

ARTÍCULOS ORIGINALES

VALORACIÓN DE LA FUNCIÓN ADRENAL EN PACIENTES CON FIBROMIALGIA PRIMARIA

Hernando Vargas Uricoechea*, Juan Martín Gutiérrez**,
Ana Lucinda Londoño Ortiz***, Lázaro Jiménez González****,
Pablo Ashner Montoya*****

RESUMEN

Objetivo: Determinar la función adrenal a través de la prueba de estimulación con 1mg de ACTH en pacientes con Fibromialgia primaria. **Diseño:** Estudio observacional tipo corte transversal. **Lugar:** Servicio de endocrinología y reumatología, facultad de medicina de la Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario de San Ignacio. **Población:** Muestra de 32 pacientes, 16 con diagnóstico de Fibromialgia primaria y 16 pacientes controles sanos. **Intervenciones:** Se determinó el nivel de cortisol basal sérico (8 de la mañana) y 30 minutos posterior a la aplicación de 1mg i.v de ACTH, tomando como una respuesta normal el alcanzar un nivel de 18mg/dL post-estímulo con ACTH, se determinó además el delta de cortisol, el porcentaje en el cambio del cortisol basal y post-ACTH y el porcentaje de pacientes que alcanzaron la respuesta normal predicha. **Resultados:** No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el nivel de cortisol basal en los dos grupos de estudio $p=0.33$, tampoco hubo diferencias en el nivel de cortisol post-estímulo con ACTH $p=0.36$, no se encontraron diferencias en el delta de cortisol ni en las pacientes con fibromialgia ni en las pacientes controles $p=0.74$ entre los grupos. Tampoco encontramos cambios en el porcentaje de cambio del nivel de cortisol basal y post-estímulo con ACTH entre los casos y los controles $p=0.89$, no obstante, el porcentaje de pacientes que alcanzaron la respuesta predicha en el nivel de cortisol fue de 68.75% (11 de 16 pacientes en el grupo de fibromialgia) y del 100% (16 de 16 pacientes en el grupo control) $\chi^2= 6.16$. $p<0.02$. **Conclusión:** Nuestros datos demuestran que un número importante de pacientes con Fibromialgia primaria no responden adecuadamente al estímulo con ACTH, indicando una pobre reserva adrenal, es necesario determinar el nivel al cual se encuentra el origen de dicha respuesta alterada y la utilidad de los esteroides en pacientes con alteración de la función.

Palabras clave: Endocrinología, cortisol, Fibromialgia primaria, respuesta adrenal, Reumatología.

Recibido para publicación: octubre 5 de 2004. Aprobado para publicación: noviembre 11 de 2004.

- * Especialista en Medicina Interna y Endocrinología. Profesor Departamento de Medicina Interna, Universidad del Cauca.
- ** Especialista en Medicina Interna y Reumatología. Servicio de Reumatología Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana.
- *** Bacterióloga, Laboratorio de Endocrinología, Hospital Universitario San Ignacio.
- **** Especialista en Medicina Interna y Endocrinología. Servicio de Endocrinología Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana.
- ***** Especialista en Medicina Interna y Endocrinología. Jefe del Servicio de Endocrinología Hospital Universitario San Ignacio. Pontificia Universidad Javeriana.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Fibromialgia primaria es un síndrome doloroso crónico, idiopático, caracterizado por dolor músculo-esquelético no articular, puntos sensibles generalizados, fatiga, ansiedad, trastornos del sueño, cefalea y síndrome de colon irritable entre otros.¹

Afecta más frecuentemente a mujeres que a hombres y su prevalencia en mujeres de 18 a 29 años es del 1%, y aproximadamente del 7% en el rango de edad de 70 a 79 años.^{2,3}

Aunque la causa primaria de la enfermedad es desconocida y a pesar que los estudios histopatológicos en el músculo concluyen que no existe alteración estructural y/o funcional que explique en su totalidad la fisiopatología de la enfermedad, se ha implicado al eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal (HHA) y su disfunción en la génesis de esta entidad. No obstante, se han encontrado resultados variables y contradictorios en diversos estudios que tratan de valorar el funcionamiento adrenal en pacientes con Fibromialgia primaria.^{4,5,6}

Muchos de los síntomas de los pacientes con Fibromialgia se asemejan a los que presentan las personas con Insuficiencia adrenal, aunque no es posible determinar si las alteraciones del eje HHA marcan la vulnerabilidad para desarrollar este desorden o si son consecuencia del dolor crónico.^{7,8}

En pacientes con Síndrome de Fibromialgia primaria puede presentarse alguna perturbación a nivel del eje HHA, es menester por tanto analizar la respuesta glandular adrenal a través de una prueba poco invasiva, de bajo costo y que se pueda realizar de forma ambulatoria, la prueba de estimulación con ACTH a sido a lo largo del tiempo un pilar fundamental para la valoración de la función adrenal, reportes recientes han podido demostrar que dosis tan bajas como de 1mcg se correlacionan de forma excelente con la prueba de oro como la hipoglucemia mediada por insulina, más aún, esta dosis tiene mayor sensibilidad para el estudio de enfermedad clínica adrenal que la dosis estándar de 250 mcg.^{9,10}

SUJETOS Y METODOS

Dieciséis mujeres con diagnóstico de Fibromialgia primaria definida por los criterios del Colegio Americano de Reumatología y dieciséis mujeres sanas fueron es-

Las mujeres con Fibromialgia fueron reclutadas de la práctica de la consulta externa de Reumatología del Hospital Universitario de san Ignacio, las mujeres sanas que sirvieron de grupo control fueron reclutadas de los servicios de enfermería, administración y oficios varios de nuestro hospital.

Los criterios de inclusión de las pacientes con Fibromialgia fueron:

1. Mujeres mayores de 20 años de edad con diagnóstico de Fibromialgia primaria que cumpliera con los criterios del Colegio Americano de Reumatología, con al menos 6 meses de evolución de la enfermedad.

Los criterios de inclusión de las pacientes controles fueron:

1. Mujeres sanas mayores de 20 años de edad.

Los criterios de exclusión para ambos grupos fueron:

1. Antecedentes de uso de esteroides en cualquier presentación en los últimos 12 meses.
2. Embarazo.
3. Antecedentes de Enfermedad Coronaria Isquémica.
4. Pacientes con antecedentes de Epilepsia.
5. Antecedentes de uso de medicamentos que interfieran con el funcionamiento adrenal en los últimos 3 meses: Ketoconazole, Fluconazole, Itraconazole y derivados, Rifampicina, Etomidato, Fenobarbital, anticonceptivos orales o terapia de reemplazo estrogénico.
6. Pacientes con diagnóstico de Hipotiroidismo no controlado.

PROTOCOLO

Las pacientes fueron citadas a las 7:30 horas en el laboratorio de Endocrinología. Previo consentimiento informado se procedía a la inserción de catéter heparinizado en la vena antecubital, y después de un periodo de reposo de 30 minutos se tomaba muestra basal de cortisol (8 horas); inmediatamente se administraba por vía intravenosa 1mcg de ACTH y 30 minutos después de la administración del fármaco se titulaba nuevamente los niveles de cortisol sérico. En ese momento se daba por terminada la prueba.

Se determinó que una prueba se consideraba normal cuando el nivel de cortisol post-estímulo con ACTH alcanzaba al menos un nivel de 18 mg/dl, si la respuesta del cortisol post-estímulo no alcanzaba este nivel la prueba era considerada subnormal.

Se determinó además el cambio o delta en el nivel de cortisol post-estimulo respecto al basal y se determinó el cambio en porcentaje del nivel de cortisol.

La ACTH utilizada (Synachten, Novartis, Ámpula de 250mg) fue diluida en solución salina normal a una concentración de 1mg/mL y conservada a 4 grados centígrados máximo por 4 meses.

Los niveles de cortisol fueron procesados el mismo día de la toma de la muestra, realizados por inmunoensayo competitivo con el analizador IMMULITE, con un rango de calibración de 1-50 mg/dl y una sensibilidad de 0.2mg/dL

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se presentaron los datos como el promedio \pm DE, y un intervalo de confianza del 95% (95% CI). La significancia estadística de las diferencias en variables continuas fue estudiada por el t test, y las de variables no continuas fueron determinadas por la prueba del CHI cuadrado (X^2) corregido con el método de Yates.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional de tipo corte transversal.

RESULTADOS

No hubo diferencias significativas en el rango de edad ni en el índice de masa corporal en el grupo de pacientes con Fibromialgia respecto al grupo control (46.94 ± 13.41 vs. 45.81 ± 13.17 y 25.63 ± 1.86 vs. 25.25 ± 1.84), $p=0.81$ para el rango de edad y $p=0.57$ para el índice de masa corporal (Tabla 1).

Tabla 1. Características basales de los dos grupos de paciente. (el índice de masa corporal se calculó como la relación del peso en Kilogramos y la talla en metros al cuadrado.)

Parámetro	Casos de Fibromialgia	Controles
N	16	16
Mujeres	100%	100%
Edad en años (\pm DE)	$46,94 \pm 13,41$	$45,81 \pm 13,17$
IMC en Kg/m ² (\pm DE)	$25,63 \pm 1,86$	$25,25 \pm 1,84$
Cortisol en μ g/dl (\pm DE)	9.78 ± 3.14	11.09 ± 4.21

El nivel de cortisol basal tanto en el grupo con Fibromialgia como en el grupo control fue similar (9.78 ± 3.14 y 11.09 ± 4.21 , respectivamente, $p=0.33$). El nivel de cortisol a los 30 minutos posterior a la administración de ACTH tampoco difirió entre el grupo con Fibromialgia y el grupo control (22.82 ± 5.74 y 24.59 ± 4.92 , respectivamente, $p=0.36$). El cambio en el delta de cortisol fue de 13.04 ± 4.59 en las pacientes con fibromialgia y de 13.50 ± 3.24 en las pacientes controles, no encontrándose diferencias significativas entre ellas ($p=0.74$).

El porcentaje en el cambio del nivel basal de cortisol y el post-estimulo no alcanzó a ser estadísticamente significativo (145.28 ± 66.91 y 141.95 ± 68.25 , para pacientes con fibromialgia y grupo control respectivamente, $p=0.89$). De las pacientes en el grupo con Fibromialgia, once (11) de las 16 alcanzaron la respuesta esperada al estímulo con ACTH 30 minutos después de la aplicación de la misma. (68.75% de las pacientes no respondieron al estímulo vs. 100% de las pacientes en el grupo control, ($X^2=6.16$, $p<0.02$) (figura 1)

DISCUSIÓN

Nosotros no encontramos diferencias en el promedio de la respuesta adrenal en el nivel de cortisol post-estimulo con la dosis de 1mcg de ACTH, tampoco encontramos diferencias en el promedio de porcentaje o delta de respuesta en el nivel de cortisol después del estímulo con ACTH, sin embargo, al analizar la respuesta del cortisol post-estimulo tomando como punto de corte 18mg/dl, se determinó que el alcanzar un nivel superior a éste posterior al estímulo con ACTH se consideraría una respuesta normal y un nivel inferior al determinado indicaría una respuesta inadecuada; se demuestra que en el grupo de pacientes con Fibromialgia primaria un 68.75% de las pacientes alcanzaron la respuesta predicha, comparado con el 100% de las pacientes en el grupo control, alcanzando significancia estadística.

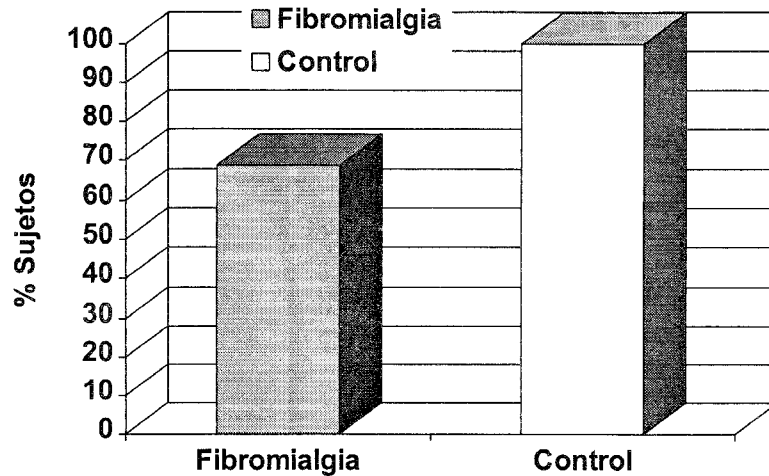


Figura 1. Porcentaje de sujetos que tuvieron una respuesta normal de cortisol al estímulo con ACTH, $p < 0.02$.

El eje HHA es un componente mayor de la respuesta a situaciones de estrés como el dolor, hipotensión, ejercicio, trauma, infección, entre otros. Este sistema está influenciado por factores genéticos, medio ambientales y enfermedades crónicas.¹²

La no respuesta adecuada encontrada en este estudio dentro de las pacientes con Fibromialgia primaria sugiere un grado de disminución de la reserva de la glándula adrenal, no obstante, el diseño del estudio no permite identificar plenamente si el origen de la disfunción es primaria o secundaria.

Reportes previos habían indicado una respuesta exagerada hipofisaria de la ACTH posterior a la aplicación de CRH, sugiriendo una sobreestimulación de receptores de ACTH en la hipófisis, con infraestimulación adrenal e hipocortisolemia con bajo respuesta adrenal relativa.¹³

Nuestros datos demuestran que los pacientes con Fibromialgia primaria son incapaces de responder adecuadamente al estímulo determinado por la ACTH, esto podría explicar los hallazgos clínicos encontrados en los pacientes con Fibromialgia y su similitud con aquellos presentados por los pacientes con falla adrenal de otra etiología, sin embargo, la utilidad de los esteroides en los pacientes con Fibromialgia primaria no ha sido aceptada^{3,14,15} aunque no se ha determinado su utilidad específicamente en el grupo de pacientes con disminución de la reserva adrenal demostrada. La alta frecuencia de disfunción adrenal en este grupo de pacientes con Fibromialgia señala la necesidad de evaluar dicho eje neuro endocrino.

Los pacientes con incapacidad para responder a estímulos que inducen respuesta adrenal con secreción de cortisol adecuada están predispuestos a mayor morbi-mortalidad en situaciones de estrés agudo^{16,17} podríamos, por ende, en un momento determinado abarcar un protocolo de prevención de insuficiencia adrenal aguda ante una situación de estrés conocida en este subgrupo de pacientes.¹⁸

La hipofunción adrenal observada en pacientes con Fibromialgia primaria no tiene una causa clara y bien definida, destacando que la activación del HHA en enfermedades crónicas es el resultante de una adaptación protectora recíproca, sin embargo, la elevación de la sustancia P a nivel hipotalámico podría ser el mecanismo subyacente para la supresión de la liberación de CRH y ACTH, y podría, al menos en parte explicar la disminución en la actividad de dicho eje. La influencia de citoquinas las cuales aparentemente tienen la propiedad de estimular el sistema HHA no siempre permiten la liberación de CRH, ACTH y cortisol. La Interleukina-6, el Factor de Necrosis Tumoral alfa (FNT alfa) y el interferón gamma inhiben el efecto estimulador de CRH sobre las células de la hipófisis anterior, además el FNT alfa puede, per sé, inhibir la secreción de cortisol mediada por ACTH.^{19,20}

Nosotros concluimos que algunos pacientes con síndrome de Fibromialgia primaria tienen una pobre reserva adrenal, medida como la incapacidad para alcanzar un nivel de cortisol de 18 mcg/dL posterior al estímulo con 1mcg de ACTH, es necesario determinar el nivel al cual se encuentra el origen de dicha respuesta y la utilidad de los esteroides en los pacientes con esta pobre respuesta.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Wolfe F.** Fibromyalgia: The clinical Syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1989;15: 1-18.
2. **Adler GK, Kinsley BT, Hurwitz S.** Reduced Hypothalamic-Pituitary and Sympathoadrenal Responses to Hypoglycemia in women with Fibromyalgia Syndrome. *Am J Med* 1999; 106: 534-543.
3. **Leventhal LJ.** Management of Fibromyalgia. *Ann Intern Med* 1999; 131: 850-858.
4. **Adler GK.** Hormonal Changes and Fibromyalgia. *Current Opinion in Endocrinology and Diabetes* 2002; 120:133-140.
5. **Crofford LJ, Pillemer SR, Kalogeras KT.** Hypothalamic-Pituitary- Adrenal Axis Perturbation in Patients with Fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1994; 11: 1583-1592.
6. **Desein PH, Shipton EA, Joffe BI.** Hyposecretion of Adrenal Androgens and the Relation of Serum Adrenal Steroids, Serotonin and Insulin-like Growth Factor-1 to Clinical Features in Women With Fibromyalgia. *Pain* 1999; 83:313-319.
7. **Clayton RN.** Short Synacthen Test versus Insulin Stress Test for Assessment of the Hypothalamo-Pituitary-adrenal Axis. Controversy Revisited. *Clinical Endocrinology* 1996; 44: 147-149.
8. **Heim Ch, Ulrike E, Dirk H.** The Potential Role of Hypocortisolism in the Pathophysiology of Stress-Related Bodily Disorders. *Psychoneuroendocrinology* 2000;25: 1-35.
9. **Kirnap M, Colak R, Eser C.** A Comparison Between Low-Dose (1µg), Estándar-Dose (250µg) ACTH Stimulation Test and Insulin Tolerance Test in the Evaluation of Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis in Primary Fibromyalgia. *Clinical Endocrinology* 2001; 55:455-459
10. **Abdu TAM, Elhadd TA, Neary R.** Comparison of the Low Dose Short Synacthen Test (1µg), the Conventional Dose Short Synacthen Test (250µg), and the Insulin Tolerance Test for Assessment of the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis in Patients with Pituitary Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 838-843.
11. **Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et.al.** The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990; 33:160-172.
12. **Marik P, Zaloga G.** Adrenal Insufficiency in the Critical Ill. A New Look at an Old Problem. *Chest*.2002; 122: 1784-1796.
13. **Griep EN, Boersma JW, Zeinstra P.** Altered Reactivity of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal-Axis in the Primary Fibromyalgia Syndrome. *J Rheumatol* 1993; 20:469-474.
14. **Clark S, Tindall E, Bennett RM.** A Double Blind Crossover Trial of Prednisone versus Placebo in the Treatment of Fibrositis. *J Rheumatol* 1985; 12: 980-983.
15. **Yunus MB, Masi AT, Aldag JC.** Short Term Effects of Ibuprofen in Primary Fibromyalgia Syndrome: A Double Blind, Placebo Controlled Trial. *J Rheumatol* 1989; 16: 527-532.
16. **Abraham E, Evans T.** Corticosteroids and Septic Shock. *JAMA* 2002; 288: 886-887.
17. **Shenker Y, Skatrud J.** Adrenal Insufficiency in Critically Ill Patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1520-1523.
18. **Annane D, Sébile V, Charpentier C.** Effect of Treatment With Low Doses of Hydrocortisone and fludrocortisone on Mortality in Patients with Septic Shock. *JAMA* 2002; 288: 862-871.
19. **Gaillard RC, Turnill D, Sappino P.** Tumor necrosis factor alfa inhibits the hormonal response of the pituitary gland to hypothalamic releasing factors. *Endocrinology* 1990; 127:101-106.
20. **Vankelecom H, Carmeliet P, Heremans H, et al.** Interferon gamma inhibits stimulated adrenocorticotropin, prolactin, and growth hormone secretion in normal rat anterior pituitary cell cultures. *Endocrinology* 1990; 126: 2919-2926.