en las terminales nerviosas. En segundo lugar, las concentraciones de norepinefrina están influenciadas por la modulación presináptica de la liberación, depuración y metabolismo. Por lo tanto los niveles plasmáticos de norepinefrina no permiten discernir si el aumento de las concentraciones es secundaria a liberación central (aumento de la secreción) o periférica (disminución en la depuración). Tercero, el uso de norepinefrina plasmática está basado en la creencia que estas mediciones reflejan la actividad simpática sistémica, sin embargo existen profundas diferencias regionales en la actividad y control de la función simpática. Por lo tanto la reproductibilidad y sensibilidad de la norepinefrina plasmática es un método menos confiable para determinar la actividad del SNA.<sup>15</sup>

### Sensibilidad barorrefleja

La medición de la sensibilidad barorrefleja está basada en el principio que el aumento en la presión sanguínea estimula los barorreceptores del seno carotideo u del arco aórtico lo que resulta en activación de las fibras vagales. Como resultado ocurre una disminución de la frecuencia cardiaca. La sensibilidad barorrefleja afectada se caracteriza por una variabilidad de la frecuencia cardiaca disminuida y aumento en la variabilidad de la presión arterial. Los avances en el monitoreo latido a latido de la presión sanguínea han hecho posible la estimación de la sensibilidad barorrefleja a partir de cambios en los intervalos RR asociados como fluctuaciones espontáneas en la presión arterial.<sup>15</sup>

### Conductancia cutánea

Cada que el SNS cutáneo es activado las glándulas sudoríparas de las palmas y plantas se llenan. Esto conduce a disminución en la resistencia cutánea y la conductancia cutánea aumenta antes de que el sudor sea reabsorbido y posteriormente la conductancia cutánea disminuye otra vez. Esto crea un pico de

la conductancia cutánea y el tamaño de dicho pico depende en que tan fuerte fue el disparo del sistema nervioso simpático cutáneo.<sup>16</sup>

#### Prueba del frío

Se realiza inmersión de alguna extremidad ya sea el pie o la mano en agua a 10°C por un minuto y se evalúa la respuesta en las funciones autonómicas a este estímulo.<sup>17</sup>

#### Prueba de la mesa inclinada

En esta prueba el sujeto se coloca en posición supina sobre una mesa (tilt table) por 10 minutos mientras se registra su electrocardiograma de 12 derivaciones basal y posteriormente se realiza monitoreo y registro electrocardiográfico continuo y de la tensión arterial cada minuto. Posterior a los 10 minutos de reposo el sujeto son colocados en una posición con la cabeza inclinada hacia arriba con un ángulo de 70° por 10 minutos. Se realizan registros de la tensión arterial y la frecuencia cardíaca.<sup>18</sup>

## JUSTIFICACIÓN

Los síndromes de sensibilización central tienen como principio fisiopatológico del dolor la disfunción del sistema nervioso autónomo predominantemente del sistema nervioso simpático. La adecuada comprensión de la fisiopatología del dolor puede abrir más campos de estudio para el tratamiento de este grupo de síndromes.

Existe en la literatura una gran diversidad de estudios que intentan explicar estos fenómenos, sin embargo la mayoría de ellos son reportes de casos o estudios de casos y controles con un grupo muy pequeño de casos; esto ha originado que los hallazgos sean diversos y en algunos casos contradictorios.

La intención de este estudio es reunir y analizar de forma sistemática la evidencia obtenida de estudios de casos y controles en pacientes con los siguientes síndromes de sensibilización central; fibromialgia, síndrome de colon irritable, síndrome de fatiga crónica y cistitis Intersticial en relación a la disfunción autonómica como mecanismo de perpetuación de la sintomatología predominantemente el dolor y la fatiga, así como evaluar la calidad de la evidencia para determinar que tan fuerte es la evidencia que apoya a la disfunción autonómica como mecanismo patogénico en estos síndromes.

## **HIPÓTESIS**

En la fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, síndrome de intestino irritable y cistitis intersticial existe evidencia en la literatura médica que apoya la presencia de disautonomía a expensas de predominio de la actividad simpática sobre la actividad parasimpática.

### **OBJETIVO PRIMARIO**

Determinar si existe disfunción autonómica en los síndromes de sensibilización central, mediante la revisión sistemática de estudios de casos y controles en lo que se utilice por lo menos un método para evaluar la función autonómica.

### **OBJETIVO SECUNDARIO**

Determinar si es mayor el predominio simpático sobre el parasimpático en los diferentes síndromes de sensibilización central, así como evaluar la calidad metodológica de los estudios de casos y controles.



## **MATERIAL Y METODOS**

Se realizo una revisión sistemática utilizando la base de datos de PubMed hasta abril del 2010, con la siguiente combinación de palabras clave:

“autonomic (or) sympathetic (and) fibromyalgia”,

“autonomic (or) sympathetic (and) chronic fatigue syndrome”,

“autonomic (or) sympathetic (and) irritable bowel syndrome”, and

“autonomic (or) sympathetic (and) intersticial cystitis”.

Se incluyeron todos los artículos en idioma inglés, sin restricción de edad, realizados en humanos, publicados en extenso, cuyo diseño fuera de casos y controles con al menos un método para comparar la función autonómica entre los pacientes (fibromialgia o síndrome de fatiga crónica o síndrome de colon irritable o cistitis intersticial) y un grupo control sano.

Se excluyeron aquellos artículos cuyos casos de fibromialgia, fatiga crónica, intestino irritable o cistitis intersticial este asociado a otra enfermedad autoinmune sistémica.

El nivel de evidencia fue evaluado con el Check List 4 para estudio de casos y controles del MERGE (Method for Evaluating Research and Guideline Evidence) adaptado para el SIGN 50 (Scottish Intercollegiate Cuidelines Network). Dado que la metodología SIGN 50 se usa para el desarrollo de guías clínicas basadas en la evidencia, en este estudio lo utilizaremos solamente para calificar el nivel de la evidencia y no emitimos una recomendación de aplicación clínica directa.

Cada artículo fue evaluado de manera independiente por dos revisores y en caso de discrepancias se llevo a un consenso en la calificación de este material. Se tomaron en cuenta todos los métodos mediante los cuales los autores hayan estudiado la función autonómica, sin embargo se tomo como método principal el que los autores correspondientes indicaran como desenlace primario. Se consideró como resultado anormal cuando se reportaron diferencias significativas en los métodos de evaluación de la función autonómica determinada por el método principal. Se consideraron positivos los resultados con diferencia estadísticamente significativa, definida como una  $p < 0.05$ . Se considero un “predominio alteración simpática” o “predominio alteración parasimpática” cuando los autores atribuyeron que sus resultados indicaban una alteración con predominio ya sea simpática o parasimpática respectivamente, o bien, la

disminución del contrario. Si los autores no especificaban si los resultados encontrados eran atribuidos a un predominio simpático ó parasimpático, se asigno dicho predominio de acuerdo a los resultados de los métodos utilizados para valorar la función autonómica mediante consenso con los revisores.

La calidad de los artículos se califico de acuerdo al Check List 4 de la siguiente forma:

++: Aquellos artículos en los que todos o casi todos los criterios revisados por el Check List estuvieran cumplidos.

+: Aquellos artículos en los que algunos criterios estuvieran cumplidos. Los criterios que no fueron cumplidos o que no estaban adecuadamente descritos, probablemente no alteren las conclusiones del estudio.

-: Pocos o ningún criterio cumplido. Las conclusiones del estudio probablemente estén alteradas.

## **ANALISIS ESTADISTICO**

Se realizó estadística descriptiva presentando los datos en frecuencias y proporciones, los resultados se distribuyeron en cuatro grupos de acuerdo a cada uno de los síndromes de sensibilización central estudiados. Se utilizó el software SPSS versión 15.

## RESULTADOS

La estrategia de búsqueda identificó un total de 150 artículos en extenso, distribuidos de la siguiente manera 56 de SCI, 44 de FM, 44 SFC, 6 de CI se excluyeron 23 artículos por no cumplir con los criterios de inclusión dejando un total de 126 artículos que fueron incluidos para nuestra revisión sistemática.

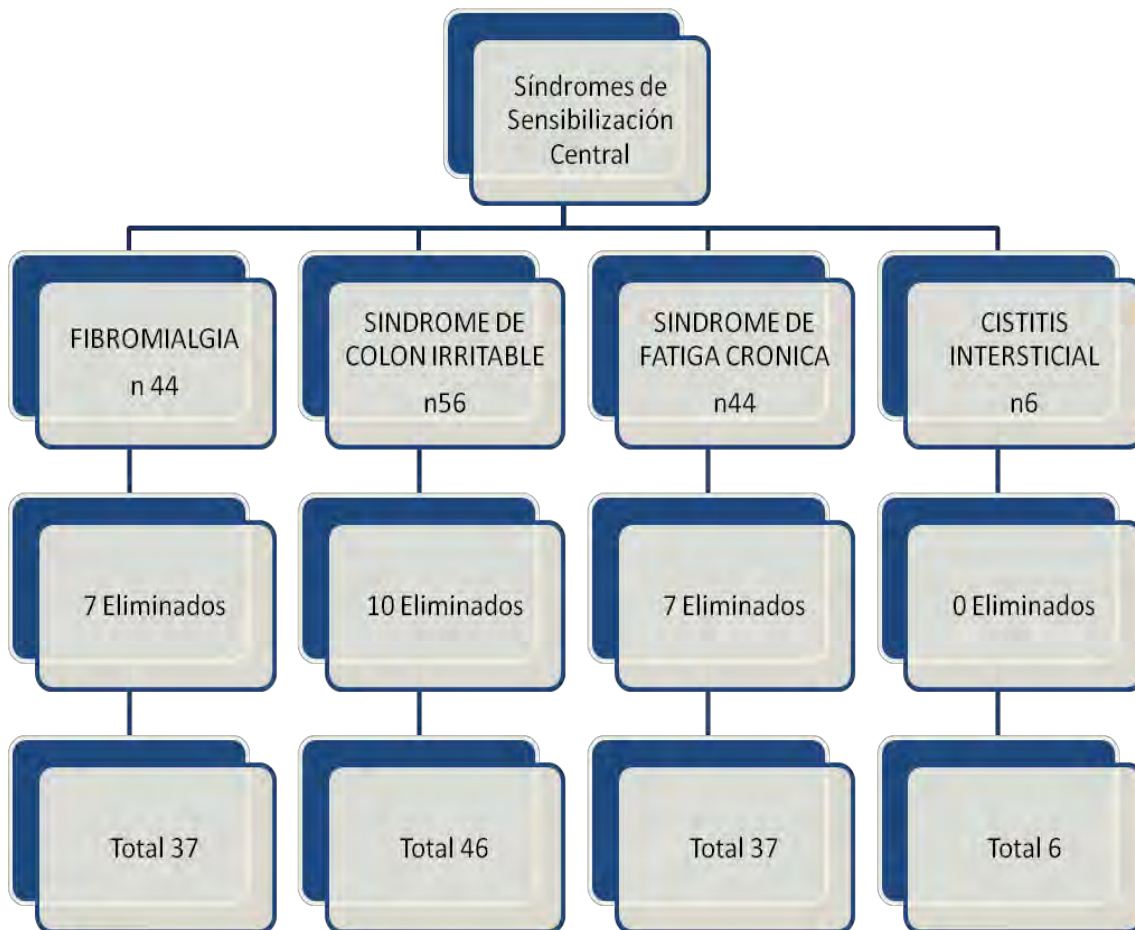


FIGURA 2 Resultados de la revisión sistemática posterior a aplicar criterios de inclusión y exclusión

Se excluyeron 24 artículos por estar escritos en idioma diferente al inglés, evaluaban otros síndromes de sensibilización, evaluaban síndromes de sensibilidad central asociados a otras enfermedades autoinmunes, no utilizaban métodos para evaluar disfunción autonómica, no eran estudios de casos y controles, estudios de intervención terapéutica.

De los artículos incluidos el 29.1% de los artículos (n 37) eran de FM<sup>19-55</sup>, el 36.2% (n 46) eran de SCI<sup>5,17,56-98</sup>, 29.1 % (n 37) de SFC<sup>18,31,37,99-130</sup> y el 4.7% (n 6) eran de CI<sup>131-136</sup>.

Se realizaron 52 métodos diferentes entre los 126 artículos, en algunos casos se utilizaban varios métodos para la evaluar la función autonómica por lo que en total se realizaron 201 métodos.

El método principal determinado por el investigador de cada artículo en base a su objetivo primario fue variable siendo los métodos más frecuentemente utilizados los mostrados en la tabla 4; siendo en el 40.5% de todos los artículos la variabilidad de la frecuencia cardiaca el más utilizado. En la gráfica 1 se muestran los métodos principales de acuerdo al síndrome de sensibilidad central.

Analizando el total de los 201 métodos utilizados independientemente de si era o no el método principal de evolución, encontramos que el método más utilizado en todos los síndromes excepto en CI fue la variabilidad de la frecuencia cardiaca, seguido de la respuesta simpática cutánea. En la tabla 5 se muestra la frecuencia de los métodos utilizados por cada síndrome así como cuántos de ellos tenían resultados estadísticamente significativos ( $p < 0.05$ ).

Al analizar los métodos más utilizados por síndrome de sensibilidad así como el predominio de la disfunción autonómica ya sea predominio simpático o parasimpático, no predominio o disfunción autonómica encontramos que los métodos más utilizados son los comentados en la sección anterior agregando los estudios genéticos y un método a descartar es aquellos en los que solo se midió la tensión arterial (TA) y la frecuencia cardiaca (FC), en algunos estudios se utilizó el término alteración refleja y en otros reactividad cardiovascular, y ya que su definición no era explícita se decidió mantenerlos como métodos diferentes. En los 37 artículos de FM se realizaron 60 métodos, en los que se observo predominio simpático en el 78% (n 47) y parasimpático en el 11.7% (n7), no predominio en el 10 % (n6).

En la tabla 6 se resumen los métodos más utilizados en FM así como el predominio de la disfunción y la calidad de la evidencia graduada en ++, + y -. En cuanto a la calidad de la evidencia encontramos que el 25% (n15) eran estudios de muy buena calidad (++) y el 75% (n45) eran de buena calidad (+).

En la gráfica 2 se observa el predominio de la disfunción simpática en los estudios analizados de FM.

En cuanto al SFC se realizaron 60 métodos en los 37 artículos evaluados se encontró un predominio de la disfunción simpática en el 63.3% (n38), predominio parasimpático en el 8.3% (n5), no predominio en el 23.3% (n 14) y disfunción autonómica en el 5% (n3). Al analizar la calidad de la evidencia encontramos en 40% (n 24) de muy buena calidad (++), en 55 % (n 33) buena calidad (+) y el 5% (n3) mala calidad. En la tabla 7 se resumen los métodos más utilizados en SFC, así como la calidad de la evidencia y el predominio de la disfunción autonómica.

La gráfica 3 ilustra el predominio de la disfunción autonómica en el síndrome de fatiga crónica.

En cuanto al SCI se realizaron 74 métodos en los 46 artículos evaluados se encontró un predominio de la disfunción simpática en el 55.4% (n41), predominio parasimpático en el 12.2% (n9), no predominio en el 27% (n20) y disfunción autonómica en el 5.4% (n4). Al analizar la calidad de la evidencia encontramos en 18.9% (n 14) de muy buena calidad (++), en 68.9 % (n 51) buena calidad (+) y el 12.2% (n9) mala calidad (-). En la tabla 8 se resumen los métodos más utilizados en SFC, así como la calidad de la evidencia y el predominio de la disfunción autonómica.

La gráfica 4 ilustra el predominio de la disfunción autonómica en el síndrome de colon irritable.

En cuanto a la CI se realizaron 7 métodos en los 6 artículos evaluados se encontró un predominio de la disfunción simpática en el 85.7% (n6), no predominio en el 14.3% (n1). Al analizar la calidad de la evidencia encontramos en 57.4% (n 4) de muy buena calidad (++), en 42.9 % (n 3) buena calidad (+). En la tabla 9 se resumen los métodos más utilizados en CI, así como la calidad de la evidencia y el predominio de la disfunción autonómica.

La gráfica 5 ilustra el predominio de la disfunción autonómica en la cistitis intersticial.

En la gráfica 6 mostramos el predominio de la disfunción autonómica al analizar en conjunto los cuatro síndromes de sensibilidad central y en la gráfica 7 observamos el predominio de la disfunción autonómica de acuerdo a los 15 métodos de evaluación más utilizados.

Finalmente observamos que la mayoría de los estudios se realizaron en pacientes y controles del género femenino en 41.7 % (n53), se incluyeron ambos sexos en 52% (n66), un artículo solo incluía hombres, 0.8% y en 7 artículos 5.5% no estaba referido el género de los participantes incluidos. En el 73% (n 27) de los artículos de FM se incluyeron solo pacientes de género femenino, mientras que en SFC el 75.7 % ( n 28) incluyeron ambos géneros y solo el 16.2% (6) incluyeron solo género femenino, en SCI encontramos un predominio de ambos géneros en 58.7 % (n 27) y finalmente en CI el 66.7% se incluyeron pacientes del género femenino. En la gráfica 8 observamos la distribución por género de acuerdo a cada síndrome de sensibilidad central.

## DISCUSIÓN

Los síndromes de sensibilidad central son un grupo heterogéneo de padecimientos los cuales tienen en común una gran cantidad de síntomas como la fatiga, dolor, pobre calidad del sueño, sensibilidad a estímulos y alteraciones psicológicas entre otros. Además de la sintomatología en común estos síndromes tienen un mecanismo fisiopatológico en común la sensibilización central.

Se ha estudiado la intervención del sistema nervioso autónomo en el mecanismo de la sensibilización central, estos estudios han arrojado resultados divergentes. Sin embargo en algunas patologías como en la FM la disfunción del SNA ha sido claramente evidenciada.

En nuestro estudio realizamos una revisión sistemática de cuatro de los síndromes de sensibilidad más comunes.

Incluimos 126 artículos cuyo objetivo principal fue evaluar la función autonómica en los cuatro síndromes estudiados. Encontramos una gran diversidad de métodos para evaluar la función autonómica, en total 201, por conveniencia los más frecuentes fueron presentados para el resumen de los datos. La variabilidad de la frecuencia cardiaca fue el método más utilizado, además los estudios que utilizaron este método fueron los estudios con mejor calidad de evidencia y con diferencias significativamente estadísticas entre los grupos.

La disfunción del sistema nervioso simpático fue la más frecuente entre los cuatro síndromes, la proporción de artículos que apoyaron la alteración del SNA fue desde el 85% en cistitis intersticial hasta el 55.4% en el síndrome de colon irritable. Es importante aclarar que en el caso de síndrome de colon irritable los resultados son muy heterogéneos ya que el predominio de las alteraciones en la función autonómica depende del grupo de pacientes incluidos, de acuerdo a lo revisado encontramos un predominio de la disfunción simpática en pacientes con predominio de diarrea siendo esta relación muy clara, pero no así las alteraciones en la función autonómica en los pacientes con predominio de constipación o aquellos con sintomatología mixta.

De acuerdo a nuestra hipótesis encontramos en esta revisión sistemática que hay una proporción importante de artículos en la literatura médica de buena a mediana calidad que apoyan la disfunción del sistema nervioso autónomo en los síndromes de sensibilidad central, ello sugiere el predominio en la disfunción del sistema nervioso simpático en los cuatro síndromes de sensibilidad central. El síndrome en donde se encontró mayor evidencia de predominio de simpático fue cistitis intersticial, sin embargo, el número de artículos fue pequeño lo cual puede sesgar nuestra apreciación.

En general la calidad de los estudios fue buena, con un 25% de muy buena calidad. Estos resultados pueden ser secundarios a que algunos autores no referían explícitamente los criterios de inclusión de los controles, no hacían comparación entre los grupos o esta información no estaba claramente reportada, no utilizaban los mismos criterios de exclusión para los controles y la población en ocasiones no era tomada de poblaciones comparables. Debido a que la prevalencia de estas patologías no es muy alta y además que en muchas ocasiones están sub o supra diagnosticadas en los centros de atención primaria hacen difícil la recolección de pacientes y de controles similares en edad y género.

Existió una importante proporción de estudios realizados sólo en el género femenino (41.7 %), además, más de la mitad fueron artículos que incluían ambos géneros, lo que concuerda con la literatura en general, ya que estos síndromes tienen un predominio por el género femenino. Aunque esta relación predominante en las mujeres no es tan marcada para síndrome de colon irritable como lo fue en el caso de nuestro estudio, en el cual observamos que en esta patología por lo general los grupos de estudio incluían ambos géneros de manera mucho más frecuente que en Fibromialgia por ejemplo, en donde más del 70% de los estudios solo incluyeron mujeres.

Nuestros resultados tienen varias limitaciones. La gran heterogeneidad de los estudios analizados no permite una comparación entre los distintos métodos, sin embargo abre las posibilidades para realizar una revisión sistemática y meta análisis evaluando la disfunción autonómica por un solo método como la variabilidad de la frecuencia cardiaca ya que es el método más objetivo en cuanto a la interpretación de sus datos.

Por otro lado esta revisión sistemática incluyo solo artículos de casos y controles los cuales tienen una evidencia científica menor a los ensayos clínicos controlados. Los ensayos clínicos controlados que evalúen la función autonómica en este grupo de pacientes son limitados debido a la complejidad de su evaluación, a la prevalencia baja de algunas patologías y lo complicado que puede ser diseñar estudios de intervención para estas enfermedades.



## **CONCLUSIONES**

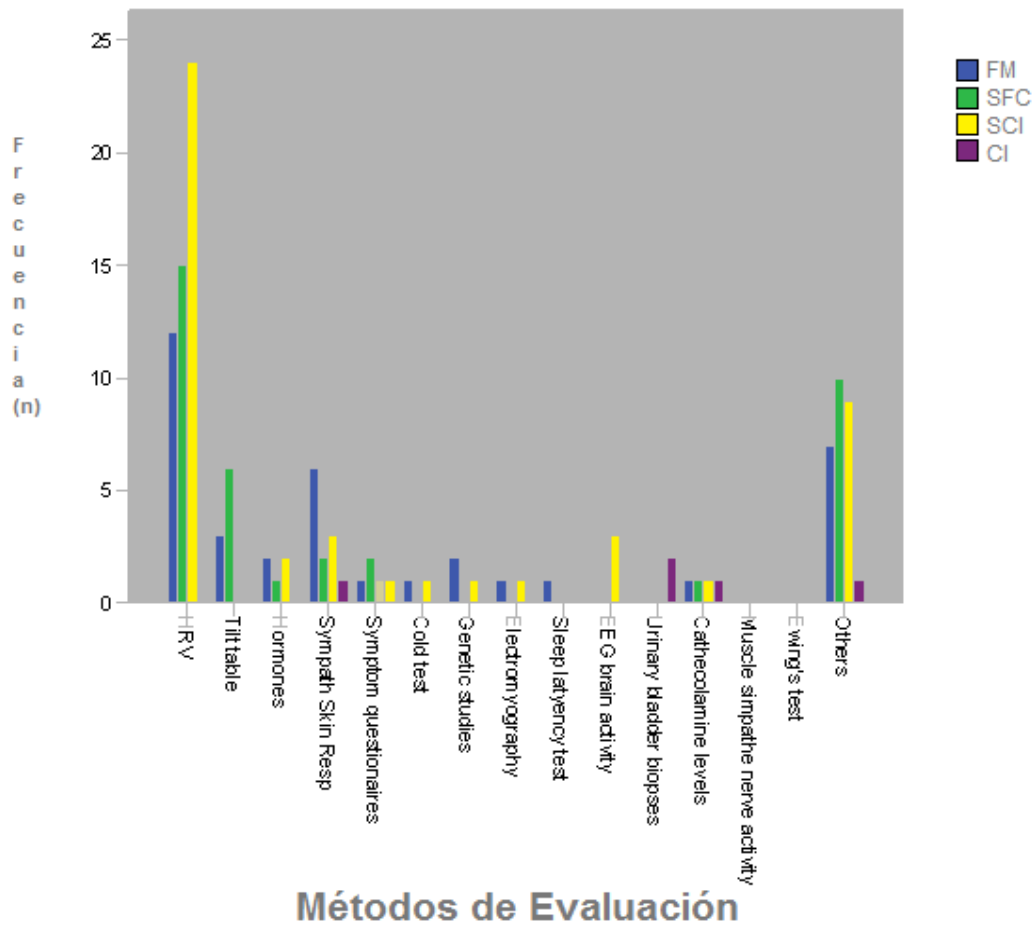
Con esta revisión podemos apoyar que en los síndromes de sensibilidad central estudiados: fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, síndrome de colon irritable y cistitis intersticial, tienen una importante alteración en la función autónoma de predominio en la función simpática en comparación a los controles sanos.

La calidad de la evidencia estudiada fue en general de buena y muy buena calidad, siendo de mejor calidad los estudios que realizaron como método de evaluación, la variabilidad de la frecuencia cardíaca, siendo estos los que presentaron con mayor frecuencia resultados significativamente estadísticos.

En general el género más estudiado fue el femenino, así como estudios que incluían ambos géneros.

Método de evaluación	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Variabilidad de la frecuencia cardiaca (HRV)	51	40.2
Respuesta simpática cutánea	12	9.4
Prueba de la mesa inclinada	9	7.1
Medición de hormonas	5	3.9
Cuestionario de síntomas disautonomicos	5	3.9
Medición de catecolaminas	4	3.1
Otros	27	21.3

Tabla 4 Método principal de evaluación. Frecuencia de métodos principales de evaluación, en todos los grupos, el más frecuente fue la variabilidad de la frecuencia cardiaca.



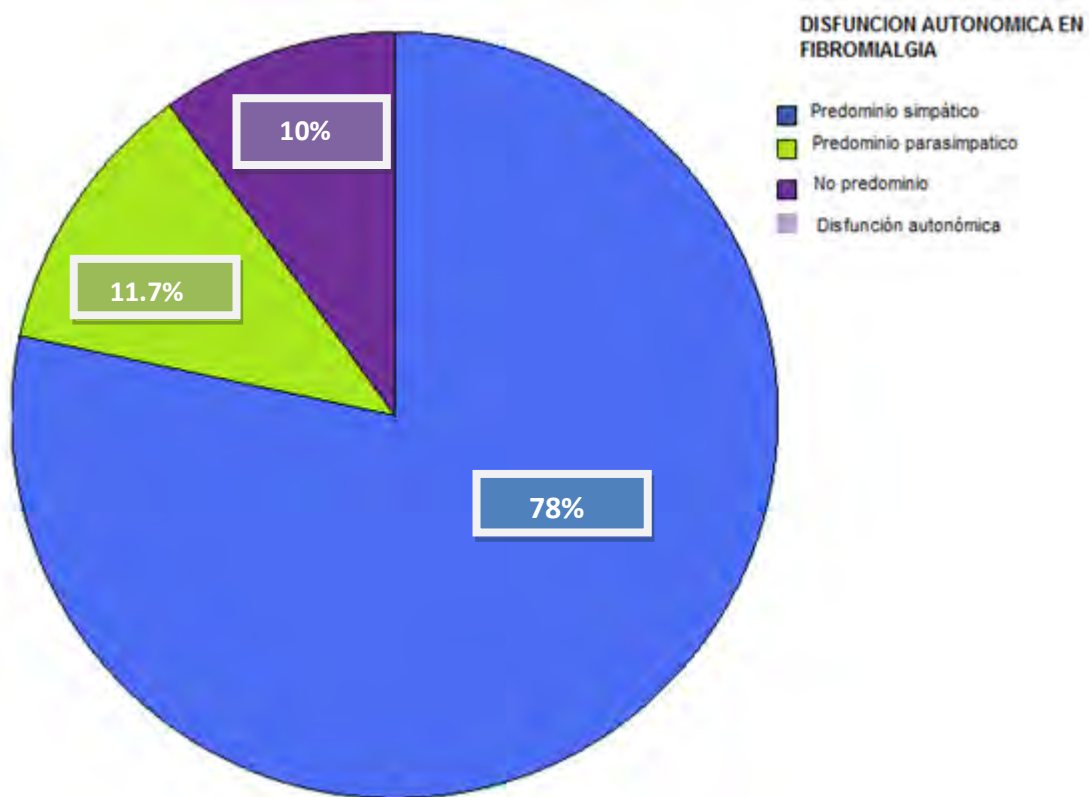
Gráfica 1 Método principal por síndrome. Frecuencia de método principal de acuerdo a cada síndrome. El método más utilizado en FM, SFC y SCI fue la variabilidad de la frecuencia cardiaca.

<b>Método Evaluación</b>	<b>Fibromialgia n (n con p&lt; 0.05)</b>	<b>Síndrome de Fatiga Crónica n (n con p&lt; 0.05)</b>	<b>Síndrome de Colon irritable n (n con p&lt; 0.05)</b>	<b>Cistitis Intersticial n (n con p&lt; 0.05)</b>
Variabilidad de la frecuencia cardíaca	12 (12)	15 (14)	24 (22)	
Respuesta simpática cutánea	6 (5)	2 (2)	3 (2)	1 (1)
Prueba de la mesa inclinada	3 (3)	6 (5)		
Medición de hormonas	2 (2)	1 (1)	2 (2)	
Cuestionario síntomas	1 (1)	2 (2)	1 (0)	
Niveles de catecolaminas	1 (1)	1 (1)	1 (1)	
Otros	7 (7)	10 (7)	9 (9)	1 (0)

**Tabla 5 Distribución métodos de evaluación. Los métodos más frecuentemente utilizados en general de acuerdo a cada síndrome. Se muestra además el número de estudios con diferencias estadísticamente significativas.**

<b>Método evaluación</b>	<b>Frecuencia (n)</b>	<b>Calidad evidencia (n)</b>	<b>Predominio simpático (n)</b>	<b>Predominio parasimpático (n)</b>	<b>Sin predominio simpático o parasimpático (n)</b>
HRV	13	++ 6 + 7	13	0	0
Mesa inclinada	3	++ 2 + 1	3	0	0
Hormonas	7	++ 2 + 5	4	2	1
Respuesta simpática cutánea	7	+ 7	5	1	1
Cuestionario	1	+ 1	1	0	0
Prueba de frío	2	++1 + 1	1	1	0
Genético	2	+ 2	2		
Electromiografía	4	+ 4	2	1	1
Catecolaminas	3	+ 3	1	1	1
TA/ FC	3	+ 3	3	0	0

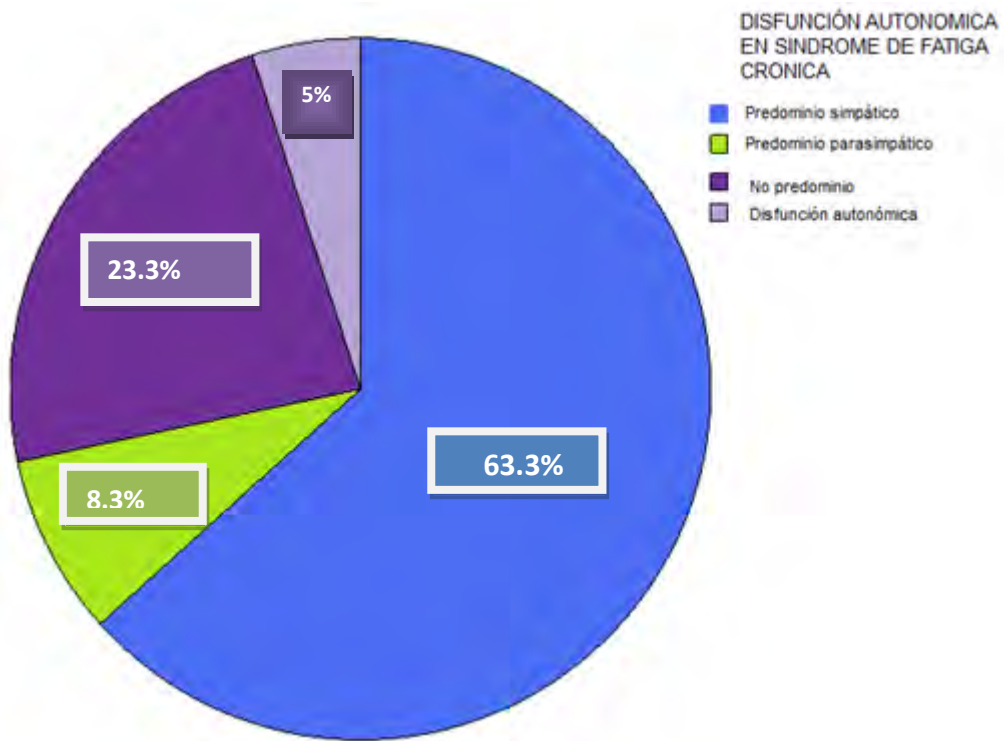
Tabla 6 Frecuencia métodos en FM y predominio de la disfunción autonómica. Se muestran los métodos de evaluación más utilizados en FM así como la calidad de la evidencia y el amplio predominio de la disfunción simpática.



Gráfica 2 Predominio disfunción autonómica en fibromialgia. La disfunción autonómica en FM fue predominantemente simpática.

<b>Método evaluación</b>	<b>Frecuencia (n)</b>	<b>Calidad evidencia</b>	<b>Predominio simpático (n)</b>	<b>Predominio parasimpático (n)</b>	<b>Sin predominio simpático o parasimpático(n)</b>
HRV	17	++ 6 + 11	15	0	2
Mesa inclinada	12	++ 8 + 4	7	1	3
Respuesta simpática cutánea	2	+ 2	1	1	0
Cuestionario	4	++ 1 + 2 -1	3	0	1
Catecolaminas	4	+ 4	3	0	1
TA/ FC	2	+ 2	0	0	1

Tabla 7 Frecuencia métodos en SFC y predominio de la disfunción autonómica. Se muestran los métodos de evaluación más utilizados en SFC así como la calidad de la evidencia y el amplio predominio de la disfunción simpática.

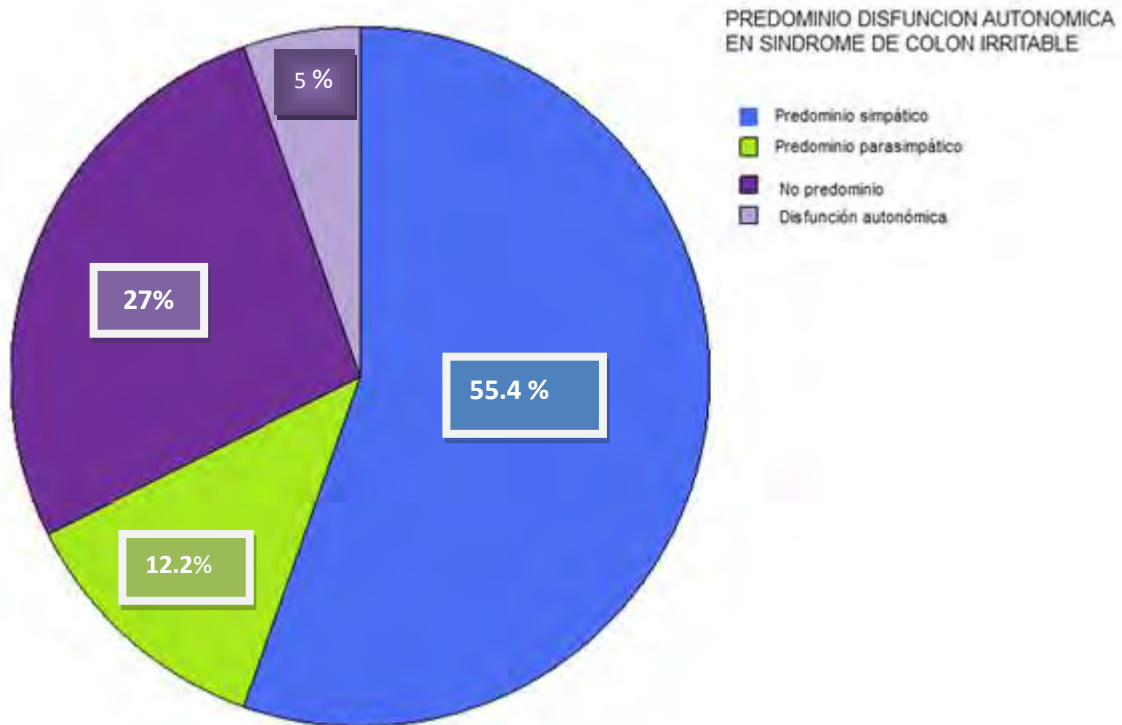


Gráfica 3 Predominio disfunción autonómica en Síndrome de Fatiga Crónica. La disfunción autonómica en SFC fue predominantemente simpática.



<b>Método evaluación</b>	<b>Frecuencia (n)</b>	<b>Calidad evidencia</b>	<b>Predominio simpático (n)</b>	<b>Predominio parasimpático (n)</b>	<b>Sin predominio simpático o parasimpático(n)</b>
HRV	23	++ 7 + 14 -2	18	3	2
Hormonas	4	++ 2 + 2	1	0	3
Respuesta simpática cutánea	5	+ 5	2	0	3
Cuestionario	2	+1 -1	0	0	2
Prueba de frío	5	++ 1 +3 -1	2	1	2
Electromiografía	2	+ 1 -1	1	0	1
Electroencefalograma	5	++ 1 + 3 -1	2	0	3
Catecolaminas	3	+ 3	2	0	1
TA/ FC	2	+ 1 -2	0	1	2
Flujo sanguíneo rectal	2	+ 2	0	0	1

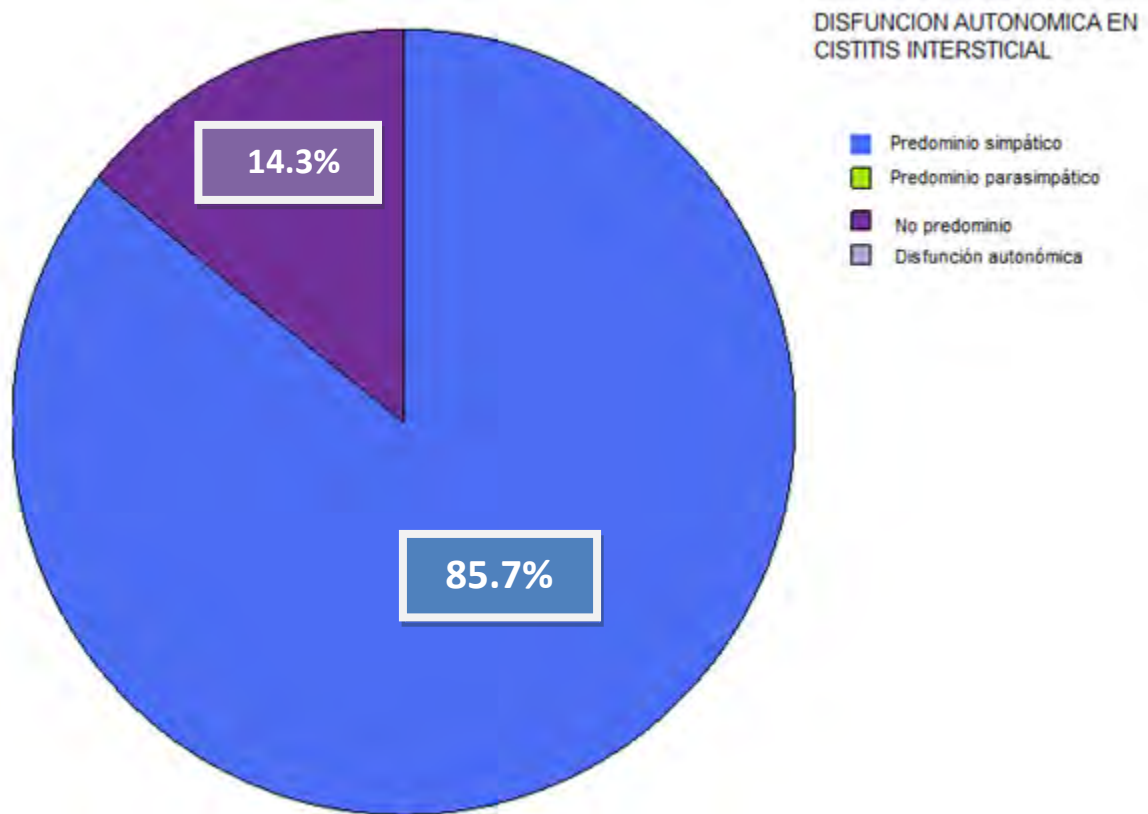
Tabla 8 Frecuencia métodos en SCI y predominio de la disfunción autonómica. Se muestran los métodos de evaluación más utilizados en SCI así como la calidad de la evidencia y el predominio de la disfunción simpática.



**Gráfica 4 Predominio disfunción autonómica en Síndrome de Colon Irritable. La disfunción autonómica en SCI fue predominantemente simpática.**

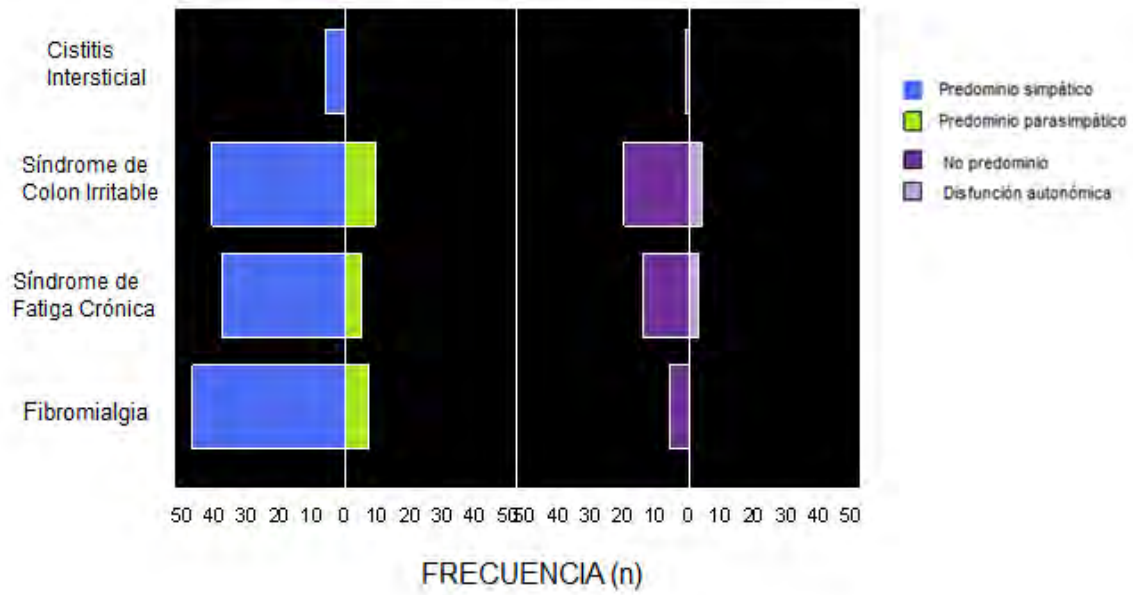
<b>Método evaluación</b>	<b>Frecuencia (n)</b>	<b>Calidad evidencia</b>	<b>Predominio simpático (n)</b>	<b>Predominio parasimpático (n)</b>	<b>Sin predominio simpático o parasimpático(n)</b>
<b>Biopsia vesical</b>	2	++ 2	2	0	0
<b>Respuesta simpática cutánea</b>	1	++ 1	1	0	0
<b>Cuestionario</b>	1	+ 1	1	0	0
<b>Catecolaminas</b>	2	+ 2	1	0	0

Tabla 9 Frecuencia métodos en CI y predominio de la disfunción autonómica. Se muestran los métodos de evaluación más utilizados en CI así como la calidad de la evidencia y el predominio de la disfunción simpática.

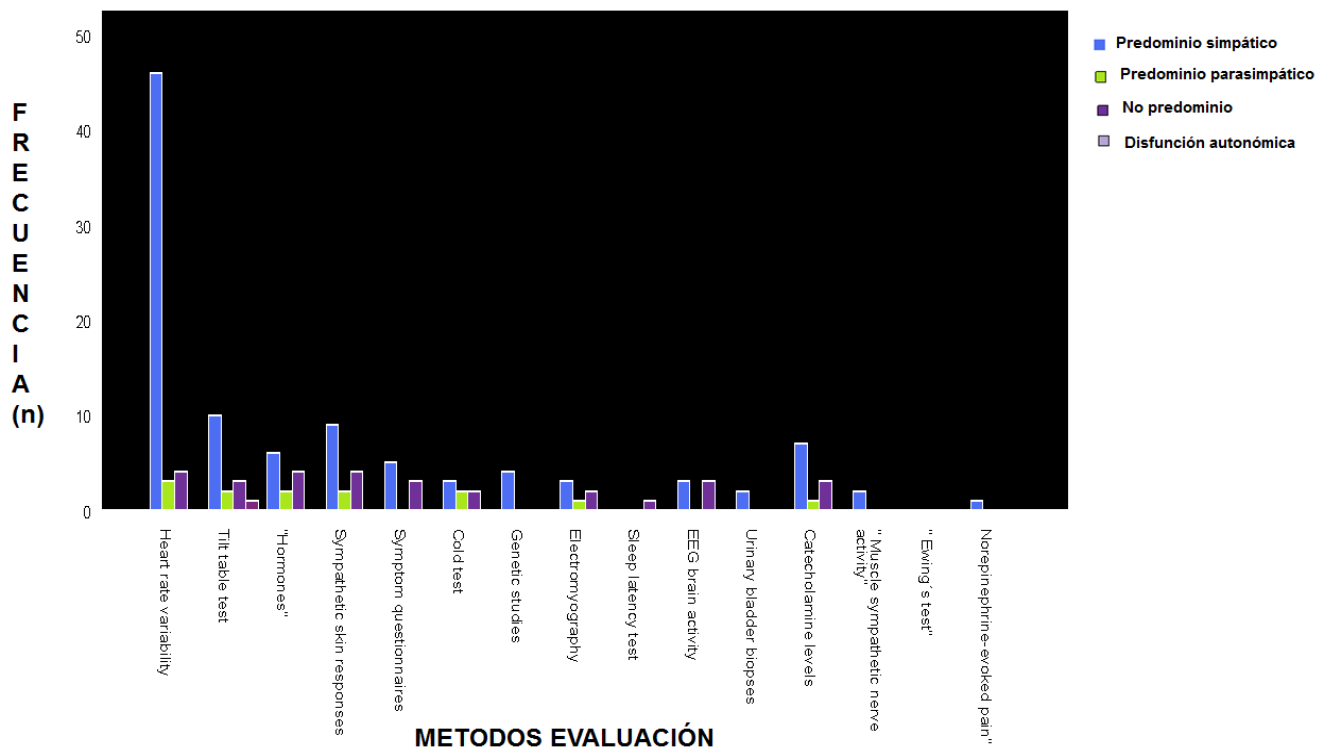


Gráfica 5 Predominio disfunción autonómica en cistitis intersticial. La disfunción autonómica en CI fue predominantemente simpática

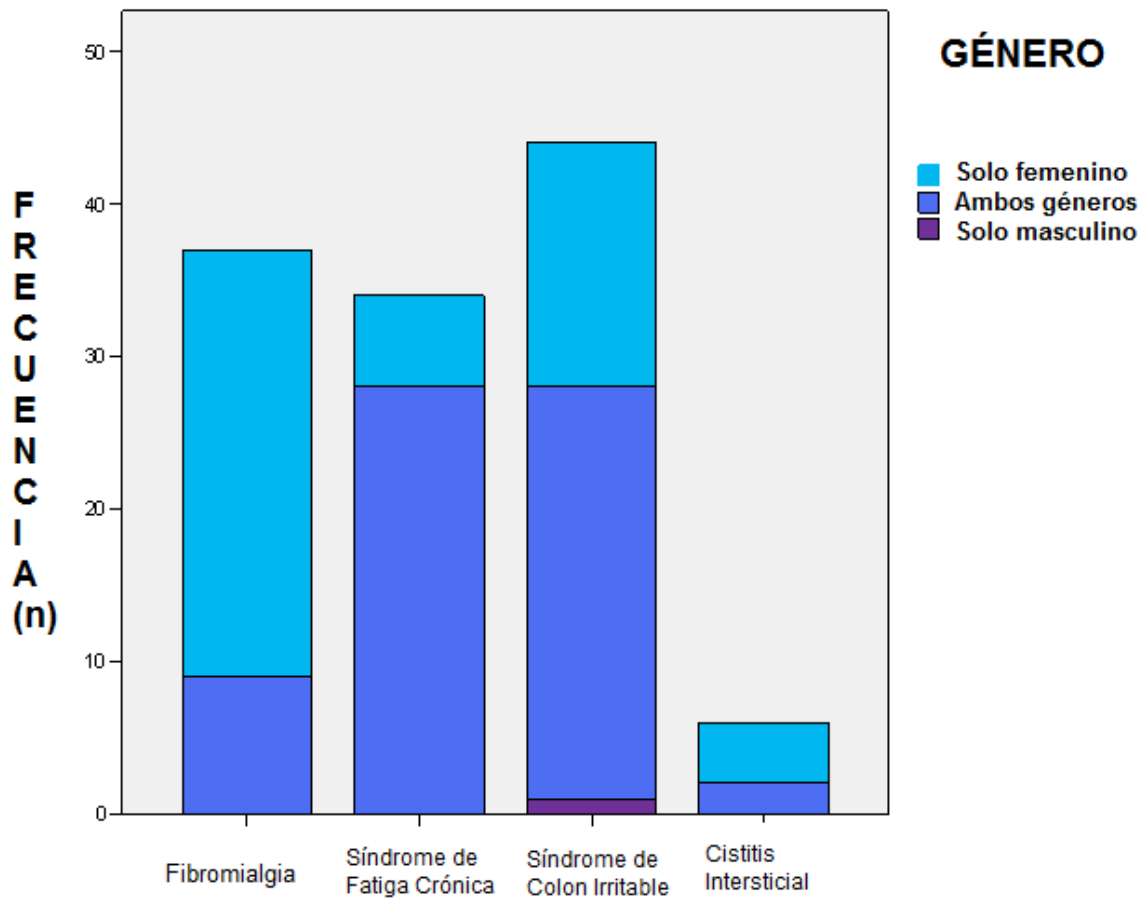
## PREDOMINIO DISFUNCION AUTONOMICA



Gráfica 6 Predominio de la disfunción autonómica. Se muestra el predominio de la disfunción autonómica en los cuatro síndromes, siendo un predominio de la disfunción simpática en los cuatro síndromes.



Gráfica 7 Predominio disfunción autonómica de acuerdo al método de evaluación. Se muestran los métodos más utilizados y el predominio de la disfunción autonómica por cada método.



Gráfica 8 Distribución por género. El género femenino fue el grupo más analizado en FM, en SFC y SCI los grupos eran generalmente de ambos géneros.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Yunus MB. Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes. *Semin Arthritis Rheum.* 2007;36:339-356.
- (2) Martinez-Lavin M. Fibromyalgia as a sympathetically maintained pain syndrome. *Curr Pain Headache Rep.* 2004;8:385-389.
- (3) Yunus MB. A comprehensive medical evaluation of patients with fibromyalgia syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 2002;28:201-2vi.
- (4) Clauw DJ. Fibromyalgia: an overview. *Am J Med.* 2009;122:S3-S13.
- (5) Chang L, Sundaresh S, Elliott J et al. Dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2009;21:149-159.
- (6) Oberndorff-Klein Woolthuis AH, Brummer RJ, de Wit NJ, Muris JW, Stockbrugger RW. Irritable bowel syndrome in general practice: an overview. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 2004;17-22.



- (7) Liu J, Hou X. A review of the irritable bowel syndrome investigation on epidemiology, pathogenesis and pathophysiology in China. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26 Suppl 3:88-93.
- (8) Manabe N, Tanaka T, Hata J, Kusunoki H, Haruma K. Pathophysiology underlying irritable bowel syndrome--from the viewpoint of dysfunction of autonomic nervous system activity. *J Smooth Muscle Res*. 2009;45:15-23.
- (9) Hasler WL. Traditional thoughts on the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin North Am*. 2011;40:21-43.
- (10) Grundmann O, Yoon SL. Irritable bowel syndrome: epidemiology, diagnosis and treatment: an update for health-care practitioners. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25:691-699.
- (11) Khan S, Chang L. Diagnosis and management of IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7:565-581.
- (12) Brkic S, Tomic S, Ruzic M, Maric D. Chronic fatigue syndrome. *Srp Arh Celok Lek*. 2011;139:256-261.

- (13) Avellaneda FA, Perez MA, Izquierdo MM et al. Chronic fatigue syndrome: aetiology, diagnosis and treatment. *BMC Psychiatry*. 2009;9 Suppl 1:S1.
- (14) Rosenberg MT, Newman DK, Page SA. Interstitial cystitis/painful bladder syndrome: symptom recognition is key to early identification, treatment. *Cleve Clin J Med*. 2007;74 Suppl 3:S54-S62.
- (15) Sinski M, Lewandowski J, Abramczyk P, Narkiewicz K, Gaciong Z. Why study sympathetic nervous system? *J Physiol Pharmacol*. 2006;57 Suppl 11:79-92.
- (16) Storm H. Changes in skin conductance as a tool to monitor nociceptive stimulation and pain. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2008;21:796-804.
- (17) Punyabati O, Deepak KK, Sharma MP, Dwivedi SN. Autonomic nervous system reactivity in irritable bowel syndrome. *Indian J Gastroenterol*. 2000;19:122-125.
- (18) De BP, Dendale P, De MK, Campine I, Vandeborne K, Hagers Y. Autonomic testing in patients with chronic fatigue syndrome. *Am J Med*. 1998;105:22S-26S.

- (19) Bou-Holaigah I, Calkins H, Flynn JA et al. Provocation of hypotension and pain during upright tilt table testing in adults with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol.* 1997;15:239-246.
- (20) Chervin RD, Teodorescu M, Kushwaha R et al. Objective measures of disordered sleep in fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2009;36:2009-2016.
- (21) Cohen H, Neumann L, Shore M, Amir M, Cassuto Y, Buskila D. Autonomic dysfunction in patients with fibromyalgia: application of power spectral analysis of heart rate variability. *Semin Arthritis Rheum.* 2000;29:217-227.
- (22) Cohen H, Neumann L, Alhosshle A, Kotler M, bu-Shakra M, Buskila D. Abnormal sympathovagal balance in men with fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2001;28:581-589.
- (23) Di FM, Iannuccelli C, Alessandri C et al. Autonomic dysfunction and neuropeptide Y in fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27:S75-S78.
- (24) Dogru MT, Aydin G, Tosun A et al. Correlations between autonomic dysfunction and circadian changes and arrhythmia prevalence in women with fibromyalgia syndrome. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2009;9:110-117.

- (25) Elam M, Johansson G, Wallin BG. Do patients with primary fibromyalgia have an altered muscle sympathetic nerve activity? *Pain*. 1992;48:371-375.
- (26) Figueroa A, Kingsley JD, McMillan V, Panton LB. Resistance exercise training improves heart rate variability in women with fibromyalgia. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2008;28:49-54.
- (27) Furlan R, Colombo S, Perego F et al. Abnormalities of cardiovascular neural control and reduced orthostatic tolerance in patients with primary fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2005;32:1787-1793.
- (28) Giske L, Vollestad NK, Mengshoel AM, Jensen J, Knardahl S, Roe C. Attenuated adrenergic responses to exercise in women with fibromyalgia--a controlled study. *Eur J Pain*. 2008;12:351-360.
- (29) Iannuccelli C, Di FM, Alessandri C et al. Pathophysiology of fibromyalgia: a comparison with the tension-type headache, a localized pain syndrome. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1193:78-83.
- (30) Kingsley JD, Panton LB, McMillan V, Figueroa A. Cardiovascular autonomic modulation after acute resistance exercise in women with fibromyalgia. *Arch Phys Med Rehabil*. 2009;90:1628-1634.

- (31) Light AR, White AT, Hughen RW, Light KC. Moderate exercise increases expression for sensory, adrenergic, and immune genes in chronic fatigue syndrome patients but not in normal subjects. *J Pain*. 2009;10:1099-1112.
- (32) Malt EA, Olafsson S, Lund A, Ursin H. Factors explaining variance in perceived pain in women with fibromyalgia. *BMC Musculoskelet Disord*. 2002;3:12.
- (33) Martinez-Lavin M, Hermosillo AG, Mendoza C et al. Orthostatic sympathetic derangement in subjects with fibromyalgia. *J Rheumatol*. 1997;24:714-718.
- (34) Martinez-Lavin M, Hermosillo AG, Rosas M, Soto ME. Circadian studies of autonomic nervous balance in patients with fibromyalgia: a heart rate variability analysis. *Arthritis Rheum*. 1998;41:1966-1971.
- (35) Martinez-Lavin M, Vidal M, Barbosa RE, Pineda C, Casanova JM, Nava A. Norepinephrine-evoked pain in fibromyalgia. A randomized pilot study [ISRCTN70707830]. *BMC Musculoskelet Disord*. 2002;3:2.
- (36) Mitani Y, Fukunaga M, Kanbara K, Takebayashi N, Ishino S, Nakai Y. Evaluation of psychophysiological asymmetry in patients with

fibromyalgia syndrome. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2006;31:217-225.

- (37) Naschitz JE, Rozenbaum M, Rosner I et al. Cardiovascular response to upright tilt in fibromyalgia differs from that in chronic fatigue syndrome. *J Rheumatol*. 2001;28:1356-1360.
- (38) Nilsen KB, Sand T, Westgaard RH et al. Autonomic activation and pain in response to low-grade mental stress in fibromyalgia and shoulder/neck pain patients. *Eur J Pain*. 2007;11:743-755.
- (39) Ozgocmen S, Yoldas T, Yigiter R, Kaya A, Ardicoglu O. R-R interval variation and sympathetic skin response in fibromyalgia. *Arch Med Res*. 2006;37:630-634.
- (40) Qiao ZG, Vaeroy H, Morkrid L. Electrodermal and microcirculatory activity in patients with fibromyalgia during baseline, acoustic stimulation and cold pressor tests. *J Rheumatol*. 1991;18:1383-1389.
- (41) Raj SR, Brouillard D, Simpson CS, Hopman WM, Abdollah H. Dysautonomia among patients with fibromyalgia: a noninvasive assessment. *J Rheumatol*. 2000;27:2660-2665.

- (42) Sandberg M, Larsson B, Lindberg LG, Gerdle B. Different patterns of blood flow response in the trapezius muscle following needle stimulation (acupuncture) between healthy subjects and patients with fibromyalgia and work-related trapezius myalgia. *Eur J Pain.* 2005;9:497-510.
- (43) Seidel MF, Weinreich GF, Stratz T, Muller W. 5-HT3 receptor antagonists regulate autonomic cardiac dysfunction in primary fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int.* 2007;27:1025-1030.
- (44) Solano C, Martinez A, Becerril L et al. Autonomic dysfunction in fibromyalgia assessed by the Composite Autonomic Symptoms Scale (COMPASS). *J Clin Rheumatol.* 2009;15:172-176.
- (45) Stein PK, Domitrovich PP, Ambrose K et al. Sex effects on heart rate variability in fibromyalgia and Gulf War illness. *Arthritis Rheum.* 2004;51:700-708.
- (46) Thieme K, Turk DC. Heterogeneity of psychophysiological stress responses in fibromyalgia syndrome patients. *Arthritis Res Ther.* 2006;8:R9.

- (47) Thieme K, Rose U, Pinkpank T, Spies C, Turk DC, Flor H.  
Psychophysiological responses in patients with fibromyalgia syndrome. *J Psychosom Res.* 2006;61:671-679.
- (48) Torpy DJ, Papanicolaou 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;43:872-880.
- (49) Ulas UH, Unlu E, Hamamcioglu K, Odabasi Z, Cakci A, Vural O.  
Dysautonomia in fibromyalgia syndrome: sympathetic skin responses and RR interval analysis. *Rheumatol Int.* 2006;26:383-387.
- (50) Unlu E, Ulas UH, Gurcay E et al. Genital sympathetic skin responses in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int.* 2006;26:1025-1030.
- (51) Vaeroy H, Qiao ZG, Morkrid L, Forre O. Altered sympathetic nervous system response in patients with fibromyalgia (fibrositis syndrome). *J Rheumatol.* 1989;16:1460-1465.
- (52) van Denderen JC, Boersma JW, Zeinstra P, Hollander AP, van Neerbos BR. Physiological effects of exhaustive physical exercise in primary fibromyalgia syndrome (PFS): is PFS a disorder of neuroendocrine reactivity? *Scand J Rheumatol.* 1992;21:35-37.



- (53) Vargas-Alarcon G, Fragoso JM, Cruz-Robles D et al. Catechol-O-methyltransferase gene haplotypes in Mexican and Spanish patients with fibromyalgia. *Arthritis Res Ther.* 2007;9:R110.
- (54) Vargas-Alarcon G, Fragoso JM, Cruz-Robles D et al. Association of adrenergic receptor gene polymorphisms with different fibromyalgia syndrome domains. *Arthritis Rheum.* 2009;60:2169-2173.
- (55) Wallace DJ, Linker-Israeli M, Hallegua D, Silverman S, Silver D, Weisman MH. Cytokines play an aetiopathogenetic role in fibromyalgia: a hypothesis and pilot study. *Rheumatology (Oxford).* 2001;40:743-749.
- (56) Adeyemi EO, Desai KD, Towsey M, Ghista D. Characterization of autonomic dysfunction in patients with irritable bowel syndrome by means of heart rate variability studies. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:816-823.
- (57) Aggarwal A, Cutts TF, Abell TL et al. Predominant symptoms in irritable bowel syndrome correlate with specific autonomic nervous system abnormalities. *Gastroenterology.* 1994;106:945-950.

- (58) Burr RL, Heitkemper M, Jarrett M, Cain KC. Comparison of autonomic nervous system indices based on abdominal pain reports in women with irritable bowel syndrome. *Biol Res Nurs.* 2000;2:97-106.
- (59) Elsenbruch S, Lovallo WR, Orr WC. Psychological and physiological responses to postprandial mental stress in women with the irritable bowel syndrome. *Psychosom Med.* 2001;63:805-813.
- (60) Elsenbruch S, Orr WC. Diarrhea- and constipation-predominant IBS patients differ in postprandial autonomic and cortisol responses. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:460-466.
- (61) Elsenbruch S, Holtmann G, Oezcan D et al. Are there alterations of neuroendocrine and cellular immune responses to nutrients in women with irritable bowel syndrome? *Am J Gastroenterol.* 2004;99:703-710.
- (62) Fukudo S, Suzuki J. Colonic motility, autonomic function, and gastrointestinal hormones under psychological stress on irritable bowel syndrome. *Tohoku J Exp Med.* 1987;151:373-385.
- (63) Gupta V, Sheffield D, Verne GN. Evidence for autonomic dysregulation in the irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci.* 2002;47:1716-1722.

- (64) Hamaguchi T, Fukudo S, Kanazawa M et al. Changes in salivary physiological stress markers induced by muscle stretching in patients with irritable bowel syndrome. *Biopsychosoc Med*. 2008;2:20.
- (65) Heitkemper M, Jarrett M, Cain K et al. Increased urine catecholamines and cortisol in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 1996;91:906-913.
- (66) Heitkemper M, Burr RL, Jarrett M, Hertig V, Lustyk MK, Bond EF. Evidence for autonomic nervous system imbalance in women with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci*. 1998;43:2093-2098.
- (67) Heitkemper M, Jarrett M, Cain KC et al. Autonomic nervous system function in women with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci*. 2001;46:1276-1284.
- (68) Jarrett ME, Burr RL, Cain KC, Hertig V, Weisman P, Heitkemper MM. Anxiety and depression are related to autonomic nervous system function in women with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci*. 2003;48:386-394.

- (69) Jarrett ME, Burr RL, Cain KC, Rothermel JD, Landis CA, Heitkemper MM. Autonomic nervous system function during sleep among women with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci.* 2008;53:694-703.
- (70) Karling P, Nyhlin H, Wiklund U, Sjoberg M, Olofsson BO, Bjerle P. Spectral analysis of heart rate variability in patients with irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol.* 1998;33:572-576.
- (71) Kellow JE, Langeluddecke PM, Eckersley GM, Jones MP, Tennant CC. Effects of acute psychologic stress on small-intestinal motility in health and the irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol.* 1992;27:53-58.
- (72) Lee CT, Chuang TY, Lu CL, Chen CY, Chang FY, Lee SD. Abnormal vagal cholinergic function and psychological behaviors in irritable bowel syndrome patients: a hospital-based Oriental study. *Dig Dis Sci.* 1998;43:1794-1799.
- (73) Lembo T, Munakata J, Mertz H et al. Evidence for the hypersensitivity of lumbar splanchnic afferents in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 1994;107:1686-1696.

- (74) Lembo T, Naliboff BD, Matin K et al. Irritable bowel syndrome patients show altered sensitivity to exogenous opioids. *Pain*. 2000;87:137-147.
- (75) Mazur M, Furgala A, Jablonski K et al. Dysfunction of the autonomic nervous system activity is responsible for gastric myoelectric disturbances in the irritable bowel syndrome patients. *J Physiol Pharmacol*. 2007;58 Suppl 3:131-139.
- (76) McAllister C, McGrath F, Fielding JF. Altered skin temperature and electromyographic activity in the irritable bowel syndrome. *Biomed Pharmacother*. 1990;44:399-401.
- (77) Murray CD, Flynn J, Ratcliffe L, Jacyna MR, Kamm MA, Emmanuel AV. Effect of acute physical and psychological stress on gut autonomic innervation in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2004;127:1695-1703.
- (78) Naliboff BD, Derbyshire SW, Munakata J et al. Cerebral activation in patients with irritable bowel syndrome and control subjects during rectosigmoid stimulation. *Psychosom Med*. 2001;63:365-375.

- (79) Ng C, Malcolm A, Hansen R, Kellow J. Feeding and colonic distension provoke altered autonomic responses in irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol.* 2007;42:441-446.
- (80) Nomura T, Fukudo S, Matsuoka H, Hongo M. Abnormal electroencephalogram in irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol.* 1999;34:478-484.
- (81) Orr WC, Crowell MD, Lin B, Harnish MJ, Chen JD. Sleep and gastric function in irritable bowel syndrome: derailing the brain-gut axis. *Gut.* 1997;41:390-393.
- (82) Orr WC, Elsenbruch S, Harnish MJ. Autonomic regulation of cardiac function during sleep in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:2865-2871.
- (83) Park JH, Rhee PL, Kim HS et al. Increased beta-adrenergic sensitivity correlates with visceral hypersensitivity in patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci.* 2005;50:1454-1460.
- (84) Pellissier S, Dantzer C, Canini F, Mathieu N, Bonaz B. Psychological adjustment and autonomic disturbances in inflammatory bowel

- diseases and irritable bowel syndrome. *Psychoneuroendocrinology*. 2010;35:653-662.
- (85) Robert JJ, Orr WC, Elsenbruch S. Modulation of sleep quality and autonomic functioning by symptoms of depression in women with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci*. 2004;49:1250-1258.
- (86) Shah SK, Abraham P, Mistry FP. Effect of cold pressor test and a high-chilli diet on rectosigmoid motility in irritable bowel syndrome. *Indian J Gastroenterol*. 2000;19:161-164.
- (87) Sikander A, Rana SV, Sharma SK et al. Association of alpha 2A adrenergic receptor gene (ADRA $\alpha$ 2A) polymorphism with irritable bowel syndrome, microscopic and ulcerative colitis. *Clin Chim Acta*. 2010;411:59-63.
- (88) Smart HL, Atkinson M. Abnormal vagal function in irritable bowel syndrome. *Lancet*. 1987;2:475-478.
- (89) Sood GK, Baijal SS, Lahoti D, Broor SL. Abnormal gallbladder function in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 1993;88:1387-1390.

- (90) Spaziani R, Bayati A, Redmond K et al. Vagal dysfunction in irritable bowel syndrome assessed by rectal distension and baroreceptor sensitivity. *Neurogastroenterol Motil.* 2008;20:336-342.
- (91) Spetalen S, Sandvik L, Blomhoff S, Jacobsen MB. Autonomic function at rest and in response to emotional and rectal stimuli in women with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci.* 2008;53:1652-1659.
- (92) Tanaka T, Manabe N, Hata J et al. Characterization of autonomic dysfunction in patients with irritable bowel syndrome using fingertip blood flow. *Neurogastroenterol Motil.* 2008;20:498-504.
- (93) Thompson JJ, Elsenbruch S, Harnish MJ, Orr WC. Autonomic functioning during REM sleep differentiates IBS symptom subgroups. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:3147-3153.
- (94) Tillisch K, Mayer EA, Labus JS, Stains J, Chang L, Naliboff BD. Sex specific alterations in autonomic function among patients with irritable bowel syndrome. *Gut.* 2005;54:1396-1401.
- (95) Tousignant-Laflamme Y, Goffaux P, Bourgault P, Marchand S. Different autonomic responses to experimental pain in IBS patients and healthy controls. *J Clin Gastroenterol.* 2006;40:814-820.



- (96) van Orshoven NP, Andriessse GI, van Schelven LJ, Smout AJ, Akkermans LM, Oey PL. Subtle involvement of the parasympathetic nervous system in patients with irritable bowel syndrome. *Clin Auton Res.* 2006;16:33-39.
- (97) van d, V, Swenne CA, Vooren H, Schoneveld AL, Maestri R, Masclee AA. Viscerosensory-cardiovascular reflexes: altered baroreflex sensitivity in irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2005;289:R970-R976.
- (98) Waring WS, Chui M, Japp A, Nicol EF, Ford MJ. Autonomic cardiovascular responses are impaired in women with irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol.* 2004;38:658-663.
- (99) Boneva RS, Decker MJ, Maloney EM et al. Higher heart rate and reduced heart rate variability persist during sleep in chronic fatigue syndrome: a population-based study. *Auton Neurosci.* 2007;137:94-101.
- (100) Cordero DL, Sisto SA, Tapp WN, LaManca JJ, Pareja JG, Natelson BH. Decreased vagal power during treadmill walking in patients with chronic fatigue syndrome. *Clin Auton Res.* 1996;6:329-333.

- (101) Duprez DA, De Buyzere ML, Drieghe B et al. Long- and short-term blood pressure and RR-interval variability and psychosomatic distress in chronic fatigue syndrome. *Clin Sci (Lond)*. 1998;94:57-63.
- (102) Freeman R, Komaroff AL. Does the chronic fatigue syndrome involve the autonomic nervous system? *Am J Med*. 1997;102:357-364.
- (103) Galland BC, Jackson PM, Sayers RM, Taylor BJ. A matched case control study of orthostatic intolerance in children/adolescents with chronic fatigue syndrome. *Pediatr Res*. 2008;63:196-202.
- (104) Hoad A, Spickett G, Elliott J, Newton J. Postural orthostatic tachycardia syndrome is an under-recognized condition in chronic fatigue syndrome. *QJM*. 2008;101:961-965.
- (105) Jones DE, Hollingsworth KG, Taylor R, Blamire AM, Newton JL. Abnormalities in pH handling by peripheral muscle and potential regulation by the autonomic nervous system in chronic fatigue syndrome. *J Intern Med*. 2010;267:394-401.
- (106) Jones JF, Nicholson A, Nisenbaum R et al. Orthostatic instability in a population-based study of chronic fatigue syndrome. *Am J Med*. 2005;118:1415.

- (107) Khan F, Kennedy G, Spence VA, Newton DJ, Belch JJ. Peripheral cholinergic function in humans with chronic fatigue syndrome, Gulf War syndrome and with illness following organophosphate exposure. *Clin Sci (Lond)*. 2004;106:183-189.
- (108) LaManca JJ, Peckerman A, Walker J et al. Cardiovascular response during head-up tilt in chronic fatigue syndrome. *Clin Physiol*. 1999;19:111-120.
- (109) Maes M, Mihaylova I, Kubera M, Uytterhoeven M, Vrydags N, Bosmans E. Coenzyme Q10 deficiency in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) is related to fatigue, autonomic and neurocognitive symptoms and is another risk factor explaining the early mortality in ME/CFS due to cardiovascular disorder. *Neuro Endocrinol Lett*. 2009;30:470-476.
- (110) Naschitz J, Fields M, Isseroff H, Sharif D, Sabo E, Rosner I. Shortened QT interval: a distinctive feature of the dysautonomia of chronic fatigue syndrome. *J Electrocardiol*. 2006;39:389-394.
- (111) Naschitz JE, Rosner I, Rozenbaum M et al. The capnography head-up tilt test for evaluation of chronic fatigue syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 2000;30:79-86.

- (112) Naschitz JE, Rosner I, Rozenbaum M et al. Patterns of cardiovascular reactivity in disease diagnosis. *QJM*. 2004;97:141-151.
- (113) Newton JL, Okonkwo O, Sutcliffe K, Seth A, Shin J, Jones DE. Symptoms of autonomic dysfunction in chronic fatigue syndrome. *QJM*. 2007;100:519-526.
- (114) Newton JL, Sheth A, Shin J et al. Lower ambulatory blood pressure in chronic fatigue syndrome. *Psychosom Med*. 2009;71:361-365.
- (115) Pazderka-Robinson H, Morrison JW, Flor-Henry P. Electrodermal dissociation of chronic fatigue and depression: evidence for distinct physiological mechanisms. *Int J Psychophysiol*. 2004;53:171-182.
- (116) Peckerman A, LaManca JJ, Qureishi B et al. Baroreceptor reflex and integrative stress responses in chronic fatigue syndrome. *Psychosom Med*. 2003;65:889-895.
- (117) Sendrowski DP, Buker EA, Gee SS. An investigation of sympathetic hypersensitivity in chronic fatigue syndrome. *Optom Vis Sci*. 1997;74:660-663.
- (118) Sherlin L, Budzynski T, Kogan BH, Congedo M, Fischer ME, Buchwald D. Low-resolution electromagnetic brain tomography

- (LORETA) of monozygotic twins discordant for chronic fatigue syndrome. *Neuroimage*. 2007;34:1438-1442.
- (119) Sisto SA, Tapp W, Drastal S et al. Vagal tone is reduced during paced breathing in patients with the chronic fatigue syndrome. *Clin Auton Res*. 1995;5:139-143.
- (120) Soetekouw PM, Lenders JW, Bleijenberg G, Thien T, van der Meer JW. Autonomic function in patients with chronic fatigue syndrome. *Clin Auton Res*. 1999;9:334-340.
- (121) Stewart J, Weldon A, Arlievsky N, Li K, Munoz J. Neurally mediated hypotension and autonomic dysfunction measured by heart rate variability during head-up tilt testing in children with chronic fatigue syndrome. *Clin Auton Res*. 1998;8:221-230.
- (122) Stewart JM, Gewitz MH, Weldon A, Arlievsky N, Li K, Munoz J. Orthostatic intolerance in adolescent chronic fatigue syndrome. *Pediatrics*. 1999;103:116-121.
- (123) Streeten DH. Role of impaired lower-limb venous innervation in the pathogenesis of the chronic fatigue syndrome. *Am J Med Sci*. 2001;321:163-167.

- (124) Winkler AS, Blair D, Marsden JT, Peters TJ, Wessely S, Cleare AJ. Autonomic function and serum erythropoietin levels in chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res.* 2004;56:179-183.
- (125) Wyller VB, Godang K, Morkrid L, Saul JP, Thaulow E, Walloe L. Abnormal thermoregulatory responses in adolescents with chronic fatigue syndrome: relation to clinical symptoms. *Pediatrics.* 2007;120:e129-e137.
- (126) Wyller VB, Barbieri R, Thaulow E, Saul JP. Enhanced vagal withdrawal during mild orthostatic stress in adolescents with chronic fatigue. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2008;13:67-73.
- (127) Wyller VB, Saul JP, Walloe L, Thaulow E. Sympathetic cardiovascular control during orthostatic stress and isometric exercise in adolescent chronic fatigue syndrome. *Eur J Appl Physiol.* 2008;102:623-632.
- (128) Yamamoto Y, LaManca JJ, Natelson BH. A measure of heart rate variability is sensitive to orthostatic challenge in women with chronic fatigue syndrome. *Exp Biol Med (Maywood ).* 2003;228:167-174.

- (129) Yataco A, Talo H, Rowe P, Kass DA, Berger RD, Calkins H.  
Comparison of heart rate variability in patients with chronic fatigue syndrome and controls. *Clin Auton Res.* 1997;7:293-297.
- (130) Yoshiuchi K, Quigley KS, Ohashi K, Yamamoto Y, Natelson BH. Use of time-frequency analysis to investigate temporal patterns of cardiac autonomic response during head-up tilt in chronic fatigue syndrome. *Auton Neurosci.* 2004;113:55-62.
- (131) Hohenfellner M, Nunes L, Schmidt RA, Lampel A, Thuroff JW, Tanagho EA. Interstitial cystitis: increased sympathetic innervation and related neuropeptide synthesis. *J Urol.* 1992;147:587-591.
- (132) Irwin PP, James S, Watts L, Fleming LL, Galloway NT. Abnormal pedal thermoregulation in interstitial cystitis. *Neurourol Urodyn.* 1993;12:139-144.
- (133) Lutgendorf SK, Kreder KJ, Rothrock NE, Ratliff TL, Zimmerman B. Stress and symptomatology in patients with interstitial cystitis: a laboratory stress model. *J Urol.* 2000;164:1265-1269.
- (134) Lutgendorf SK, Latini JM, Rothrock N, Zimmerman MB, Kreder KJ, Jr. Autonomic response to stress in interstitial cystitis. *J Urol.* 2004;172:227-231.

- (135) Peeker R, Aldenborg F, Dahlstrom A, Johansson SL, Li JY, Fall M. Increased tyrosine hydroxylase immunoreactivity in bladder tissue from patients with classic and nonulcer interstitial cystitis. *J Urol.* 2000;163:1112-1115.
- (136) Stein PC, Torri A, Parsons CL. Elevated urinary norepinephrine in interstitial cystitis. *Urology.* 1999;53:1140-1143.