


## FORMULARIO DE DUDAS PARA LOS AUTORES

|  |  |  |
|--|--|--|
| <br><b>ELSEVIER</b> | <b>Revista:</b> MEDCLI<br><br><b>Referencia N°:</b> 4390 | <b>Por favor, envíe un correo electrónico con su respuesta a:</b><br><br><b>E-mail:</b> <a href="mailto:corrections.eses@elsevier.thomsondigital.com">corrections.eses@elsevier.thomsondigital.com</a> |
|--|--|--|

Estimado/a autor/a,

Le rogamos que revise detenidamente la prueba que le enviamos y marque en el lugar apropiado de la prueba (usando, por ejemplo, la herramienta de anotación en pantalla en el documento PDF), o bien envíenos un texto aparte detallando los cambios necesarios. Por tal de publicar su artículo con la mayor celeridad posible, agradeceremos que nos envíe sus correcciones en 48 horas.

En caso de que las correcciones afecten a las ilustraciones, por favor, consulte las instrucciones en: <http://www.elsevier.com/artworkinstructions>.

En el caso que durante la preparación de su manuscrito hubiera surgido alguna duda o comentario, podrá encontrarlos en el listado que aparece a continuación y señalados en el margen de la prueba. Haga clic en el enlace de 'Q' para ser remitido a su localización en la prueba.

| Situación en el artículo | Dudas / comentarios <b>Haga clic en el enlace de Q para remitirse a su localización</b><br>Por favor, introduzca su respuesta o corrección en la línea correspondiente de la prueba  |
|--------------------------|--|
| <b>Q1</b>                | Por favor, confirme que nombre (givenname) y apellido/s (surname) están identificados correctamente. Los colores distintos indican si se ha etiquetado como nombre o apellido. Tenga en cuenta que la adecuada identificación es fundamental para la correcta indexación del artículo.   |
| <b>Q2</b>                | Por favor, confirmen si se trata de un solo centro ya que en la afiliación debe aparecer Unidad/Sección/Departamento/centro, Hospital/ciudad/país teniendo en cuenta que cada afiliación debe estar en una línea independiente y tratada de manera completa, incluso si es un mismo autor con dos afiliaciones (la Universidad de Barcelona podría parecer un segundo centro). Gracias |
| <b>Q3</b>                | Por favor, revisen, se recomienda poner las citas a continuación de cada apellido del primer autor cuando dichos apellidos se mencionan en el texto.   |
|                          | <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; display: inline-block;">           Por favor, marque esta casilla o especifique su aprobación si no tiene correcciones que realizar en el archivo PDF           <input style="float: right; margin-left: 20px;" type="checkbox"/> </div>   |

### Problemas con los archivos electrónicos

En ocasiones los archivos originales de texto o de imágenes no se pueden abrir o procesar correctamente. En caso de que los archivos de su artículo hayan presentado estos problemas, hemos procedido de la siguiente manera:

☐ Escaneado del texto (total o parcial)

☐ Tecleado del texto (total o parcial)

☐ Escaneado de las ilustraciones

Muchas gracias por su colaboración.



MEDICINA CLÍNICA

www.elsevier.es/medicinaclinica



## Editorial

## Síndromes de sensibilización central: hacia la estructuración de un concepto multidisciplinar

## Central sensitization syndrome: towards the structuring of a multidisciplinary concept

Joaquim Fernández Solà

Unidad de Sensibilización Central, Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

A lo largo de los últimos 25 años, se ha asistido a la aparición o incremento de incidencia de muchas enfermedades cuya relevancia médica previa era claramente menor. Tal es el caso de la fibromialgia (FM –CIE M79.7–) u otros trastornos centrales por dolor crónico<sup>1,2</sup>, el síndrome de fatiga crónica<sup>3</sup> (SFC –CIE G93.3–) o la sensibilidad química múltiple<sup>4</sup> (SQM –CIE 995.3–). También sucede lo mismo con otros trastornos ligados a factores ambientales con intolerancia ambiental idiopática, como los fenómenos de alergia ambiental, la sensibilidad a factores físicos (luz, ruido, temperatura, humedad), la sensibilidad a ondas electromagnéticas, las intolerancias alimentarias o las no alérgicas a fármacos<sup>5</sup>. Pudiera parecer que se trata de hechos aislados o sin nexo común, pero numerosos autores proponen que esto no es así y que existen factores genéticos de predisposición, componentes epidemiológicos precipitantes y un nexo clínico y fisiopatológico compartido en la denominada sensibilización central (SC)<sup>5</sup>. De hecho, este conjunto de trastornos se describieron inicialmente como entidades nosológicas independientes pero, con el paso del tiempo, se ha visto que existe una gran agregación entre ellas. Así, es muy frecuente que el paciente, a partir de una enfermedad inicial o principal, añada progresivamente fenómenos comórbidos entre los que se puede definir otros trastornos por SC, con una media de 5 enfermedades por SC a los 5 años del inicio del cuadro<sup>6</sup>. Por todo ello, se ha propuesto la existencia de un contexto sindrómico común en forma de red patogénica denominado síndrome de sensibilización central (SSC)<sup>7,8</sup>.

La prevalencia poblacional de los SSC es elevada y, agrupadas en conjunto, llegan a abarcar al 3% de la población general. Se considera que son una de las causas más frecuentes de consulta médica tanto en atención primaria como especializada<sup>8</sup> en áreas tan dispares como la reumatología, medicina interna, traumatología, neurología, psiquiatría, cardiología, gastroenterología, ginecología o endocrinología. Cursan con una marcada repercusión funcional, tanto de la esfera física como de la neurocognitiva, provocando una significativa limitación en las actividades cotidianas y laborales, así como un gran coste económico y social<sup>9</sup>. Por su dificultad en el manejo médico y su gran repercusión asistencial,

han adquirido una progresiva relevancia clínica y tienen una mayor visualización social, precisando realizar programas específicos de atención conjunta<sup>8</sup>. Existe acuerdo en que el SSC es una entidad compleja que requiere un abordaje multidisciplinar especializado. La forma como se ha afrontado su atención médica ha causado dificultades en todos los sistemas sanitarios. Esto ha supuesto para el paciente que las padece un frecuente retraso diagnóstico y diferencias territoriales en su atención médica, por lo que ha sido necesario establecer circuitos de atención médica especializada, con necesidad de una marcada interrelación y coordinación entre todos los niveles asistenciales, desde la medicina de atención primaria a la atención especializada de zona y también a la creación de unidades hospitalarias especializadas que atienden los casos más complejos o con mayor comorbilidad<sup>10</sup>.

Los aspectos que justifican la aparición e incremento de los SSC son múltiples. Sobre una base genética de predisposición con patrones de polimorfismos de genes de respuesta inflamatoria o de neurotransmisión, incidirían causas ambientales por la mayor exposición a factores comunes como la exposición química, el incremento de exposición a radiaciones electromagnéticas, los cambios en la alimentación, el mayor número y globalización de las infecciones y también los cambios en el estilo de vida con mayor estrés personal, laboral y social<sup>5</sup>. Además, se ha evidenciado que el SSC es una enfermedad de género, con una incidencia femenina por lo menos 10 veces mayor que la masculina, posiblemente porque los estrógenos potencian la sensibilización a nivel cerebral. Se han descrito patrones de conducta favorecedores. También se ha observado que los antecedentes de estrés psicológico intenso y persistente lo largo de la vida, el estrés postraumático o el maltrato físico o psicológico contribuyen a aumentar su incidencia. Para valorar este conjunto de factores se ha establecido el concepto de exposoma como la suma de todos los agentes que pueden haber incidido de forma sumatoria en el desencadenamiento del SSC<sup>11</sup>.

El concepto fisiológico de neurosensibilización ya fue propuesto por Kandle en 1976 y posteriormente desarrollado por Woolf, Yunus, Staud y Nijs entre otros<sup>1,7,8,12</sup>. Se describe como una respuesta neurosensorial inadecuada e incrementada ante estímulos inocuos, con amplificación de la transmisión sináptica nociocaptiva en receptores y neurotransmisores en el asta posterior medular

Correo electrónico: jfernand@clinic.cat

<https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.12.006>

0025-7753/© 2018 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

y también en el de sistema nervioso central. El resultado final es el aumento de la excitabilidad neuronal e inhibición de respuesta supresora nociceptiva<sup>8</sup>. Aunque este concepto se generó inicialmente para explicar el dolor neuropático<sup>1,13</sup>, posteriormente se ha amplificado a otros tipos de dolor como el síndrome de dolor regional complejo, el dolor miofascial, la migraña, el síndrome temporomandibular o el dolor pélvico crónico<sup>14</sup>. También puede aplicarse a la percepción anormal de otros estímulos diversos, como la fatiga física o neurocognitiva<sup>12</sup> o los inhalantes químicos o agentes ambientales que se ha visto que actúan de forma similar<sup>15</sup>. El incremento de la excitabilidad neuronal central provoca un claro fenómeno de neuroinflamación mediado por factores inflamatorios periféricos, que atravesarían con facilidad la barrera hematoencefálica, generando respuesta autoinflamatoria crónica cerebral de bajo nivel<sup>16</sup>.

En la patogenia del SSC se ha evidenciado que los fenómenos de sensibilización se desarrollan tanto a nivel periférico cutáneo o endotelial, como medular y central, siendo el sistema límbico un integrador de señales con posterior proyección cortical y asociación de vivencia emotiva. Se considera más relevante el fenómeno de la sensibilización central que el de la sensibilización periférica, pero se admite que ambas pueden potenciarse hasta proyectarse amplificadas a nivel central<sup>13</sup>. En el SSC parece innegable la participación del sistema límbico<sup>17</sup> donde sus diversos componentes como el hipocampo, tálamo, hipotálamo, hipófisis y amígdala actúan como una red, detectando y amplificando esta percepción periférica hasta provocar hiperexcitabilidad neuronal y, al mismo tiempo, una disminución de la respuesta inhibitoria nociceptiva. Todo ello ocasiona la persistencia temporal de la activación de un estímulo y desencadena sensibilización ante nuevos estímulos (*long-term potentiation*). La base fisiopatológica de este efecto de sensibilización límbica sería el mecanismo de *wind-up* o de sumación temporal de estímulos<sup>18</sup>. En este fenómeno neurológico, existe un incremento progresivo y sumatorio de potenciación sináptica en la transmisión de señales entre neuronas, lo que da lugar a una amplificación de la respuesta ante un nuevo estímulo inocuo, con progresiva hiperexcitabilidad neuronal. La base molecular de este fenómeno radica en una suprarregulación de neuroreceptores sinápticos como el GABA o el NMDA, aunque hay otros muchos neurotransmisores y receptores implicados<sup>7-9,13</sup>.

En la cronopatología del SSC se considera que, sobre una base genética de predisposición, en presencia de factores precipitantes ambientales de diversa naturaleza (exposoma)<sup>11</sup>, un sujeto iniciaría un fenómeno concreto de sensibilización central en una esfera (dolor, fatiga, sensibilidad química) que posteriormente persistiría, se ampliaría a otros desencadenantes similares (amplificación) y al que se sumarían otras enfermedades por sensibilización central (comorbilidad), desarrollando un cuadro global de SSC<sup>8</sup>.

Se han descrito más de 50 enfermedades que pueden tener algún tipo de relación con el fenómeno de SC, aunque cada una de ellas con particularidades específicas<sup>6</sup>. Además de las previamente referidas FM y otros cuadros de dolor neuropático central, del SFC y de la SQM, se incluirían las derivadas de hipersensibilidad visceral como el colon irritable, la cistitis irritativa crónica, la vulvodinia o el dolor torácico con coronarias normales. También enfermedades por disfunción autonómica central como la taquicardia sinusal inadecuada, la hipotensión postural neurogénica o la distermia idiopática. Finalmente, en el SSC son frecuentes los fenómenos de disfunción endocrina de múltiples esferas afectando a los ejes tiroideo, gonadotropo, adrenocortical, hormona de crecimiento y regulación de ritmo circadiano (melatonina), incluyendo el desarrollo frecuente de síndrome metabólico. Aunque el SSC no es de origen psicógeno, el estado de ánimo se altera secundariamente y con frecuencia en forma de distimia.

Consideramos importante afrontar todas estas enfermedades en conjunto para poder entender mejor la presentación

plurisintomática compleja del paciente. Permite organizar mejor su atención global, sin dispersión o reiteración de consultas o exploraciones complementarias. El paciente puede beneficiarse de una aproximación diagnóstica y terapéutica multidisciplinar en la que destaca la detección y control de los factores incitantes ambientales, laborales o dietéticos, un tratamiento sintomático adecuado y un afrontamiento a la persistencia de sus síntomas con adaptación fisioterapéutica y psicoeducativa personalizada<sup>19</sup>.

Para afrontar el reto de valorar y atender adecuadamente a este conjunto de enfermedades, se han realizado diversas propuestas asistenciales. En Cataluña, desde el año 2004 se estaba desarrollando un programa de atención específica a las personas afectadas por FM y SFC. Pero desde el año 2015 se ha modificado esta atención para incluir también la SQM y evolucionar hacia la nueva visión de que estas enfermedades por SC están interrelacionadas y con un nexo común que obliga a coordinar su atención. Así, se ha desarrollado un plan operativo de atención a los SSC<sup>10</sup>, donde la atención primaria tiene un importante papel en su detección y control habitual, junto con la atención especializada de zona (reumatología, medicina interna, neurología, psiquiatría, psicología, fisioterapia). Pero además, se crean unidades hospitalarias especializadas que ayudan a resolver los casos complejos o de difícil control. Existen protocolos de evidencia científica para el diagnóstico y tratamiento de cada una de estas enfermedades<sup>2-4</sup>, pero se recomienda tender a una medicina personalizada, evitando la polimedización y dando soporte adaptativo al paciente ante sus múltiples síntomas y limitaciones funcionales a las que se enfrenta. Nuevas técnicas como la neuromodulación<sup>20</sup> podrían incidir en el futuro en una mejora significativa de los síntomas de hiperexcitabilidad neuronal que se desarrollan en los SSC.

## Agradecimiento

Agradecemos al Dr. Santiago Nogué Xarau la revisión crítica de este artículo.

## Bibliografía

1. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet*. 1999;353:1959-64.
2. Collado A, Alijotas J, Benito P, Alegre C, Romera M, Sañudo I, et al. Documento de consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibromialgia en Cataluña. *Med Clin (Barc)*. 2002;118:745-9.
3. Alijotas J, Alegre J, Fernández-Solà J, Cots JM, Panisello J, Peri JM, et al. Documento de consenso sobre el diagnóstico y tratamiento del síndrome de fatiga crónica en Catalunya. *Med Clin (Barc)*. 2002;118:73-6.
4. Nogué-Xarau S, Dueñas Laita A, Ferrer Dufol A, Fernández-Solà J. Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Toxicología (AETOX) Sensibilidad Química Múltiple: Documento de consenso. *Med Clin (Barc)*. 2011;136:683-7.
5. Genius SJ. Sensitivity-related illness: the escalating pandemic of allergy, food intolerance and chemical sensitivity. *Sci Total Environ*. 2010;408:6047-61.
6. Yunus MB. Central sensitivity syndromes: a new paradigm and group nosology for fibromyalgia and overlapping conditions, and the related issue of disease versus illness. *Semin Arthritis Rheum*. 2008;37:339-52.
7. Nijis J, Torres-Cuesco R, van Wilgen CP, Girbes EL, Struyf F, Roussel N, et al. Applying modern pain neuroscience in clinical practice: criteria for the classification of central sensitization pain. *Pain Physician*. 2014;17:447-57.
8. Yunus MB. Editorial review: an update on central sensitivity syndromes and the issues of nosology and psychobiology. *Curr Rheumatol Rev*. 2015;11:70-85.
9. Neblett R, Cohen H, Choi Y, Hartzell MM, Williams M, Mayer TG, et al. The Central Sensitization Inventory (CSI): establishing clinically significant values for identifying central sensitivity syndromes in an outpatient chronic pain sample. *J Pain*. 2013;14:438-45.
10. Pla operatiu d'Atenció a les persones afectades per les Síndromes de Sensibilització Central: Fibromiàlgia, Síndrome de Fatiga Crònica i Sensibilitat Química Múltiple. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. Juny 2015: p1-36. [consultado 29 Nov 2017]. Disponible en: [http://canalsalut.gencat.cat/web/content/home\\_canal\\_salut/ciudadania/la\\_salut\\_de\\_la\\_a.a.la\\_z/s/sindrome\\_de\\_fatiga\\_cronica/documents/abordatge\\_ssc.pdf](http://canalsalut.gencat.cat/web/content/home_canal_salut/ciudadania/la_salut_de_la_a.a.la_z/s/sindrome_de_fatiga_cronica/documents/abordatge_ssc.pdf);1.
11. Vrijheid M. The exposome: a new paradigm to study the impact of environment on health. *Thorax*. 2014;69:876-8.
12. Staud R, Mokhtech M, Price DD, Robinson ME. Evidence for sensitized fatigue pathways in patients with chronic fatigue syndrome. *Pain*. 2015;156:750-9.

13. Woolf CJ. Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011;152 3 Suppl:S2-15.
14. Watson JC, Sandroni P. Central neuropathic pain syndromes. *Mayo Clin Proc*. 2016;91:372-85.
15. Tran MT, Arendt-Nielsen L, Kupers R, Elberling J. Multiple chemical sensitivity: on the scent of central sensitization. *Int J Hyg Environ Health*. 2013;216:202-10.
16. Morris G, Maes M. A neuro-immune model of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic fatigue syndrome. *Metab Brain Dis*. 2013;28:523-40.
17. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, et al. Neuropathic pain. *Nature reviews disease primers*. 2017;3:17002, <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2017.2>.
18. Staud R, Vierck CJ, Cannon RL, Mauderli AP, Price DD. Abnormal sensitization and temporal summation of second pain (*wind-up*) in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain*. 2001;91:165-75.
19. Williams DA. Cognitive - Behavioural therapy in central sensitivity syndromes. *Curr Rheumatol Rev*. 2016;12:2-12.
20. Maestú C, Blanco M, Nevado A, Romero J, Rodríguez-Rubio P, Galindo J, et al. Reduction of pain thresholds in fibromyalgia after very low-intensity magnetic stimulation: a double-blinded, randomized placebo-controlled clinical trial. *Pain Res Manag*. 2013;18:e101-6.

UNCORRECTED PROOF