

11227

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL ESPAÑOL DE MEXICO, I.A.P.



HOSPITAL ESPAÑOL

"ESTUDIOS SIMULTANEOS DE VARIABILIDAD DE LA
FRECUENCIA CARDIACA Y POLISOMNOGRAFIA EN
PACIENTES CON FIBROMIALGIA"

SUBDIVISION DE ESPECIALIZACIONES
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL ESPAÑOL DE MEXICO, I.A.P.

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD DE:

MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DR. MIN HYUNG KOOH SONG

ASESOR DE TESIS:

DR. FRANCISCO RUIZ MAZA

MEXICO, D. F.

AGOSTO, 2005

m347461



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.

ÍNDICE:	Página
Introducción	2
Antecedentes	3
1. Introducción al sistema nervioso autónomo	3
2. Análisis de variabilidad de frecuencia cardiaca	5
3. Fibromialgia, sueño y disautonomía	9
Hipótesis	15
Objetivos	16
Material y Métodos	17
Resultados	21
Tabla 1	21
Tabla 2	22
Tabla 3	23
Figura 1	24
Discusión	24
Conclusiones	30
Co-autores	31
Bibliografía	32

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Min Hyung Keoh Song

FECHA: 15 ago. 05

FIRMA: 

INTRODUCCIÓN:

La fibromialgia (FM) es un síndrome de los más frecuentes y controvertidos en Reumatología. La alteración en el funcionamiento del sistema nervioso autónomo (o disautonomía) es frecuente en FM. Varios grupos de investigadores, mediante el análisis espectral de la variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC) en pacientes con FM, han encontrado cambios consistentes con hiperactividad simpática sostenida acompañada de hipo-reactividad simpática ante el estrés (1-3). Se ha propuesto que la disautonomía puede explicar las características clínicas multi-sistémicas en FM (4).

Por otro lado, la mayoría de los pacientes con FM tienen problemas en el sueño, frecuentemente expresados como “un dormir ligero, superficial y no reparador”, seguido por sensaciones de rigidez, dolor y fatiga tras el despertar matutino. Los estudios clásicos de Moldofsky et al, han demostrado que los pacientes con FM, tienen patrones electroencefalográficos alterados durante el sueño, caracterizados por intrusión de ondas alfa durante los estadios profundos del sueño (5).

En este trabajo, se estudió de forma simultánea, el análisis espectral de VFC y la polisomnografía en pacientes con FM, comparados con una población de controles sanos.

ANTECEDENTES:

1. Introducción al Sistema Nervioso Autónomo (SNA).

La actividad funcional de sistema nervioso se manifiesta principalmente por la contracción o relajación de músculos y la secreción de glándulas.

Dichas acciones son mediadas por el sistema motor somático y el sistema motor visceral o sistema nervioso autónomo (SNA). El SNA también es llamado sistema eferente visceral general o sistema motor vegetativo, y sobre el cual se ejerce un escaso control consciente directo o ninguno.

El papel general del SNA consiste en influenciar las actividades viscerales, las cuales están dirigidas a mantener en el cuerpo un medio ambiente relativamente estable. Es por lo tanto, un complejo sistema homeostático, que actúa por debajo del nivel consciente, modulando las funciones corporales como la presión sanguínea según las demandas del organismo, una temperatura corporal constante, el flujo sanguíneo

adecuado hacia órganos vitales, y la motilidad visceral, fundamentalmente.

El SNA se divide en dos componentes: el sistema simpático y el parasimpático. Mientras el primero estimula las funciones que activan el organismo durante situaciones de emergencia y estrés (llamadas usualmente respuestas asociadas a la “lucha, miedo y huida”), que incluyen el aumento de la velocidad y fuerza de contracción del músculo cardíaco, incremento de la concentración de glucosa sanguínea y elevación de la presión sanguínea, entre otras; el parasimpático, en contraste estimula las actividades asociadas con la conservación y restauración de las reservas corporales del organismo como la disminución del ritmo cardíaco e incremento de las actividades gastrointestinales relacionadas con aumento de la digestión y absorción de nutrientes, entre otros.

Se ha postulado por años la relación entre diversos síndromes clínicos y la disfunción del SNA. Existe creciente evidencia que relaciona íntimamente al SNA, las vías neurológicas del dolor y la inflamación mediada por el sistema inmune. Se sabe que los tejidos

linfoides están ricamente inervados por terminaciones simpáticas, que las neuronas posganglionares simpáticas secretan sustancias pro inflamatorias y antiinflamatorias, y que así mismos, los linfocitos poseen receptores beta adrenérgicos en sus superficies celulares.

Esta disfunción del SNA o “disautonomía”, representa un desajuste entre el balance de los sistemas simpático y parasimpático, jugando un papel importante en la patogenia de diversos síndromes clínicos. Y prácticamente cualquier enfermedad sistémica reta al sistema homeostático en sus funciones.

2. Análisis Espectral de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca (VFC).

El método de *análisis Espectral de Poder*, es un sistema de análisis asistido por computadora, en donde se pueden estudiar los diferentes componentes de la variabilidad de prácticamente cualquier variable biológica, señal o biorritmo medibles: como la tensión arterial, las ondas del electroencefalograma, o la frecuencia cardíaca (VFC). La VFC se puede definir como la suma de las fluctuaciones alrededor de la

frecuencia cardíaca media o basal, y que se considera una importante herramienta no invasiva para la investigación de la función autonómica (6). Akselrod, et al, introdujeron el análisis de estas fluctuaciones en la frecuencia cardíaca evaluando latido por latido de manera cuantitativa, por medio de este método (7), de manera que se ha podido entender el sustrato autonómico en las fluctuaciones entre los diferentes intervalos R-R en el electrocardiograma.

Así, el análisis de la densidad espectral de poder, provee información básica de como el poder (varianza) se distribuye como una función de la frecuencia, y *permite el estudio de las oscilaciones específicas en la frecuencia cardíaca, correspondientes a las influencias de ambos sistemas simpático y parasimpático en la misma*. Esta técnica es capaz de detectar instantáneamente, modificaciones en el tono autonómico que corre en respuesta a diversas maniobras, como por ejemplo, de estrés ortostático, maniobras como la de Valsalva, ejercicios isométricos, etc. (8, 9). Este método, es un algoritmo no invasivo que permite el análisis cuantitativo de los impulsos simpático y parasimpático hacia el nodo sinusal, de manera que por medio de las fluctuaciones en

la frecuencia cardiaca latido-por-latido se estudian las interacciones de ambas influencias antagonistas entre si: del SNA simpático y parasimpático. El *tono autonómico*, es así considerado como el resultado de la interacción de dos “fuerzas” o “influencias” antagónicas (el tono simpático y el tono parasimpático) hacia el nodo sinoatrial.

Esta técnica (VFC) se basa realmente, no en fluctuaciones de la frecuencia cardiaca (definida como el numero de latidos o ciclos cardiacos por minuto) sino en las pequeñas fluctuaciones en la duración de los *intervalos R-R* del electrocardiograma en ritmo sinusal (que corresponden a la duración de ciclos cardiacos). En donde se miden en *dominio del tiempo*, parámetros como la duración del intervalo R-R promedio y las desviaciones estándar de los R-R, entre otros. Y mediante la conversión de estas mediciones en términos del dominio del tiempo por medio de ecuaciones matemáticas (como el *test de transformación rápida de Fourier* y el *análisis auto regresivo*) mediante el uso del ordenador, se transforman en términos del *dominio de las frecuencias* o variabilidad de las frecuencias, constituyendo el análisis espectral del poder (varianza) de la frecuencia cardiaca.

De esta manera, en este análisis “espectral” se manifiesta todo el “espectro” de elementos diferentes que constituyen el tono autonómico. Lo anterior se basa principalmente en que la duración de estos intervalos R-R depende en parte de la influencia de la frecuencia respiratoria en la duración de los ciclos cardiacos, fenómeno conocido como *arritmia sinusal respiratoria* y que se conoce su sustrato autonómico por medio del tono vagal o influencia del sistema parasimpático. Este *tono vagal* se manifiesta principalmente (aunque no exclusivamente), en el análisis espectral en dominio de la frecuencia en términos de variabilidad de alta frecuencia o banda 3 de alta frecuencia (constituida por oscilaciones de 0.15 a 0.4 Hz).

En cambio, el *tono simpático* hacia el nodo sinusal, depende del barorreflejo y la termorregulación (mecanismos adrenérgicos), y se manifiesta principalmente a nivel de la variabilidad de baja frecuencia o banda 2 de baja frecuencia (oscilaciones de 0.04 a 0.15 Hz) en el análisis espectral de la variabilidad de los intervalos R-R.

Así, se puede conocer el sustrato simpático y vagal del tono autonómico durante un lapso de tiempo dado (definido como un mínimo

de 2 minutos, ya que el análisis espectral de “ventanas” o periodos menores no se consideran creíbles). Esto se ha cuantificado mediante el cociente del porcentaje del poder espectral total de la banda 2 entre el porcentaje de la banda 3. Este cociente se le ha llamado *índice simpático-vagal*, en donde valores mayores de 1 indican predominio del tono simpático en el tono autonómico del lapso estudiado, y valores menores de 1, un predominio del tono parasimpático (6-12).

Así mismo, en términos del *dominio del tiempo*, a mayor variabilidad total de los intervalos R-R reflejan predominancia de actividad parasimpática modulada, y a menor variabilidad total de los mismos, predominancia de actividad simpático modulada. Todo esto medido de una forma *cuantitativa* y *no invasiva*.

3. Fibromialgia, Sueño y disautonomía.

La fibromialgia (FM), anteriormente conocida como *fibrositis*, es un síndrome de los más frecuentes y también de los más controvertidos en Reumatología. Se cree que afecta aproximadamente al 2% de la población general y es considerado como la causa del 15% de la consulta

reumatológica especializada, y cerca del 5% de la consulta del medico general (13). Siendo cercano al 90% de los afectados del sexo femenino, y que se caracteriza por la presencia de dolor generalizado crónico de mas de 3 meses de evolución y principalmente, por la presencia de “puntos” dolorosos a la palpación durante la exploración física (definidos como un mínimo de 11 puntos positivos de un total de 18, según los criterios de clasificación de 1990 del *American College of Rheumatology*).

Son frecuentes además la presencia de alteraciones del sueño, frecuentemente referido como sueño no reparador, sensación de parestesias, rigidez matutina de mas de 15 minutos, fatiga, ansiedad, cefalea, síndrome de intestino irritable, síndrome seco, urgencia urinaria, dismenorrea y fenómeno de Raynaud.

Se reconocen actualmente, formas clínicas de FM, concomitantes a otras enfermedades crónicas (llamada *FM secundaria*), tales como artritis reumatoide, osteoartritis, apnea del sueño, hiper o hipotiroidismo, infecciones crónicas como la enfermedad de Lyme, VIH, y parvo virus B19 (15-18), lesiones traumáticas cervicales y deportivas. Aunque en la forma “primaria”, la etiología es aun desconocida, se ha descrito que

prácticamente cualquier condición dolorosa crónica, puede asociarse a la FM. Se cree que el mecanismo de esta asociación puede estar relacionado a la alteración del sueño provocado por el dolor de la condición crónica. Mahowald, et al, ha estimado en artritis reumatoide un promedio de 3.4 despertares y 43.2 alertamientos por hora (19). Los pacientes con FM, cerca del 80% se quejan de sueño “no reparador” (14), muchos de ellos admiten despertarse mas de una vez por las noches y la fatiga asociada al síndrome de FM suele en ocasiones mejorar con medicación que aumenta la calidad del dormir. Moldofsky, ha reproducido los signos y síntomas de FM en controles jóvenes sanos al privarlos por medio de estímulo auditivo en las fases 3 y 4 del sueño no MOR (20). Estas fases del sueño se caracterizan por ondas delta (de alta amplitud y baja frecuencia) en el electroencefalograma, y son consideradas las fases mas profundas del sueño, donde es mas difícil despertar al sujeto y que evolutivamente esta mas preservado que el sueño MOR, considerándose que tiene una función restauradora importante. Las alteraciones polisomnográficas frecuentes halladas en pacientes con FM son, sueño fragmentado por múltiples despertares y

alertamientos (definidos su duración en el electroencefalograma: menor de 15 segs=alertamiento o *arousals*, >15 segs=despertar o *awakenings*), interrupción por presencia de ondas alfa (de alta frecuencia) en el electroencefalograma durante las fases 3 y 4 (fenómeno conocido como *intrusión alfa*). Aunque Leventhal, et al, no encuentra mayor número de intrusión alfa en un estudio controlado y ciego (21). También alteraciones primarias del sueño, como la apnea del sueño y el síndrome de piernas inquietas, también se han asociado a FM (20), donde el patrón de alteración polisomnográfica común parece consistir en fragmentación del sueño, y en donde los despertares y alertamientos en ambas ocurren de manera análoga a lo registrado en pacientes con artritis reumatoide. La naturaleza diversa de todas estas condiciones asociadas al síndrome de FM, refuerza el concepto de que dicho síndrome parece ser una vía fisiopatológica común.

Debido a la ausencia de hallazgos objetivos, frecuentemente se les considera a los pacientes con FM, que su padecimiento no tiene bases orgánicas. La asociación frecuente con cefalea tensional, intestino irritable, y síntomas relacionados con el estrés hacen aparente la

impresión de estar tratando con una enfermedad psiquiátrica. Aunque al parecer hay una mayor incidencia de historia personal anterior y familiar de depresión y abuso sexual en la infancia, la mayoría de las pacientes no cumplen con criterios de depresión mayor al momento del diagnóstico. Incluso el componente de dolor crónico hace imprecisas algunas mediciones por medio de tests psicológicos, y es frecuente que el paciente con FM desarrolle una depresión reactiva hacia esta condición crónica poco comprendida y discapacitante.

Muchas de las manifestaciones de la FM pueden interpretarse en términos de disfunción autonómica. Diversos estudios apoyan la participación en parte de la existencia de una respuesta simpática alterada en estímulos de estrés en FM. Vaeroy, et al, mediante estimulación auditiva y test de presión fría encontró una respuesta vasoconstrictora disminuida, sugiriendo una disminución de respuesta simpática ante estímulos estresores (22). Qiao, et al, encontró también una respuesta disminuida del simpático ante estímulos estresores tras medir la respuesta electrodérmica y de actividad micro circulatoria basal comparándola con la respuesta tras estimulación acústica y presión fría

(23). Elam, et al, por su parte encontró que la actividad simpática muscular registrada por micro neurografía, se encuentra disminuida durante la contracción muscular isométrica (24).

Martínez Lavin, et al, mediante el uso de análisis espectral de VFC, encontró evidencia de un desajuste simpático al estímulo ortostático, como una alteración independiente del decondicionamiento muscular (25), sin embargo, también halló diferencias estadísticamente significativas entre sujetos control y con FM, en un aumento en la frecuencia cardiaca basal durante el reposo en los sujetos con FM. En otro estudio, los mismos autores, encuentran por estudios circadianos de 24 hrs. de VFC, una *actividad simpática sostenida*, siendo mas marcada la diferencia entre las 0:00 y las 04:00 hrs. de la noche (*hipertonía simpática nocturna*) (1). Estos hallazgos han sido reproducidos por diferentes autores (Bou Holoigah, et al, Kelemen, et al, Raj, et al) (26). Se ha propuesto que la hipertonía simpática basal es la responsable de la hipo reactividad simpática ante el estrés, por un mecanismo similar a una saturación de receptores adrenérgicos.

Además todo lo anterior, se han descrito diversas alteraciones

neuroendocrinas, inmunológicas y psicológicas en este síndrome (27).

Aun cuando la patogenia no esta dilucidada, se cree en la actualidad que son los mecanismos de *neuroplasticidad, sensibilización central y periférica* al dolor los responsables de un procesamiento anormal de los estímulos somáticos, responsables de este síndrome.

HIPOTESIS:

Este es el único estudio que analiza la VFC simultáneamente con un registro polisomnográfico en pacientes con FM.

Una de las principales manifestaciones clínicas en FM consiste en el “sueño no reparador” que refieren frecuentemente los pacientes afectados. Se cree que este síndrome es producto de una vía fisiopatológica común debido a alteraciones en le dormir. Los hallazgos polisomnográficos en pacientes con FM, muestran *intrusión de ondas alfa* en fases profundas del sueño y la presencia de un *sueño fragmentado* por múltiples despertares y alertamientos. Además, diferentes autores concluyen mediante el análisis de la VFC: una *hipertonía simpática sostenida e hipo-reactividad simpática ante el estrés*.

Se postula que las alteraciones polisomnográficas en pacientes con FM, se acompañan de un aumento en la actividad simpática modulada traduciendo *hipertonía simpática nocturna*. Se buscara si existe alguna correlación temporal entre los hallazgos polisomnográficos y los de VFC.

OBJETIVOS:

- 1) El objetivo fundamental de este estudio piloto, es comparar una población afectada con síndrome de fibromialgia primaria contra una población control sana mediante el registro simultaneo de polisomnografía y análisis espectral de VFC durante un tiempo de registro nocturno de 8 hrs.
- 2) De hallar diferencias significativas entre las dos poblaciones, determinar en que consiste dichas alteraciones en la VFC y en la polisomnografía, y compararlas con lo reportado en la literatura.
- 3) Buscar correlaciones en el tiempo de los hallazgos entre ambos estudios de forma simultanea.

MATERIAL Y METODOS:

1) Lugar donde se efectuó el estudio:

El estudio se llevo a cabo en la Ciudad de México, en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, en coordinación con la Clínica de Trastornos del Sueño, ubicada en el Hospital General de México, S.S., del Departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina, U.N.A.M.

2) Población estudiada:

Se buscaron individuos en diversos servicios de Reumatología de diferentes hospitales generales, que cumplieran con los Criterios de Clasificación de 1990 del Colegio Americano de Reumatología para FM (14), sin comorbilidad ni tratamiento farmacológico que pudiese afectar el SNA.

Se exploraron 11 pacientes, y como grupo control 10 voluntarios sanos pareados por edad y sexo. Se excluyo a uno de los pacientes por presentar alta frecuencia de extrasístoles durante el estudio de VFC, confirmándose posteriormente el diagnostico de prolapso valvular mitral.

Se le elaboró historia clínica detallada a cada uno de los pacientes. Se registro el tiempo de evolución del padecimiento, numero de puntos

dolorosos a la exploración física elaborada por un Reumatólogo calificado, medición por medio de escala análoga visual del dolor, fatiga, dificultad para el sueño, rigidez matutina e incapacidad para la realización de actividad diaria; y la presencia de datos de disautonomía: intestino irritable, cefalea, debilidad muscular, ansiedad, fenómeno de Raynaud, olvidos, linfomegalia, fiebre, inicio agudo, faringitis, fotofobia y parestesias.

Los criterios de exclusión consistieron en presencia de comorbilidad (p. Ej. hipertensión arterial o diabetes mellitus), tratamiento farmacológico una semana previa al registro que pudiese afectar ya sea el estudio de VFC o la arquitectura del sueño.

3) Análisis Espectral de la VFC:

Se colocó simultáneamente al equipo de polisomnografía, durante una noche en la Clínica de Trastornos del Sueño, tanto en los pacientes como en los controles, un holter (modelo 43400B) marca Hewlett-Packard®, del Programa Predictor™, elaborado por Corazonix Corporation©, para análisis espectral de VFC en el dominio del tiempo y dominio de la frecuencia, del Programa New Wave™ de Hewlett-

Packard® de análisis de registro de holter.

Se midieron en el *dominio de las frecuencias*, la variabilidad en ventanas de los *primeros 5 minutos de cada hora*, a partir de las 22:00 hrs. hasta las 7:00hrs del día siguiente. Un total de 9 ventanas de 5 minutos por cada paciente y control. Se calculo el *índice simpático-vagal* (LF/HF) mediante el cociente del porcentaje del valor espectral de la banda de baja frecuencia (LF) sobre el porcentaje espectral de la banda de alta frecuencia (HF), según los estándares de la literatura (6).

Se midieron en el *dominio del tiempo*, los siguientes parámetros de variabilidad durante todo el registro nocturno de 9 hrs.

- Mean:** Intervalo R-R promedio
- StD:** Desviación estándar de los intervalos R-R.
- MSSD:** Raíz cuadrada del promedio de la suma de los cuadrados de las diferencias entre intervalos R-R adyacentes.
- pNN50:** Porcentaje de intervalos R-R, que difieren en 50 msecs a su adyacente.
- CoVr:** Co-varianza de los R-R.
- SDANN:** Desviación estándar de los promedios de los intervalos R-R en segmentos de 5 min. de todo el registro.
- HR:** Frecuencia cardiaca promedio en todo el registro (latidos X min.).

4) Análisis Polisomnográfico:

Se utilizo simultáneamente con la instalación del holter, el equipo

de análisis polisomnográfico Bio-Logic Systems®, sincronizando los cronómetros de ambos métodos para un *registro total de una noche* (22:00 hrs. a 7:00hrs del día siguiente). Para el registro del sueño, se utilizaron los criterios polisomnográficos según lo recomendado por *Williams R.L., Karacan Y., Hirsch C.J.: Electroencephalography (EEG) of Human Sleep; Clinical Applications, New York, Wiley, 1974.*

Se midieron los parámetros de tiempo de sueño, porcentajes de las diferentes *etapas electroencefalográficas del sueño* (etapas 1, 2, 3, 4, sueño M.O.R., despertar) y *parámetros de continuidad del sueño* (eficiencia del sueño, número total de despertamientos, número total de despertares, índice de despertamientos por hora, índice de despertamiento + despertares por hora).

5) Tipo de Estudio y Análisis Estadístico:

Estudio descriptivo, prolectivo, donde se comparan variables cuantitativas continuas entre un grupo experimental y uno control. Para las comparaciones de los parámetros de VFC y polisomnografía entre los dos grupos se utilizó la *prueba T de Student*.

6) Comité de Ética:

Todos los participantes dieron consentimiento informado, según lo estipulado por el Comité de Investigación en Humanos del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

RESULTADOS:

Las características de ambos grupos se muestran en la tabla 1.

Tabla 1.

	Grupo con FM	Grupo control	Valor de P
No. Pacientes	10	10	NS
Sexo femenino	10	10	NS
Edad (años±DE)	33.4 (+11.3)	33.5 (+10.0)	NS

*DE=desviación estándar; NS=no significativo.

Se registraron mediante escala análoga visual promedio (0-10 cm):

Dolor:	59.6 ± 28.5 cm.
Fatiga:	71.2 ± 16.2 cm
Alt. Sueño:	69.0 ± 27.8 cm
Rigidez:	71.0 ± 28.4 cm
Discapacidad:	75.3 ± 17.2 cm

La presencia de otros síntomas, algunos sugestivos de disautonomía:

	Pacientes	%
Intestino irritable:	9	(90)
Debilidad muscular:	9	(90)

Ansiedad:	8	(80)
Olvidos:	7	(70)
Fotofobia:	7	(70)
Parestesias:	6	(60)
Cefalea:	6	(60)
Faringitis:	4	(40)
Raynaud:	3	(30)
Linfomegalias:	3	(30)
Fiebre:	3	(30)
Inicio agudo:	2	(20)

Puntos dolorosos promedio: 12.5 ± 2 puntos

Evolución aproximada promedio en meses: $58.5 + 70.4$ meses

El análisis polisomnográfico se resume en la tabla 2.

Tabla 2. Polisomnografía

	Grupo FM	Grupo control	Valor P
índice de alertamientos + despertares/hr	33.05 (<u>+14.9</u>)	18.65 (<u>+7.62</u>)	0,007
Eficiencia del sueño (%)	0.85 (<u>+0.09</u>)	0.87 (<u>+0.07</u>)	NS
Etapas 1 (%)	8.18 (<u>+3.86</u>)	5.60 (<u>+1.74</u>)	NS
Etapas 2 (%)	62.32 (<u>+9.02</u>)	65.28 (<u>+9.02</u>)	NS
Sueño de ondas lentas ó etapas 3 y 4 (%)	11.2 (<u>+6.06</u>)	12.72 (<u>+6.99</u>)	NS
Sueño M. O. R. (%)	18.31 (<u>+4.76</u>)	17.63 (<u>+4.43</u>)	NS
índice apnea/hr	1.11 (<u>+1.17</u>)	2.02 (<u>+3.63</u>)	NS
Mov. Periódicos de piernas /hr	3.16 (<u>+6.73</u>)	1.83 (<u>+2.16</u>)	NS

El análisis de la VFC se resume en la tabla 3.

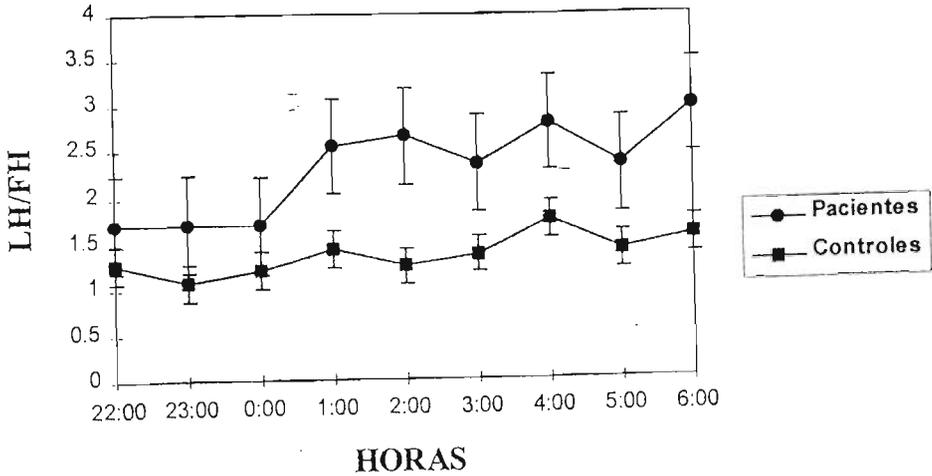
Tabla 3. Análisis de VFC

	Grupo FM	Grupo control	Valor P
Mean R-R (msecs)	935.7 (+129.7)	925.3 (+173.5)	NS
R-R StD (msecs)	88.15 (+30.17)	81.89 (+41.72)	NS
Co Vr (%)	9.29 (+2.40)	8.83 (+2.72)	NS
MSSD (msecs)	47.17 (+31.76)	50.7 (+34.36)	NS
PNN50 (%)	21.22 (+22.79)	21.2 (+18.73)	NS
SDANN (msecs)	56.4 (+20.69)	50.8 (+25.57)	NS
HR (latidos/min)	64.61 (+9.83)	66.85 (+12.19)	NS
Balance simpático-vagal nocturno (LF/HF)	3.41 (+0.661)	1.59 (+0.36)	0.0001

No encontramos diferencia significativa entre los índices simpático-vagal en ventanas de 5 minutos en ninguna hora específica durante el registro de 9 hrs. entre los dos grupos. Sin embargo, el *balance simpático-vagal nocturno* (índice simpático-vagal promedio de las 9 hrs. de registro) fue significativamente mayor en el grupo con FM (ver tabla 3).

Al graficar los índices simpático-vagales durante la noche, y comparar las curvas entre ambos grupo, aun cuando no hay una diferencia significativa entre ambas curvas, se observa una tendencia a tener índices mayores durante cada hora de la noche en el grupo con FM (figura 1).

Fig. 1. Curvas de índice simpático-vagal



DISCUSION:

Los pacientes con FM mostraron significativamente mayor número de episodios de despertares y alertamientos electroencefalográficos, y así también un balance simpático-vagal nocturno elevado en comparación con controles sanos. Lo anterior concuerda con lo reportado en varios estudios previos en la literatura. Sin embargo, es el primer trabajo que simultáneamente, registra ambas formas de estudio en pacientes con FM.

El otro de los objetivos iniciales de este estudio, fue definir la existencia de alguna secuencia temporal o relación temporal entre el inicio de mayor actividad simpática en un momento dado y los episodios

de alertamientos y despertares. Por este método, no fue posible definir dicha secuencia temporal. Sin embargo, en estudios simultáneos de VFC y polisomnografía en sujetos normales (27), se ha reportado que durante el sueño no-MOR, existe un predominio de poder espectral en la banda de alta frecuencia de VFC, sugestiva de actividad parasimpática. En contraste, las oscilaciones en la banda de baja frecuencia predominan durante el sueño MOR, y durante la vigilia o estado de despierto. Estos autores, mediante un método en el dominio del tiempo, demostraron que la aceleración de la frecuencia cardíaca precede (aproximadamente en promedio 10 ciclos cardíacos, periodo *demasiado corto* para ser analizado por análisis espectral de VFC en dominio de frecuencias) a los cambios electroencefalográficos propios del despertar o alertamiento. Esto sugiere, que el inicio de la actividad simpática precede (y tal vez, causa) los episodios de despertar/alertamiento.

Reconocemos que este estudio tiene varias limitantes. Los registros de polisomnografía y de VFC, se hicieron durante una sola noche en el centro de Trastornos del Sueño. Esto no permitió que los sujetos tuvieran una noche previa de habituación para acostumbrarse a

dormir en un ambiente ajeno. La muestra también es pequeña, lo que pudiera impedir detectar otras diferencias significativas entre los dos grupos.

Por otro lado, hay evidencia objetiva de disautonomía en estos pacientes confirmada por otros estudios. La hiperactividad simpática, puede explicar síntomas como el pseudo fenómeno de Raynaud, el síndrome sicca, la ansiedad y el síndrome de intestino irritable. La hipo-reactividad simpática, puede alternativamente explicar la constante fatiga y la sensación de rigidez matutina que experimentan estos pacientes.

Aún cuando, no se sabe con certeza y existen controversias, sobre la relación entre la fragmentación del sueño y el mecanismo de dolor músculo-esquelético difuso, se ha propuesto que existen alteraciones en los niveles de somatomedina C y hormona del crecimiento (secretadas principalmente durante las fases profundas del sueño no-MOR), y que se cree, participan como importantes hormonas tróficas para el desarrollo normal del músculo estriado (29-32). Los resultados de este estudio, sugieren que *los episodios frecuentes de*

despertares y alertamientos, que fragmentan la continuidad del sueño, también pueden ser causados por hiperactividad simpática nocturna.

Se han encontrado evidencia de diversos mecanismos de neuroplasticidad y sensibilización central y periférica al dolor (por Ej. el fenómeno de *wind-up* [Staud] (33-35), presentes en pacientes con FM.

En algunos pacientes con lesión de nervios periféricos (*fibras C*), se observan *brotos* (del inglés “*sprouting*”) de las terminales de fibras A β de las láminas II y IV a la lámina II en la médula espinal, provocando una percepción de estímulos no nociceptivos como nociceptivos. Entonces estímulos de baja intensidad que activen fibras A β producen hiperexcitabilidad central. Este fenómeno es conocido como *alodinia*, y es la percepción dolorosa de estímulos táctiles normalmente no dolorosos; fenómeno frecuente en FM (aún cuando no se ha demostrado histológicamente que estos brotes ocurran en pacientes con FM).

Existen íntimas relaciones entre las vías neurológicas del dolor y el SNA. Mediante estudios de SPECT, se ha encontrado que los pacientes con FM tienen hipo perfusión talámica (36-37). El tálamo es la principal estructura subcortical involucrada en el *sistema*

antinociceptivo que es una vía descendente que regula la transmisión de las vías del dolor. Es también, un importante centro de procesamiento autonómico.

Así mismo, se han detectado niveles elevados de *sustancia P* en el líquido cerebro-espinal (LCE) de estos pacientes (38), un importante neuro-transmisor involucrado en la transmisión del dolor. Además de la sustancia P, también se ha encontrado niveles elevados de factor de crecimiento neural (NGF) en LCE (39) en las formas primarias de FM, mas no en las secundarias a otras enfermedades.

En animales se ha encontrado que axones normales y lesionados expresan alfa-adrenorreceptores. Pero además, hay una densidad aumentada de receptores adrenérgicos axonales lesionados. Axones simpáticos que proyectan en los ganglios de las raíces dorsales producen “brotos” después de la lesión. Este mecanismo de sensibilización al dolor, ha sido llamado “*dolor mediado por el simpático*”. Estos cambios histológicos a nivel medular, se observaron en ratas tras la administración intraventricular de NGF.

Diversos autores (40-42) concuerdan que el dolor neuropático

mediado por el simpático, que responde previamente a simpaticólisis, se “despierta” tras aplicación cutánea de norepinefrina. Así, Martínez-Lavin et al, demostró que los pacientes con FM tienen dolor mediado por el simpático, al aplicar epinefrina subcutánea, comparándolos con sujetos sanos y sujetos con artritis reumatoide (43).

Así parte de la patogénesis del dolor en FM. se cree es mediado por hiperactividad simpática. Recientemente, el mismo grupo ha presentado (datos aun no publicados), una tendencia mayor de los pacientes con FM, a tener el fenotipo Val-Val de la enzima catecol-*o*-metil transferasa (COMT), implicada en un metabolismo de las catecolaminas con menor velocidad de depuración de las mismas. Este fenotipo, ha sido asociado por Zubieta, et al, como una predisposición genética mayor al dolor (44).

Estos hallazgos apoyan la noción de la FM como un dolor maladaptativo y también probablemente de origen neuropático, donde una lesión o trauma (físico o emocional), pueden desencadenar y facilitar fenómenos de sensibilización central y periférica al dolor.

CONCLUSIONES:

- 1) En pacientes con FM, el sueño fragmentado se acompaña de hipertonia simpática nocturna.
- 2) Es posible que la hiperactividad simpática nocturna que precede al despertar electroencefalográfico, participe en la patogenia de la fragmentación del sueño y del dolor músculo-esquelético.
- 3) Como en otros estudios se corrobora la hiperactividad simpática nocturna. Se ha propuesto a la FM, como un estado de hiperalgesia generalizada que puede ser explicada por el mecanismo fisiopatológico conocido como "dolor mediado por el simpático".

Este trabajo se publicó como Carta al Editor, en la *Revista Clinical and Experimental Rheumatology* durante el año de 2003 y ha sido citado por diversos autores en trabajos posteriores:

Simultaneous heart rate variability and polysomnographic analyses in fibromyalgia. Kooh M, Martínez-Lavin M, Meza S, Martín-Del-Campo A, Hermosillo AG, Pineda C, Nava A,

Amigo MC, Drucker-Colin R. *Clin Exp Rheumatol* 2003 Jul-Aug; 21(4):529-30.

CO-AUTORES:

Dra. S. Meza y Dr. A. Martín del Campo.
Clinica de Trastornos del Sueño.
Depto. De Medicina Experimental.
Hospital General de México, S.S.

Dra. M.C. Amigo, Dr. A. Nava Zavala y Dr. C. Pineda.
Departamento de Reumatología.
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, S.S.

Dr. R. Drucker-Colin.
Jefe del Depto. De Fisiología,
Facultad de Medicina, UNAM.

Dr. A.G. Hermosillo.
Jefe del Depto. De Electrofisiología,
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, S.S.

Dr. M. Martínez-Lavín.
Jefe del Depto. De Reumatología,
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, S.S.

BIBLIOGRAFÍA:

- 1) Martínez-Lavín 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; 42:1966-71.
- 2) 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::217-27.
 - 3) Raj RR, Brouillard D, Simpson CS, Hopman WM, Abdollah H. Dysautonomia among patients with fibromyalgia: A non-invasive assessment. *J Rheumatol* 2000;27:2660-5.
 - 4) Martinez-Lavin M, Hermosillo AG. Autonomic nervous system dysfunction may explain de multisystem features of fibromyalgia. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 29:197-9.
 - 5) Moldofsky H, Scarisbrick P, England R, Smythe H. Musculoskeletal symptoms and non-REM sleep disturbance in patients with "fibrosytis" syndrome and healthy subjects. *Psychosom Med* 1975;37:341-51.
 - 6) Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology: Heart Rate Variability: Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996;93:1043-65.
 - 7) Akselrod S, Gordon D, Ubel A, Shannon D, Barger C, Cohen R. Power Spectral Analysis of Heart Rate Fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 1981;213:220-2.
 - 8) Pomeranz B, Macaulay R, Caudill M, et al. Assessment of Autonomic function in Humans by Heart Rate Spectral Analysis. *Am J Physiol* 1985; 248:H151,H153.
 - 9) Pagani M, Lombardi F, Guzzeti S, et al. Power Spectral Analysis of Heart

- Rate and Arterial Pressure Variabilities as a marker of Sympathovagal Interaction in Man and Conscious Dog. *Circ Res* 1986; 59:178-93.
- 10) Malik M, Camm AJ. Comparison of Heart Rate Variability. What they really measure. *Am J Cardiol* 1993;72:821-2.
 - 11) Van Ravenswaaj, Arts CMA Kollee LAA, Hopman JCW, et al. Heart Rate Variability. *Ann Intern Med* 1993;118:436-49.
 - 12) Eckberg DL. Sympatho-vagal Balance. A critical appraisal. *Circulation* 1997;96:3224-32.
 - 13) Wolfe F, Ross K, Anderson J, et al. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum* 1990;38:19-28.
 - 14) Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990;33:160-172.
 - 15) Freundlich B, Leventhal LJ. The fibromyalgia syndrome. In Klippel JH, et al (eds): *Primer on the Rheumatic Diseases* 11th edition. Atlanta, GA, The Arthritis Foundation, 1997.
 - 16) Sigal LH. Summary of the first 100 patients seen at a Lyme Referral Center. *Am J Med* 1990;88:577-81.
 - 17) Medina-Rodriguez F, Guzman C, Jara C, et al. Rheumatic manifestation in Human Immunodeficiency Virus positive and negative individual. *J Rheumatol* 1993;20:1880-84
 - 18) Leventhal LJ, Naides SJ, Freundlich B. Fibromyalgia and parvovirus infection. *Arthritis Rheum* 1991;34:1319-42.
 - 19) Mahowald MW, Mahowald ML, Bundline SR, et al. Sleep fragmentation in

- rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987;32:974-83.
- 20) Moldofsky H. Sleep and fibrositis syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1989;15:90-103.
 - 21) Leventhal L, Freundlich B, Lewis J, Gillen K, Henry J, Dinges D. Controlled study on alpha NREM sleep in patients with fibromyalgia. *J Clin Rheumatol* 1995;1:110-113.
 - 22) Vaeroy H, Qiao Z, Morkrid L, Forre O. Altered sympathetic nervous system response in patients with fibromyalgia (fibrositis syndrome). *J Rheumatol* 1989;16:1460-5.
 - 23) Qiao Z, Vaeroy H, Morkrid L. Electrodermal and microcirculatory activity in patients with fibromyalgia during baseline, acoustic stimulation and cold pressor test. *J Rheumatol* 1991;18:1383-9.
 - 24) Elam M, Johansson G, Wallin G. Do patients with primary fibromyalgia have an altered muscle sympathetic nerve activity? *Pain* 1992;48:371-5.
 - 25) Martinez Lavin M, Hermosillo AG, Mendoza C, Ortiz R, Cajigas JC, Pineda C, Nava A, Vallejo M. Orthostatic sympathetic derangement in subjects with fibromyalgia. *J Rheumatol* 1997; 24:714-8.
 - 26) Martinez Lavin M. Fibromyalgia as a sympathetically maintained pain. *Curr Pain Headache Rep.* 2004;
 - 27) Pillemer SR, Bradley LA, Crofford LJ, Moldofsky H, Chrousos G P. The neuroscience and endocrinology of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1997 Nov; 40(11):1928-39.
 - 28) Otzenberger H, Simon C, Gronfier C, Brandenberger G. Temporal relationship between dynamic heart rate variability and electroencephalographic activity

- during sleep in man. *Neuroscience Lett* 1997;229:173-6.
- 29) Bennett RM, Clark SR, Campbell SM, Burckhardt CS. Low levels of somatomedin C in patients with the fibromyalgia syndrome. A possible link between sleep and muscle pain. *Arthritis Rheum* 1992;35 (10):1113-6
- 30) Bennett RM. Adult growth hormone deficiency in patients with fibromyalgia. *Curr Rheumatol Rep.* 2002 Aug;4(4):306-12.
- 31) Bennett RM. Growth hormone in musculoskeletal pain states. *Curr Rheumatol Rep.* 2004 Aug;6(4):266-73.
- 32) Bennett RM. Disordered growth hormone secretion in fibromyalgia: a review of recent findings and a hypothesized etiology. *Z Rheumatol.* 1998;57 Suppl 2:72-6.
- 33) Staud R, Price DD, Robinson ME, Mauderli AP, Vierck CJ. Maintenance of windup of second pain requires less frequent stimulation in fibromyalgia patients compared to normal controls. *Pain.* 2004 Aug;110(3):689-96.
- 34) Staud R. New evidence for central sensitization in patients with fibromyalgia. *Curr Rheumatol Rep.* 2004 Aug;6(4):259.
- 35) Bennett RM. Emerging concepts in the neurobiology of chronic pain: evidence of abnormal sensory processing in fibromyalgia. *Mayo Clin Proc.* 1999 Apr;74(4):385-98
- 36) Mountz JM, Bradley LA, Modell JG, Alexander RW, Triana-Alexander M, Aaron LA, Stewart KE, Alarcon GS, Mountz JD. Fibromyalgia in women. Abnormalities of regional cerebral blood flow in the thalamus and the caudate nucleus are associated with low pain threshold levels. *Arthritis Rheum.* 1995 Jul;38(7):926-38.
- 37) Kwiatek R, Barnden L, Tedman R, Jarrett R, Chew J, Rowe C, Pile K. Regional

- cerebral blood flow in fibromyalgia: single-photon-emission computed tomography evidence of reduction in the pontine tegmentum and thalami. *Arthritis Rheum.* 2000 Dec;43(12):2823-33.
- 38) Staud R. Fibromyalgia pain: do we know the source?
Curr Opin Rheumatol. 2004 Mar;16(2):157-63.
- 39) Giovengo SL, Russell IJ, Larson AA. Increased concentrations of nerve growth factor in cerebrospinal fluid of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol.* 1999 Jul;26(7):1564-9.
- 40) Ali Z et al. Intradermal injection of norepinephrine evokes pain in patients with sympathetically maintained pain. *Pain.* 2000 Nov;88(2):161-8.
- 41) Davis KD et al. Topical application of clonidine relieves hyperalgesia in patients with sympathetically maintained pain.
Pain. 1991 Dec;47(3):309-17.
- 42) Torebjork et al. Noradrenaline-evoked pain in neuralgia.
Pain. 1995 Oct;63(1):11-20.
- 43) Martinez-Lavin M, Vidal M, Barbosa RE, Pineda C, Casanova JM, Nava A. Norepinephrine-evoked pain in fibromyalgia. A randomized pilot study.
BMC Musculoskelet Disord. 2002;3(1):2. Epub 2002 Jan 16.
- 44) Zubieta JK, Heitzeg MM, Smith YR, Bueller JA, Xu K, Xu Y, Koeppe RA, Stohler CS, Goldman D. COMT val 158 met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science* 2003 Feb 21;299(5610):1240-3.