

Síndromes clínicos frecuentes sin bases anatómicas. Nuevas perspectivas sobre la fibromialgia y el intestino irritable

I. Introducción

Manuel Martínez-Lavín*

Recepción versión modificada 07 de junio del 2001; aceptación 16 de julio del 2001

En el siglo XX, el paradigma de enfermedad estuvo basado en la correlación anatomo-clínica. Gracias a este modelo se dieron los múltiples avances en la identificación, el diagnóstico y tratamiento de un sinnúmero de enfermedades. Fue así que a un conjunto de síntomas y signos correspondía una alteración hística específica y en este ejercicio anatomo-clínico era el médico patólogo (y en años más recientes el radiólogo) quien tenía la última palabra en el diagnóstico.

Sin embargo es evidente que existen un grupo de síndromes muy frecuentes en la práctica médica que no tienen bases anatómicas reconocibles con las técnicas actuales. La falta de correlación entre los síntomas dramáticos que los pacientes exponen con alguna alteración serológica o anatómica, lleva a muchos médicos, con criterios diagnósticos del siglo XX, a ignorar o rechazar la existencia de estos síndromes diagnosticando a estos pacientes con epítetos que más bien corresponden a la época oscurantista de la Psiquiatría tales como histeria, hipocondría o con etiquetas más modernas pero igualmente peyorativas: "somatizadores".

Hay distintos síndromes clínicos que caen en esta categoría, como lo son la fibromialgia, el síndrome de fatiga crónica, el intestino irritable, la migraña por mencionar quizás a los más frecuentes.

Investigaciones recientes han abierto nuevas perspectivas en el entendimiento de estos padecimientos. Parece ser que el daño fundamental de estas entidades no es hístico sino más bien pudiese residir a nivel molecular. Por otro lado, más que un daño en la estructura del organismo, parece haber una altera-

ción en su función. Ponemos como ejemplo un reloj descompuesto. De acuerdo al paradigma clásico, un reloj se descompone al dañarse alguno de sus engranes, el daño se diagnostica por medio del examen minucioso de su maquinaria. Empero puede haber otras causas de descompostura de dicho reloj ajenas al daño estructural, vgr. un reloj que se adelanta 24 horas en un lapso de 12. En este caso, si se estudia solamente la estructura pero no la función de la maquinaria, el dictamen del relojero será que no existe descompostura alguna. Sin embargo es evidente que en ambos casos el reloj es inservible.

El ejemplo del reloj viene a colación, ya que cada vez es más evidente el hecho de que las alteraciones de los ritmos circádicos tienen un profundo impacto en la salud de los seres vivos, no sólo de los humanos. Se han identificados los genes que regulan los relojes biológicos y se empieza a aquilatar la importancia de la cronobiología en la salud. Las alteraciones cronobiológicas parecen jugar un papel fundamental en las entidades clínicas que se discutirán más adelante.

Como introducción a los aspectos clínicos de este simposio se discute la importancia de los ritmos biológicos en la salud y en la enfermedad. Después se abordan dos síndromes muy frecuentes en la práctica clínica que sin embargo son mal reconocidos por el gremio médico: la fibromialgia y el intestino irritable. La falta de apreciación de estos padecimientos conlleva sufrimiento y frustración por parte del paciente y en muchas ocasiones genera gastos innecesarios en procedimientos diagnósticos y en tratamientos fallidos.

* Jefe, Departamento de Reumatología Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

II. Los ritmos biológicos en la salud y en la enfermedad

Hugo Aréchiga*

Resumen

En años recientes, se han realizado progresos considerables en la identificación del substrato biológico de la ritmicidad circádica. Se han localizado marcapasos circádicos en distintas regiones del sistema nervioso y se han caracterizado vías neurales de sincronización, teniéndose ya información sobre agentes neuroactivos que participan en estas funciones, con sus correspondientes consecuencias farmacológicas. Se han identificado genes específicamente relacionados con la generación de los ritmos. A nivel experimental, se ha logrado manipular genéticamente la ritmicidad circádica.

Correlativamente, se ha avanzado en el conocimiento de la importancia del manejo cronobiológico de ciertos padecimientos, en distintos campos del quehacer médico; tanto en sus aspectos terapéuticos como profilácticos. Se ha demostrado una alta correlación entre alteraciones de la ritmicidad circádica y la propensión a ciertos padecimientos, con lo que se ha logrado instituir medidas preventivas. Se han desarrollado esquemas terapéuticos basados en la dosificación cronobiológica, con incremento de la eficacia y reducción de efectos colaterales indeseables. Se han producido también datos sugerentes de que la ritmicidad puede ser un marcador genético.

Palabras clave: Ritmos circádicos, cronobiología, cronomedicina, cronoterapéutica.

Summary

In recent years, considerable progress has been made in the identification of the biological substrate of circadian rhythmicity. In various brain areas, circadian pacemakers have been localized and their neural input and output pathways have been characterized. Some neuroactive agents mediating circadian synchronization have been established, and their potential use in pharmacology is under study. Genes specifically related to the generation of circadian rhythmicity have been identified, and genetic manipulation of circadian rhythms has been experimentally achieved.

Correlative developments have taken place in the establishment of the importance of the chronobiological management of disease, in various medical areas, both in therapeutics and in prevention. A high correlation has been documented between disorders of circadian function and the vulnerability to certain diseases. This information is the basis of prophylactic measures. New therapeutic schemes are based in chronobiological administration of drugs, attaining higher efficacy and lower undesired collateral effects. Recent evidences suggest the possibility of using circadian rhythmicity as a genetic marker.

Key words: Circadian rhythms, chronobiology, chronotherapeutics.

* Académico Titular.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: División de Estudios de Posgrado e Investigación, Facultad de Medicina, Unidad de Posgrado 1er. Piso, Ciudad Universitaria, Universidad Nacional Autónoma de México, México, D.F. 04510, Tel. (5) 56 22 07 25, Fax. (5) 55 50 88 59, E-mail: arechiga@servidor.unam.mx

Los antecedentes de la cronobiología

La cronobiología médica es una disciplina aún en proceso de consolidación. Sin embargo, tiene antecedentes tan remotos como las abundantes menciones en el Corpus Hipocrático a la diferente susceptibilidad del organismo a ciertos padecimientos según la época del año,¹ y en la antigua medicina griega, cobró impulso la administración cíclica de agentes terapéuticos, conocida como metasinক্রasia. Aún más antiguamente, en las culturas egipcia y china se encuentran referencias claras a la ritmicidad en la expresión de padecimientos o en la respuesta del organismo a agentes ambientales o terapéuticos.² La medicina medieval conservó el interés por los fenómenos rítmicos cuyas descripciones, de manera aislada, continuaron en siglos recientes. Sin embargo, todas estas consideraciones acerca de la influencia de ciclos geofísicos sobre diversas funciones corporales o trastornos de salud, aunque presentes de manera recurrente en la literatura médica, no pasaron de ser relatos curiosos, ajenos al palio científico, al no contarse con un modelo explicativo.³

Como en pocas áreas de la ciencia, el origen de la cronobiología puede ubicarse con precisión. Hace apenas cuatro décadas se logró consenso en el establecimiento de un conjunto de propiedades comunes a todos los ritmos circádicos, lo cual sugirió la existencia de un substrato biológico también común, cuya búsqueda sistemática se inició entonces. Simultáneamente, se convino una terminología común a las diferentes manifestaciones de la cronobiología.⁴

En el campo médico, estos desarrollos coincidieron con el establecimiento de sistemas de registro y archivo hospitalarios, que permitieron disponer de estadísticas confiables; se reveló entonces la existencia de una clara tendencia rítmica en la presentación de fenómenos de interés médico, tales como la mortalidad post-operatoria, los accidentes laborales o los episodios cerebro-vasculares, y fenómenos naturales como el trabajo de parto. De hecho, la relación de las expresiones médicas de la cronobiología pronto se amplió a todas las ramas de la medicina.^{5,6}

Los viajes transoceánicos pusieron de manifiesto el "Jet-lag", que trastorna las actividades de los viajeros, causando molestias que pueden devenir

en severas limitaciones; entre las más notorias están alteraciones en el ciclo sueño-vigilia, fatiga durante el día, trastornos gastrointestinales, cefaleas, reducción de agilidad mental y de coordinación psicomotriz y alteraciones afectivas; además, los efectos son acumulativos, como se demostró en el personal de cabina y en pilotos comisionados a rutas transoceánicas, que llevaron a definiciones importantes sobre los límites de tolerancia a cambios de husos horarios durante desplazamientos a grandes distancias, así como a la descripción del "Síndrome de Jet-lag crónico".^{7,8}

Propiedades comunes de los ritmos circádicos

Las experiencias en voluntarios colocados en cavernas subterráneas mostraron claramente que el organismo posee un sistema de coordenadas temporales propias, que se expresa aun en condiciones ambientales constantes. Sin embargo, al terminar el lapso de observación, los voluntarios no acertaban a precisar cuántos días habían estado aislados. Al confirmarse en el laboratorio estas observaciones, se encontró que la periodicidad en condiciones constantes no es exactamente de 24 horas, sino que difiere ligeramente de ese valor, y estas pequeñas desviaciones al acumularse en confinamientos prolongados, llevan a estimar erróneamente la duración total del aislamiento. Esta propiedad dio origen a la denominación de circádicos o cicardianos para estos ritmos (Cuadro I). Además, al faltar la información sobre el ciclo ambiental de luz y oscuridad, algunas funciones corporales, si bien continúan siendo rítmicas, se desincronizan entre sí. Este fenómeno de "desincronización interna", es causa aparente de los trastornos propios del "Jet-lag" y de otras alteraciones de la salud.⁹

Cuadro I. Propiedades comunes a los ritmos circádicos

Persisten en condiciones ambientales constantes.
 El período endógeno es cercano a 24 horas
 Se amortiguan gradualmente en ambiente constante.
 Son sincronizables por influencias ambientales o internas.
 La magnitud de la influencia ambiental depende de la fase del ciclo en que actúa.
 El período circádico es independiente de la temperatura
 La ritmicidad es hereditaria.

Como prueba adicional de su origen endógeno, no atribuible a influencias sutiles independientes del control del observador, se demostró que los ritmos circádicos se amortiguan hasta desaparecer al prolongarse el aislamiento; sin embargo, es posible restituirlos con una nueva exposición a estímulos ambientales. Por ello es que los efectos del "Jet-lag" son transitorios y en unos cuantos días, el organismo se sincroniza con sus nuevas coordenadas temporales.

Pero la sincronización por agentes ambientales cíclicos sólo puede operar dentro de ciertos límites; así, por ejemplo, los noventa minutos que tarda una cápsula espacial en circunvalar la tierra, constituyen un período demasiado corto para ser sincronizante, y el organismo colocado en esas condiciones responde interpretándolas como si no hubiera ciclos. De hecho, el sistema circádico sólo es sincronizable entre períodos de 20 y 30 horas.

Otra propiedad general de los ritmos circádicos es la independencia que tiene la duración del periodo con respecto a la temperatura. Esta es una propiedad fundamental, que permite que la precisión del control temporal de las funciones biológicas no se modifique aun ante amplios cambios de la temperatura ambiental o corporal. Además, la ritmicidad circádica es una propiedad hereditaria. Aun cuando un individuo haya nacido en ambiente arrítmico, puede restaurársele su ritmicidad con estímulos ambientales.

Al estudiarse un número suficiente de ritmos circádicos, resultó evidente que estas propiedades fundamentales en su expresión, son comunes a todos los seres vivos.

Si bien la presente revisión se centra en los ritmos circádicos, la periodicidad rotacional del planeta no es la única que influye sobre la vida y la salud de los individuos. Están bien documentados otros periodos, como el semanal o el estacional, pero en varios sistemas biológicos se ha demostrado que la unidad de cómputo de los ritmos estacionales es el ciclo nictameral y que la duración del foto-período; es decir, el número de horas de luz en el ciclo de 24 horas, determina la expresión estacional o circanual. Por su parte, los ritmos de periodicidad más corta, es decir, los ultradianos, tienen propiedades similares a los circádicos.¹⁰

Un caso notorio de desajustes corporales a cambios estacionales, es el de las depresiones post-invernales, comunes en países nórdicos, que por su distancia al ecuador del planeta, están sujetos a prolongados inviernos, con pocas horas de luz cada día. Las reacciones depresivas pueden ser tan graves como para desembocar en suicidios. Al aclararse el origen del padecimiento en la falta estacional de luz, ha podido corregírsele administrando pulsos luminosos a ciertas horas del día, correspondientes a las fases del foto periodo más sensibles a las influencias sincronizantes del ambiente.¹¹

El origen de los ritmos circádicos

El descifrar cuáles son los mecanismos fisiológicos que mantienen la ritmicidad circádica y regulan su expresión de manera tan precisa que no se le conocen desajustes importantes, ha llevado a una amplia búsqueda del substrato biológico de la ritmicidad.

Dadas las propiedades recién mencionadas de los ritmos circádicos, el modelo funcional básico que hizo emergencia para explicar la organización funcional del sistema cronobiológico que los sustenta, consistió en postular la existencia de uno o varios marcapasos circádicos; es decir, estructuras capaces de generar espontáneamente, señales de tiempo con periodicidad circádica. A su vez, estos marcapasos reciben la información sincronizante del medio exterior, o del propio organismo, mediante vías de entrada específicas. Sus señales de tiempo discurren por vías de salida también selectivas, que los comunican con todas las regiones del organismo, cuyas funciones son moduladas por la ritmicidad circádica (Figura 1).

Ahora bien, ¿Dónde están estos marcapasos circádicos?, ¿Cómo generan sus señales de tiempo?, ¿mediante qué vías y mecanismos de comunicación expresan sus señales?, ¿De qué manera actúan la luz y otros agentes sincronizando al sistema cronobiológico?. Éstas han sido las preguntas fundamentales en el campo de estudio de la cronobiología.¹² Veamos a continuación algunos de los avances más relevantes que se han producido.

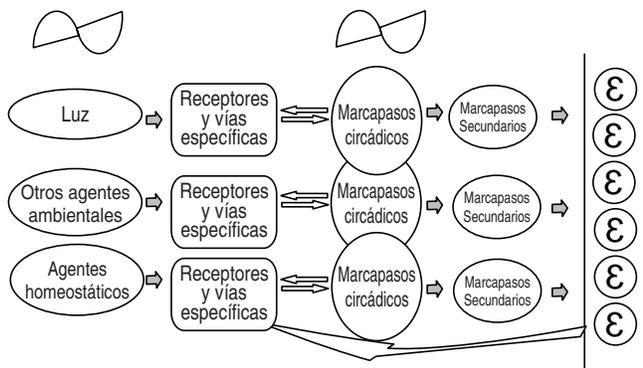


Figura 1. Componentes fundamentales del sistema cronobiológico. Izquierda: agentes sincronizantes ambientales, de naturaleza cíclica, que actúan sobre receptores y vías específicas. Los marcapasos circádicos reciben las señales sincronizantes y se comunican entre sí y con marcapasos secundarios. Las señales de tiempo circádicas se transmiten a los efectos (e) que expresan la ritmicidad.

Identificación de marcapasos circádicos

Se han identificado regiones en el sistema nervioso capaces de generar endógenamente la ritmicidad. Estos “relojes biológicos” son conglomerados de neuronas que generan una señal de tiempo con periodicidad cercana a las 24 horas y la comunican al resto del organismo. Para explorar y documentar su existencia se ha recurrido a varias estrategias experimentales: a) mostrar que al lesionarlos o extirparlos desaparecen los ritmos circádicos que generan, en tanto que las funciones controladas por ellos continúan expresándose sin variaciones a lo largo del día; b) al implantar estos marcapasos en animales arrítmicos por destrucción o ablación previa de esas estructuras, se restituye la ritmicidad, y c) complementariamente, al mantener en cultivo un marcapaso circádico ya aislado del resto del sistema nervioso, sus neuronas mantienen la ritmicidad en su actividad eléctrica. Estas tres propiedades son las que permiten caracterizar a las estructuras que las poseen, como marcapasos circádicos o “relojes biológicos”, (Cuadro II).¹³

En algunas especies zoológicas, se han caracterizado varios marcapasos circádicos en el sistema nervioso central, y aun en regiones periféricas, sugiriendo que el sistema cronobiológico está distribuido y que las señales de tiempo circádicas, son generadas simultáneamente en diferentes regiones del sistema nervioso.¹⁴ Aun en los mamíferos, si bien sólo en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo se han documentado las tres propieda-

des referidas en el cuadro II,¹⁵ también está documentado que algunos ritmos circádicos persisten después de la ablación bilateral de este núcleo; tal es el caso de los ritmos de temperatura corporal, y de algunas variables metabólicas, que mantienen su ritmicidad cuando ya han desaparecido los ciclos de sueño y vigilia, o los de ingestión de agua y de alimentos. Ello ha llevado a la búsqueda, hasta ahora infructuosa, de otros marcapasos circádicos en el mamífero; sin embargo, recientemente se han encontrado pruebas experimentales de que en el hígado se manifiesta una ritmicidad refractaria a la lesión del núcleo supraquiasmático, sin que se conozca aún su origen.¹⁶ El tema, pues, se encuentra aún en estudio.

Mecanismos celulares y moleculares generadores de los ritmos circádicos

Un campo en el que se han realizado grandes avances en la última década, es el esclarecimiento de las bases celulares y moleculares de la ritmicidad

Cuadro II. Características de un reloj biológico

Su lesión interrumpe ritmos circádicos.
Su implantación restituye la ritmicidad.
Mantiene su ritmicidad *in vitro*.

circádica. La organización funcional de los marcapasos circádicos ha sido motivo de amplios estudios. El debate se ha dado en torno a si la ritmicidad es propiedad de cada una de las células constitutivas del marcapaso, o es una propiedad emergente de su asociación, y en este último caso, si la periodicidad circádica puede ser consecuencia de la asociación de marcapasos ultradianos;¹⁷ es decir, generadores de ritmos de frecuencias más altas que la circádica. Se han esgrimido argumentos a favor de ambas hipótesis, pero una prueba clara de que la ritmicidad puede ser propiedad de cada célula individual, es que ha sido demostrada en células de marcapasos circádicos, disociadas, aisladas y mantenidas en medio de cultivo.¹⁸ Además, se han documentado ritmos circádicos en seres unicelulares,¹⁹ y aun en procariontes.²⁰

Hace dos décadas, se identificó el primer substrato molecular de la ritmicidad. Inicialmente

caracterizado en la mosca *Drosophila*, el gen *per* (por periodicidad), resultó necesario para la expresión de la ritmicidad; cumplió con los requisitos propios de los "relojes biológicos"; es decir, se demostró que su expresión varía en forma circádica en condiciones normales; su supresión resultó incompatible con la expresión de otros ritmos circádicos; su transfección recuperó la ritmicidad en mutantes arrítmicos por falta de este gen, y en preparaciones aisladas, se demostró que la expresión de *per* es rítmica. Se llegó a identificar el mecanismo de su ritmicidad al encontrarse que la proteína *Per* actúa como factor negativo de transcripción, suprimiendo la expresión del gen *per*.²¹

En la última década, se ha identificado toda una familia de *per*, en diferentes especies zoológicas, incluyendo mamíferos, y se han caracterizado otros componentes moleculares del circuito.²² Suman ya siete genes cuya expresión se sabe que contribuye a la generación de la ritmicidad circádica (Figura 2)²³ y muy probablemente la lista seguirá creciendo. Sus interacciones son tanto de naturaleza facilitatoria como inhibitoria, lo cual indica la sutileza y la complejidad de la integración molecular que subyace a las diversas manifestaciones de la ritmicidad circádica y arroja luz sobre cuán poderosos son los mecanismos homeostáticos que mantienen la trama temporal del organismo.

Mecanismos de sincronización de los ritmos circádicos

También se han realizado avances de consideración en el estudio de los receptores y las vías neurales que informan a los marcapasos circádicos sobre la ritmicidad ambiental (Figura 1). Resulta claro que en los mamíferos, la información sobre la luz ambiental, que llega al núcleo supraquiasmático, es iniciada en los fotorreceptores retinianos y transportada por los axones del tracto retinohipotalámico.²⁴ Se han caracterizado ya neurotransmisores que median estas señales, siendo el glutamato, la acetilcolina y la 5-hidroxitriptamina los más abundantes, aunque se ha descrito la presencia de muchos más.¹³ Aún está por aclararse el papel funcional de cada uno de ellos y la naturaleza de sus interacciones. Su efecto sobre

las neuronas del núcleo supraquiasmático parece estar mediado por la activación de genes inmediatos tempranos, particularmente *c-fos*, como parte de una compleja cascada de mensajeros secundarios intracelulares, pero aún está por definirse la naturaleza de tal mediación.²⁵ En aves, en reptiles y en invertebrados, la información sobre la luz ambiental es iniciada en receptores extra-retinianos,²⁶ y en insectos, se ha determinado que el gen *per* es activable por luz en segmentos corporales aislados y mantenidos en cultivo, lo cual sugiere una distribución de fotorreceptores en todo el cuerpo del animal.²⁷

Por otra parte, en diversos grupos zoológicos, la ritmicidad circádica es sincronizable por agentes no-fóticos, tales como influencias sociales o la alimentación. Es muy probable que en estos casos, los marcapasos circádicos a los que llega la información de estas vías, sean también diferentes; así, se ha logrado sincronizar ritmos circádicos en mamíferos a los que se ha extirpado el núcleo supraquiasmático,²⁸ y en invertebrados, la sincronización por alimentos es completamente independiente de la inducida por la luz.²⁹ En suma, la información sobre variaciones cíclicas ambientales llega a los marcapasos circádicos desde múltiples receptores y vías aferentes. Aún quedan muchas interrogantes abiertas sobre las interacciones que se dan en estos sistemas.

Otra área de gran desarrollo es la referente a las vías de sincronización interna; es decir, las que transmiten las señales de tiempo generadas por los marcapasos circádicos, (Figura 1) y que los hacen interactuar entre sí y con los órganos blanco, efectores que realizan las funciones moduladas en la dimensión circádica. A este respecto, un mediador que ha resultado de interés particular es la melatonina, producida por la glándula pineal y a la que se ha descrito, tanto efecto sincronizador,³⁰ lo cual sugiere que puede actuar sobre marcapasos circádicos, como de modulador de las funciones comandadas por éstos.³¹ En el primer caso, su efecto sincronizador es el sustrato en que se basa su uso para combatir el Jet-lag.³² Desde luego, son muchas las vías y los agentes mediadores de la sincronización interna. Entre éstos, se ha documentado también el papel de la 5-hidroxitriptamina³³ y seguramente surgirán otros candidatos.

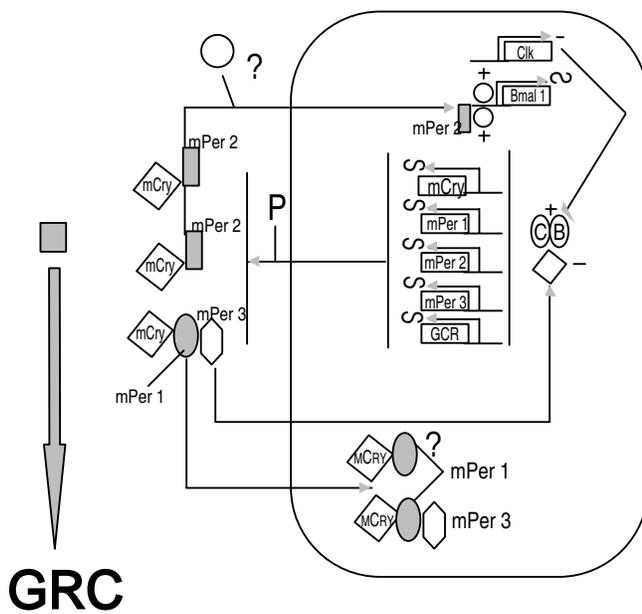


Figura 2. Modelo molecular para explicar la generación de ritmicidad circádica en una célula de mamífero, mediante dos gases de retroalimentación, constituidas por siete genes y sus respectivas proteínas. Hay tres genes period (per 1, 2 y 3), dos Criptocromos (Cry) y los genes Clock (C) y Bmal. La gasa de Bmal es facilitada por Period 2, en tanto que los Criptocromos inhiben a los ciclos de Period y del propio Cry. La naturaleza de las interacciones, facilitadora (+) o inhibitoria (-) se indica en cada caso. Como puede advertirse, aún hay interacciones por definirse, y están indicadas por signos de interrogación.

Las implicaciones médicas de la cronobiología

¿Cuál es el papel de la cronobiología en la medicina? Por una parte, resulta atrayente la perspectiva de encontrar esquemas terapéuticos más eficientes. Así, se ha documentado que el efecto de diversos agentes químicos o físicos varía ampliamente a lo largo del ciclo nictameral. Ello ha dado lugar al surgimiento de la cronoterapéutica, que busca adecuar los esquemas de aplicación de agentes bioactivos, a las horas del día en que su efecto pueda ser óptimo. Con ello se está logrando abatir la magnitud y el daño de efectos colaterales de agentes potencialmente tóxicos.³⁴ En este campo, se han realizado avances considerables en el tratamiento del cáncer,^{35,36} de trastornos cardiovasculares, que es quizá el campo más amplio de aplicación de los conceptos cronobiológicos,^{37,40} pero también se han logrado progresos en el manejo cronobiológico de padecimientos gastrointestinales,^{41,42} en trastornos neurológicos^{43,46} y psiquiátricos,^{47,50} y en varios otros campos de la medicina.⁵¹

Desde luego, el conocimiento cronobiológico es un recurso importante en la prevención de diversos padecimientos, pero aún están por identificarse entidades nosológicas cuyo trastorno primario sea un desajuste en la fábrica temporal del organismo. Mientras que están documentados y son comunes los trastornos de otros ritmos fisiológicos, como el cardíaco o el respiratorio, no se ha demostrado la existencia de "arritmias circádicas". Los indicios disponibles por ahora, de la importancia de la desincronización interna, como sustrato de trastornos como el "Jet-lag" o los de la tripulación de aeronaves, son claros, pero se trata de alteraciones impuestas por agentes externos, transitorias y que se recuperan fácilmente. Aún no sabemos si hay alteraciones endógenas de la trama temporal y cuál pueda ser su repercusión sobre el estado de salud o como trastorno agregado a otras entidades clínicas.

Ello ha llevado a afinar métodos de detección de posibles alteraciones en la ritmicidad normal, como sustratos de trastornos de salud. La búsqueda empieza a fructificar. Así, se ha documentado que la excesiva amplitud de las oscilaciones circádicas de presión arterial es un factor de riesgo de accidentes cerebro-vasculares,⁶ más importante que otros ya establecidos, como el tabaquismo y la obesidad (Halberg, F. Comunicación Personal). La búsqueda de marcadores circádicos apropiados para el diagnóstico, la prevención y el manejo de problemas médicos es uno de los retos actuales de la cronobiología. Un desarrollo reciente, es el uso del perfil cronobiológico como marcador de tendencias genéticas.⁵²

Una de las limitaciones a la caracterización de la ritmicidad circádica y sus efectos sobre la salud y la enfermedad, depende de que su exploración requiere la toma de muestras a intervalos regulares durante varios días consecutivos. Además, el análisis de muestras simultáneas de varias funciones fisiológicas, necesario para establecer correlaciones de fases y de amplitudes de ritmos, hasta hace poco tiempo estaba más allá de la capacidad de cómputo al alcance del médico. Pero estas limitaciones están siendo superadas en años recientes, con técnicas de muestreo automático de variables como la actividad locomotora, el pulso o la presión arterial, asociadas a programas de análisis estadístico de tendencias rítmicas en grandes poblaciones

de datos. Es de esperarse que con estos nuevos instrumentos, mejore sustancialmente la relación costo/beneficio en el análisis sistemático de las variables cronobiológicas durante lapsos prolongados, elemento fundamental para lograr una comprensión cabal de la estructura temporal del organismo y de sus posibles alteraciones, así como de las consecuencias que éstas puedan tener para la salud y la enfermedad.

Referencias

1. **Hipócrates.** On Airs, Waters and Places. Hippocratic Writings. Versión Inglesa, de F. Adams. The University of Chicago. 21a. Impresión, 1977, pp.9-19.
2. **Luce GG.** Biological Rhythms in Human and Animal Physiology. Dover Publications, Inc, N. York, 1971,183 PP.
3. **Moore-Ede MC, Sulzman FM, Fuller CA.** The Clocks that Time Us. Harvard University Press, Cambridge, Mass 1982, 488 PP.
4. Symposia on Quantitative Biology. Vol. XXV. Long Island Biological Association, Biological Laboratory, Cold Spring Harbor, Long Island, N. York, 1960, 514 PP.
5. **Toitou Y, Haus E.** (Eds.) Biological Rhythms in Clinical and Laboratory Medicine. Springer Verlag, Berlin, 1992, 730 PP.
6. **Portela A, Martin E, Aréchiga H, Cornelissen G, Sutherland D, Illera JC, Illera M, Halberg F.** Cronobiología en medicina y cirugía. Gac. Med. Mex. 132;409-423:1996.
7. **Redfern P, Minors D, Waterhouse J.** Circadian Rhythms, jet lag, and chronobiotics: an overview. Chronobiol. Int. 11;253-265:1994.
8. **Monk TH.** Disorders relating to shift work and jet-lag. In: Oldham, J.M., Ed. Sleep Disorders Section. Annual Review of Psychiatry, Vol. 13,1994, PP 729-756.
9. **Monk TH, Moline ML, Graeber RC.** Inducing jet lag in the laboratory: patterns of adjustment to an acute shift in routine. Aviat. Space Environ. Med. 59;703-710:1988.
10. **Lloyd D, Rossi EL.** (Eds.) Ultradian Rhythms. Springer-Verlag, 1992.419 PP.
11. **Bouls Z, Campbell SS, Lewy AJ, Terman M, Dijk DJ, Eastman CI.** Light treatment for sleep disorders: consensus report. J. Biol. Rhythms 10;167-176:1995.
12. **Aréchiga H.** Los ritmos circádicos en medicina. En: Cronobiología Médica. Martín del Campo, A. y Aréchiga, H. (Eds.) Searle Cardiovascular, 2000, PP. 9-26,
13. **Aréchiga H.** Circadian Rhythms. Curr. Opin. Neurobiol. 3;1005-1010:1993.
14. **Aréchiga H, Rodríguez-Sosa L.** Distributed Circadian Rhythmicity in the Crustacean Nervous System. In: Frontiers in Crustacean Neurobiology. K. Wiese Ed. Springer-Verlag (En Prensa).
15. **Klein DC, Moore RY, Reppert SM.** Suprachiasmatic Nucleus: The Mind's Clock. Oxford Univ. Press, N. York, 1991, 488 Pp.16.
16. **Stokkan KA, Yamazaki S, Tei H, Sakaki Y, Menaker M.** Entrainment of the Circadian Clock in the Liver by Feeding. Science, 291;490-493:2001.
17. **Dowse HB, Ringo JM.** Do Ultradian Oscillators Underlie the Circadian Clock in Drosophila?. In: Ultradian Rhythms in Life Processes. Lloyd, D. y Rossi, E.. (Eds.) Springer-Verlag, 1992, PP. 105-117.
18. **Welsh OK, Logothetis DE, Meister M, Reppert SM.** Individual neurons dissociated from rat suprachiasmatic nucleus express independently phased circadian firing rhythms. Neuron 14;697-706:1995.
19. **Morse O, Hastings JW, Roenneberg T.** Different phase responses of the two circadian oscillators in Gonyaulax. J. Biol. Rhythms 94;263-274:1994.
20. **Golden SS, Ishiura M, Johnson CH, Kondo T.** Cyanobacterial Circadian Rhythms. Annu. Rev. Plant. Physiol. Plant. Mol. Biol. 48;327-354:1997.
21. **Dunlap J.** Molecular bases for circadian clocks. Cell 271-290,1999.
22. **Wisor J, Takahashi JS.** Molecular Genetic Approaches to the Identity and Function of Circadian Clock Genes. In Regulation of Sleep and Circadian Rhythms. Turek, F.W. y Zee, Ph. C. (Eds.) Marcel Dekker (inc.). N. York, Basel, 1999;PP:369-395.
23. **Shearman LP, Sriram SI, Weaver DR, Maywood ES, Chaves I, Zheng B, Kume K, Lee Ch, van der Horst GTJ, Hastings MH, Reppert SM.** Interacting Molecular Loops in the Mammalian Circadian Clock. Science 288 (5468);1013-1019:2000.
24. **Moore RY.** Entrainment pathways and functional organization of the circadian system. Prog. Brain Res. 111;103-119:1996.
25. **Komhauser J, Ginty D, Greenberg M, Mayo K, Takahashi J.** Light entrainment and activation signal transduction pathways in the SCN. Prog. Brain Res. 111;134-146:1996.
26. **Aréchiga H.** Neuronal Mechanisms of Biological Rhythms. In: Time, Internal Clocks, and Movement. Pastor, M.A. y Artieda, J. (Eds.) Elsevier, 1996, PP.95-114.
27. **Plautz JD, Kaneko M, Hall JC, Kay SA.** Independent Photoreceptive Circadian Clocks Throughout Drosophila, Science 278;1632-1635:1997.
28. **Walchulec M, Li H, Tanaka H, Peloso E, Satinoff E.** Suprachiasmatic Nuclei Lesions do not Eliminate Homeostatic Thermoregulatory Responses in Rats. J. Biol. Rhythms 12;226-234:1997.
29. **Fernández de Miguel F, Aréchiga H.** Circadian Locomotor Activity and its Entrainment by Food in the Crayfish *Procambarus clarkii*. J. exp. Biol 190;9-21:1994.
30. **McArthur A, Gillette M, Prosser R.** Melatonin directly resets the rat suprachiasmatic circadian clock *in vitro*. Brain Res. 656;158-161:1991.
31. **Penev PD, Zee PC.** Melatonin: A clinical Perspective. Ann. Neurol 42:545-553,1997.
32. **Waterhouse J, Reilly T, Atkinson G.** Jet-lag. Lancet 350;161-1616:1997.
33. **Meyer-Bernstein E, Morin L.** Differential serotonergic innervation of the suprachiasmatic nucleus and the

- intergeniculate leaflet and its role in circadian rhythm modulation. *J. Neurosci.* 16;2097-2111:1996.
34. **Lemmer B.** (Ed.). *From the Biological Clock to Chronopharmacology.* Medpharm Scientific Publishers. Stuttgart, 1996, 206 PP.
 35. **Levi F.** Chronopharmacology of Anticancer Agents. In: *Handbook of Experimental Pharmacology.* Ph. Redfern y B. Lemmer, Eds. Springer Verlag, Berlin, 1997 Capítulo 11.
 36. **Sánchez de la Peña S.** Cronoterapia del Cáncer. En: *Cronobiología Médica.* Martín del Campo, A. y Aréchiga, H. (Eds). Searle Cardiovascular, 2000, PP 180-201.
 37. **Cugini P, Di Palma L, Battisti P, Leone G.** Ultradian, circadian and infradian periodicity of some cardiovascular emergencies. *Am. J. Cardiol.* 66;240-243:1990.
 38. **Qtsuka K, Cornelissen G, Halberg F.** (Eds.) *Chronocardiology and Chronomedicine.* Life Science Publishing Co. Ltd. Tokyo, 1993. PP 138.
 39. **Deedwania P.** (Eds.) *Circadian Rhythms of Cardiovascular Disorders.* Futura Publishing Company Inc. Armonk, N.Y., 1997 PP. 221.
 40. **Martínez-Lavín M, HermoSillo AG, Rosas M, Soto ME.** Circadian studies of autonomic nervous balance in patients with fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism* 41:1966-1971.
 41. **Freston JW.** Emerging strategies for managing peptic ulcer disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 29(Suppl. 201);49-54:1994.
 42. **Steindl PE, Finn B, Bendok B, Rothke S, Zee PC, Blei AT.** Disruption of the diurnal rhythm of plasma melatonin in cirrhosis. *Ann. Int. Med.* 123;274-277:1995.
 43. **Solomon GD.** Circadian Rhythms and Migraine. *Cleveland Clin. J. Med.* 59;326-329:1992.
 44. **Compston DAS.** The Management of Multiple Sclerosis. *Q.J. Med.* 70;93-101:1989.
 45. **Shouze MN, Da Silva MA, Samaritano M.** Circadian Rhythms, Sleep, and Epilepsy. *J. Clin. Neurophysiol.* 13;32-50:1996.
 46. **Zee PhC, Grujic Z.** Neurological Disorders Associated with Disturbed Sleep and Circadian Rhythms. In: *Regulation of Sleep and Circadian Rhythms.* F.W. Turek y Ph. C. (Eds.) Marcel Dekker, Inc. N. York, Basel, 1999, PP. 557-596.
 47. **Lewy AJ, Sack RL, Miller L, Hoban T.** Antidepressant and circadian phase-shifting effects of light. *Science* 235;352-354:1987.
 48. **Wirz-Justice A.** Biological rhythms in mood disorders. In: Bloom, F.E. y Kupfer, D.J. (Eds.) *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress.* Raven Press, N. York, 1995, PP. 999-1017.
 49. **Yehuda R, Teicher MH, Trestman RL, Levengood RA, Siever U.** Cortisol regulation in posttraumatic stress disorder and major depression: a chronobiological analysis. *Biol. Psych.* 40;79-88:1996.
 50. **Martín del Campo A.** Cronobiología y Psiquiatría. En: *Cronobiología Médica.* Martín del Campo, A. y Aréchiga, H. (Eds.). Searle Cardiovascular, 2000, PP. 42-55.
 51. **Smolensky MH, D'Alonzo GE.** *Medical Chronobiology: Concepts and Applications.* *Am. Rev. Respir. Dis.* 147;52-519:1993.
 52. **Rodríguez C, Revilla MA, Revilla M, Revilla E, Cornelissen G, Aréchiga H, Halberg F.** El perfil cronobiológico de tensión arterial y de frecuencia cardíaca en un grupo familiar, determinado mediante monitorización automática. *Gac. Med. Mex.* 134;15-26:1998.



III. Síndrome de intestino irritable: Otra enfermedad sin base anatómica

Max Schmulson W.*

Introducción

El Síndrome de intestino irritable (SII) es el más frecuente de los trastornos funcionales digestivos en conjunto con la dispepsia funcional y el dolor torácico de origen esofágico.¹ “Funcional” contrario a “orgánico”, se refiere a la ausencia de lesión anatómica o bioquímica detectables con las técnicas existentes en la actualidad. A pesar de no existir un daño orgánico ni poner en peligro la vida de los pacientes, produce tal incapacidad que limita la calidad de vida de los pacientes incluso en mayor grado que enfermedades orgánicas como la hepatitis crónica por virus C o la pancreatitis crónica, lo cual hemos podido también comprobar en México.²

Las primeras publicaciones del SII se deben a Powell y datan del año 1818.³ Entonces se conocía poco sobre su fisiopatología pero en los últimos años una explosión en la investigación debido principalmente a un mejoramiento en las técnicas de estudio de la motilidad gastrointestinal, han permitido un mejoramiento en el conocimiento de la enfermedad. La observación clínica de que el estrés exacerbaba los síntomas generó la hipótesis de un componente psicofisiológico en el SII.⁴ Posteriormente se propuso a la hipersensibilidad visceral como la causa más probable, derivado también del hecho de observación clínica de que los pacientes presentan dolor a la palpación del abdomen a pesar de no existir ningún daño estructural. En 1973 Ritchie y cols. se convierten en los primeros en proveer evidencias experimentales del concepto de hipersensibilidad visceral al demostrar que los

pacientes con SII presentaban menor umbral al dolor en comparación con los controles sanos en respuesta a la distensión de un balón en el colon sigmoides.⁵ Desde entonces este hallazgo se ha convertido en el hallazgo más consistente. Sin embargo más allá de esta hipersensibilidad visceral, se ha reconocido una alteración en la comunicación bidireccional cerebro-intestino y en últimas, una participación fundamental de neurotransmisores tales como la serotonina en este complejo de alteraciones. Un modelo integral reciente propone alteraciones fisiológicas, cognitivas, emocionales y conductuales para explicar el SII.¹ Las primeras incluyen alteraciones en la modulación del dolor, en el flujo autonómico hacia el intestino y en alteraciones en la respuesta neuroendocrina al estrés. Factores cognitivos como malos estilos de adaptación, “comportamiento enfermizo” y conceptos errados sobre la enfermedad,¹ pueden tener una influencia en la utilización de los recursos de salud⁶ y pueden convertir a un sujeto que presenta criterios clínicos de SII de ser un no-paciente (nunca ha buscado atención médica) a un paciente, es aquel que consulta por el problema. Factores emocionales tales como depresión y ansiedad que se presentan hasta en un 40% de los pacientes con SII y factores de la conducta como eventos traumáticos o estresantes de la vida (pérdidas familiares, separaciones, accidentes, enfermedades, infecciones) los cuales son el gatillo presente en la mayoría de los pacientes, contribuyen a la generación y exacerbación de síntomas.¹

En la presente revisión nos enfocaremos hacia las alteraciones fisiológicas de este modelo.

* Laboratorio de Motilidad Gastrointestinal y Clínica de Trastornos Funcionales Digestivos del Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Max Schmulson, Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Vasco de Quiroga No. 15 Tlalpan C.P. 14000 México D.F.-México Tel.: 52-55733418 Fax: 52-56550942 E-mail: maxjulio@quetzal.innsz.mx

Alteraciones en la modulación del dolor

Hipersensibilidad visceral

El conocimiento de la hipersensibilidad visceral se ha tecnificado con la introducción del barostato, un sistema computarizado que permite mantener distensiones a volumen o presión constante.⁷ Dos conceptos se han derivado de las ciencias que estudian el dolor: La hiperalgesia o el menor umbral a las sensaciones y la alodinia que se refiere al hecho de que estímulos normalmente no dolorosos son percibidos como tal.⁸ Por lo menos 4 mecanismos bien fundamentados han sido propuestos para explicar la hipersensibilidad visceral: 1) Aumento de la sensibilidad en órgano blanco; 2) Hiperecxitabilidad espinal; 3) Hiperalgesia secundaria a cambios de neuroplasticidad; y/o 4) Alteraciones en los sistemas moduladores endógenos del dolor a nivel central.⁵ Aparte de la hipersensibilidad visceral al menos una segunda alteración ha sido descrita en los trastornos funcionales digestivos, la hipervigilancia.⁸ Esta puede explicar la existencia de síntomas extraintestinales, y la co-morbilidad con otros síndromes dolorosos crónicos como la fibromialgia presente hasta en el 60% de los pacientes con SII.⁹

Con base en esta línea de conceptos y con la ayuda del barostato, hemos podido distinguir 2 subgrupos de pacientes con SII con predominio de constipación (SII-C): aquellos que han perdido la sensación de urgencia para evacuar y aquellos que la conservan.¹⁰ Ambos grupos son hipervigilantes en razón de presentar menor umbral sensitivo a una serie de distensiones ascendentes, sin embargo los primeros son hiposensibles a distensiones lentas en forma de rampa tal vez como resultado de una falla en los sistemas centrales de atención a un evento fisiológico tal como es el llenado rectal.

Diferencias de género

El SII tiene una mayor frecuencia entre las mujeres que entre los hombres y 2/3 partes de los pacientes son del género femenino,¹¹ datos similares en México.^{12,6} Por otra parte, existe una mayor prevalencia de síntomas intestinales y extra-intes-

tinales en las mujeres que en los hombres con SII. Finalmente, la hipersensibilidad visceral es más consistente entre las pacientes de género femenino y esta diferencia puede ser una de las explicaciones de la mayor prevalencia del SII entre las mujeres.¹³

Relación con los alimentos

Una gran proporción de pacientes refieren sus síntomas en relación a los alimentos. Recientemente hemos encontrado en un estudio que la dieta con chile en pacientes con SII disminuye el umbral al dolor durante distensiones del recto ejercidas por un barostato.¹⁴ Este fenómeno puede estar mediado por la capsaicina un conocido estimulante de las fibras C no-mielinizadas de las neuronas aferentes viscerales⁸ y puede ser uno de los mecanismos mediadores de los síntomas postprandiales, sin dejar a un lado el reflejo gastro-colónico y otros cambios motores del colon y recto secundarios a los alimentos.¹⁵

Relación con criterios diagnósticos

El diagnóstico del SII se basa en un diagnóstico "positivo", es decir en la presencia de criterios clínicos y la ausencia de alteraciones estructurales o bioquímicas.¹⁶ Dichos criterios han sido modificados recientemente y se conocen como los criterios de Roma II.¹¹ Estos consisten en la presencia de dolor o malestar en la parte inferior del abdomen durante 12 semanas como mínimo no necesariamente continuas durante los 12 meses previos, que tiene 2 de las siguientes 3 características: mejora con la evacuación; y/o se asocia con cambios en la frecuencia; y/o se asocia con cambios en la consistencia de las evacuaciones. Adicionalmente existen criterios de apoyo para establecer el hábito intestinal predominante (constipación y diarrea) para los cuales la presencia de evacuaciones "duras o en bolitas" y/o "sueltas o líquidas" constituyen los criterios discriminantes.¹¹ La presencia simultánea de ambos criterios, constituye el hábito alternante.¹¹ Analizando estos criterios, nosotros hemos determinado que la hipersensibilidad rectal evaluada tanto antes como después del condiciona-

miento del sigmoides con distensiones de alta presión, se correlaciona principalmente con la presencia del primer criterio y la ausencia del segundo.¹⁷ Incluso hemos determinado que los pacientes con predominio de constipación tiene mayor prevalencia de síntomas extraintestinales y constitucionales comparados con los pacientes con predominio de diarrea, lo cual se puede deber a mayor hipervigilancia en este subgrupo.¹⁸ Por otra parte, la presencia de "dolor" abdominal aunque es el síntoma más molesto sólo en el 1/3 de los pacientes con SII, se asocia con el desarrollo de hiperalgesia rectal posterior a la estimulación nociva del sigmoides.¹⁹ Estos hallazgos probablemente se deben a una alteración en los sistemas centrales moduladores del dolor o tal vez al estrés desencadenado por la estimulación del sigmoides con distensiones de alta presión.

La mayoría de los estudios se han enfocado al estudio de la hipersensibilidad en el recto,^{10,15,17,19} sin embargo más recientemente se ha demostrado que contrario a la hipersensibilidad rectal, el grado de hipersensibilidad en el sigmoides se correlaciona con la severidad del SII.²⁰ Finalmente, esta hipersensibilidad visceral en el SII aunque es generalizada de todo el tracto gastrointestinal, como su nombre lo indica es exclusiva de las vísceras ya que los pacientes con SII presenta umbrales somáticos normales o incluso hipoalgesia somática.^{21,22}

El cerebro

Por último, es importante mencionar lo que ocurre en el cerebro en respuesta a la estimulación visceral. Utilizando tomografía de emisión de positrones (PET) se ha demostrado que durante la anticipación y la verdadera estimulación del recto, los pacientes con SII presentan una activación de la corteza prefrontal izquierda, un área de alerta y vigilancia. Contrariamente los sujetos sanos activan la región anterior del giro cingulado, un área de relación afectiva del dolor.²³ Estos datos reflejan una alteración en los centros moduladores del dolor en los pacientes con SII. Pero también existen diferencias de género: Los hombres presentan mayor activación de la ínsula, -una región involucrada en el control autonómico y antinociación- mientras que las mujeres tienen una

actividad predominante en la corteza prefrontal, -área de vigilancia-.²⁴ Estos últimos hallazgos pueden ser la causa de los menor hipersensibilidad y menor prevalencia de síntomas intestinales y extraintestinales encontrados en los pacientes del género masculino.^{13,24} Desde el punto de vista del hábito intestinal también se han evidenciado diferencias en el cerebro. La expectativa a la distensión del recto-sigmoides produjo activación de la porción medial de la corteza prefrontal izquierda en los pacientes con SII-D mientras que en los pacientes con SII-C desencadenó actividad en la porción antero-lateral de la misma corteza.²⁵ Ello nos permite especular que en los pacientes con SII-D existe una mayor actividad de las áreas relacionadas con la regulación autonómica y en aquéllos con SII-C predominan las áreas relacionadas a la sensibilidad en respuesta a la estimulación visceral.

Alteraciones autonómicas y neuroendocrinas

El sistema autonómico y el cortisol

Existen evidencias que apoyan la presencia de anomalías autonómicas en el SII. Por ejemplo los pacientes con predominio de diarrea tienen mayor actividad adrenérgica mientras que los pacientes con predominio de constipación tienen disminución en la actividad colinérgica.²⁶ Por otra parte hemos encontrado diferencias en la respuesta gastrocolónica entre estos grupos de pacientes, demostrando menor actividad motora en aquéllos con predominio de constipación y mayor actividad en pacientes con diarrea, efectos que pueden estar mediados por las diferencias autonómicas.²⁷ Otros reportes sugieren que los pacientes con SII tienen regulación anormal en el eje hipotálamo-pituitario-adrenal que consiste en menores niveles basales de cortisol y menores niveles en respuesta al estrés agudo quizá secundario a una mayor retroalimentación negativa producto del estrés patológico. Esta disminución en los niveles de cortisol se asocia a un aumento en la actividad central del factor liberador de corticotropina (CRF) en respuesta al estrés.²⁸ En un pequeño estudio en el cual hemos participado, hemos encontrado que los pacientes con SII tienen un aumento en la actividad

vagal en respuesta a la distensión del recto y una disminución en respuesta a la activación del sigmoides.²⁹ En el mismo estudio se encontraron menores niveles de cortisol plasmático en respuesta a las distensiones del recto-sigmoides en los pacientes con SII comparativamente con los controles sanos,²⁹ sugiriendo una clara supresión en los mecanismos centrales controladores de la actividad autonómica y neuroendocrina en respuesta al estrés provocado por la distensión del colon.²⁸

Sueño

En otro estudio muy reciente, se ha demostrado una mayor actividad simpática durante el estado de alerta y durante la fase MOR (movimientos oculares rápidos) del sueño en los pacientes con SII.³⁰ Se propone que la actividad simpática durante el sueño MOR sensibiliza las respuestas a la estimulación intestinal. Este efecto puede estar mediado por CRF que además ejerce influencia sobre el locus coeruleus, un núcleo de la base del cerebro comprometido en el control y regulación del sueño MOR.³⁰ Finalmente, también se ha observado una disminución del sueño restaurativo en los pacientes con SII por una intrusión de ritmo alfa,³¹ lo que puede resultar en un aumento en la actividad autonómica que puede cerrar el círculo vicioso que sensibiliza al intestino. Los datos anteriores pueden ser la explicación de la respuesta de estos pacientes al tratamiento con bajas dosis de antidepresivos tricíclicos o mejor llamados analgésicos viscerales en el campo de los trastornos funcionales digestivos. Como sabemos los antidepresivos tricíclicos tienen un efecto supresor del sueño MOR,³² y es probable que secundariamente se disminuya la sensibilización del intestino y por consiguiente los síntomas funcionales.

Serotonina

No podemos finalizar esta revisión sin mencionar un importante mediador de la sensibilidad visceral y la actividad motora en el SII, la serotonina. Nuevos medicamentos dirigidos a los receptores de serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) demuestran que juega un papel fundamental en la fisiología

del SII. En pacientes con predominio de diarrea el alosetrón, un antagonista de 5-HT₃ disminuye el tránsito intestinal y modula la sensibilidad visceral.³⁴ Igualmente se ha demostrado por PET que bloquea la actividad en la amígdala y el hipocampo, zonas de mayor concentración de serotonina en el cerebro y además núcleos comprometidos del sistema afectivo del dolor.³⁵ Por otra parte, el tegaserod, un agonista 5-HT₄ ha demostrado acelerar el tránsito gastrointestinal y modular la sensibilidad visceral.³⁶ Además, otros estudios han mostrado que existe un aumento en las células enterocromafines en el colon de pacientes con SII y mayores niveles postprandiales de serotonina en estos pacientes comparado con sujetos sanos.^{37,38} Todo lo anterior apoya la importancia de este neurotransmisor en las manifestaciones clínicas del SII.

Conclusiones

A pesar de que no existe una base anatómica en el SII, en los últimos años ha habido un aumento en las investigaciones que han permitido detectar una serie de anomalías fisiológicas entre las cuales las alteraciones en la modulación del dolor son las más consistentes y reproducibles. Más recientemente se ha demostrado anomalía en la respuesta autonómica y neuroendocrina a los estímulos viscerales, lo cual puede explicar las alteraciones en la motilidad colónica así como algunas de las manifestaciones constitucionales. Finalmente, se ha evidenciado una alteración en la respuesta al estrés dada principalmente por una supresión en los niveles de cortisol, lo cual puede modificar la respuesta adaptativa del organismo humano.

Referencias

1. **Mayer EA.** Emerging disease model for functional gastrointestinal disorders. *Am. J. Med.* 1999;107(5A):12S-19S.
2. **Schmulson M, Robles G, Kershenovich D, Lopez-Ridaura R, Hinojosa C, Duarte A, Bandera J.** Los pacientes con trastornos funcionales digestivos (TFD) tienen mayor compromiso de la calidad de vida (CV) evaluada por el SF-36 comparados con pacientes con hepatitis C y pancreatitis crónica. *Rev. Gastroenterol. Méx.* 2000;65:50.

3. **Powell R.** On certain painful afflictions of the intestinal canal. *Med. Trans. R. Coll. Phys.* 1818;6:106.
4. **Engel GL.** The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science.* 1977;196:129-36.
5. **Ritchie J.** Pain from distension of the pelvic colon by inflating a balloon in the irritable bowel syndrome. *Gut* 1973;6:105-112.
6. **Schmulson MJ, Valdovinos MA.** Utilización de recursos médicos por los pacientes con síndrome de intestino irritable en un hospital de tercer nivel. *Rev. Gastroenterol. Méx.* 1998;63(1):6-10.
7. **Mertz H, Naliboff B, Munakata J, Niaz N, Mayer EA.** Altered rectal perception is a biological marker of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1995;109:40-52.
8. **Mayer EA, Gebhart GF.** Functional bowel disorders and the visceral hyperalgesia hypothesis. In: Mayer EA, Raybould HE, eds. *Basic and clinical aspects of chronic abdominal pain.* Vol. 9, 1st. ed. Amsterdam: Elsevier, 1993:3-28.
9. **Schmulson M, Mayer EA.** Evolving concepts in irritable bowel syndrome. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 1999;15:16-21.
10. **Harrat F, Schmulson M, Saba L, Niazi N, Fass R, Munakata J, Diehl D, Mertz H, Naliboff B, Mayer EA.** Subtypes of constipation predominant irritable bowel syndrome based on rectal perception. *Gut* 1998;43:388-394.
11. **Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, Heaton KW, Irvine E, Müller-Lissner SA.** Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut* 1999, 45(Suppl. II):1143-1147.
12. **Tanimoto MA, Schmulson M, Ramirez-Degollado J, Valdovinos MA.** Prevalencia de trastornos funcionales del tubo digestivo en estudiantes de medicina. *Rev. Gastroenterol. Méx.* 1995;60 (Supl. 3):S78.
13. **Lee OY, Schmulson M, Mayer EA, Chang L, Naliboff B.** Gender related differences in irritable bowel syndrome symptoms. *Gastroenterology* 1999;116(Part 2):A1026 (34457).
14. **Ocampo MA, Milke P, Valdovinos MA, Schmulson M.** El chile en la dieta disminuye el umbral sensorial rectal evaluado por barostato en pacientes con síndrome de colon irritable (SCI). *Rev. Gastroenterol. Méx.* 2000;65(Resúmenes):67.
15. **Schmulson M, Lee OY, Chang L, Eisenstein E, Fullerton S, Naliboff B, FitzGerald L, Munakata J, Mayer EA.** Food intake does not change rectal perception in IBS-diarrhea predominant patients. *Am. J. Gastroenterol.* 1998;93(9):A361.
16. **Schmulson M, Chang L.** Diagnostic approach to the patient with irritable bowel syndrome. *Am. J. Med.* 1999;107(Suppl. 5A):20s-26s.
17. **Schmulson M, Chang L, Naliboff B, Lee OY, Mayer EA.** Correlation of symptom criteria with perception thresholds during rectosigmoid distension in irritable bowel syndrome patients. *Am. J. Gastroenterol.* 2000;95:152-156.
18. **Schmulson M, Lee OY, Chang L, Naliboff B, Mayer EA.** Symptom differences in moderate to severe IBS patients based on predominant bowel habit. *Am. J. Gastroenterol.* 1999;94:2929-2935.
19. **Lembo T, Naliboff B, Munakata J, Fullerton S, Saba L, Tung S, Schmulson M, Mayer EA.** Symptoms and visceral perception in patients with pain-predominant irritable bowel syndrome. *Am. J. Gastroenterol.* 1999;94:1320-1326.
20. **Lee OY, Mayer EA, Chang L, Naliboff B.** Ratings of sigmoid but not rectal distensions correlate with IBS symptom severity. *Gastroenterology* 2000;118(Suppl.2):A445-2439.
21. **Chang L, Mayer EA, Johnson T, FitzGerald L, Naliboff B.** Differences in somatic perception in female patients with irritable bowel syndrome with and without fibromyalgia. *Pain* 2000;84:297-307.
22. **Chang L, Lembo T, Naliboff B, Schmulson M, Mayer EA.** Differences in perceptual responses to thermal and mechanical pain in female patients with irritable bowel syndrome (IBS). *Gastroenterology* 1999;116(Part 2):A969-G4217.
23. **Silverman DHS, Munakata JA, Ennes H, Mandelkern MA, Hoh CK, Mayer EA.** Regional cerebral activity in normal and pathological perception of visceral pain. *Gastroenterology* 1997;112:64-72.
24. **Mayer EA, Naliboff B, Lee OY, Munakata J, Chang L.** Review article: gender-related differences in functional gastrointestinal disorders. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1999;13(Suppl. 2):65-69.
25. **Munakata J, Silverman DH, Naliboff B, Berman S, Mayer EA.** Evidence for cortical visceral dysregulation in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterology and Motility.* 1998;10:362(A14).
26. **Aggarwal A, Cutts TF, Abell TL, et al.** Predominant symptoms in irritable bowel syndrome correlate with specific autonomic nervous system abnormalities. *Gastroenterology* 1994;106:945-50.
27. **Schmulson M, Lee OY, Olivas T, Chang L, Fitzgerald L, Naliboff B, Mayer EA.** Effect of food intake on rectosigmoid motor and perceptual responses in IBS patients with different bowel habit. *Gastroenterology* 1999,116 (Part 2):A1078 (34683).
28. **Mayer EA.** The neurobiology of stress and gastrointestinal disease. *Gut* 2000;47:861-9.
29. **Munakata J, Mayer EA, Chang L, Schmulson M, Liu M, Tougas G, Kamath M, Naliboff B.** Autonomic and neuroendocrine responses to recto-sigmoid stimulation. *Gastroenterology* 1998;114(Part 2):A808-G3322.
30. **Orr WC, Eisenbruch S, Harnish MJ.** Autonomic regulation of cardiac function during sleep in patients with irritable bowel syndrome. *Am. J. Gastroenterol.* 2000;95:2865-72.
31. **Chang L, Poland R, Naliboff B, Schmulson M, Fitzgerald L, Mayer EA.** Decreased slow wave sleep activity in female patients with irritable bowel syndrome (IBS) and fibromyalgia (FM). *Gastroenterology* 1999;116(Part 2):A969-G4218.
32. **Vogel GW, Buifenstein A, Minter K, et al.** Drug effects on REM endogenous depression. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 1999;14:49-63.

33. **Gershon MD.** Review article. Roles played by 5-hydroxytryptamine in of bowel. *Aliment. Pharmacol. Ther* 1999;13(Suppl.2):15-30.
34. **Camillen M, Northcult A, Kong S, Dukes G, McSorley D, Mangel A.** Efficacy and safety of alosetron in women with irritable bowel syndrome: a randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 2000;355:1035-39.
35. **Naliboff B, Chang L, Mandelkern M, Hamm L, Mayer EA.** Evidence for selective effect of the 5-HT₃ antagonist alosetron on amygdala and hippocampal activation in IBS patients. *Gastroenterology*. 2000;118 (Suppl.2):A81.
36. **Prather CM, Camillen M, Zinsmeister AR, et al.** *Gastroenterology*
37. **Bearcroft CP, Perrett D, Farthing MJ.** Postprandial plasma 5-hydroxytryptamine in diarrhoea predominant irritable bowel syndrome: a pilot study. *Gut* 1998;42:42-46.
38. **Spiller RC, Jenkins JP, Thornley JP, Hebden JM, Wright T, Skinner M, Neal KR.** Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T Lymphocytes, and increased gut sleep and on the physiology permeability following acute *Campylobacter enteritis* and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. *Gut* 2000;47:804-11.

IV. La fibromialgia y el sistema nervioso autónomo

Manuel Martínez-Lavín,* Antonio G. Hermosillo**

La fibromialgia es un síndrome muy común, sin embargo desestimado por el gremio médico. Afecta aproximadamente al 2% de la población en general. El 90% de los afectados son mujeres. Con frecuencia el padecimiento se desencadena por un traumatismo, ya sea físico, infeccioso o emocional. La FM es un padecimiento multisistémico que tiene dos características definitorias ubicadas en el ámbito musculoesquelético: 1) dolor generalizado crónico y 2) Puntos sensibles a la palpación en áreas bien definidas de la anatomía. Estas dos características se acompañan de manera constante por manifestaciones dramáticas en diversos órganos y sistemas. De acuerdo al estudio llevado a cabo por el American College of Rheumatology las manifestaciones distintivas de la FM, aparte de las arriba descritas son: fatiga constante, trastornos del sueño, rigidez matinal, parestesias, cefalea, ansiedad, intestino irritable, síndrome seco y fenómeno de Raynaud. Todos estos síntomas son más frecuentes en pacientes con FM al compararlos con aquellos que sufren de otros padecimientos reumáticos.¹ Nuestra hipótesis de trabajo fue que todas las

manifestaciones de la FM pudiesen ser explicadas por disfunción del sistema nervioso autónomo.

El sistema nervioso autónomo es una intrincada red que trabaja por debajo del nivel de conciencia y que está encargada de mantener el equilibrio en el funcionamiento de nuestro organismo mediante el antagonismo simpático-parasimpático. Es parte fundamental del sistema de respuesta al estrés. Hasta hace pocos años la función de dicho sistema era prácticamente intangible. Sin embargo la situación ha cambiado con el advenimiento de una nueva técnica de estudio; el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. Dicha técnica se basa en el hecho de que la frecuencia de los latidos cardíacos no es uniforme sino que varía de manera caótica (caos en su significado matemático). Los componentes periódicos de dicha variación están dictados por el influjo antagónico de las ramas parasimpática y simpática del sistema nervioso autónomo. El análisis espectral de estos componentes periódicos permite estimar el influjo que tienen tanto el sistema simpático como parasimpático sobre el nodo sinusal. Asimismo diversas ecuaciones matemáticas en el denominado "dominio del tiempo" (vgr. La desviación estándar de la duración de los

*Jefe, Departamento de Reumatología. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. México.

** Jefe, Departamento de Electrofisiología. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. México.

intervalos R-R o el porcentaje de intervalos R-R que difieren por más de 50 milisegundos del intervalo aledaño) permiten también medir el influjo parasimpático sobre el nodo sinusal. Esta nueva técnica de estudio está basada en la cibernética por lo que tiene amplios potenciales de aplicación.²

Hemos hechos varios estudios en FM utilizando el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca. El primero fue un estudio de corta duración, su resultado más importante fue que ante el estrés ortostático, las pacientes con FM tienen un abatimiento paradójico del influjo simpático sobre el nodo sinusal.³ En un segundo estudio medimos el tono simpático circádico en dichas pacientes. Encontramos que existe una persistente hiperactividad simpática día y noche.⁴

Estos resultados demuestran que la disautonomía es prevalente en las pacientes con FM, dicha disautonomía se caracteriza por una constante hiperactividad simpática con hiporreactividad al estrés. Este tipo de disautonomía en FM ha sido corroborado por investigadores de diferentes países utilizando también el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca, sin que hasta la fecha existan resultados disidentes.

Proponemos que esta hiperactividad con hiporreactividad simpática explica todas las manifestaciones de la FM.⁵ La hiporreactividad explicaría la constante fatiga y la rigidez matinal. La incesante hiperactividad pudiese inducir los trastornos del sueño, la ansiedad, el intestino irritable, el síndrome seco y el fenómeno de Raynaud. Las otras manifestaciones de la FM como son la cefalea las parestesias así como las dos características definitorias que son el dolor generalizado y los puntos dolorosos se puede explicar a través del mecanismo denominado "dolor mediado por el sistema simpático" cuya representación clínica más conspicua es la distrofia simpática refleja. De hecho, basados en nuestras investigaciones, proponemos que la fibromialgia es una distrofia simpática refleja generalizada.⁶

Hay importantes puntos de coincidencia entre la FM y la distrofia simpática refleja. 1) El inicio post-traumático, 2) la predominancia femenil, 3) El dolor crónico fuera de proporción del daño tisular y rebelde al tratamiento analgésico, 4) La presencia de alodinia o de hiperalgesia, 5) Las parestesias que son signo típico de dolor neuropático, 6) la inestabilidad vasomotora y 7) la respuesta al bloqueo simpático (estas dos últimas características también se han encontrado en casos de FM). Por último, 8) la importante respuesta emocional al dolor crónico.

En conclusión: Por medio de una nueva técnica de estudio, el análisis espectral de la variabilidad de la frecuencia cardiaca, se ha comprobado que la disautonomía es frecuente en FM. Dicha disautonomía se caracteriza por una incesante hiperactividad simpática con hiporreactividad al estrés. Esta disautonomía puede explicar las manifestaciones multisistémicas de la FM incluyendo sus características definitorias a través del mecanismo denominado dolor mediado por el sistema simpático.

Referencias

1. **Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennet RM, Bombardier C, Goldenberg DL et al.** The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1990;33:160-72.
2. 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.
3. **Martínez-Lavín M, Hermosillo AG, Mendoza C et al.** Orthostatic sympathetic derangement in subjects with fibromyalgia. *J Rheumatol* 1997;24:714-8.
4. **Martínez-Lavín M, Hermosillo AG, Rosas M, Soto MA.** Circadian studies of autonomic nervous balance in patients with fibromyalgia. A heart rate variability analysis. *Arthritis Rheum* 1998;41:1966-71.
5. **Martínez-Lavín M, Hermosillo AG.** Autonomic nervous system dysfunction may explain the multisystem features of fibromyalgia. *Semin Arthritis Rheum* 2000;29:197-9.
6. **Martínez-Lavín.** Is fibromyalgia a generalized reflex sympathetic dystrophy?. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:1-3.