

# **DOLOR Y GÉNERO**

Dra Carme Valls Llobet  
CAPS. Centro de Análisis y  
Programas sanitarios

Dra.Carme Valls-Llobet

# SEXO, GÉNERO Y DOLOR

- La literatura científica no empieza a estudiar las diferencias en el dolor en función del sexo y del género hasta mediados de los 90.
- Abril 1998. Conferencia del NIH: “Gender and Pain: A Focus on How Pain Impacts Women Differently than Men”.
- 1999. Reunión en Viena del Grupo de interés sobre “Sex, Gender and Pain”.

# INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR STUDY OF PAIN. Sept 2006

- Estado del conocimiento sobre diferencias según sexo y género en dolor y analgesia.
- ¿Cuales son las guías de mejores prácticas para investigar el dolor en relación del sexo y género?
- ¿Cuáles son las cuestiones cruciales a resolver en el futuro?

# REVISIONES

- Greenspan JD et al- “studying sex and gender differences in pain and analgesia: A consensus report”.Pain 2007 . (221 Citas bibliográficas).
- Fillingim R et al. “Sex, Gender and Pain : A Review of recent clinical and experimental findings”. J Pain 2009.

# SEXO Y GÉNERO

- SEXO: Se refiere a las diferencias biológicas entre mujeres y hombres (Cromosomas, órganos reproductivos, endocrinología, morbilidad).
- GÉNERO: Atribuciones o fenómenos basados socialmente o culturalmente. Masculinidad, feminidad, identidad de género.

# Factores clínicos y psicosociales que influyen en dolor y analgesia.

- EDAD.
- RAZA/ETNIA/CULTURA.
- HISTORIA PERSONAL.
- SALUD VS ENFERMEDAD.
- COMORBILIDADES.
- DISCAPACIDADES.
- MEDICACIONES.
- VARIABLES FÍSICAS (peso, talla, TA).

# Más factores psicosociales y epidemiológicos

- CREENCIAS.
- “COPING”, estrategias para manejar estrés.
- Humor.
- Población vs. Clínica asistencial.
- Otros factores psicosociales.

# MAYOR SENSIBILIDAD O MAYOR MORBILIDAD?

- Greenspan señala una mayor prevalencia de entidades que pueden producir dolor entre mujeres:
- 42 entidades que producen dolor en mujeres.
- 18 entidades que pueden producir dolor en hombres
- 24 entidades que no presentan diferencias por sexo.



# Factores a investigar en el futuro que contribuyen a diferencias entre sexo en dolor/analgesia.

- Genética vs hormonas..
- Hormonas locales ( actividad aromatasa espinal).
- Estrés, humor y factores psicosociales.
- Cronicidad.
- Dismorfia en modulación de vías ascendentes.
- Bases moleculares y celulares.
- Instrumentos de medida y mejor explotación de los datos existentes

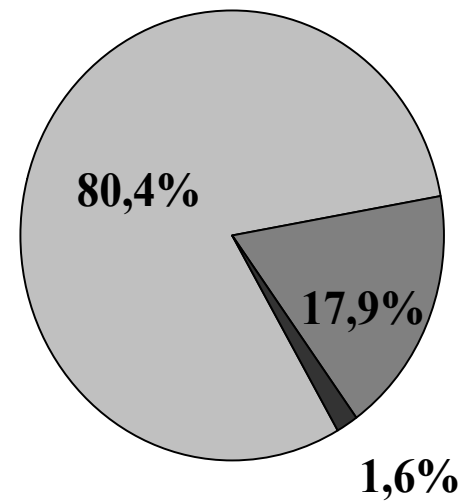
# PREVALENCIA DEL DOLOR.

Filligim et al 2009

- Mayor prevalencia en el sexo femenino de enfermedades que producen dolor.
- Mayor dolor después de procedimientos quirúrgicos.
- Consideraciones metodológicas:
- Muestra de población vs asistencial.
- Periodo de prevalencia. Mayor en mujeres.
- Dolor en múltiples regiones anatómicas mayor en mujeres.

# ESCA. 2006

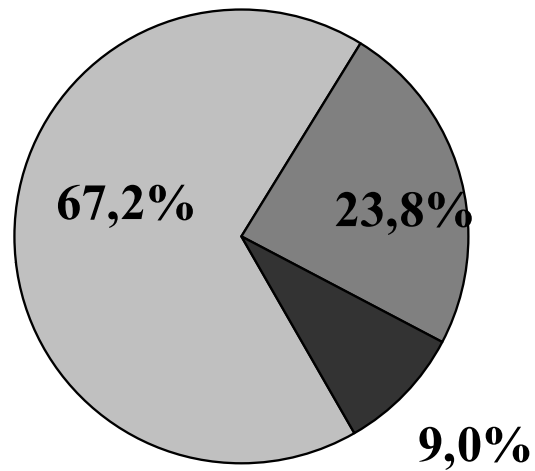
Hombres



■ No pateix dolor ■ Pateix dolor Moderat ■ Pateix molt dolor

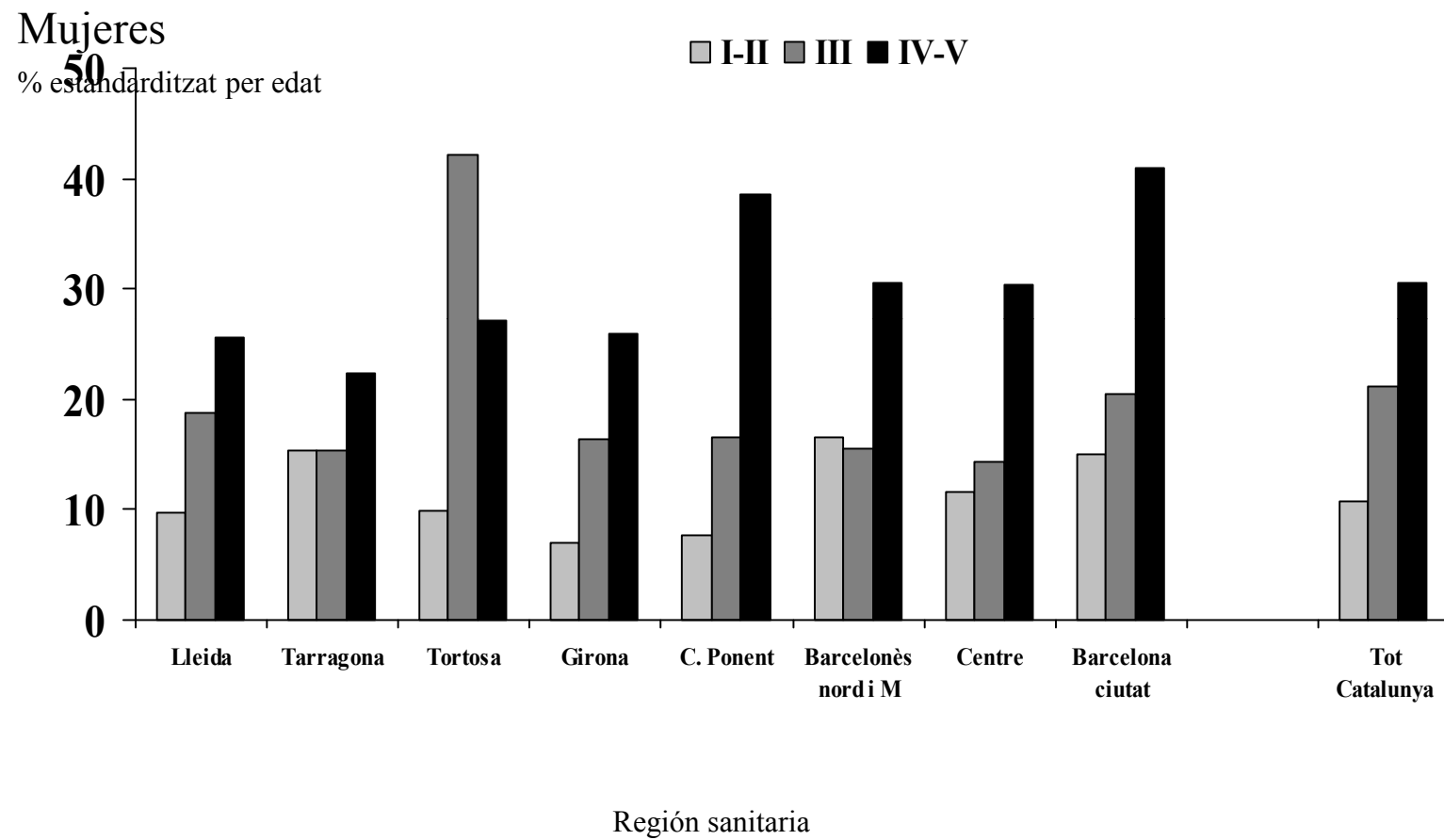
# ESCA. 2006

MUJERES



■ No pateix dolor ■ Pateix dolor Moderat ■ Pateix molt dolor

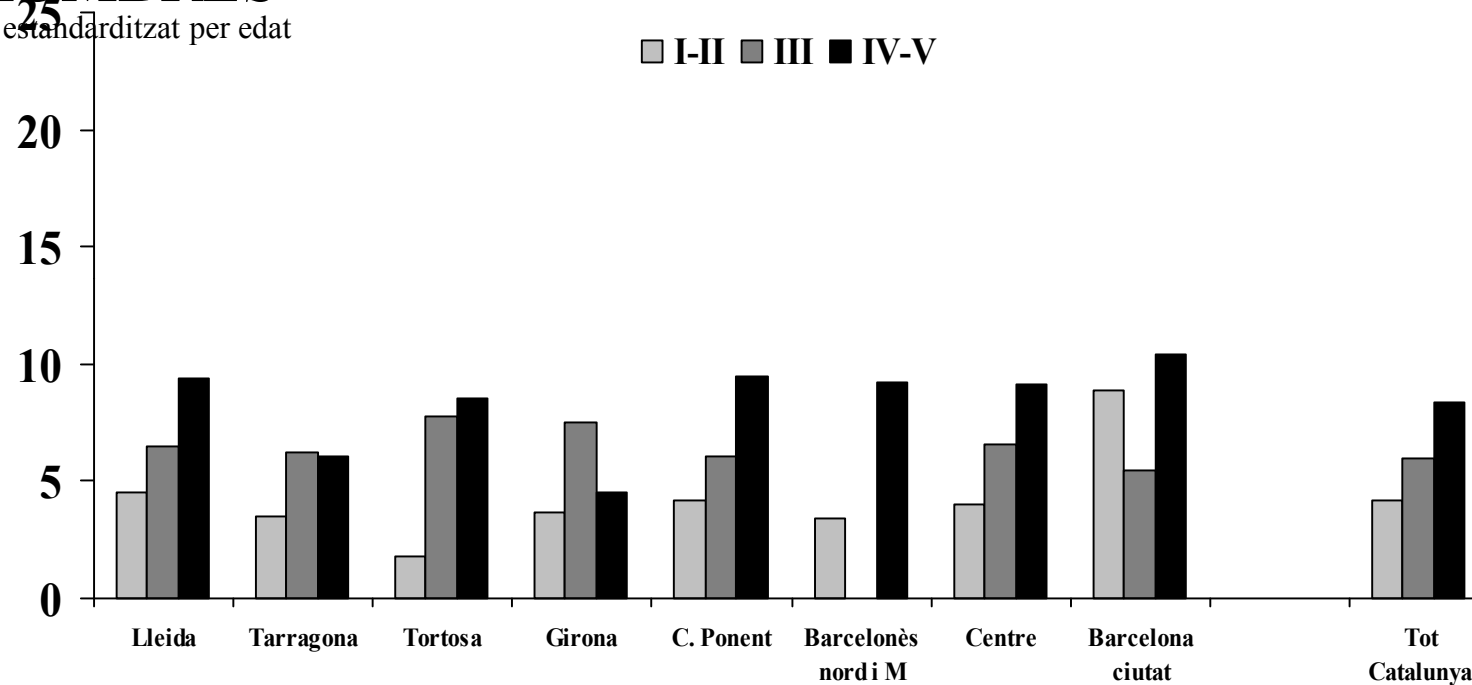
# 2006



# Depresió 2006

## HOMBRES

% estandarditzat per edat

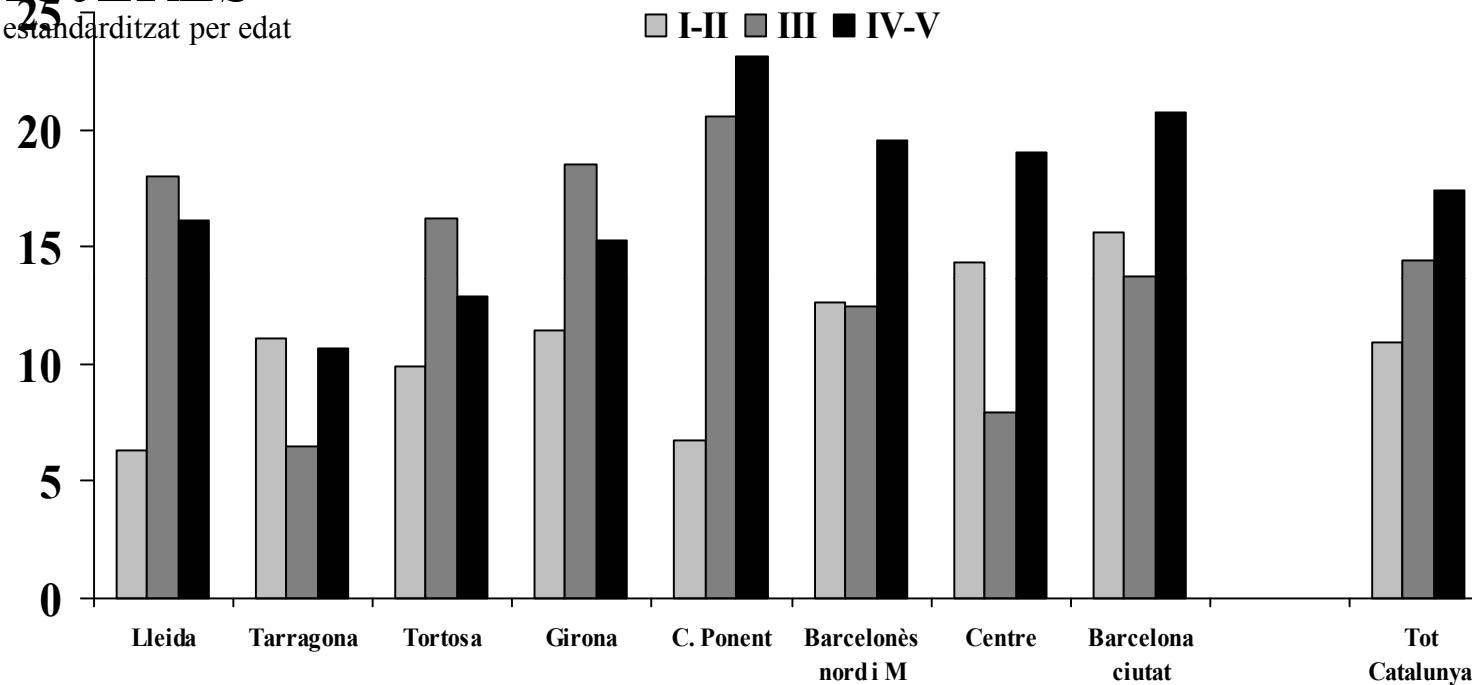


Regió sanitària

# Depresión 2006

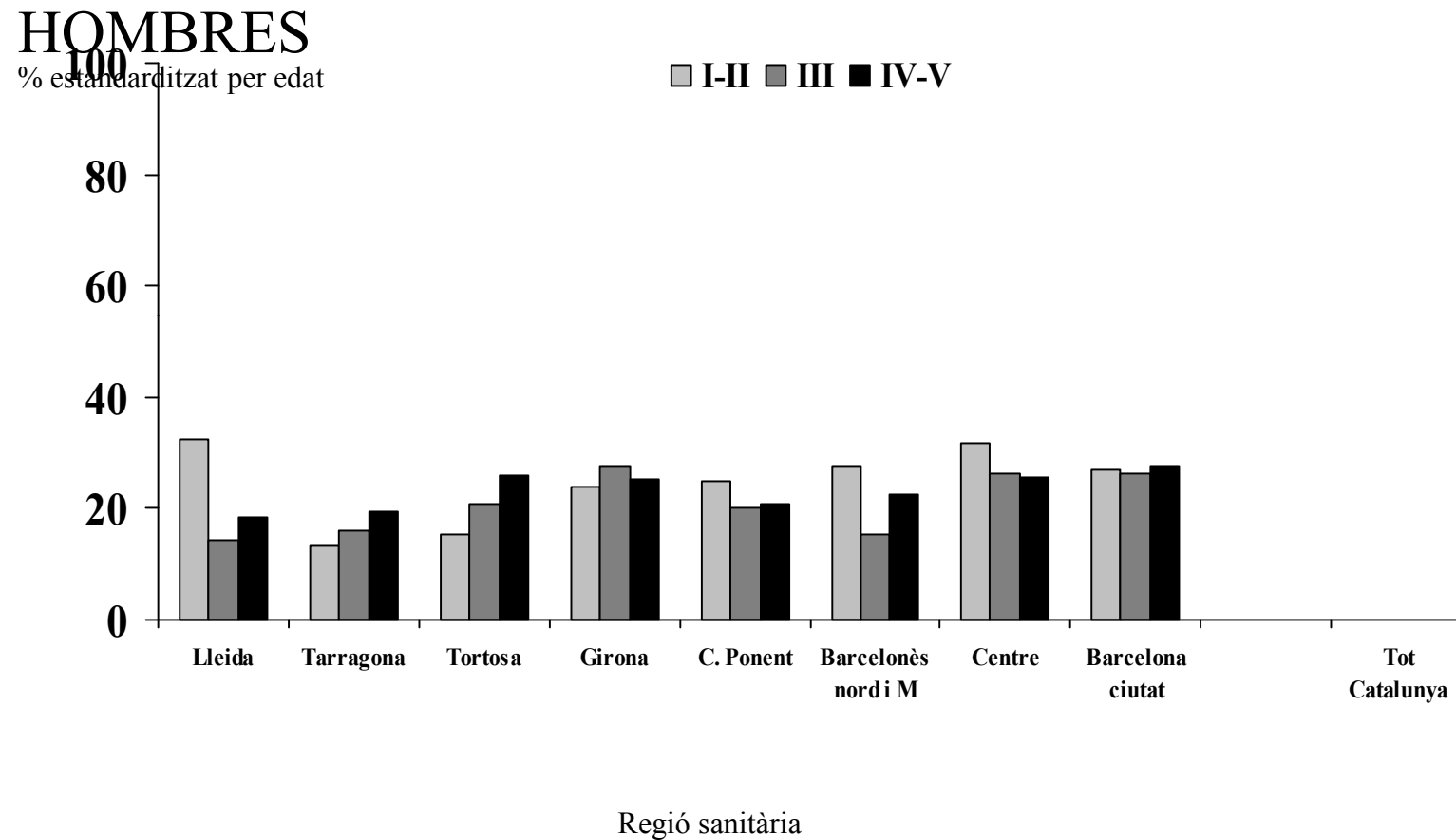
## MUJERES

% estandaritzat per edat



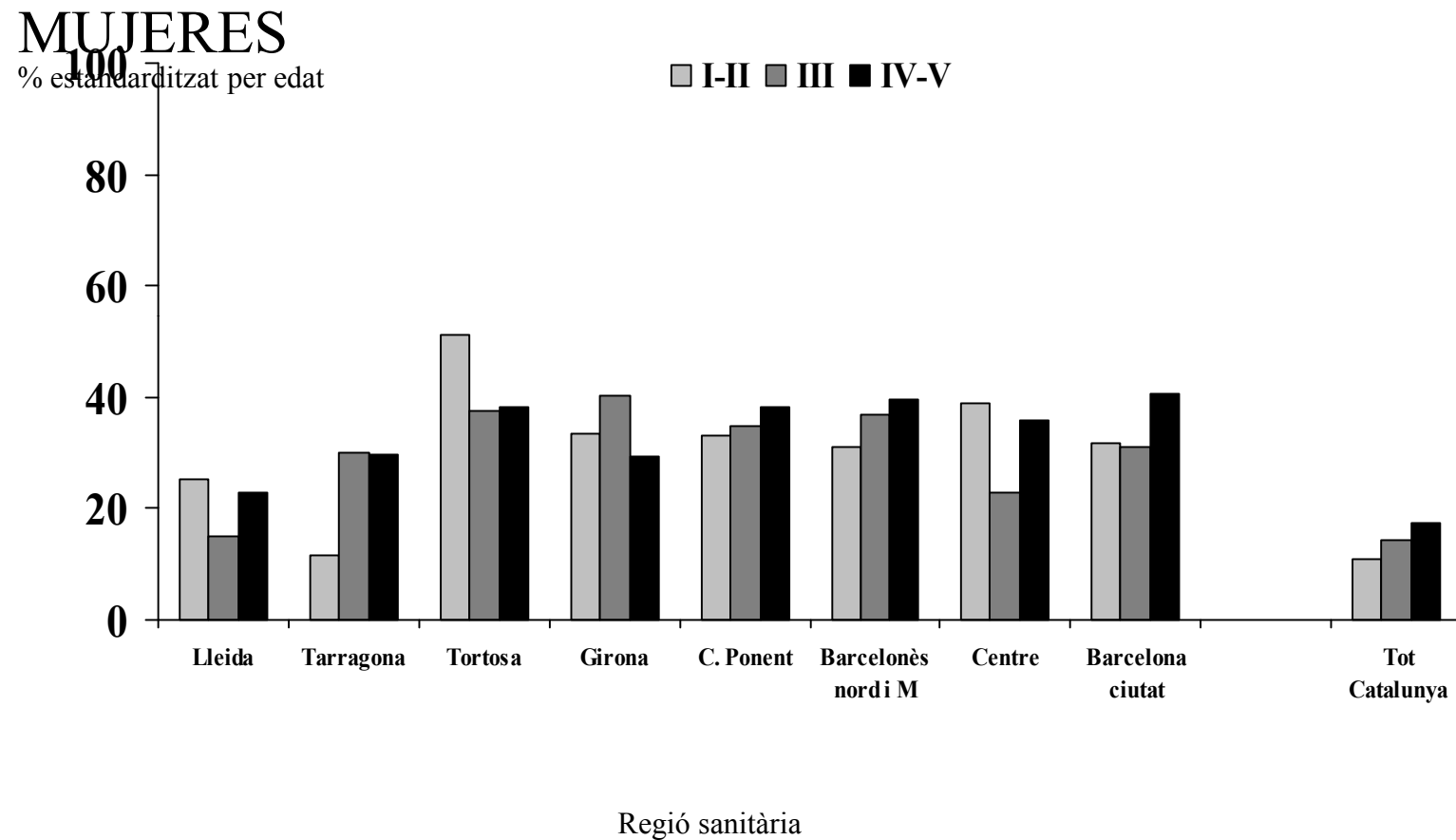
Regió sanitària

# 2006. Consumo analgésicos.

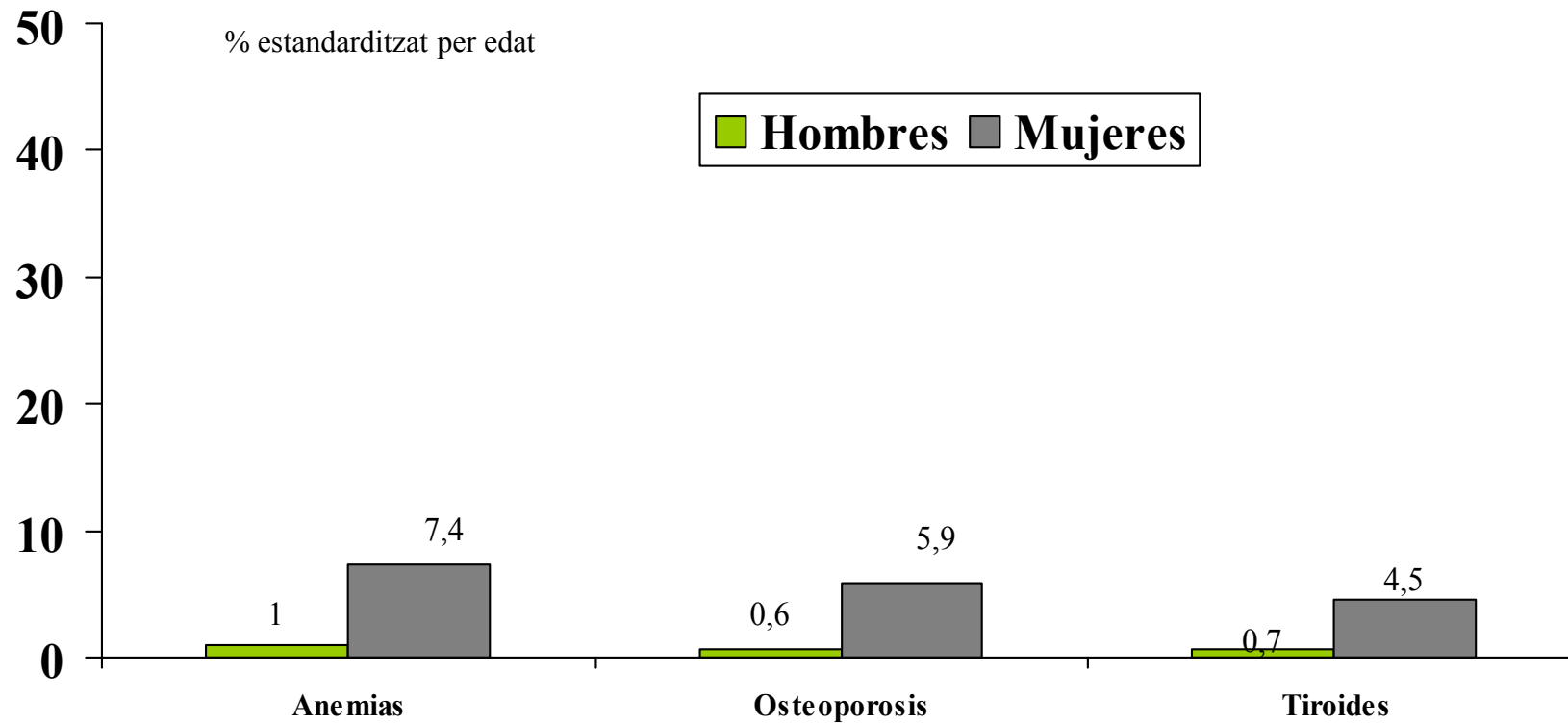




# 2006. Consumo analgésicos.



# Morbilidad diferencial :2006



# Tipos de dolor. (Fillingim 2009).

- CÁNCER Y DOLOR. No diferencias..
- DOLOR NEUROPÁTICO. > Mujeres.
- DOLOR MUSCULOESQUELÉTICO. (lumbar, diseminado y fibromialgia, osteoartritis, temporomandibular)> Mujer
- DOLOR ABDOMINAL. Ratio 3/ 1
- DOLOR DE CABEZA. > Mujeres.
- DOLOR postcirugía. > intensidad en mujeres..

# TRASTORNO TEMPOROMANDIBULAR MIOFASCIAL (TMD).

- Prevalencia de 6,3% en mujeres y 2,8 % en hombres. (Wright et al 1997).
- Se asocia a fibromialgia.
- Se ha encontrado hipersensibilidad a la presión diseminada en mujeres con TMD, con evidencias de alteraciones en el proceso del dolor en el SNC. (Fernandez-de-las-Peñas et al. 2009.)
- Dolor referido en los puntos gatillo en el hombro cuello y zona masticatoria en mujeres con TMD, comparado con normales, dan soporte a mecanismos de sensibilización central y periférica. (Fernández de las Peñas et al 2010).

# **DIFERENCIAS DE SEXO EN RESPUESTA A DOLOR EXPERIMENTAL.**

Dra.Carme Valls-Llobet

# ESTIMULOS DOLOROSOS

a.....

- PRESIÓN. > Mujeres.
- ELECTRICIDAD. > Mujeres
- ISQUEMIA. NO DIFERENCIAS
- CALOR. > Mujeres
- FRÍO. > Mujeres

# Diferencias en modelos dinámicos de dolor experimental

- Sumación temporal del dolor: Resultados discrepantes.
- Sumación Espacial : NO DIFERENCIAS.
- Capsaicina: Mujeres, mayor sensibilidad.
- Inyecciones musculares de glutamato y solución salina hipertónica. Mayor sensibilidad en mujeres = Mayor sensibilidad a dolor muscular?

# Diferencias según sexo en medidas fisiológicas de dolor experimental

- Reflejo RIII.(Estimulo nervio sural)  
DISCREPANCIAS.
- Imágenes cerebrales en respuesta al dolor:  
DISCREPANCIAS.
- MODULACIÓN ENDÓGENA:
- Control inhibitorio difuso de las noxas:  
DISCREPANCIAS.
- Otras fórmulas de modulación endógena.  
Analgesia inducida por ejercicio es mayor en mujeres..



# **DIFERENCIAS SEGÚN SEXO EN RESPUESTA AL TRATAMIENTO DEL DOLOR.**

Dra.Carme Valls-Llobet

- Sesgo de género en el tratamiento del dolor.
- Diferencias según sexo en analgesia.
- Estudios clínicos.
- Estudios experimentales.
- Diferencias según sexo en respuesta a intervenciones no farmacológicas.

# Mecanismos subyacentes en las respuestas al tratamiento del dolor según sexo.

Influencias hormonales en el dolor clínico:

- Influencias hormonales en el dolor experimental: Dolor aumenta en chicas a partir de pubertad. Peor en segunda fase de ciclo menstrual.
- Efectos periféricos de las hormonas sexuales. Hiperestrogenismo aumenta dolor periférico y sensibilidad en SNC.

▪



# SISTEMAS DE MEDIACIÓN DEL DOLOR

- Sistema **de opiodes endógenos**: más receptores en zona cortical y subcortical en mujeres, y en hombres más receptores en zonas que responden al dolor muscular.
- Sistema **serotoninérgico**: mayores niveles de serotonina en ratas hembras. Mayor síntesis 5-HT, más colon irritable y sensibilidad visceral
- Sistema **dopaminérgico**: Mayor actividad en el transportador de Dopamina en Mujeres. Papel de la Dopamina en el dolor muscular diseminado o fibromialgia.
- Papel de la ferropenia en incrementa el dolor.

# SISTEMA OPIOIDE Y DIFERENCIAS.

WIESENFELD- HALLIN. Gender Medicine 2005,

- Los receptores opiodes  $\mu$  (*ligando a Beta endorfina*) mejoran mucho más el dolor entre las mujeres con mitad de dosis ( Morfina, codeína, fentanilo, oxycodona).
- En condiciones basales, las mujeres tienen más receptores  $\mu$  en la amígdala. En respuesta al dolor los hombres activan los receptores opiodes en el tálamo anterior, ganglios ventrales basales, y amígdala. Las mujeres muestran una reducción de la activación en el núcleo accumbens.
- Los agonistas de los receptores K son más potentes analgésicos en mujeres (*ligando dinorfina*). (Pentazocina, butorphanol, nalbuphine).

# Tejido cerebral y deficiencia de hierro. I.

- Disminución de aldehído oxidasa, y disminución de ácido 5-hidroxiindolacético: Aumento en la concentración de serotonina y componentes de los 5-hidroxiindoles. En ratas. Retorna a la normalidad después de una semana de tratamiento con hierro. (Mackelr B 1979).
- Los hidroxiindoles disminuyen la eficacia del trabajo intelectual. La serotonina y otros triptaminérgicos producen somnolencia, disminuyen atención y la capacidad de concentración mental. (Douglas WW. 1975).

# Tejido cerebral y deficiencia de hierro. II.

- Incremento de fenilalanina cerebral con aumento de la vía accesoria del ácido fenil pirúvico, que da como resultado oerturbación de la función mental.(Mackler B 1979).
- Cuanto más joven se produce la depleción, más efectos duraderos sobre el cerebro en ratas. (Dallman PR 1977).
- Disminuye monoaminooxidasa, incrementa catecolaminas en SNC,excreción de noradrenalina. Irritabilidad, pérdida de atención, y alteración de conducta en niños. (Voorhess ML 1975).
- Disminución de monoamino oxidasa en plaquetas en pacientes con D H. Mejoran niveles al tratar con sulfato ferroso, y mejorar reserva más que con hemoglobina.(Youdim 1975).



# Tejido cerebral y DH. III

- La DH de los enzimas dependientes de hierro es igual en diferentes regiones del cerebro (núcleo caudado, hipotálamo, núcleos del rafe, cortex cerebral y cerebelo) (Youdim 1989).
- La actividad de la monoaminooxidasa en las plaquetas está relacionada con la formación de neurotransmisores cerebrales y dependen de la DH.

# Tejido cerebral y DH. IV

- Disminución de receptores Dopamina 2.
- Disminución de receptores GABA.
- Concentración de 5-hidroxi indol acético disminuida.
- Concentración de dopamina no cambia.

Am.J.Clin.Nutr. 1989. 50:607

# Tejido cerebral más rico en hierro

- La sustancia nigra, el núcleo estriado y las zonas del sistema límbico son las más ricas en hierro, demostrado por la autoradiografía con isótopos radiactivos de un cerebro de Mono Rhesus.
- La cantidad de hierro existentes en estas zonas sobrepasa el 90% de los requisitos normales de todos los sistema bioquímicos. (J.M. Hill 1991).

# Receptores dopaminérgicos(ferritina)



- Existe hierro en las neuronas que son más ricas en receptores de dopamina, como las del núcleo caudado, putamen, y nucleus accumbens. (Hill 1991).
- El hierro de las neuronas está contenido dentro de la ferritina.
- La distribución del hierro cerebral está relacionado con la distribución de los sistema del ácido gammaaminobutírico (Gaba) asociado a ansiedad y excitación neuronal

# Sintomas mujeres con Ferritina < 30 ng/l

- Astenia.
- Cefalea frontal. Cabeza espesa.
- Dificultades al esfuerzo.
- Frío en extremidades.
- Dolor muscular generalizado.
- Incremento de Acné.
- Onicosquisis.
- Caída de pelo. (Valls C, Fuentes M 1994)

# Sintomas neuropsicológicos y ferropenias

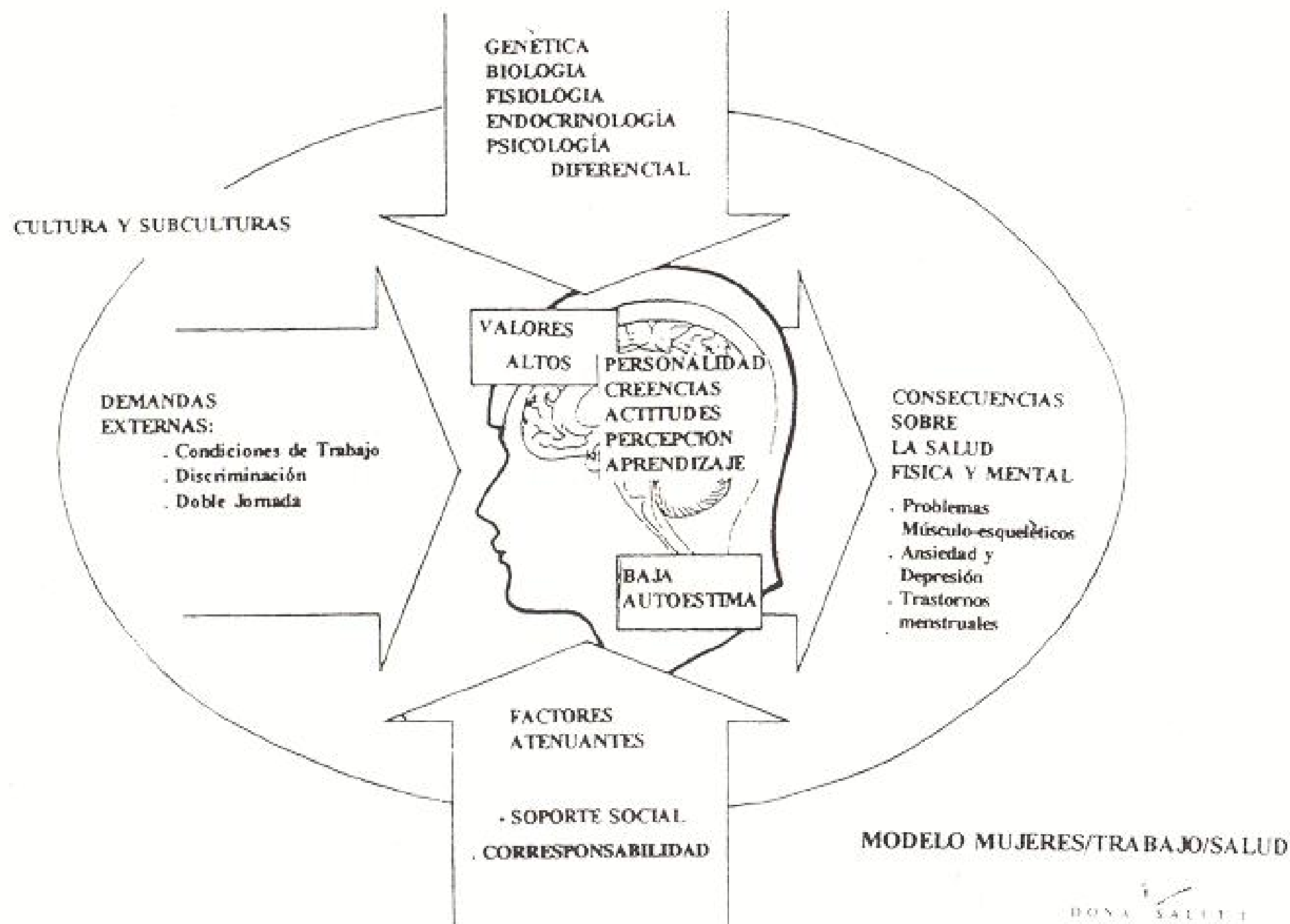
- Dificultad memoria y capacidad concentración.
- Insomnio. Se despierta a menudo.
- Pérdida de energía (Nottingham test).
- Incremento de ansiedad (Hamilton psicossomático +++ que se corrige con tratamiento con sulfato ferroroso).
- Los receptores de Dopamina 2 son ferritina. Nucleos del tálamo, hipotálamo y sistema límbico. El déficit incrementa ansiedad.



# MECANISMOS PSICOSOCIALES Y DOLOR

- ROLES DE GÉNERO Y DOLOR.
- VARIABLES AFECTIVO COGNITIVAS.
- CONDUCTAS DE MANEJO DE ESTRÉS Y CATASTROFES.
- DISTRES EFECTIVO: Ansiedad y Depresión. (DISCREPANCIAS EN ESTUDIOS).





# VIOLENCIA Y DOLOR

- Un 20 % de mujeres con dolor lumbar han padecido abusos sexuales en la infancia.
- Entre mujeres ingresadas por Síndrome Coronario Agudo, las que habían padecido violencia de género física o psíquica tenían peores biomarcadores, con aumento de las citoquinas proinflamatorias (Factor alfa de necrosis tumoral, Interleukina 6, PCR, y de las moléculas de adhesión molecular). Disminución de prolactina, cortisol y DHEA. En el momento del ingreso y 3 y 6 meses después.

Symes et al. *Crit Care Nurs Q* 2010

# CONDICIONES DE TRABAJO Y DOLOR

- Se establece relación entre dolor de espalda y factores de riesgo psicosociales. En cuatro tipo de profesiones feminizadas.( Neisen et al 2009)
- Las profesiones con estrés mental provocan más contracturas musculares y dolor en el músculo trapecio que con estrés físico. ( Lundberg y Frankenhauser 2000).

# **EXPOSICIÓN LABORAL A INSECTICIDAS Y DISOLVENTES.**

Dra.Carme Valls-Llobet

# **EFFECTOS A LARGO PLAZO SOBRE LA SALUD DE LA EXPOSICIÓN A PLAGUICIDAS AMBIENTALES**

- **Valls-Llobet, Carme\*; Lopez Crespi,  
Francisca; Marquez, Julián; Obiols, Jordi;  
Moreno, Neus; Baselga, Manuel.**

**\*Centre d'Anàlisi i Programes sanitaris  
(CAPS)**

# SEGUIMIENTO DE PERSONAS AFECTADAS

- Identificar i controlar a pacientes afectados por aplicación de insecticidas químico su lugar de trabajo.
- Observar los cambios en su salud durante quince años de seguimiento: problemas clínicos, neurológicos, hormonales, metabólicos, menstruales, d'autoinmunidad. Fatiga, dolor y Sensibilidad Química.

# PERSONAS EXPUESTAS Y AFECTADAS

EXPUESTAS: 581	Mujeres:	443 (75,9%)
	Hombres:	138 (23,6%)

*AFECTADAS: 278 :	Mujeres	268 (96,3%)
	Hombres:	10 ( 3,7%)

LEVE.....83 (73 muj;10 hom)  
MODERADA.....157 mujeres  
GRAVE ..... 38 mujeres (invalides)

# SÍNDROME RESPIRATORIO

100% d'afectados

100% expuestas; 75% en contacto con productos químicos

## SINTOMAS

- Tos irritativa.
- Dolor al tragar.
- Disnea (sibilantes)
- Irritación de mucosa bucal i llengua, faríngea i nasal.
- Mucosidad nasal, faríngea i bronquial.
- Lagrimeo.
- Hiperosmia.

## EXPLORACIONES

- Faringe roja.
- Hiperactividad bronquial
- Test metacolina.



# SINDROME NEUROPSICOLOGICO

100% d'afectados/das

## SINTOMAS

- Pérdida de memoria.
- Confusión mental.
- Cefalea frontal.
- Parestesias en extremidades.
- Pérdida de fuerza.
- Astenia

## EXPLORACIONES

Potenciales evocados cognitivos y visuales, o auditivos lentos.

- Síndrome neurológico frontal.
- SPECT: Disminución de la perfusión cerebral frontal i temporal.
- RNM con pérdida de mielina.

# SÍNDROME HIPERSTROGENICO CON ALTERACIONES DEL CICLO MENSTRUAL

94% 1 mes después de la exposición

## SINTOMAS

### Mujeres

- Metrorragias.
- Ciclos menstruales cortos.
- Coagulos.
- ↑ Síndrome premenstrual.
- ↑ Fibromioma uterino.
- ↑ Mastopatía fibroquística

### Hombres

- Impotencia masculina

## EXPLORACIONES

Déficit fase luteínica en curva de temperatura basal

- 17β estradiol aumentado D 300-400 μ
- Progesterona disminuída.
- Anemia i ferropenia.

# SÍNDROME D'ESTIMULACIÓN DE L'AUTOINMUNIDAD

a los dos meses y 8 meses después primera exposición (82%)

## SINTOMAS

- Aparición o incremento de anticuerpos Antinucleares.
- Aparición o incremento de anticuerpos antitiroideos.
- Hipotiroidismo.
- Anticitomegalovirus +++
- Anticuerpos anti Epstein Barr

## EXPLORACIONES

- ANA
- TSH
- Antic. Antitiroideos.
- Ac.Citomegalovirus.
- Ac Epstein Barr.

# SÍNDROME D'AFECTACIÓN HIPOTALÁMICA

a 1-3 meses después de l'exposición. 64 %

## SÍNTOMAS

- Incremento del tamaño de los pies.
- Tumor Hipòfisario.
- Síndrome silla turca vacía.
- Miomas uterinos gigantes. Tumores atip.

## EXPLORACIONES

- Incremento de la hormona de crecimiento.
- Somatostatina I IGF 1 disminuída.
- Resonancia magnética

# ORGANOFOSFORADOS (OP) Y GH

Cehovic et al. SCIENCE. 1972. 175:1256-58

- El tratamiento con paroxon, de ratas hembras y machos después de 3 días de exposición y de 15 días.
- La actividad de la colinesterasa en el cerebro disminuye entre un 5 y un 15 % en el cerebro de las ratas.
- El contenido de GH hipofisario se incrementa un 50% en a los 15 días en machos y hembras. No se incrementa la prolactina.

# TUMORES HIPOFISARIOS

- Un 11% de les persones afectadas han desarrollado adenomas hipofisarios, sin incremento de prolactina. (n= 16). Han mejorado con bromoergocriptina.
- Se han extirpado las tumoraciones hipofisarias que afectaban el quiasma óptico o no mejoraban con bromoergocriptina. La glándula había crecido de manera homogénea. No adenoma localizado. Habían estado expuestas repetidas veces a baja dosis.

# Peter O Behan.1996.

- Chronic Fatigue Syndrome as a delayed reaction to chronic low-dose organophosphate exposure.
- Journal of Nutritional & Environmental Medicine. 1996. 6: 341-350.

# Pacientes expuestos a OP

- Hombres expuestos a OP desarrollaron después una sintomatología gripal fatiga incapacitante, asociada a mialgias, somnolencia, sudores nocturnos y labilidad emocional. Pérdida de memoria y de capacidad de concentración. (18 meses a 3 años).
- Se comparan a hombres normales de la misma edad.



# Test GH inducido por piridostigmina

- Pacientes y controles hospitalizados una noche.
- Extracción de sangre y administración por vía oral de 120 mg de piridostigmina. Extracción sangre cada hora hasta 3 horas.
- Incremento significativo a la primera hora de la respuesta de la hormona de crecimiento en el grupo de pacientes.
- Mesura GH por método inmunoradiometric. VR: 0,2mU/l- 5mU/l.

# Behan et al 1996. Incremento GH

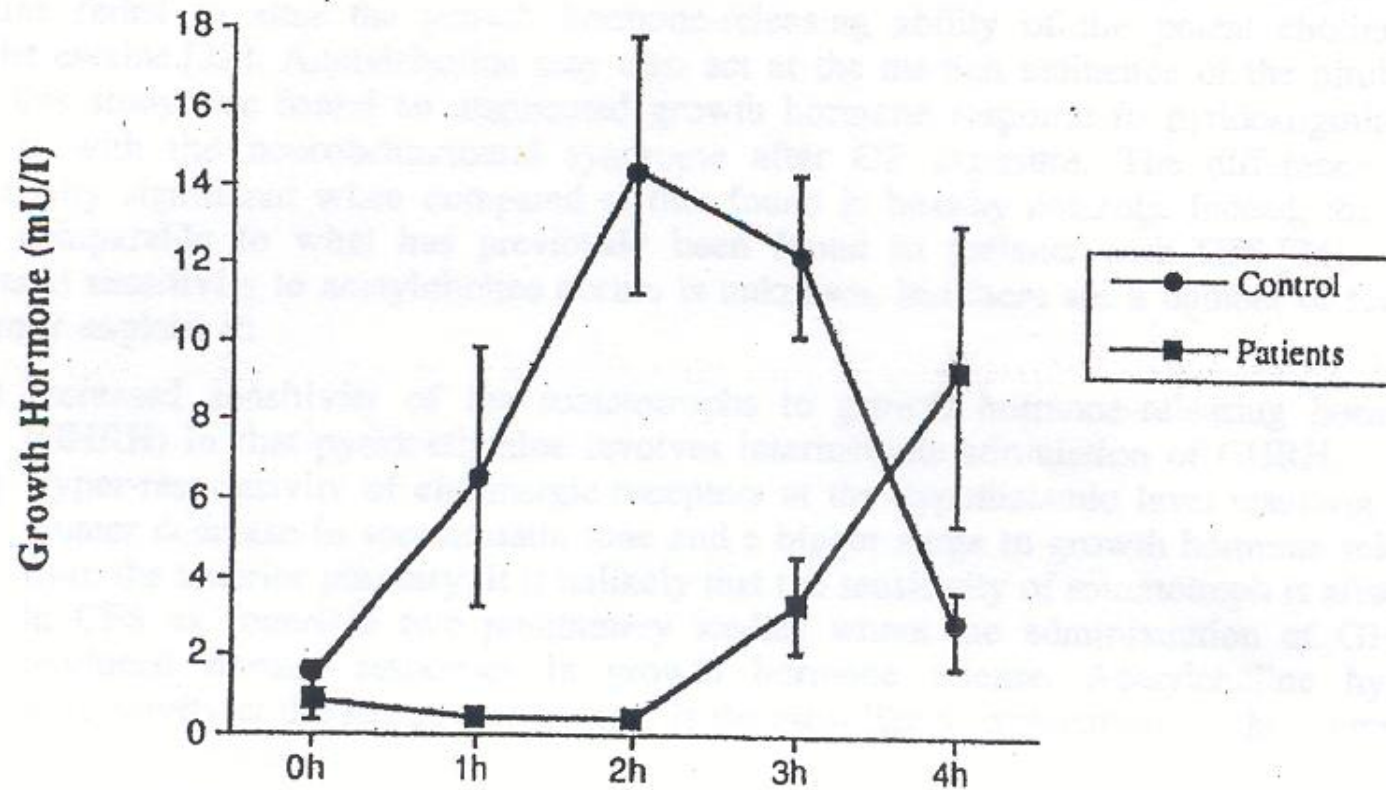


FIG. 3. Dexamethasone-induced growth hormone release.

# Peter O.Behan. Glasgow. 1996

- Síndrome de fatiga crónica como reacción retardada de la exposición crónica a bajas dosis de organofosforados.
- Estimulo exagerado de la Hormona del crecimiento a la piridostigmina y dexametasona.

# TRIADA HIPOTALÁMICA (64%)

- HORMONA DE CRECIMIENTO (GH) (VN 0,2-4,5 ng/mL: 7,2 ( 3,2-28) ng/ml personas afectadas.
- SOMATOSTATINA (VN 17-81 pg/ml.) : 14(4-25) pg/ml.
- IGF-1(SOMATOMEDINA C) de 20 a 50 años (VN 94-424 ng/mL): 78 (62-101) ng/mL.

# Hipersecreción de GH

- Somatostatina es inhibidora de GH. Si está disminuída, aumenta la GH.
- La somatostatina está inhibida por el exceso de acetilcolina en el hipotálamo, por el tono parasimpaticotonico.
- Las consecuencias son menores porque IGF1 se inhibe y no hay respuestas en las células.

# SINDROME DE SENSIBILIDAD QUIMICA MULTIPLE

- Un 83% de las personas seguidas en diversas exposiciones han desarrollado un SINDROME DE SENSIBILIDAD QUÍMICA MÚLTIPLE.
- El síndrome es peor en las personas que sufrieron exposiciones repetidas a pequeña dosis.
- Permanece presente en el grupo de los que no reciben tratamiento.

# SINDROME DE FATIGA CRÓNICA

100 %:1 día después de la exposición y 8 años después

## EXPLORACIONES

- Nivel Acido Pirúvico bajo.
- Aumento de la ratio Lactato / Piruvato.

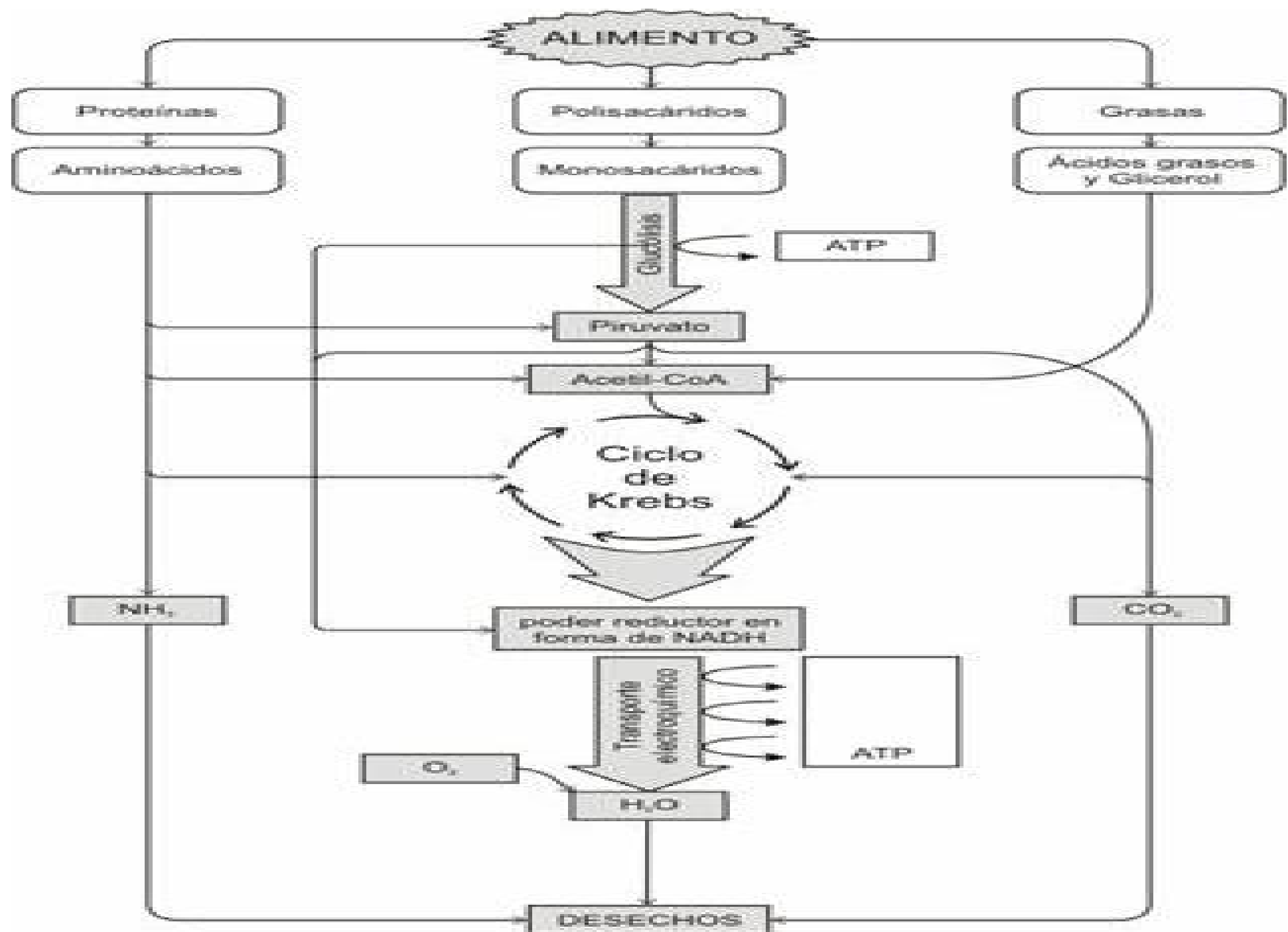
## CAUSA

Lesión Mitocondrial directa por organofosforado (Moreno 1990)

# SISTEMA REDUCCION- OXIDACIÓN MITOCONDRIAL

- GLICOLISIS ES EL PRIMER PASO DEL METABOLISMO DE LA GLUCOSA: De glucosa y glicogeno se pasa a ácido pirúvico, que alimenta el ciclo de Krebs o ciclo de la energía.
- Entre en cadena respiratoria de las mitocondrias donde ATP se sintetiza.
- Las reacciones de oxidación producen energía. Una reacción de oxidación se combina siempre con una de reducción.

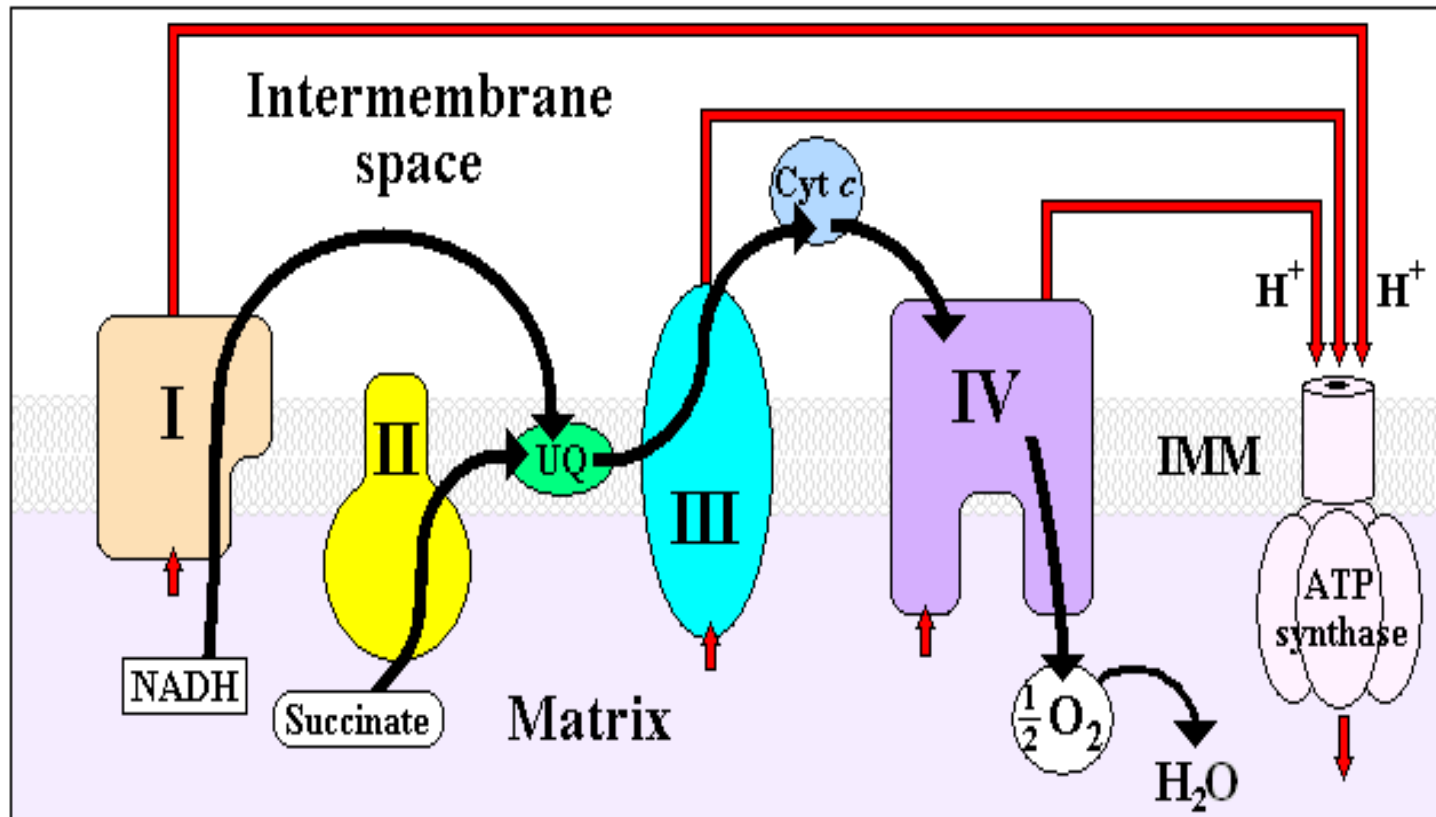




# PASO PIRUVATO A LACTATO

- $\text{PIRUVATO} + \text{LDH} + \text{NADH} = \text{LACTATO}$ .
- La conversión de piruvato a lactato ocurre por la reducción del piruvato y la oxidación del NADH. Que da un H y pasa NAD.
- Después en la cadena respiratoria hay tres pasos: Complejo I, II, III y IV.
- El paso de II a III está regido por ubiquinona.

# Transportadores REDOX mitocondriales



# Inhibición de bioenergetica mitocondrial por carbamatos.

- A. Moreno et al. Chemosphere. 2006.
- Los carbamatos afectan la respiración mitocondrial.
- El paso de complejo II al III está muy afectado.
- Locus de acción de la ubiquinona,

# NEAR-INFRARED SPECTROSCOPY (NIRS)

- El NIRS es un método no invasivo para medir la disponibilidad de oxígeno en el músculo esquelético.
- La luz cerca del espectro infrarrojo puede
- Propagarse a través de los tejidos y a diferentes longitudes de onda es absorbida por la hemoglobina y mioglobina oxigenada y desoxigenada.
- Se ha utilizado para evaluar las tendencias a la oxigenación muscular durante el ejercicio.

# NIRS Y EXPOSICIÓN A ORGANOFOSFORADOS

- La mayoría de las mujeres expuestas a organofosforados, presentan una liberación de oxígeno alterada después del ejercicio. (Verdaguer-Codina, Valls-Llobet, Pujol Amat 2004).
- Estas alteraciones son similares a las encontradas en pacientes con síndrome de fatiga crónica. (McCully y Natelson BH. 1999. Clinical Science. 97.603-8)

# Toxinas exógenas que afectan la función mitocondrial

- **Insecticidas** ( rotenona, carbamatos, organofosforados).
- **Fármacos** (amiodarona, biguanidas, haloperidol, **estatinas**, ácido valproico, zidovudina).
- **Anestésicos** (halotano).
- **Antibióticos** (cloramfenicol).
- **Quimioterápicos** (doxorubicina).
- **Acido acetilsalicílico.**

**Medicina mitocondrial** N Engl J Med 2012;366:1132-41

# Enfermedades que afectan oxido-reducción mitocondrial.

- Ferropenia y anemias.
- Hipo o hipertirodismo.
- Deficiencia de Vitamina D.
- Deficiencia de Magnesio.
- Deficiencia de Zinc.
- Deficiencia de Vitamina B12.
- Deficiencia de tiamina.
- Deficiencia de biotina.
- Baja expresión del gen AMPK



# Deficiencia de Magnesio

- Diarrea crónica.
- Hipocalcemia.
- Hipokaliemia refractaria.
- Arritmias ventriculares.
- Debilidad muscular generalizada.
- Tetania muscular ( Chvostek y Trousseau positivos).
- Apatía. Delirio y coma.
- Convulsiones en niños.
- Pequeñas deficiencias séricas pueden enmascarar graves deficiencias intracelulares ( Magnesio intraeritrocitario).

# CAUSAS DEFICIENCIA DE MAGNESIO

- 12% de pacientes en hospital y 60% en la UCI.
- Diarrea y vómitos.
- Inhibidores de Bomba de protones ( Omeprazol).
- Enf renal. Disfunción distal del túbulo renal.
- Adm de Tiazidas y otros diuréticos.
- Alcohólicos.
- Deficiencia de Vitamina D.
- Antibióticos nefrotóxicos (aminoglicosidos, ciclosporina).

# COMORBILIDADES

- SENSIBILIDAD QUIMICA MULTIPLE se presenta con frecuencia acompañando el SFC i la FM.
- Muestra de veteranos de la Guerra del Golf con SFC, 42% tenia también HQM i un 6% FM. (Pollet et al 1999).
- Comorbilidad de HQM con Síndrome de Fatiga Crónica, va de 30% a 88% según estudios.( Buchwald et al 1994; Donnay et al 1998).

# Asociacion de FM y Sindrome de sensibilidad química multiple.

- Predominio entre mujeres (82% / 18%).
- 60%: tabaco, polvo, humos, productos limpieza, perfumes, pintura.
- 30-59%: pesticidas, alimentos, lacas pelo, gasolina, moquetas, jabones, tinta periódicos, conservantes comidas, aire acondicionado.
- <30% champus, plásticos, poliester.

(Slotkoff et al 1997)

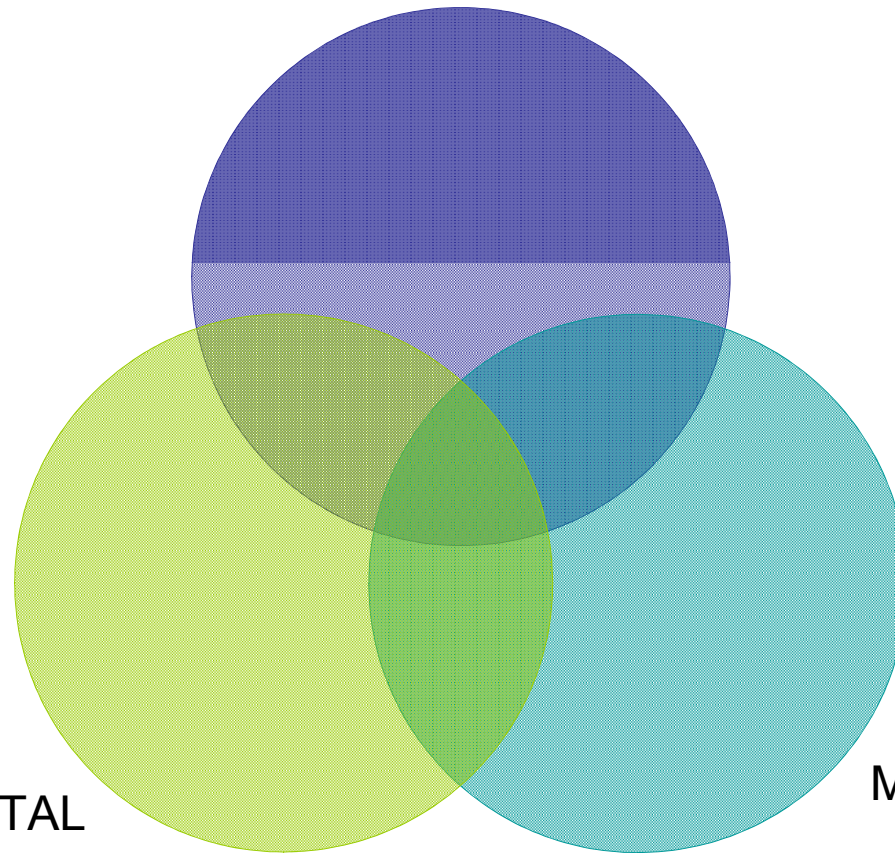
# Qué comparten?

- Sensibilización neurohormonal. Areas mesolímbicas del cerebro que regulan afectividad y apetito.
- Proceso de iniciación en dos fases con dosis altas o pequeñas y repetidas.
- Se altera el Sistema nervioso autonomo, el sistema inmune y el sistema endocrino.
- Se altera la afectividad y la memoria.

(Bell et al 1998)

# **HIPOTESIS ETIOPATOGENIA de Fibromialgia, Fatiga crónica y Sensibilidad Química Múltiple.**

ESTRÉS FÍSICO Y MENTAL



EXPOSICION AMBIENTAL

MORBIL.DIFERENCIAL  
COMORBILIDAD

Dra.Carme Valls-Llobet

# ESTRÉS FÍSICO Y MENTAL

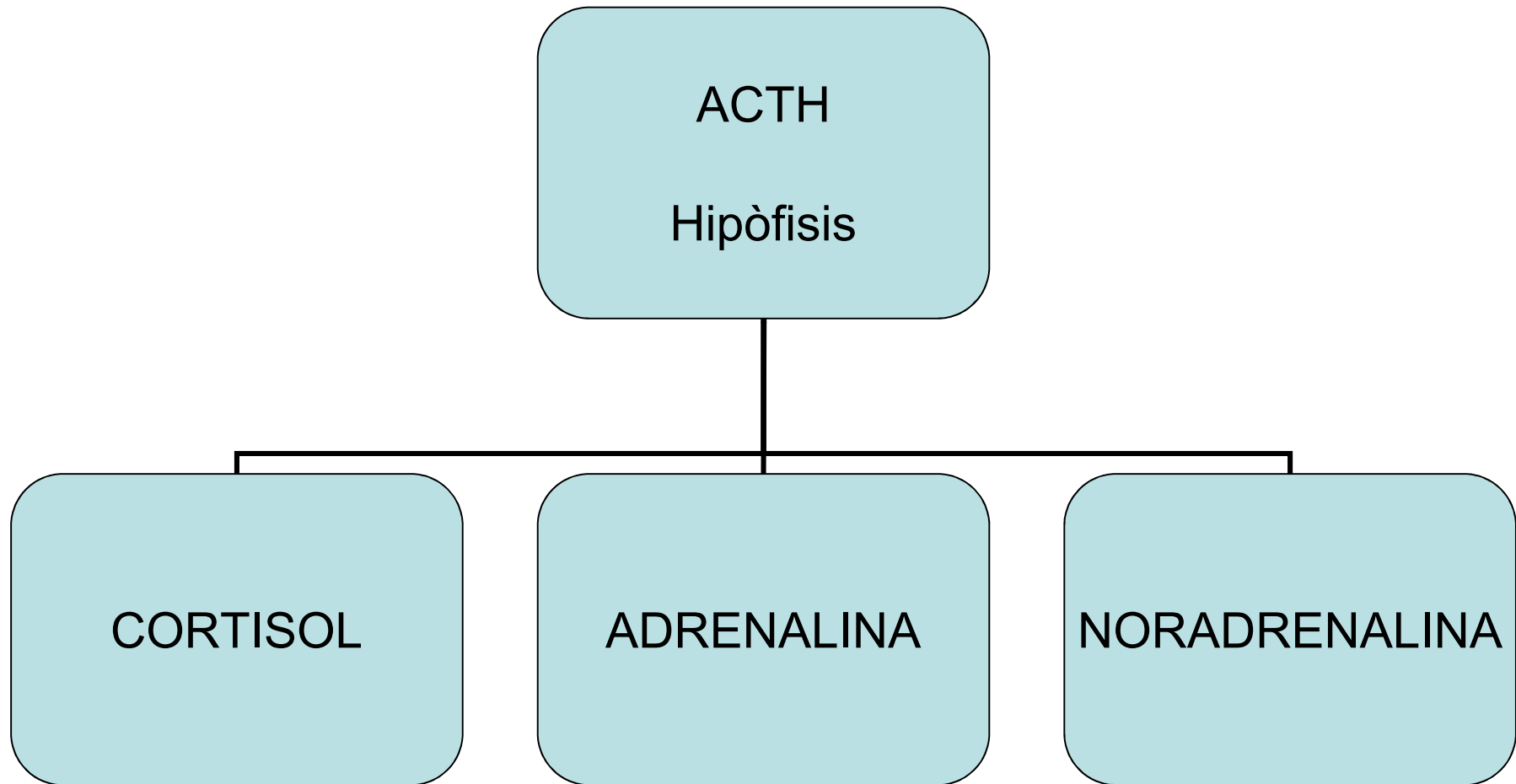
Dra.Carme Valls-Llobet

# No abordaje de condiciones de estrés y morbilidad diferencial.

- Estudios de Lundeborg i Frankenhauser (1988, 90), ya determinaron que las condiciones de vida y trabajo que aumentaran las secreción de adrenalina y noradrenalina podrian producir contracturas musculares sobre todo del músculo trapecio.



# Estres físic i mental



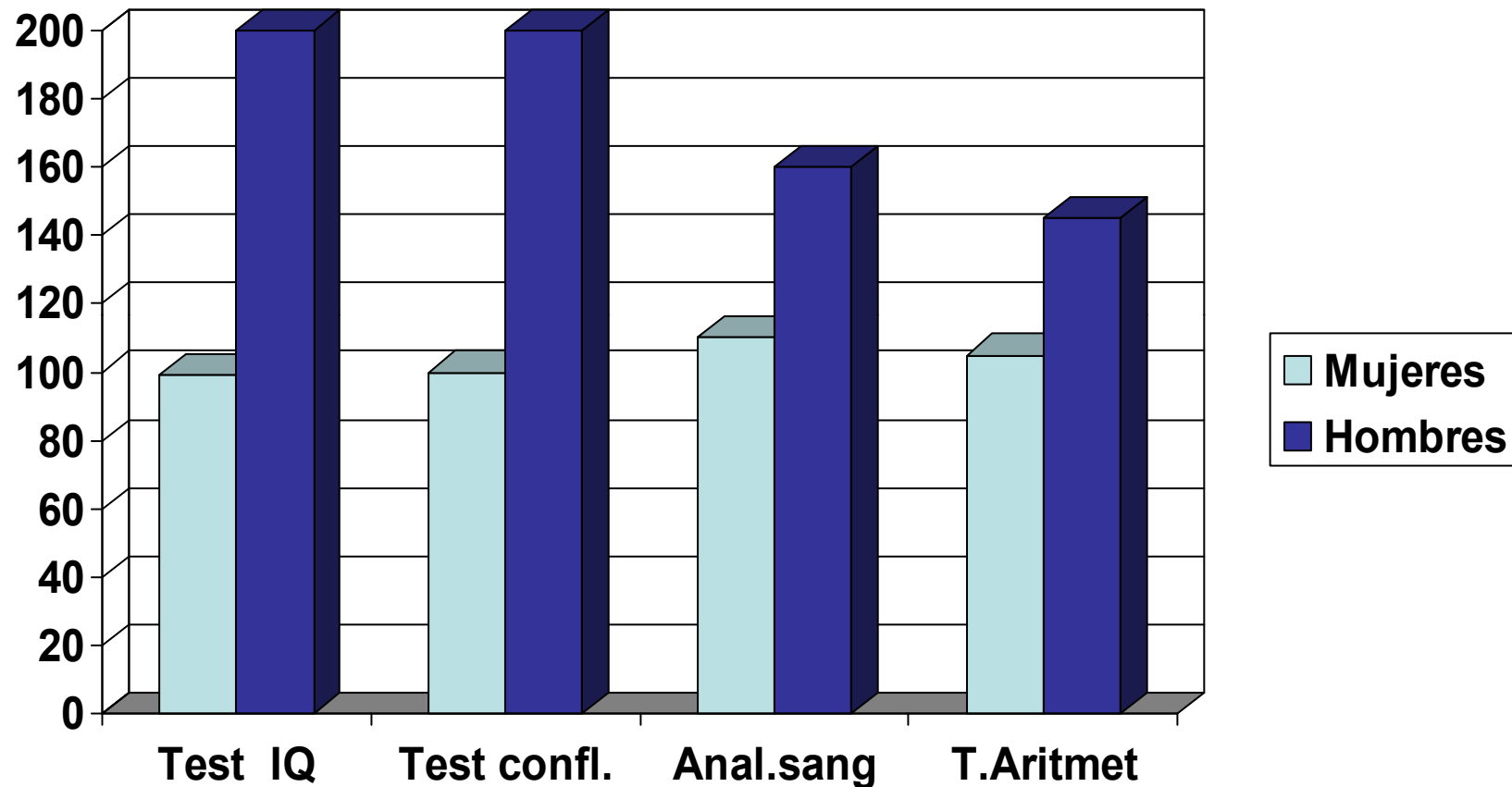
# ESTIMULO Corteza Suprarrenal: CORTISOL

- Afectividad.
- Inseguridad.
- Novedad.
- Pérdida de control.
- Ansiedad y angustia.
- Dolor.
- Impotencia.
- Desemparo.

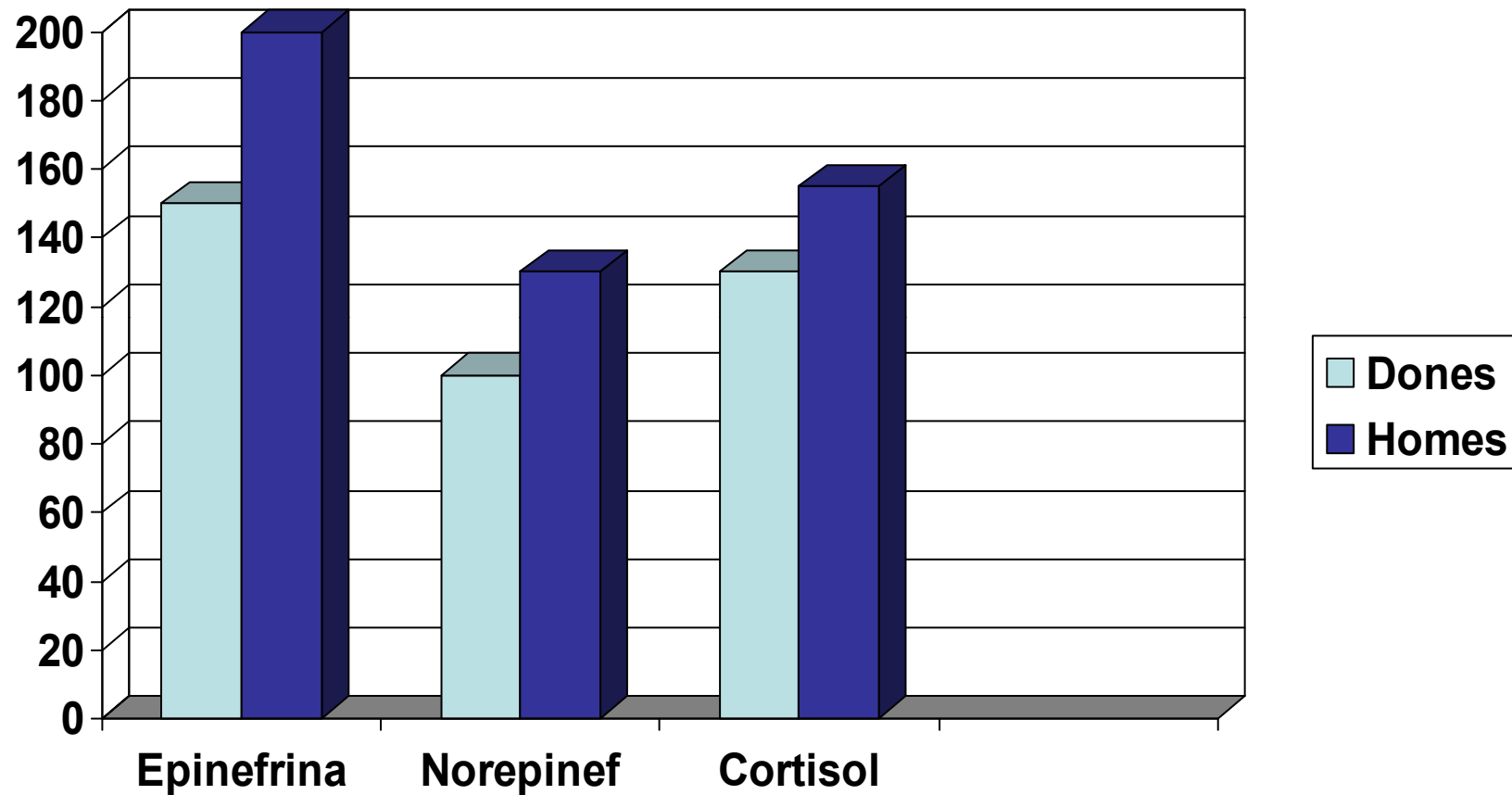
# ESTIMULO de MEDULA: epinefrina y norepinefrina.

- TIPO DE AGRESIÓN.
- INTENSIDAD.
- TIPO DE ESTÍMULO (como es vivido por la persona que lo recibe).

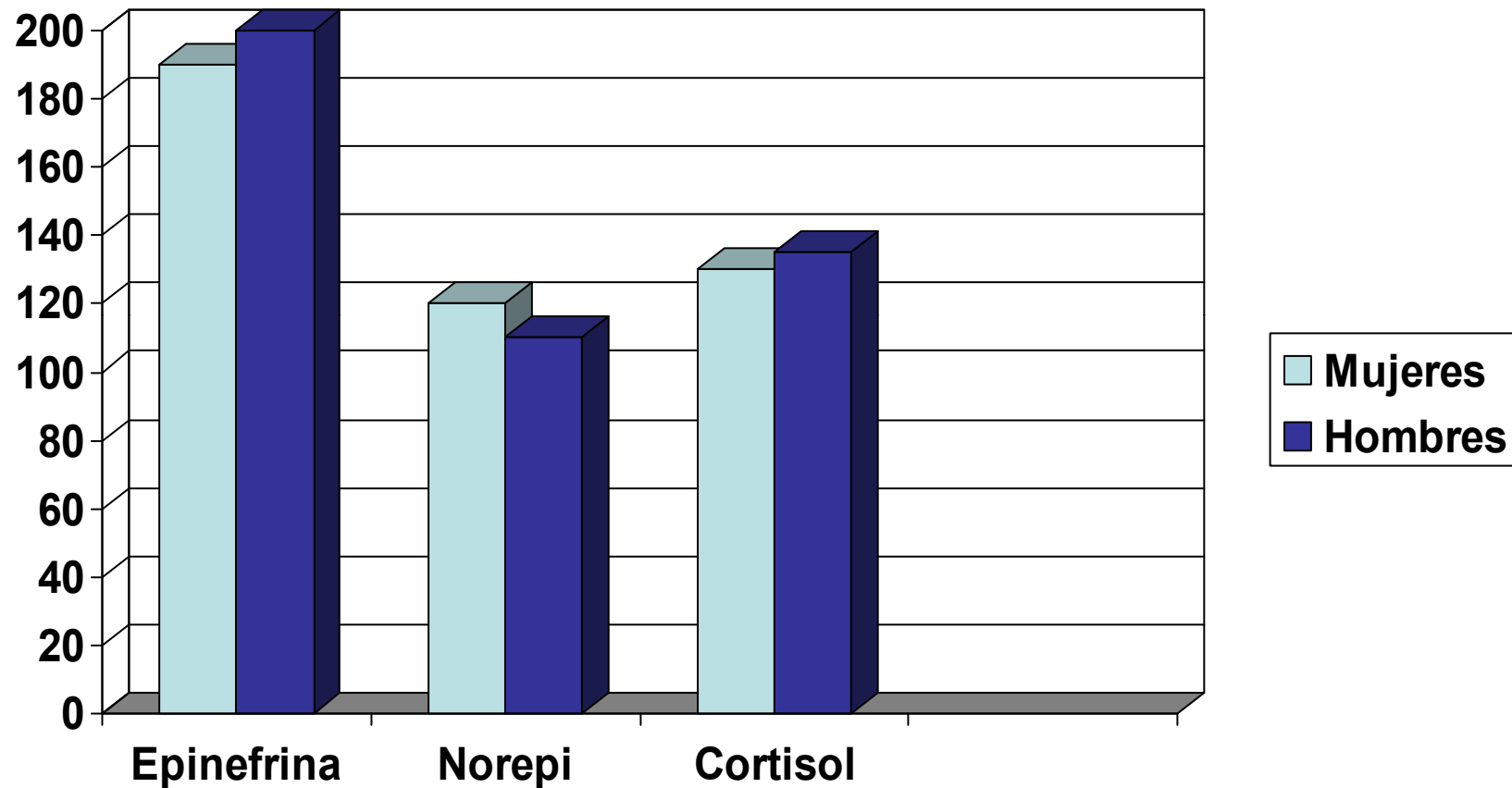
# Excreción epinefrina mujeres y hombres en varias situaciones de estrés.(expresada en % del basal)



# Epinefrina, Norepinefrina i Cortisol, d'estudiants fent examen de matrícula Escola Superior (Frankenhauser et al 1978)

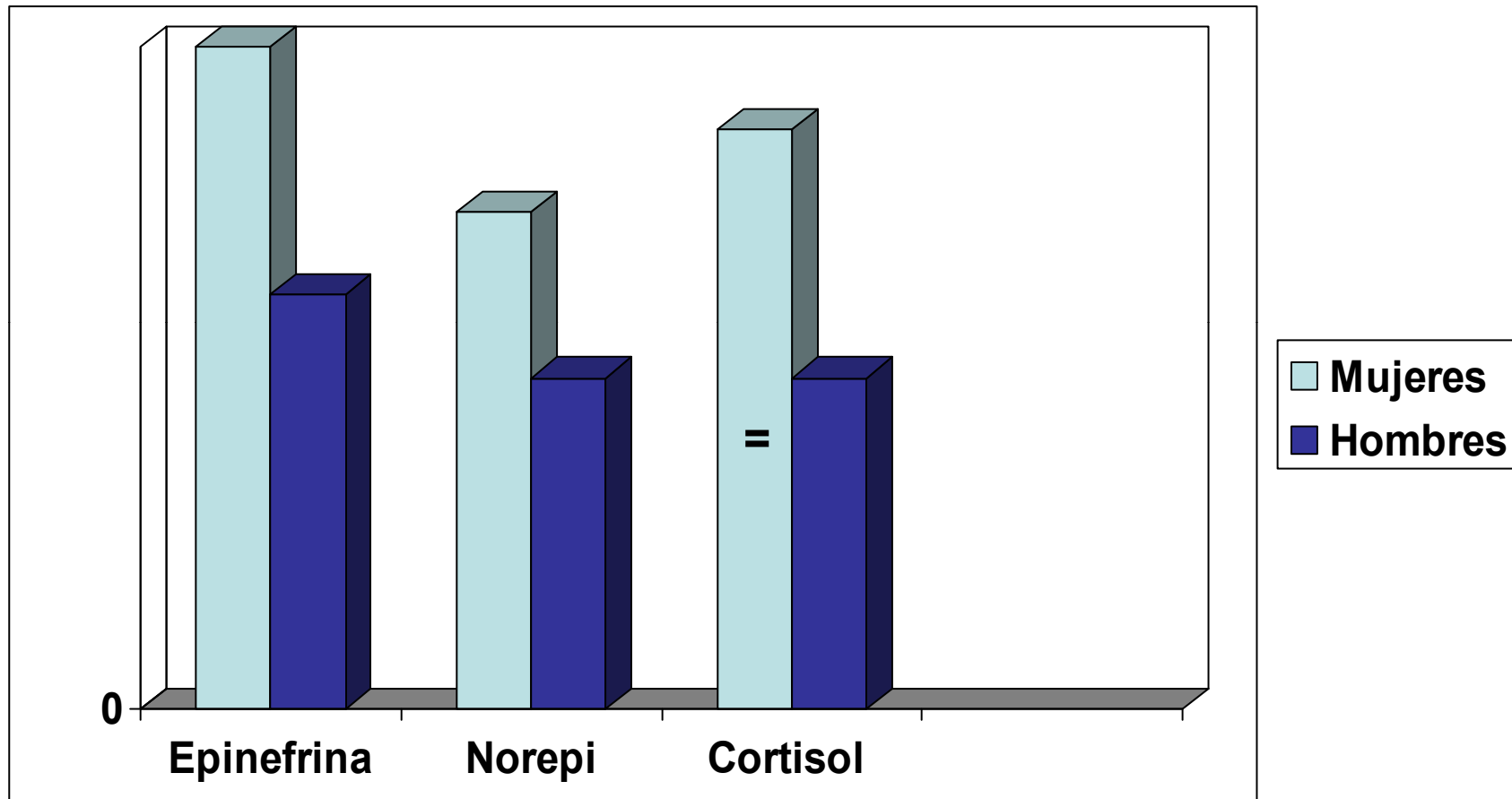


# Epinefrina, Norepinefrina y Cortisol estudiantes de ingeniería (test conflicto palabra- color) (Collins et Frankenhauser 1978)

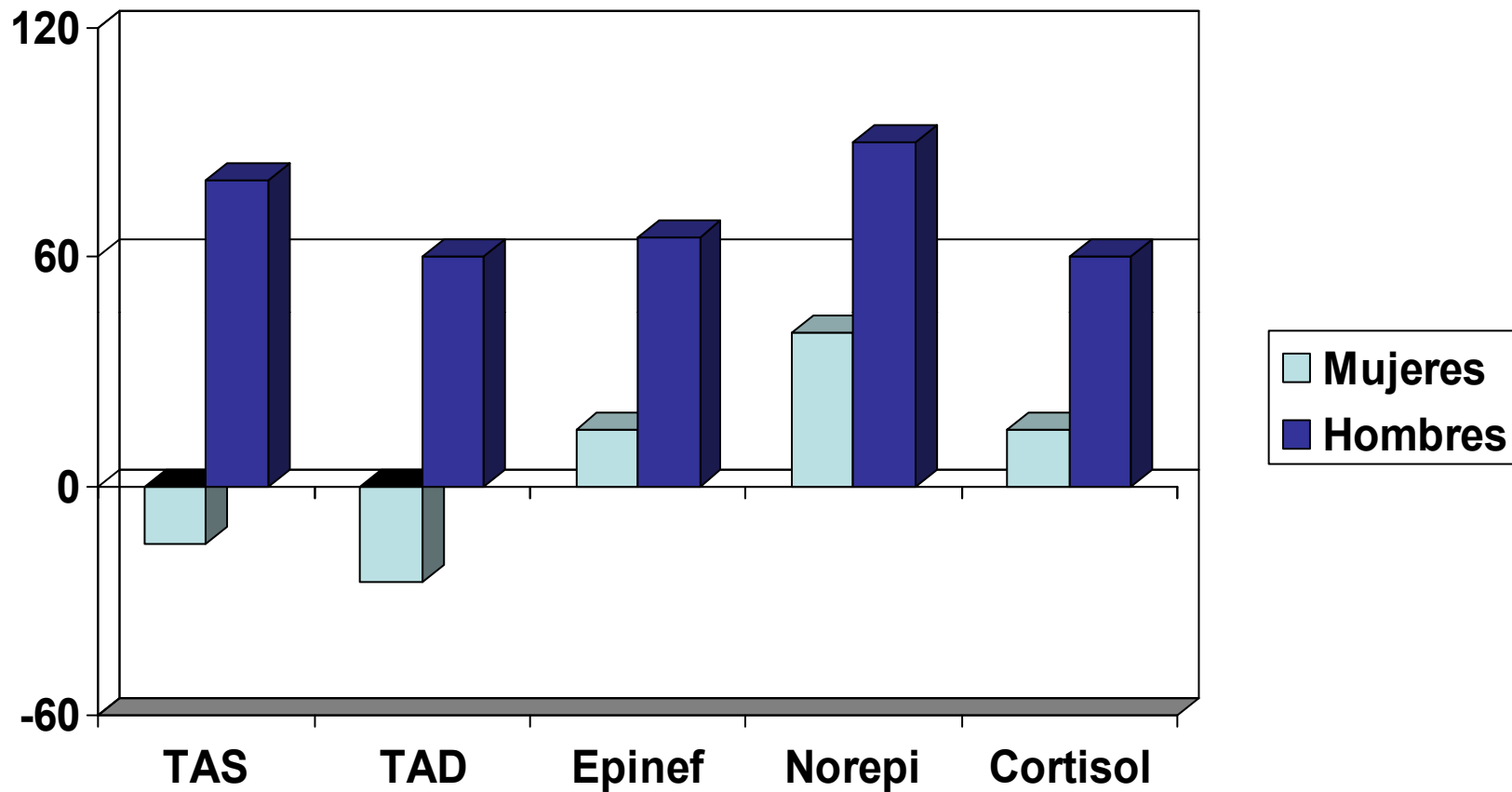


# Llegando al hospital con hijo enfermo

Tasa d'excreció (pmol /min/ kg). (Lundberg et al 1981)

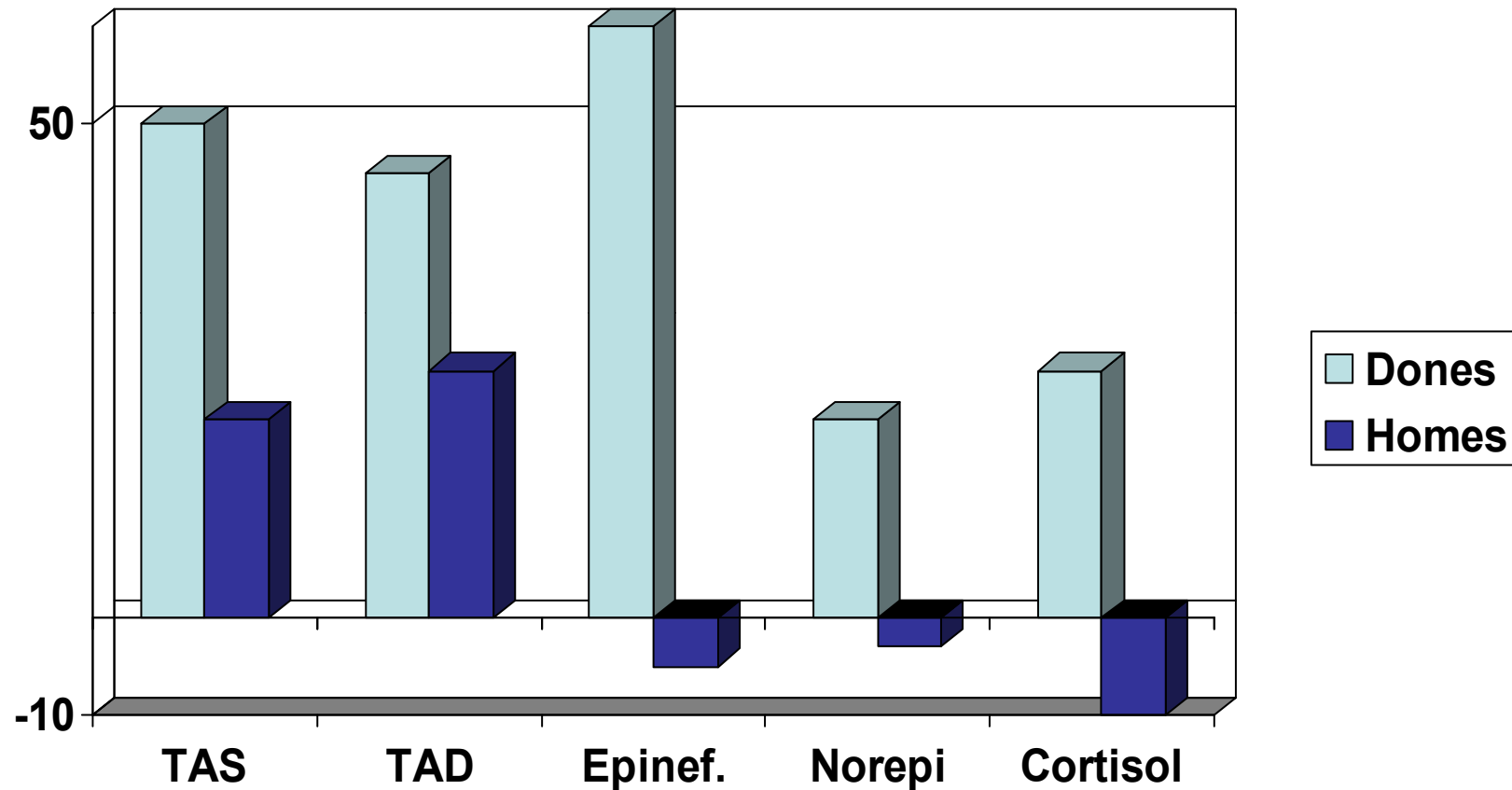


# Estrés percibido y respuestas fisiológicas en el trabajo.





# Estrés y respuesta fisiológica por la tarde en casa



# Consecuencias del estrés

- Ansiedad.
- **Contractura muscular sobre todo del músculo trapecio.**
- Taquicardias.
- Colon irritable.
- **Dolor muscular generalizado.**
- Fasciculaciones.

# **EL CASO CONCRETO DE LA FIBROMIALGIA**

Dra.Carme Valls-Llobet

# DEFINICION DE AMERICAN COLLEGE (Wolfe 1990)

- ESTADO DOLOROSO GENERALIZADO NO ARTICULAR, que afecta A LAS ZONAS MUSCULARES Y a la columna vertebral y que presenta una sensibilidad exagerada en 11 o más de 18 puntos predefinidos. (Copenhagen 1993)
- Reconocimiento de la OMS 1992. La clasifica en l'ICD-10 con el código 92.

# PREVALENCIA DE LA FIBROMIALGIA

- 2% Población general (1,4-2,7)
- 3,4% Mujeres (2,3-4,6%).
- 0,5% Hombres (0,0-1,0).
- La prevalencia aumenta con la edad, y entre 60 y 79 años un 7% de las mujeres puede padecerla.

(Wolfe et al 1995)

# Metodologia del primer estudio

- 558 pacientes sucesivos, 293 pacientes con fibromialgia primaria(158) y concomitante o secundaria (135) y 265 controles.
- Los grupos controles del síndrome de fibromialgia primaria fueron pacientes con patologías que pudieran ser confundidas con la fibromialgia.
- Las patologías de los grupos controles y de los/las pacientes con fibromialgia secundaria presentaban patologías asociadas parecidas.

# Enfermedades presentes en los grupos de estudio. SFP SFCS

• Artritis inflamatoria.	42 %	34,6%
• Síndromes del esqueleto axial.	30,7%	28,2 %
• Osteoartritis.	0 %	37%
• Trastornos no articulares: tendinitis, síndromes regionales.	21,7%	0%
• Síndromes de artralgia	4%	0%

(Wolfe et al 1990)

# Fibromialgia secundaria o concomitante

- Fibromialgia que se presenta en presencia de otros trastornos médicos que puedan ser la “causa” o por lo menos influenciar los síntomas de la fibromialgia. (Wolfe 1990).
- Despues se abandonó el termino de secundaria, si se presentaban todos los puntos dolorosos a la presión.(presión de unos 4 Kg).



# Perspectiva de género

- La prevalencia es femenina.
- Puede presentarse a la vez fibromialgia y fatiga crónica con mayor predominio entre mujeres.
- Existen brotes en la segunda fase del ciclo menstrual.

# Asociación de Fibromialgia y Síndrome de sensibilidad química múltiple.

- Predominio entre mujeres (82% / 18%.
- 60%: tabaco, polvo, humos, productos limpieza, perfumes, pintura.
- 30-59%: pesticidas, alimentos, lacas pelo, gasolina, moquetas, jabones, tinta periódicos, conservantes comidas, aire acondicionado.
- <30% champus, plásticos, poliester.

(Slotkoff et al 1997)

# ETIOLOGIA MEDIO AMBIENTAL

Dra.Carme Valls-Llobet

# XENOESTROGENOS

- INSECTICIDAS (Organoclorados).
- Derivados de los plásticos (Bisfenoles policlorados).
- Estrógenos de alimentos incluidos en los piensos animales.
- Estrógenos de medicamentos (Anticonceptivos, THS, Cimetidina).
- Hidrocarburos de los coches.

# DISRUPTORES ENDOCRINOS

- ALTERAN LA FUNCIÓN ENDOCRINA Y LA INMUNOLÓGICA.
- Imitan en el cuerpo el efecto de los estrógenos.
- Alteran el equilibrio de los neurotransmisores en el hipotálamo.
- Altera la función mitocondrial.

# Químicos ambientales

- Formaldehído.
- Tolueno.
- Insecticidas clorinados (lindano, dieldrin).
- Organofosforados.
- Disolventes

# Mediadores endógenos

- Interleukina.
- Sustancia P.
- Encefalina.
- Beta endorfina.
- **Corticotropin-releasing factor. CRH.**
- Corticosterona.
- **Estrógenos.**
- Neurotensina

# EXCESO DE PEROXIDACION.

- Martin Pall, ha desarrollado la hipotesis de la peroxidación en exceso como elemento común de la etiopatogenia de FM, SQM y FC.
- Su hipotesis muy sugerente, ha sido corroborada por la Dra. De Luca (2010) y por los trabajos que hemos realizado en nuestro grupo.



# FORMACIÓN RADICALES LIBRES

- Oxígeno pasa a Anión superóxido y a Peroxidonitritos. (radicales libres)
- Esta reacción ocurre en oxidaciones mediadas por metales (hierro y cobre), en algunas reacciones enzimáticas y en la cadena respiratoria de las mitocondrias.
- Los radicales libres dañan los tejidos, produciendo reacciones inflamatorias sino se limpian rápidamente.

# DEFENSAS CONTRA RADICALES LIBRES

- ESTRÉS OXIDATIVO es un estado en la generación de radicales libres excede la capacidad del cuerpo de eliminarlos. Se asocia con envejecimiento, complicaciones diabéticas y aterosclerosis.
- La superoxido dismutasa pasa el Peroxido nitrito a peróxido de hidrógeno.
- A través de las catalasas se transforma en Oxígeno y dos moléculas de agua.
- La glutathion reductasa, es un pequeño péptido dependiente del selenio que elimina radicales libres.

# HIPOTESIS DE LAS CAUSAS

- Paroxonasa disminuida genéticamente y tesis del óxido nítrico. M Pall.
- Efecto directo del organofosforado sobre la mitocondria. Locus III.. Ubiquinona.
- Tesis del efecto del estrés crónico o de tóxicos ambientales directamente en el SNC.
- Ferropenia, Ciclo de Krebs y SNC.
- Hiperestrogenismo como causa de penetración en el SNC.
- Enfermedades y carencias que producen síntomas de FM.

# Afectación biológica en la SQM

- [1] De Luca, Chiara, Scordo Maria, Cesareo Elena, Pastore Saveria, Mariani Serena, Maiani Gianluca, Stancato Andrea, Loreti Beatrice, Valacchi Giuseppe, Lubrano Carla, Raskovic, Desanka, De Padova Luigia, Genovesi Giuseppe, Korkina Liudmila. **Biological definition of multiple chemical sensitivity from redox state and cytokine profiling and not from polymorphisms of xenobiotic-metabolizing enzymes.** Toxicol. Appl. Pharmacol. 2010

# BASES BIOLÓGICAS DE LA SENSIBILIDAD QUÍMICA MÚLTIPLE. De Luca (2010).

- Afectación del sistema redox celular.
- Alteraciones de poblaciones celulares. Incremento de autoinmunidad.
- Cambio en el perfil de lípidos de la membrana eritrocitaria.
- No hay cambios en polimorfismo genético en este grupo de pacientes y controles.(2010)
- Con muestra mayor si hay relación con Polimorfismo genético. (Carcamo 2013)

## SQM Y EHS dos etiopatogenias de un único trastorno patológico.

- Histamina aumentada. (40%).
- Peroxinitritos (ONOO) y abertura BEE. 28%.
- Proteína S100B aumenta en 15%.
- Anticuerpos contra O-mielina 23%.
- Hsp27 y Hsp70 aumenta en 33%.
- Disminuye 6 hidroximelatonina orina. 100% casos.

Belpomme et al. Rev on Environmental Health 2015

# Alteración microbiota post infección altera inmunidad.

- Infecciones alteran la flora intestinal.
- Esta alteración produce cambios en las células Th 17; y las respuestas de Células B y T.
- Mononucleosis. Giardiasis... se han relacionado con SFC.

Fonseca et al Cell. 2015

# MORBILIDAD DIFERENCIAL

## INVISIBLE Y SIN DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Dra.Carme Valls-Llobet



# MORBILIDAD DIFERENCIAL

Conjunto de patologías, factores de riesgo, y motivos de consulta que merecen una atención específica o diferente hacia las mujeres.

Motivada por:

- \*Diferencias biológicas, sociales, psicológicas, culturales o medioambientales.
- \*Mayor prevalencia en el sexo femenino, o causa de mortalidad prematura.
- \*Riesgos que obliguen a un abordaje diagnóstico y terapéutico diferente.

# Morbilidad por biología diferente

- Trastornos del ciclo menstrual:
- Amenorrea u Oligoamenorrea (10% y +)
- Metrorragias. (50% y +)
- Déficit de fase luteínica. (80% y +. Prevalencia “lifetime”).
- Síndrome premenstrual (30% y +. < 20 años y > 40 años)
- Ciclos anovulatorios. (+ 50% en < 20 años)
- Mastopatía fibroquística.(+ de 60% y +)
- Miomas uterinos. Fibroadenomas mamarios. (? +)
- Síndrome ovario poliquístico.Hiperplasia suprarrenal congénita de comienzo tardío.
- Endometriosis. 5%. Aumenta la incidencia.
- Hiperprolactinemias.( ? +). (Andersch y Backström 1990)

# Morbilidad invisible derivada de la biología diferencial

- Anemias. (16% Eu. > 40% Asia y Africa)
- Ferropenias. (75% mujeres trabajo a destajo)
- Osteopenia por anovulación o déficit de fase luteínica. (Prior 1993)
- Síndrome d'ansiedad por DFL.
- Enfermedades autoinmunes: Lupus eritematoso, (1/1000; Ratio 9/1. Tiroiditis autoimmune. ( 25% > 40 años. Ratio 50/1. Artritis reumatoide. (1-2%. Ratio 9/1).
- Endocrinopatías: Hipotiroidismos (20% > 40 años) o Hipertiroidismo (5% > 60 años).
- Déficit de melatonina. (?).

# Morbilidad > 50 años.

- Hipertensión. (20%). Ratio 2/1
- Diabetes.(10% > 50 años. 2/1
- Patología tiroidea. Tiroiditis.(25%). 50/1
- Cáncer de mama (40-7 /100.000 año. Incidencia aumenta
- Obesidad con pérdida de cintura. (?)
- Déficit Vit. D e Hiperpara secundario.(38%) 5/1
- Osteoporosis. (30% M) 3/1
- Fibromialgia o el dolor desbordado. (2-4%). 50/1
- Patología cardiovascular: IAM. AVC. 2/1

# QUESTIONARIO PROTOCOLO DIAGNOSTICO DEL DOLOR

- Condiciones de vida ( cuidadoras, situación económica).
- Condiciones de trabajo presente y pasada desde la adolescencia ( ergonomía, exposición a sustancias químicas, altas demandas, escaso control sobre tiempo y organización).
- Historia de abusos en el pasado o en el presente. Violencia de género.

# COMORBILIDAD DE PREDOMINIO EN MUJERES

- Existen muchas enfermedades crónicas, carencias metabólicas y disfunciones endocrinas que son de predominio femenino :MORBILIDAD DIFERENCIAL.
- Falta Ciencia que haya permitido la formación de los profesionales y que haya investigado patologías crónicas.
- Algunas de estas enfermedades pueden producir dolor generalizado y dolor en puntos de inserción musculotendinosa.

## Diagnóstico diferencial. Prevalencia M/H

- Artritis reumatoide. 3% 30/1
- Lupus eritematoso. 1/000 9/1
- Sind. Sjogren-seco) 1/000 9/1
- Miopatia hipo/hipertiroidea 20% 50/1
- Deficiencia Vit D con  
Hiperparatiroidismo 2ro 38% 5/1
- Miopatía per ferropenia. 73% 50/1

# LÍMITES DE LA EDUCACIÓN SANITARIA HASTA AHORA

- Sólo se había enseñado su toxicidad.
- No se había estimulado su administración.
- No existe consciencia entre los profesionales sanitarios que la única fuente de Vitamina D es el sol.
- En España no se administra sistemáticamente a todos los niños y niñas como en Alemania y países Nórdicos.
- La EPIDEMIA OCULTA: DEFICIENCIA VIT D.



# POR QUÉ DEFICIT DE VITAMINA D EN UN PAIS CON SOL?

- Se produce en la piel por efecto del sol, perpendicular a la piel.
- Se transforma en el hígado (25OHD3)
- Se produce en el riñón (1,25 OHD3).
- Existen resistencias congénitas.(10%)
- A los 50 años las mujeres y a los 60 los hombres disminuye la producción de Vitamina D.

# Fuentes de Vitamina D

- Muy pocos alimentos contienen Vitamina D con excepción del hígado de los peces, en especial el de bacalao. Actualmente no se recomiendan por su contenido en mercurio.
- Sardinias, atún, pez espada, salmón, caballa, huevos, hígado.
- El coledalciferol (Vit D3) es sintetizado en la piel por vía no enzimática a partir del 7-dehidrocolesterol durante la exposición a los rayos ultravioleta del sol.

# Interferencias en la síntesis cutánea de Vitamina D.

- LATITUD.
- ESTACIÓN DEL AÑO.
- POLUCIÓN ATMOSFÉRICA.
- ROPAS.
- PIGMENTACIÓN DE LA PIEL.
- CREMAS DE PROTECCIÓN SOLAR A PARTIR DE 15.

# INDICADORES METABOLISMO FOSFO-CÁLCICO

- Calcio ( VR 8,5 – 9,5 mg/dL)
- Albúmina o proteínas totales.
- Fósforo ( VR 2,7- 4,5 mg dL)
- Fostasas alcalinas (VR 35-104 U/L)
- Osteocalcina
- 25 (OH) D3 o Calcidiol. (VN. 30-100ng/ml)
- 25 (OH)<sup>2</sup> D3 o Calcitriol.
- PTH intacta (VR 15-65 pg/mL) o
- RX mano izquierda ( niños/as).
- Densitometría ósea.

# VALORES NORMALES DE VITAMINA D (25 OH D3)

- DEFICIENCIA :MENOR DE 10 ng/ml.
- INSUFICIENCIA: De 20 a 30 ng/ml.
- SUFICIENCIA: De 30 a 100 ng /ml  
75 a 250 nmol/L
- TOXICIDAD: >150 ng/ml.

VALORES DE REFERENCIA: 5 a 54 ng/ml.

VALORES OPTIMOS: > 60 ng/ml

Dawson-Hughes, E. Up to date. Enero 2009.

Dra. Carme Valls-Llobet

# Orina de 24 horas

- Calciuria..... 50- 200 mg /día-  
1,25-5 mgrs/ día
- Fosfaturia.....0,4-1,3 grs/día  
12,9 – 42 mmol/día

# DOSIS DIARIA

- En ausencia de irradiación solar o artificial de RUV, la ingesta debería ser de 1000 UI por día.
- Niveles muy altos como 4000 al día son seguros en períodos de seis meses.( en Grant 2005) Vieth R 2004)

# Suplementos de Vitamina D y mejoría de artralgias.

- En mujeres con cáncer de mama que presentan dolores musculoesqueléticos y osteopenia al tomar inhibidores de la aromatasa, se han observado niveles bajos de Calcidiol ( 25 OH D). Menores de 30 ng/ml.
- Los niveles por encima de 66 ng/ml redujeron las artralgias.

(Khan et al 2010).



# Diagnóstico Diferencial Prev. M/H

- Artrosis (mala ergonomia) 30% 3/1
- Contractura musculoesquelètica por estres mental. ? 5/1
- Osteopenia per anovulació 30% M
- Miopaties per virus o síndrome de fatiga crònica.  
? Retrovirus MRXV 3/1
- Miopatia mitocondrial per químics ambientals.  
? 50/1
- Osteoporosis 30% 3/1
- Polimialgia reumàtica 5% 2/1
- Diabetes II o intolerància glucosa 12% 2/1

# DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL DOLOR.

- En 100 personas consecutivas en tres centros de Atención Primaria, que tenían el diagnóstico previo de Fibromialgia por el Servicio de Reumatología, se realizó el protocolo de diagnóstico diferencial del dolor, ya descrito.
- Contractura del trapecio se objetiva por EMG.

# PROTOCOLO ANALÍTICO

- Cortisol basal matutino.
- Hemograma y Ferritina. VSG.
- Latex RA.
- Anticuerpos antinucleares y patrón.
- TSH y anticuerpos antitiroideos.
- PTH intacta. Ca, Fosf, Fosfatasas alcalinas. 25(OH)D3 (Calcidiol).
- Magnesio sérico y eritrocitario.
- Función hepática y renal.

## Protocolo exposición a organofosforados/organoclorados.

- Colinesterasa sérica y eritrocitaria.
- Hormona Crecimiento y IGF1.
- Somatostatina.
- Acido láctico y pirúvico.
- 17 beta Estradiol y Progesterona el dia 20 del ciclo.
- RNM cerebral y SPECT.
- Test neuropsicológico.

# Enfermedades y carencias en personas diagnosticadas de FM.

• Hiperparatiroidismo secundario a déficit de Vit.D.	87%
• Miopatía por ferropenia.	82%
• Colagenosis lupus like.	65%
• Hipotiroidismo y/o tiroiditis.	69%
• Artrosis. Osteoartritis.	71%
• Artritis reumatoide.	2%
• Exposición a químicos.	(?) 45%
• Polimialgia reumática.	1%
• Sensibilidad Química Múltiple	42%
• Alteración Láctico/pirúvico	89%
• Deficiencia de Magnesio	65%
• Contractura trapecio.	100%
• Mas de 2 enfermedades o carencias	100%

(n=100) Atención Primaria

Dra.Carme Valls-Llobet

# EVOLUCIÓN DE LAS PACIENTES CON FIBROMIALGIA.

- Diagnóstico correcto de morbilidad diferencial.
- Tratamiento de carencias y disfunciones.
- Analgésicos suaves.
- Ejercicio aerobico y anaerobico. Alimentación ecológica.
- Lenta retirada de opioides, ansiolítico y antidepresivos.
- De 167 mujeres seguidas hasta 2016:Mejoría franca en un 56% de casos. Mejoría moderada en 32% restante. No mejoría en 12%.
- PENDIENTE ESTUDIO MULTICENTRICO.¿ DESEAN PARTICIPAR?

# RETO DEL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL DOLOR.

RETO CIENTÍFICO.

Muchas gracias por su atención.

# MUCHAS GRACIAS POR VUESTRA ATENCIÓN

- CAPS. [caps@pangea.org](mailto:caps@pangea.org)
- [www.caps.cat](http://www.caps.cat)
- MUJERES Y SALUD.
- <http://mys.matriz.net>
- Rambla Sta Monica 10. 08002.Barcelona