

VICENTE VALENTÍN MAGANTO
JOSÉ CARLOS MINGOTE ADÁN
MANUEL LÓPEZ ESPINO
(Directores-Coordinadores)

DOLOR

Asistencia clínica

Manejo en el ámbito médico-psicológico



2ª edición



Síndrome de Sensibilidad Central

Manuel Blanco Suárez; Óscar Cáceres Calle;
Paola Zambrano Chacón

CONCEPTO DE SÍNDROME DE SENSIBILIDAD CENTRAL (SSC)

En 1984 el Dr. Muhammad B. Yunus *et al.*, establecieron por primera vez el concepto de Sensibilización Central (SC)^[1] que posteriormente daría origen al *Síndrome de Sensibilidad Central*. Desde entonces, en estos años se han ido conformando y conociendo los mecanismos fisiopatogénicos que lo originan^[2,5], lo que ha contribuido a completar el conocimiento de esta nueva entidad hasta llegar a su definición actual.

En un primer momento, Muhammad B. Yunus *et al.*^[1], describen la relación existente entre distintos síndromes o patologías, que podrían estar originadas por los mismos mecanismos fisiopatogénicos. Unos años más tarde, en 1992, en su publicación *Towards a model of pathophysiology of fibromyalgia: aberrant central pain mechanisms peripheral modulation*^[6], afianza la hipótesis de la existencia de una nueva entidad, que englobaría a distintos síndromes existentes, y que, hasta la fecha, eran considerados de manera individual e independiente, aunque con frecuencia se encontrasen en un mismo paciente. Y en el 2007 habla ya de los *síndromes de sensibilización central*^[7], para hacer referencia al conjunto de patologías que estarían relacionadas y englobadas en este nuevo concepto.

Para Muhammad B. Yunus, dentro de los síndromes de sensibilización central estarían patologías tan importantes y prevalentes como: la Fibromialgia (FM), el Síndrome de Fatiga Crónica (SFC), el Síndrome de Dolor Regional Complejo, el Síndrome de Intestino Irritable (SII),

Cistitis Intersticial (CI), el Síndrome de Dolor Miofacial (SPM), el Síndrome Premenstrual, la Artritis Reumatoide, los Trastornos Temporomandibulares (ATM)^[8], las alteraciones en el Sistema Neuroendocrino e Inmunológico, las alteraciones en el Reflejo de Flexión Nociceptivo, en principio, todas ellas compartirían el mecanismo de la SC, que consiste en una disfunción del Sistema Nervioso Central (SNC), piedra angular en el origen del proceso.

Con el tiempo han ido apareciendo nuevos estudios e investigaciones que han aportado una nueva visión, más amplia, involucrando en los mecanismos de producción de estos síndromes, al Sistema Inmunológico, Endocrino y más recientemente a la función mitocondrial^[9-16].

En el 2008 Chapman *et al.*^[17] en la publicación *Pain and Stress in a Systems Perspective: Reciprocal Neural, Endocrine, and Immune Interactions*, describen la respuesta fisiopatológica que el dolor provoca en el SNC, Sistema Endocrino y Sistema Inmunológico, donde identifica el “lenguaje” químico y nervioso, con el que se interrelacionan estos tres sistemas. Enumera los neurotransmisores, péptidos, endocannabinoides, citoquinas y hormonas que se encargan de la modulación del dolor, describiendo por primera vez cómo estos tres sistemas interdependientes operan en común. Concluye que el dolor crónico puede estar causado por la desregulación de alguno de estos tres sistemas.

En los últimos 10 años han seguido apareciendo muchos estudios donde se profundiza en las causas de estos síndromes de SC, cobrando especial importancia el estudio de la *función mitocondrial*, sobre todo en la FM y en el SFC. Se ha visto en estudios publicados que la disfunción mitocondrial es fundamental para que se produzca las alteraciones bioquímicas o fisiológicas que estarían detrás de los síntomas de estos pacientes^[18-22].

Como se ha visto, este nuevo concepto de Síndrome de Sensibilidad Central ha ido evolucionando en los últimos 30 años, desde la SC inicial como causa principal y casi única, hasta el concepto más moderno y amplio en la actualidad, donde se involucran a otros sistemas importantes y sobre todo a la relación existente entre ellos como causa de estas patologías.

Teniendo en cuenta lo expuesto anteriormente, podemos definir el Síndrome de Sensibilidad Central (SSC) como una nueva entidad no-

sológica o un nuevo proceso donde los síntomas estarían causados por una *sensibilización central* producida por una disfunción en la interacción entre el SNC, el Sistema Inmunológico y el Endocrino, así como una disfunción mitocondrial. La interrelación entre estos puede producir que la sensibilización de uno de ellos lleve a la de los otros, ocasionándose así un círculo vicioso que perpetúa el proceso. Hoy en día los síntomas que presentan estos pacientes suelen diagnosticarse por separado como cuadros independientes, pero lo más correcto es enmarcarlos dentro de esta nueva entidad, ya que están íntimamente relacionados y comparten los mismos mecanismos fisiopatológicos.

FISIOPATOLOGÍA DEL SSC

El conocimiento de la fisiopatología del SSC ha cambiado mucho en los últimos años. Esto está permitiendo el desarrollo de nuevas herramientas diagnósticas y terapéuticas que pueden mejorar la calidad de vida de los pacientes con esta enfermedad crónica, que a día de hoy sigue sin tener un tratamiento curativo.

Para intentar explicar de manera ordenada, los mecanismos que están implicados en el desarrollo de esta patología, vamos a diferenciar las alteraciones que se dan a nivel del Sistema Nervioso Central, el Sistema Inmunológico y el Sistema Endocrino. Por último, haremos referencia a la disfunción mitocondrial, que está presente en este cuadro, y a la desregulación que se produce en la interacción de todos estos sistemas.

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La disfunción del SNC continúa siendo la razón fisiopatológica más importante y la más estudiada. La *sensibilización central* es la piedra angular de la producción del proceso. Esta se produce por una alteración en el procesamiento de los distintos estímulos periféricos, predominantemente en el tálamo, ocasionando una amplificación de las señales en distintas áreas corticosubcorticales y una hiperexcitabilidad de las neuronas, de la glía y de la microglía. También se ha verificado una disminución de las vías inhibitorias descendentes (núcleo de la sustancia gris periacuedec-

tal). En estos pacientes las alteraciones que se demuestran en los mecanismos del procesamiento del dolor pueden estar relacionados con la hiperexcitabilidad de distintas áreas del SNC^[7,10,22].

El dolor es inicialmente un mecanismo protector que se origina por estímulos nocivos sobre tejidos sanos, siendo proporcional a la intensidad y a la duración del estímulo. La especialización de las neuronas sensoriales primarias, codifican los estímulos de baja intensidad a través de las vías centrales que solo activan sensaciones inocuas, mientras que los estímulos de alta intensidad nociceptiva solo activan los patrones que conducen al dolor y las vías paralelas permanecen inhibidas^[23-26]. Cuando existe esta disfunción del SN y se induce la SC, las vías somatosensoriales incrementan su eficacia sináptica, reduciendo la inhibición y generando una amplificación central del estímulo^[10,27]. Esto provoca que los estímulos subumbrales activen el circuito del dolor en forma de hiperalgesia (respuesta dolorosa potenciada o prolongada) y alodinia (dolor por estímulo inocuo)^[28].

Por este mecanismo, un paciente puede presentar dolor tras estímulo infraumbrales (hiperalgesia) y aún en ausencia del estímulo (alodinia). Y este hecho no implica la inexistencia de dolor, sino la presencia de una hipersensibilidad dolorosa^[13,29], con idénticas características sintomáticas a las situaciones en la que sí existen los estímulos nociceptivos periféricos. La hipersensibilidad central como determinante del dolor es probablemente una condición dinámica que está influenciada por la presencia y actividad de un foco nociceptivo^[30]. Las alteraciones que se demuestran en los receptores periféricos facilitan la amplificación de la transmisión de la señal, con excitabilidad de las neuronas medulares, y de las vías aferentes del dolor. Esta alteración en el procesamiento del estímulo doloroso se puede cronificar gracias a los mecanismos de sensibilización, la neuromodulación y la neuroplasticidad, que actúan a todos los niveles del procesamiento del estímulo^[31].

Entendiendo que en la SC existe un procesamiento desproporcionado ante estímulos periféricos leves o incluso en ausencia de estos, y que este mal procesamiento es capaz de activar los circuitos internos implicados en la estimulación del dolor, hoy en día comprendemos con más facili-

ATP, serotonina, bradikina, histamina, neuropéptidos, neurotrofinas y citoquinas^[40], los cuales se van a conectar directamente con el Sistema Inmunológico, generando en consecuencia una alteración o una hiperexcitación del mismo, lo que en efecto cadena puede llevar a producir una sensibilización periférica posterior. Esto se debe entre otras cosas a la comunicación bidireccional que existe entre el Sistema Inmunológico y el SNC^[41].

Se puede decir que la inhibición de los mecanismos descendentes inhibitorios medulares, las alteraciones de plasticidad neuronal mencionadas anteriormente y la sensibilización central juegan un papel importante en el desarrollo de la Sensibilidad Central. Podemos entender entonces que la Sensibilización Central es un proceso, mientras que la Sensibilidad Central es el resultado de dicho proceso,

Tal y como lo mencionaron Chapman *et al.*^[17] el Sistema Endocrino, el Sistema Inmunológico y el SNC operan en común y exponen que el dolor crónico puede estar causado por la desregulación de alguno de estos tres sistemas o de todo el conjunto. Es por esto que en el SSC, el SNC no solo se sensibiliza a los estímulos dolorosos, sino que también se puede sensibilizar a todos aquellos estímulos que son procesados por el cerebro, como la luz, los ruidos, los olores, los cambios de presión, los alimentos, los estímulos electromagnéticos, las sustancias químicas, y todo lo que hoy en día se engloba dentro de los xenobióticos^[42-43].

SISTEMA INMUNOLÓGICO

Desde hace varios años, la sensibilización del sistema inmunológico se postula como otro elemento crucial en la cronificación del dolor^[17], adquiriendo un rol importante en la fisiopatología del SSC. En la actualidad, uno de los objetivos más importantes en la neurociencia es conocer cómo funciona la comunicación entre el sistema inmunológico y el SNC; y en este punto las citoquinas proinflamatorias juegan un papel fundamental en esta relación^[44], debido a que existe una comunicación directa entre las distintas sustancias liberadas por el mastocito sensibilizado y el sistema nervioso central y periférico. Esta comunicación forma parte de la producción de la sensibilización central. Las citoquinas

proinflamatorias inducen o facilitan el dolor inflamatorio y neuropático así como la hiperalgiesia, ya que tienen acciones directas sobre las fibras aferentes, y el sistema nervioso central.

Existe evidencia de que las citoquinas proinflamatorias, interleucina-1 β , el factor de necrosis tumoral- α y las quimiocinas, la histamina, pueden modular directamente la actividad neuronal en el SNC y el sistema nervioso periférico^[45], estando involucradas en el desarrollo del dolor inflamatorio y neuropático. Hay una correlación entre la comunicación de los mastocitos y la glía/microglía a través de las interleucinas y las quimiocinas que puede ser capaz de cronificar la sensibilización central^[46]. La liberación de mediadores de mastocitos y sus acciones constituyen un mecanismo altamente complejo en la fisiopatología del SSC, y en el proceso inflamatorio que este presenta. Cuando los mastocitos se activan y se degranulan, liberan una amplia gama de mediadores ya almacenados^[47], que están involucrados en la iniciación, mantenimiento en el tiempo y/o regulación del proceso inflamatorio. A su vez, las sustancias humorales *per se* secretadas por los mastocitos pueden actuar directamente como neurotransmisores, o indirectamente como neuromoduladores, interviniendo en la SC.

La prevalencia de las enfermedades relacionadas con los procesos alérgicos y con las intolerancias y sensibilidades alimentarias ha aumentado de manera significativa en las dos últimas décadas^[48,49]. Las intolerancias se presentan por una deficiencia de la enzima necesaria para digerir el componente alimentario. La sensibilidad es una respuesta inmunológica exagerada frente a un alimento o componente del mismo. La alergia también es una respuesta inmunológica frente a los antígenos presentes en el alimento, por lo general mediada por el anticuerpo IgE. En la actualidad, existen estudios que relacionan las alteraciones en la microbiota intestinal con el origen de la sensibilidad alimentaria y viceversa. Es posible que hoy en día el organismo no esté preparado para tolerar la gran cantidad de xenobioticos a los que está expuesto, lo que provoca la alteración del sistema nervioso central, inmunológico y endocrino. Los mecanismos compensatorios del cuerpo son incapaces de mantener el equilibrio y se ven sobreestimulados, lo que provoca que se sobrecarguen y en conse-

cuencia, se produzca una hiperexcitabilidad generalizada que junto con la SC previa, cronifica el proceso.

DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL

Últimamente se está estudiando la relación que existe entre la disfunción mitocondrial y las patologías asociadas al SSC^[50,51,52,53]. Existen múltiples causas que pueden derivar en la reducción de la función mitocondrial. Entre las más importantes podemos enumerar las siguientes: la pérdida del mantenimiento del potencial en la membrana interna; las modificaciones en la cadena de transporte de electrones; el daño del ADN mitocondrial, con una transcripción mitocondrial alterada y la reducción en el transporte de sustratos y metabolitos críticos que van hacia la mitocondria. Todo esto puede disminuir la fosforilación oxidativa y en la producción de ATP, lo que sin duda interviene en la producción de energía.

Es importante comprender que estos procesos pueden ser secundarios a la sensibilización central debido, entre otros factores, al estrés oxidativo que se produce al tratarse de una enfermedad crónica. En este punto, aún se desconoce si es la causa o el efecto. En la fibromialgia, por ejemplo, se han encontrado signos de alteraciones mitocondriales, presentando así un aumento de especies reactivas de oxígeno, que se pueden relacionar con el mecanismo patogénico de la enfermedad^[54].

En un estudio realizado en el 2010 por Cordero *et al.*,^[54] se puso de manifiesto que existen niveles reducidos de la coenzima Q10, junto con una disminución del potencial de la membrana mitocondrial y un aumento de los niveles de superóxido mitocondrial, en las células mononucleares de la sangre, de pacientes diagnosticados con FM. También encontraron valores altos de peroxidación de los lípidos en las células mononucleares, tanto en sangre como en plasma. Llegaron a la conclusión que todos estos factores contribuyen de manera directa a la alteración de la funcionalidad celular. Las células mononucleares alteradas o anormales existentes en estos pacientes, pueden promover el estrés oxidativo y contribuir así a la alteración de la nocicepción del dolor en la FM. En pacientes con Síndrome de Fatiga Crónica se han encontrado alteraciones en la función mitocondrial que se correlaciona con rasgos fenotípicos^[55].

Existen referencias que ponen de manifiesto que las posibles causas de la disfunción muscular en pacientes diagnosticados de Síndrome de Fatiga Crónica pueden estar originadas por los efectos del estrés oxidativo y nitrosante, así como por las alteraciones mitocondriales junto con una baja producción de proteínas de choque térmico y anomalías metabólicas^[56], esto junto con la disfunción inmunoneuroendocrina existente en estos pacientes, puede alterar las respuestas adaptativas.

MICROBIOTA INTESTINAL. EJE INTESTINO-MICROBIOTA-CEREBRO

Otras líneas de investigación ponen de manifiesto la importancia que tiene la microbiota intestinal y la relación que tiene esta con los alimentos y/o fármacos, aditivos, pesticidas, metales pesados, contaminación del agua y del suelo, entre otros factores. Esta relación es capaz de alterar los productos del metabolismo de la microbiota, que junto con el estado de la pared intestinal, sana-inflamación de la mucosa-permeabilidad intestinal, genera uno de los ejes fundamentales a tratar en el SSC. Las alteraciones inducidas por factores ambientales en la microbiota intestinal también están asociadas con el aumento de la prevalencia de reacciones adversas a los alimentos^[57,58].

El eje intestino cerebro hace referencia a la comunicación bidireccional entre el SN entérico y el SNC, y aquí la microbiota intestinal desempeña un papel fundamental en su función, por lo que sería más correcto hablar del eje intestino, microbiota, cerebro,. Hoy en día existen distintas investigaciones que relacionan una microbiota alterada con enfermedades de carácter inmunoneuroendocrino^[59] como lo es el SSC, así como sucede con la disfunción mitocondrial. En este caso aún se desconoce si las alteraciones de la microbiota son la causa o el origen del proceso.

El interés generalizado en la microbiota intestinal y su relación con la homeostasis ha permitido ampliar sus estudios en patologías como el Síndrome de Intestino Irritable, donde se ha observado que existen comunidades bacterianas entéricas desordenadas, y que el estado de la microbiota intestinal puede influir en la morfología y función del eje intestino cerebro^[60]. El sistema nervioso entérico y el SNC comparten muchas caracte-

terísticas distintas de ciertos péptidos biológicamente activos y a su vez la complejidad de las interacciones entre estos dos sistemas, lo que puede dar lugar al desarrollo y exacerbación de síntomas en enfermedades inmuno-neuroendocrinas^[61,62]. En este tipo de patologías existen una convergencia del sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado y/o una alteración en la microbiota intestinal, lo que altera la función de la barrera intestinal y el estado proinflamatorio, lo que produce la aparición de moléculas neuroactivas generadas por el metabolismo bacteriano^[63].

Una microbiota intestinal anómala junto con una barrera intestinal alterada y una activación del sistema inmunológico de la mucosa, conducen a la liberación de mediadores inflamatorios y otras moléculas neuroactivas en la circulación sistémica, llegando al cerebro, lo que provoca que se produzcan cambios en la cognición. A la par a esto, los estímulos centrales como el estrés, pueden ser capaces de alterar la inmunidad de la mucosa, la microbiota intestinal y la función de la barrera intestinal, debido a la comunicación bidireccional de los Sistemas Inmunológico y Central. El Sistema Inmunológico es un importante regulador de las interacciones microbiota, intestino, cerebro. La microbiota intestinal es capaz de modular la función de las células inmunológicas residentes en los tejidos del SNC, y de las células periféricas, que son las encargadas de regular las respuestas a la neuroinflamación, lo que quiere decir, que tanto la microbiota intestinal, como el Sistema Inmunológico y la comunicación bidireccional entre estos, están implicadas en la etiopatogenia del SSC.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL SÍNDROME DE SENSIBILIDAD CENTRAL

Partiendo de la disfunción del SNC y el control que tiene este sobre todos los órganos periféricos^[10], de la disfunción inmunológica con su respectiva sensibilización de sus células^[17], y la secreción mantenida y descontrolada de sustancias como histamina, serotonina, interleuquinas proinflamatorias^[45], que son capaces de provocar una disfunción inmuno-neuroendocrina y mitocondrial, es sencillo comprender que en el SSC se generan distintos síntomas procedentes de todos los sistemas alterados, gracias a la desregulación existentes entre los sistemas Central, In-

DETERMINACIÓN DE ACTIVACIÓN Y SENSIBILIZACIÓN CELULAR

A efectos terapéuticos, nos es muy útil la determinación de la sensibilización del mastocito a diversos antígenos alimentarios mediante pruebas como:

- **Test de activación y sensibilización celular frente a antígenos alimentarios (TMH).** Cuando existe una alteración de la permeabilidad intestinal se produce una entrada de alérgenos alimentarios, los cuales pueden generar una respuesta inmunológica alterada. Se produce entonces una degranulación de los mastocitos y basófilos, que liberan más de 30 sustancias inmunoactivas, inmunomoduladoras e inflamatorias. Una de las sustancias que se liberan es la histamina, la cual se mide en este test.

La histaminosis por sensibilidad a alimentos se entiende como el exceso de histamina que se produce por un aumento de su liberación por las células que la contienen, en respuesta a una reacción inmunológica (no mediada por anticuerpos), frente a uno o varios alimentos, o a alguno de sus componentes, aditivos por ejemplo, en un individuo previamente sensibilizado. La liberación específica de histamina es lenta (degranulación parcial) por lo que no se trata de una respuesta explosiva. El efecto de esta interacción puede prolongarse hasta 15 a 21 días; esto en compañía de otros mediadores inflamatorios como las citoquinas por ejemplo, pueden potenciar la respuesta^[64-65]. Las citoquinas que extienden, potencian y perpetúan la respuesta inflamatoria pueden ser:

- IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-16.
- VPF (factor de permeabilidad vascular).
- PDGF (factor de crecimiento derivado de las plaquetas).
- SCF (factor de células mesenquimales).
- Otros: TGF β , IFN γ , GM-CSF, Linfotaxina, VEGF, TNF α , NGF, RANTES, FGF2, MIP α y β .^[66]

Estas sustancias también tienen la capacidad de activar otras vías de inflamación, producir una expansión clonal de las células que motivan la respuesta inflamatoria, y que alargan la vida media de estas respuestas, al igual que estas citoquinas, los basófilos sanguíneos son capaces de provocar estas mismas alteraciones ^[67].

Como ya se ha comentado, la histamina se encuentra en las células del endotelio vascular, en las neuronas histaminérgicas y sobre todo en las células inmunológicas (mastocitos y basófilos), desde las que es liberada para ejercer sus funciones. También existe una determinada cantidad de histamina que proviene de la dieta. Los alimentos contienen histamina en mayor o menor cantidad, de ahí que se pueda hablar de alimentos ricos en histamina. Pero la principal fuente de liberación de histamina son las células que la contienen, que interactúan con el medio, y en determinadas circunstancias, existen factores que provocan la liberación de histamina y otras sustancias. En ocasiones ocurren alteraciones que pueden hacer que se altere este “equilibrio”, dando lugar a un exceso o acumulo de histamina en los tejidos, es lo que se define como: histaminosis.

Para realizar este test lo primero que se necesita es obtener una muestra de sangre del paciente a estudiar, que se puede realizar por extracción convencional, o mediante *técnicas de capilaridad* o punción en la yema del dedo del paciente.

Una vez obtenida la muestra, y remitida al laboratorio, se trabaja con los *mastocitos* y los *basófilos*, las cuales se mantienen vivas durante unos días. La realización del TMH presenta varias fases:

- Preparación de la muestra.
- Cuantificación de la histamina total y basal (ng/ml) del paciente.
- Incubación de la sangre con los alimentos a estudiar.
- Observación de la reacción que se produce.
- Medición de los mediadores (histamina) liberados por las células incubadas con los alimentos a estudiar.
- Recogida de datos numéricos y conversión mediante una fórmula matemática (expresados en %).

- Cálculo del *punto de corte* o punto de positividad de la reacción.
- Informe por el médico especialista.

El TMH es una técnica laboriosa y metódica que necesita de varios días para su realización. Durante ese tiempo, el proceso no se puede interrumpir. Requiere de personal altamente cualificado en técnicas de biología molecular y cultivos celulares.

En pacientes con SSC esta técnica es muy útil, como puede verse en el trabajo presentado en el II Simposio Internacional de SSC 2018^[68], donde se hizo uso de esta técnica TMH, en 200 pacientes en edades comprendidas entre los 25-65 años, con la finalidad de determinar la sensibilidad inmunológica frente al trigo y a la leche, el trabajo se tituló “Influencia de dietas terapéuticas exentas de leche y trigo en pacientes con Síndrome de Sensibilidad Central”, y se observó cómo en el 85% de los pacientes los síntomas disminuyeron en más de un 80%, logrando mejorar su calidad de vida.

- **Test de permeabilidad intestinal (TPI).** Sirve para evaluar el correcto funcionamiento de la barrera intestinal. Si la permeabilidad intestinal está alta, la integridad de la mucosa intestinal se está perdiendo, y viceversa. Una correcta integridad de la mucosa intestinal es fundamental para mantener un adecuado estado de salud. Cuando esa integridad se altera, la función de barrera intestinal se pierde y algunos componentes presentes en los alimentos o en el medio ambiente pueden pasar al torrente sanguíneo y desencadenar procesos inmunitarios e inflamatorios, que están en la base de muchas enfermedades.

Este test se realiza también con sangre del paciente, que puede ser obtenida por técnicas de capilaridad. Consiste en el estudio del anticuerpo monoclonal IgG frente a la betalactoglobulina y a la cuantificación de betalactoglobulina en la sangre. Por encima de ciertos niveles, se considera el test positivo, lo que hablaría a favor de un “aumento” de la permeabilidad intestinal (PI) del paciente.

La importancia de este test radica en que la histaminosis alimentaria puede ser secundaria a un aumento de la PI, es decir, por

culpa de esta alteración es más fácil desarrollar sensibilizaciones a alimentos. De igual manera, la ingesta de alimentos a los que el paciente está sensibilizado va a provocar una alteración en la PI, y por lo tanto se establecería un círculo vicioso que es importante cortar. Además, se ha observado que los pacientes con más aumento de la PI presentan un mayor número de sensibilizaciones alimentarias.

En el trabajo presentado en el II Simposio Internacional de SSC 2018^[69], relacionado con el test de permeabilidad intestinal, el cual se tituló “Permeabilidad intestinal, una pieza más del puzzle del Síndrome de Sensibilidad Central” mostró cómo este test puede ser un marcador útil para determinar el grado de severidad de los síntomas en este tipo de paciente; así mismo, se determinó que a mayor severidad de los síntomas existe una mayor permeabilidad intestinal.

Tratamientos

Como hemos venido mencionando a lo largo de este capítulo, el SSC, y por lo tanto cualquier síndrome que pertenezca a este, tiene un origen multifactorial debido a la desregulación de los Sistemas Central, Inmunológico y Endocrino, así como a la disfunción mitocondrial y al estado afectado del eje intestino, microbiota, cerebro.

- **A nivel digestivo.** Es importante destacar una posible inflamación de mucosa, incluyendo un aumento de la permeabilidad intestinal, y secundariamente un déficit enzimático, con intolerancias a lactosa, fructosa y diaminoxidasa (DAO). Cabe destacar que esto no es una condición a cumplir en todos los pacientes. Este entramado tan complejo explica por qué con los tratamientos sintomáticos habituales para la ansiedad, la depresión y el dolor, no haya una respuesta terapéutica razonable. Por lo que es indispensable un tratamiento multidisciplinario que actúe sobre los sistemas que están afectados y sobre los posibles factores desencadenantes o favorecedores. Haciendo uso de los resultados de los

test mencionados anteriormente TMH y TPI es recomendable el uso de dietas terapéuticas de desensibilización inmunológica frente a aquellos antígenos alimentarios a los cuales el paciente resulta sensible. En este caso es muy importante desarrollar un plan de alimentación completo y equilibrado, con la finalidad de evitar cualquier carencia de vitaminas y minerales.

Una disfunción en el sistema nervioso está asociada a una cronificación o exageración de las respuestas ante episodios de dolor de cabeza (migrañas) y alteraciones intestinales relacionadas con el SII. Como hemos venido mencionando anteriormente, hay distintas líneas de investigación que se centran en la relación que existe entre estas respuestas exageradas y el SNC, sin embargo, puede ser posible que la iniciación de esta cronificación resida en el sistema nervioso entérico, por lo que vincular de manera directa patologías como migraña y SII es fundamental cuando se quieren tratar pacientes con SSC y sus síntomas mayoritarios están relacionados con estas dos patologías.

- **Ejercicio físico.** Es recomendable realizar ejercicio cardiovascular teniendo en cuenta la tolerancia de cada paciente, ya que la mayoría presentan un umbral bajo a los esfuerzos. Dentro de los ejercicios que se podrían valorar en estos pacientes están: yoga, pilates de baja carga, andar, abdominales hipopresivos. En definitiva, ejercicios que no sobreestimen al sistema.
- **Gestión del estrés.** Desarrollo de técnicas para que el paciente tenga un manejo saludable y sostenible con la enfermedad, lo que favorece el cuidado de su cuerpo y el buen cumplimiento del tratamiento. Terapias de psicología, sesiones individuales y grupales de coaching salud. En definitiva, técnicas que ayuden al paciente a tener una buena relación con su cuerpo y su enfermedad.
- **A nivel inmunológico.** Es recomendable trabajar con la disminución de la precarga: disminuir los distintos estímulos que pueden potenciar la respuesta del mastocito sensibilizado, los ya descritos anteriormente. A nivel del mastocito, podemos utilizar productos que estabilicen su membrana, de modo que cuando se exponga a

El tratamiento tiene una duración de entre 5 y 6 semanas, según la sintomatología de cada paciente. Con este tipo de técnica, junto con un tratamiento multidisciplinar, se consigue estabilizar al paciente generando disminución del dolor, del cansancio y de la hinchazón generalizada, entre otras sintomatologías relacionadas con el Síndrome de Sensibilidad Central.

Se recomienda el uso de complementos alimenticios que favorezcan la regulación de la disfunción inmunoneuroendocrina^[74-78].

Enfocados a la permeabilidad intestinal

L-Glutamina:

- Aminoácido que interviene en la composición de las proteínas que mantienen a las células en buen estado y reparan los tejidos.
- Protege el sistema inmunológico.
- Mejora los desórdenes intestinales.
- Actúa en eliminación de amonio concentrado en el cerebro.

Probióticos:

- Estimulan y fortalecen el sistema inmunológico.
- Impiden el desarrollo de microorganismos patógenos.
- Disminución de la permeabilidad intestinal.
- Disminución de la permeabilidad intestinal y potencia el efecto barrera inmunológico.

Es conveniente regular la microbiota intestinal–permeabilidad intestinal, ya que gran parte de su asimilación se realiza en el intestino delgado donde es luego transportada a los músculos, cerebro y otros tejidos. Uso de probióticos–glutamina.

Enfocados al sistema inmunológico. Sensibilidades alimentarias

Antioxidantes y antiinflamatorios

Quercetina:

- Inhibe las células del sistema inmunológico que liberan histamina.

- Acción antiinflamatoria que favorece la reducción de la hinchazón de las vías respiratorias superiores.
- Capacidad de relentecer el envejecimiento celular.
- Neutralización de respuestas alérgicas.

Luteolina:

- Acción antioxidante y antiinflamatoria.
- Capacidad de prevenir y controlar la inflamación de las vías del sistema nervioso central (inflamación del cerebro).
- Acción protectora de las células de las citoquinas.

Es recomendable utilizar la mezcla de ambas ya que la luteolina tiene la capacidad de potenciar las acciones de la quercetina sobre el sistema inmunológico.

Enfocados al Sistema Nervioso Central

Palmitoiletanolamida (PEA):

- Actúa a nivel de la glía y microglía, disminuyendo su hiperactividad, actuando además en los receptores CB1, CB2 y en receptores PPAR alfa.

Magnesio:

- Capacidad de formación de estructuras óseas, proteínas y anticuerpos.
- Favorece el metabolismo de síntesis de los lípidos.
- Actúa como antiinflamatorio.
- Favorece el metabolismo energético.
- Capacidad de relentecer el envejecimiento celular.

Regula la transmisión de señales del sistema nervioso central, favoreciendo entre otros aspectos:

- *Mejora y control de sueño.*
- *Disminución del cansancio físico y mental.*
- *Control de dolores de cabeza y/o migrañas.*

L- Carnosina

- Es un dipéptido formado por dos aminoácidos (β -alanil y L-histidina). A menudo se denomina neuropéptido, debido a sus propiedades como protector cerebral. Control de las funciones bioquímicas del cerebro.
- Actúa como neurotransmisor.
- Actúa como factor clave en la construcción de nuevas estructuras celulares.

Ácido Málico

- Forma parte del ciclo de Krebs.
- Favorece la liberación de metales pesados.
- Actúa como bloqueador de las toxinas.

L-Glutamina

- Aminoácido que interviene en la composición de las proteínas que mantienen a las células en buen estado y reparan los tejidos.
- Protege el sistema inmunológico.
- Mejora los desórdenes intestinales.
- Actúa en eliminación de amonio concentrado en el cerebro.

Ribosa

- Acelerando la síntesis de energía de los tejidos.

Ubiquinol

- Contribuye con la función mitocondrial en la producción de energía a nivel celular.
- Fatiga.
- Alta eficacia en la fatiga crónica, distrofia muscular, alta presión arterial, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad periodontal y parkinson.

CONCLUSIONES

El síndrome de sensibilidad es un proceso complejo de origen desconocido en el que hay múltiples factores que lo producen, lo desencadenan y lo perpetúan.

Se trata de un síndrome que está en el espectro de los procesos neuroinmunoendocrino. Puede ser considerada una enfermedad sistémica, que aunque no ponga en riesgo la vida, sí que empeora la calidad de vida, incluso puede invalidar.

Es un reto, tanto respecto al entendimiento de lo que ocurre realmente, como las múltiples interacciones que se producen. No se trata de una enfermedad estructural lineal al uso, es la disfunción del sistema completo, motivo por el cual supone un reto buscar nuevas líneas terapéuticas que puedan controlarlo.

Debemos abordar este síndrome hablándole su mismo lenguaje, hay que actuar sobre los sistemas desregulados para intentar cortar los círculos viciosos y encontrar el equilibrio, resincronizándose o regulándose los sistemas, para alcanzar el buen funcionamiento del organismo, para ello habrá que plantear realizar medicina de sistema.

Por ello hay varias propuestas innovadoras que tratan de actuar a nivel inmunológico, central, endocrino, mitocondrial, psicológico, físico etc. Los tratamientos propuestos en este capítulo, no son más que la elección de diversos tratamientos que actúen en estos niveles, alcanzando una sinergia, que regule al paciente y le de calidad de vida.

Con estos protocolos, afortunadamente se ha mejorado francamente la respuesta terapéutica hallada con los tratamientos convencionales. Hoy en día se supera más del 85% de respondedores, y esperamos que en un futuro se alcancen cifras mayores.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ahles TA, Yunus MB, Riley SD, Bradley JM, Masi AT. Psychological factors associated with primary fibromyalgia syndrome. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 1984; 27(10), 1101-1106.

2. Perrot S, Dickenson AH, Bennett RM. Fibromyalgia: harmonizing science with clinical practice considerations. *Pain Practice*. 2008; 8(3), 177-189.
3. Wallace DJ, Clauw DJ. *Fibromyalgia and other central pain syndromes*. Lippincott Williams & Wilkins. 2005.
4. Offenbaecher M, Bondy B, Jonge SD, Glatzeder K, Krüger M, Schoeps P, Ackenheil M. (1999). Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 1999; 42(11), 2482-2488.
5. Yunus MB. Fibromyalgia: A central sensitivity syndrome. En: *Women and Health* (Second Edition). 2013. (pp. 1331-1340).
6. Yunus MB. Towards a model of pathophysiology of fibromyalgia: aberrant central pain mechanisms with peripheral modulation. *The Journal of rheumatology*, 1992; 19(6), 846.
7. Yunus MB. Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes. En: *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2007. (Vol. 36, No. 6, pp. 339-356).
8. Yunus MB. Central sensitivity syndromes: a new paradigm and group nomenclature for fibromyalgia and overlapping conditions, and the related issue of disease versus illness. En: *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2008; (Vol. 37, No. 6, pp. 339-352).
9. Fleming KC, Volcheck MM. Central sensitization syndrome and the initial evaluation of a patient with fibromyalgia: a review. *Rambam Maimonides medical journal*, 2015; 6(2).
10. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*, 2011; 52(3), S2-S15.
11. Aaron LA, Burke MM, Buchwald D. Overlapping conditions among patients with chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and temporomandibular disorder. *Archives of internal medicine*, 2000; 160(2), 221-227.
12. Clemens JQ, Markossian T, Calhoun EA. Comparison of economic impact of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Urology*, 2009; 73(4), 743-746.
13. Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain* 2009;10895-926.
14. Quinzii CM, López LC, Von-Moltke J, Naini A, Krishna S, Schuelke M, Hirano M. Respiratory chain dysfunction and oxidative stress correlate with severity of primary CoQ10 deficiency. *The FASEB Journal*, 2008; 2(6), 1874-1885.

42. Loria-Kohen V, Marcos-Pasero H, de la Iglesia R, Aguilar-Aguilar E, Espinosa-Salinas I, Herranz J, Reglero G. Multiple chemical sensitivity: Genotypic characterization, nutritional status and quality of life in 52 patients. *Medicina Clínica (English Edition)*, 2017; 149(4), 141-146.
43. Myhill S, Booth NE, McLaren-Howard J. Chronic fatigue syndrome and mitochondrial dysfunction. *International journal of clinical and experimental medicine*, 2009; 2(1), 1.
44. Sommer C, Kress M. Recent findings on how proinflammatory cytokines cause pain: peripheral mechanisms in inflammatory and neuropathic hyperalgesia. *Neuroscience letters*, 2004; 361(1-3), 184-187.
45. Sun JH, Yang B, Donnelly DF, Ma C, LaMotte RH. MCP-1 enhances excitability of nociceptive neurons in chronically compressed dorsal root ganglia. *Journal of neurophysiology*, 2006; 96(5), 2189-2199.
46. Di Franco M, Iannuccelli C, Valesini G. Neuroendocrine immunology of fibromyalgia. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2010; 1193(1), 84-90.
47. Krystel-Whittemore M, Dileepan KN, Wood JG. Mast cell: a multi-functional master cell. *Front Immunol* 2016; 6: 620.
48. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: recent advances in pathophysiology and treatment. *Annual review of medicine*, 2009; 60, 261-277.
49. Jutel M, Akdis M, Budak F, Aebischer-Casaulta C, Wrzyszc M, Blaser K, Akdis CA. IL-10 and TGF- β cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. *European journal of immunology*, 2003; 33(5), 1205-1214.
50. Nicolson GL, Ferreira G, Settineri R, Ellithorpe RR, Breeding P, Ash ME. Mitochondrial Dysfunction and Chronic Disease: Treatment with Membrane Lipid Replacement and Other Natural Supplements. En: *Mitochondrial Biology and Experimental Therapeutics* (pp. 499-522). Springer, Cham. 2018.
51. Miranda-Díaz AG, Rodríguez-Lara SQ. The Role of Oxidants/Antioxidants, Mitochondrial Dysfunction, and Autophagy in Fibromyalgia. En: *Discussions of Unusual Topics in Fibromyalgia*. InTech. 2018.
52. Myhill S, Booth NE, McLaren-Howard J. Chronic fatigue syndrome and mitochondrial dysfunction. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 2009; 2(1), 1.
53. Yorns Jr. WR, Hardison HH. Mitochondrial dysfunction in migraine. In *Seminars in pediatric neurology* (Vol. 20, No. 3, pp. 188-193). WB Saunders. 2013.

54. Cordero MD, De Miguel M, Fernández AMM, López IMC, Maraver JG, Cotán D, Navas P. Mitochondrial dysfunction and mitophagy activation in blood mononuclear cells of fibromyalgia patients: implications in the pathogenesis of the disease. *Arthritis research & therapy*, 2010; 12(1), R17.
55. Poca Días V, Ojanguren Saban I, Pereira Dos Santos C, Sánchez Vizcaíno E, Ariza Fernández A, García Fructuoso F. Implicación de la mitocondria en la fatiga crónica. *Dolor. Investigación Clínica & Terapéutica*, 2008; 23(1), 18-24.
56. Gerwyn M, Maes M. Mechanisms explaining muscle fatigue and muscle pain in patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS): a review of recent findings. *Current rheumatology reports*, 2017; 19(1), 1.
57. Espín JC. Gut Microbiota, Diet and Health.(We and our gut microbes). *Molecular nutrition & food research*, 2017; 61(1), 1770015.
58. Yang B, Xiao L, Liu S, Liu X, Luo Y, Ji Q, Liu Z. Exploration of the effect of probiotics supplementation on intestinal microbiota of food allergic mice. *American journal of translational research*, 2017; 9(2), 376.
59. Lombardi VC, De Meirleir KL, Subramanian K, Nourani SM, Dagda RK., Delaney SL, Palotás A. Nutritional modulation of the intestinal microbiota; future opportunities for the prevention and treatment of neuroimmune and neuroinflammatory disease. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2018.
60. Quigley E. The gut-brain axis and the microbiome: Clues to pathophysiology and opportunities for novel management strategies in irritable bowel syndrome (IBS). *Journal of clinical medicine*, 2018; 7(1), 6.
61. Al Omran Y, Aziz Q. The brain-gut axis in health and disease. En: *Microbial Endocrinology: The Microbiota-Gut-Brain Axis in Health and Disease* 2014; (pp. 135-153). Springer, New York, NY.
62. Quigley EM. Microbiota-brain-gut axis and neurodegenerative diseases. *Current neurology and neuroscience reports*, 2017; 17(12), 94.
63. Davis BC, Bajaj JS. The human gut microbiome in liver diseases. En: *Seminars in liver disease* 2017; (Vol. 37, No. 02, pp. 128-140). Thieme Medical Publishers.
64. Bachelet I, Levi-Schaffer F & Mekori YA. Mast cells: not only in allergy. *Immunology and Allergy Clinics*, 2006; 26(3), 407-425.
65. Weissler A, Mekori YA & Mor A. The role of mast cells in non-allergic inflammation. *The Israel Medical Association Journal*, 2008; 10(12), 834.
66. Galli SJ, Kalesnikoff J, Grimbaldeston MA, Piliponsky AM, Williams C M & Tsai M. Mast cells as "tunable" effector and immunoregulatory cells: recent advances. *Annu Rev Immunol*, 2005; 23, 749-786.

67. Sokol CL, Chu NQ, Yu S, Nish SA, Laufer TM & Medzhitov R. Basophils function as antigen-presenting cells for an allergen-induced T helper type 2 response. *Nature Immunology*, 2009; 10(7), 713.
68. Cáceres O, Blanco M, Martín F, Chacón PZ, Rodríguez M, Fernández M. (Octubre 2018). Influencia de dietas terapéuticas exentas de leche y trigo en pacientes con Síndrome de Sensibilidad Central. *II Simposio Internacional de Síndrome de Sensibilidad Central*. Simposio llevado a cabo en Sevilla, España. 2018.
69. Martín F, Blanco M, Cáceres O, Chacón PZ. (Octubre 2018). Permeabilidad intestinal, una pieza más del puzzle del Síndrome de Sensibilidad Central. *II Simposio Internacional de Síndrome de Sensibilidad Central*. Simposio llevado a cabo en Sevilla, España. 2018.
70. Pareja JL, Martín F, Bernal G, Cáceres O, Blanco M, Prada FA, Berral F J. Fibromyalgia: a search for markers and their evaluation throughout a treatment. *European Scientific Journal*, 2015; ESJ, 11(10).
71. Blanco M, Cáceres O, Martín F, Chacón PZ. (Octubre 2018). Impacto de la estimulación magnética transcraneal de bajo campo en pacientes diagnosticados de Fibromialgia. *II Simposio Internacional de Síndrome de Sensibilidad Central*. Simposio llevado a cabo en Sevilla, España. 2018.
72. Núñez N, Chacón PZ, Cáceres O, Blanco M. (Octubre 2018). Valoración de la Estimulación transcraneal por corriente directa (tDCS) anódica en pacientes afectados de migraña en el entorno del Síndrome de Sensibilidad Central. *II Simposio Internacional de Síndrome de Sensibilidad Central*. Simposio llevado a cabo en Sevilla, España. 2018.
73. Chacón PZ, Cáceres O, Blanco M. (Octubre 2018). Tratamiento Oxigenoterapia de Hipoxia e Hiperoxia en pacientes con Síndrome de Fatiga Crónica. *II Simposio Internacional de Síndrome de Sensibilidad Central*. Simposio llevado a cabo en Sevilla, España. 2018.
74. Rinaldi E, Consonni A, Guidesi E, Elli M, Mantegazza R, Baggi F. Gut microbiota and probiotics: novel immune system modulators in myasthenia gravis? *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2018
75. Heoharides TC, Stewart JM, Hatziagelaki E, Kolaitis G. Brain ‘fog,’ inflammation and obesity: key aspects of neuropsychiatric disorders improved by luteolin. *Front Neurosci*. 2015;9:225.
76. Miranda-Díaz AG, Rodríguez-Lara SQ. The Role of Oxidants/Antioxidants, Mitochondrial Dysfunction, and Autophagy in Fibromyalgia. In *Discussions of Unusual Topics in Fibromyalgia*. InTech. 2018.