



Original breve

Bajos valores de serotonina en suero se correlacionan con la gravedad de los síntomas de la fibromialgia

Mario David Cordero^{a,b,*}, Elísabet Alcocer-Gómez^{c,d}, Francisco Javier Cano-García^c, Manuel de Miguel^b, Jose Antonio Sánchez-Alcázar^a y Ana María Moreno Fernández^b

^a Centro Andaluz de Biología del Desarrollo (CABD), Universidad Pablo de Olavide-CSIC y Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), ISCIII, Sevilla, España

^b Departamento de Citología e Histología Normal y Patológica, Facultad de Medicina, Universidad de Sevilla, Sevilla, España

^c Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológicos, Facultad de Psicología Universidad de Sevilla, Sevilla, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 21 de febrero de 2010

Aceptado el 6 de mayo de 2010

On-line el 29 de junio de 2010

Palabras clave:

Serotonina

Fibromialgia

RESUMEN

Objetivo: La fibromialgia es un síndrome de dolor crónico generalizado de etiología desconocida, que afecta predominantemente a mujeres. Dentro de las hipótesis que se han descrito como posibles mecanismos etiopatogénicos destaca la alteración de los valores y metabolismo de la serotonina y su relación con los síntomas en la fibromialgia. El objetivo del presente estudio fue demostrar si existía una correlación entre valores bajos de serotonina y los síntomas de la fibromialgia.

Pacientes y método: Se determinó la concentración de serotonina sérica mediante ensayo inmunoenzimático en una muestra de 38 pacientes y 25 sujetos sanos. Se correlacionaron los resultados con los síntomas relacionados con el dolor, la depresión, el impacto de la enfermedad (mediante el test Fibromialgia Impact Questionnaire [FIQ]) y la edad de las pacientes.

Resultados: Las pacientes presentaban un descenso de los valores de serotonina de un 45% respecto a los sujetos sanos. Se observó correlación con los parámetros predeterminados de dolor, depresión, FIQ y edad.

Conclusión: Los valores de serotonina correlacionan con la gravedad de la fibromialgia. Además, existe una relación entre la edad y el descenso de la serotonina.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Low levels of serotonin in serum correlates with severity of fibromyalgia

ABSTRACT

Objective: Fibromyalgia (FM) is a chronic pain syndrome of unknown etiology, which affects predominantly women. Among the alterations that have been implicated in the pathophysiology of FM, there have been postulated disturbances in serotonin levels and metabolism, and their implication in symptoms. The aim of the present study was to assess the correlation levels between low levels of serotonin and severity of symptoms in FM.

Patients and methods: We determined serotonin levels using an ELISA kit in serum from 38 FM patients and 25 healthy individual. Results were correlated with symptoms regarding pain, depression, impact of disease (FIQ) and age.

Results: Serotonin levels were decreased by 45% compared to healthy individual. An important correlation was observed between serotonin levels and predetermined parameters of pain, depression, FIQ and age.

Conclusion: Serotonin levels are correlated with severity of FM. In addition, there is an interesting correlation between serotonin levels and age of patients.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Serotonin

Fibromyalgia

Introducción

La fibromialgia es un síndrome de dolor crónico generalizado acompañado de otros síntomas como la depresión, ansiedad, fatiga o alteraciones del sueño. La prevalencia de la fibromialgia en España es del 2,4% en la población, siendo significativamente más frecuente en mujeres (4,2%) que en varones (0,2%)¹. Sin

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mdcmor@upo.es (M.D. Cordero).

^d Estos autores han contribuido igualmente en este trabajo.

embargo, los mecanismos etiopatogénicos de la enfermedad son aún desconocidos.

Muchos autores han descrito bajas concentraciones de serotonina en suero en pacientes con fibromialgia en comparación con la población normal, por lo que ha sido propuesto como un factor relacionado con la fisiopatología de la enfermedad²⁻⁶. A este respecto queda claro que existe una alteración de la serotonina en la fibromialgia, pero los autores discrepan en cuanto a la relación entre los bajos valores de serotonina y la sintomatología o estado de salud de los pacientes. Por un lado, se ha podido observar una correlación entre los valores de serotonina y los puntos dolorosos²⁻⁴, mientras que otros autores no han encontrado correlación alguna entre los valores bajos de serotonina y variables clínicas de pacientes con fibromialgia^{5,6}.

Con objeto de avanzar en el entendimiento del papel que puede jugar la alteración de la serotonina en la fisiopatología de la fibromialgia, nos planteamos en el presente trabajo el estudio de los valores de serotonina en suero y la relación con los síntomas en una muestra de pacientes con fibromialgia.

Pacientes y método

Se tomó una muestra de 38 pacientes de la Asociación Sevillana de Fibromialgia (AFIBROSE) que cumplían los criterios de la American College of Rheumatology (ACR). Cuatro eran varones y 34 mujeres, con una edad media (DE) de 47,5 (11) años, una duración media de la enfermedad de 13,65 (9,19) años, y una media de 14,9 (3,1) puntos dolorosos. Los criterios de exclusión fueron: enfermedades reumáticas concomitantes, enfermedades sistémicas significativas (cardiopulmonar, neurológicas, renal o febril), pacientes con psicopatología grave o con dependencia de sustancias psicoactivas, o pacientes con dolor crónico de origen distinto a la fibromialgia. Por otro lado se tomaron 25 sujetos sanos, 5 varones y 20 mujeres, del entorno de la Facultad de Medicina de Sevilla que no reunieran ninguno de los criterios de exclusión anteriores ni patologías dolorosas, con una edad media de 44,2 (13) años. El estudio fue aprobado por el comité ético local y bajo consentimiento informado de todos los participantes. Ni los pacientes ni los controles tomaron ningún tipo de fármaco o suplemento vitamínico o nutricional durante un período de 15 días previo a la toma de muestras y refirieron un estilo de vida sedentario.

En los pacientes se evaluó el impacto de la enfermedad mediante la versión española del test Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ), con un intervalo de 0-80, el dolor mediante la escala visual análoga (VAS), con intervalo de 0-10, y la depresión mediante la versión estándar del Inventario de Depresión de Beck (BDI), con un intervalo de 0-63 (0-9 no depresión; 10-18 depresión leve; 19-29 depresión moderada mayor de 30, depresión grave). Por otro lado, se les extrajo muestras sangre por punción venosa para analítica de rutina y se aisló suero de un tubo mediante centrifugación a 3.500 rpm. para su congelación a -80°C hasta el momento de la determinación de serotonina. La serotonina fue determinada por enzimoimmunoensayo mediante un kit comercial de la casa Labor Diagnóstica Nord (Nordhorn, Alemania).

Para el análisis estadístico se usó el test de la *t* de Student para evaluar la significación de la diferencia entre grupos, aceptando $P < 0,05$ como nivel de significancia. La correlación entre resultados se calculó mediante el coeficiente de correlación de Pearson.

Resultados

Como se esperaba²⁻⁴, las/os pacientes mostraron valores más bajos de serotonina (media [DE] de 0,53 [0,2] ng/ml) que en los

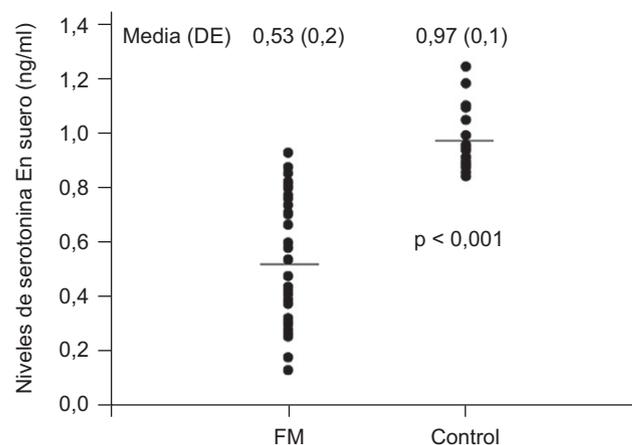


Figura 1. Valores de serotonina en suero de los pacientes con fibromialgia (FM) comparados con sujetos sanos (controles). Los datos representan la media (DE) de 3 experimentos separados. * $p < 0,001$.

Tabla 1

Características clínicas de los grupos pacientes y control

	Pacientes	Control
Edad (años)	47,5 (11)	44,2 (13)
Puntos dolorosos	14,9 (3,1)	-
Duración de la enfermedad (años)	13,6 (9,2)	-
Sexo (mujer/hombre)	34/4	20/5
BMI (kg/m ²)	27,98	23,31
FIQ puntuación total, rango 0-80	54,6 (11,3)*	3,1 (1,6)
VAS puntuación total, rango 0-10	7 (2,1)*	0,5 (0,3)
BDI puntuación total, rango 0-63	26,1 (3,6)*	4 (1,6)
		Correlación
	Edad	$r = -0,357$
	Puntos dolorosos	$r = -0,404$
	FIQ	$r = -0,342$
	VAS	$r = -0,375$
	BDI	$r = -0,444$

BDI: beck depression inventory; BMI: índice de masa corporal; FIQ: fibromyalgia impact questionnaire; VAS: escala visual análoga.

Todos los valores son medias (DE).

* $p < 0,001$. Todas las correlaciones tenían una significación estadística de $p < 0,001$.

sujetos sanos en 27 pacientes (media de 0,97 [0,1] ng/ml) de la muestra (fig. 1). Por otro lado, las/os pacientes mostraron altos niveles de dolor determinados por VAS, depresión (BDI), así como un alto impacto de la enfermedad determinada por el test FIQ (medias de 7 [2,1], 26,1 [3,6] y 54,6 [11,3], respectivamente) respecto a los sujetos sanos (medias de 0,5 [0,3], 4 [1,6] y 3,1 [1,6]). Se observó una significativa correlación negativa entre el valor de serotonina y puntos dolorosos, VAS, BDI y FIQ, así como significativa correlación negativa entre los valores de serotonina y la edad de las pacientes (tabla 1).

Discusión

La serotonina es un importante modulador de la percepción del dolor, el sueño y el humor. Dado que estos aspectos se encuentran alterados en pacientes con fibromialgia y teniendo en cuenta los bajos valores de serotonina y polimorfismos genéticos encontrados en diversos estudios, parece claro el papel que la serotonina podría tener en la fisiopatología de la enfermedad.

La bajada del umbral del dolor y la presencia de dolor generalizado son comunes en la fibromialgia, influidos probablemente por la

bajada de los valores de serotonina. En nuestra muestra hemos observado la presencia, en un alto porcentaje de pacientes, de valores bajos de serotonina respecto a los sujetos sanos. Cuando analizamos la relación con los síntomas, encontramos una importante correlación con los puntos dolorosos y la depresión, que concuerda con los datos obtenidos con otros autores, así como con la escala visual del dolor^{3,4}. Este dato es además acompañado por la alta correlación con los valores FIQ, que nos muestran que existe un alto impacto de la enfermedad en los pacientes relacionados con los valores de serotonina. Probablemente, la discrepancia existente entre las correlaciones de la serotonina con los síntomas es debida a que no existen muchos estudios al respecto, puesto que las investigaciones en esta línea se han basado en el estudio de los valores en plasma, suero y plaquetas, así como en el estudio de la recaptación de serotonina, pero no han sido suficientes los estudios que busquen la relación con los síntomas. Únicamente Wolfe et al (1997)⁵ y Dessein et al (1999)⁶ no han observado correlación alguna, a diferencia de nuestros datos que coinciden con los de otros autores^{3,4}. Cabe destacar que esta discrepancia podría deberse a diferencias metodológicas, puesto que en nuestro trabajo hemos usado para la determinación de serotonina el método de enzimoimmunoensayo, al igual que otros autores^{3,4}, mientras que en los trabajos mencionados en los que no se encuentran correlaciones se utiliza la cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC) con detector electroquímico. Ambas técnicas presentan una alta eficacia en la determinación de este tipo de sustancias, pero si revisamos el reciente trabajo de Jaschko et al (2007), en el que se comparan los valores de serotonina en pacientes con fibromialgia, artritis reumatoide (AR), osteoartritis (OA), depresión mayor (DM) y sujetos sanos determinados mediante enzimoimmunoensayo y HPLC, podemos observar que los pacientes con fibromialgia presentaban valores más bajos que el resto mediante enzimoimmunoensayo y, sin embargo, no fue significativo el resultado por HPLC. Si aceptamos de antemano que existen valores bajos de serotonina en la fibromialgia, como ha sido demostrado por numerosos estudios, podemos pensar que la determinación por enzimoimmunoensayo es eficaz como método de determinación y por tanto aceptar la correlación presentada en este trabajo y observada por otros autores. Por otro lado, otro dato a tener en cuenta es que en este trabajo usamos cuestionarios de evaluación del impacto de la enfermedad y del dolor, FIQ y VAS respectivamente, que no han sido evaluados por otros autores, lo que nos muestra que la serotonina podría estar relacionada con la intensidad del dolor y el impacto de la enfermedad.

Otro aspecto a destacar en la relación observada entre la edad de las pacientes y los valores de serotonina. Se ha observado que la serotonina se reduce durante el envejecimiento, implicando una cierta predisposición al desarrollo de depresión y al deterioro cognitivo⁷. Además, se debe tener en cuenta que la serotonina se ve decrecida en el período menopáusico⁸, y existen datos sobre una menopausia temprana en pacientes con

fibromialgia⁹. Por lo tanto, cabe la posibilidad de que el descenso en la fibromialgia de los valores de serotonina incida en una predisposición al agravamiento de los síntomas.

En conclusión, la serotonina se encuentra alterada en pacientes con fibromialgia, existiendo una significativa correlación con los síntomas relacionados con el dolor, así como con la depresión y la edad de las pacientes, concordando nuestros datos con los de otros autores, como hemos mencionado antes. Son necesarios más estudios relacionados con los valores de serotonina, síntomas de la fibromialgia y menopausia, que podrían ayudar a explicar la alta incidencia de la enfermedad en mujeres y el agravamiento de la enfermedad en el período menopáusico^{8,9}.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores quieren agradecer la ayuda prestada a la Confederación Nacional de Fibromialgia y Fatiga crónica, a la Federación Andaluza de Fibromialgia y Fatiga crónica Alba-Andalucía y, sobre todo, a la Asociación Sevillana de Fibromialgia AFIBROSE y todos sus miembros por su participación y esfuerzo en nuestros proyectos.

Bibliografía

- Izquierdo Alvarez S, Bancalero Flores JL, García Pérez MC, Serrano Ostariz E, Alegre de Miquel C, Bocos Terraz JP. Evaluación de la cortisoluria en mujeres diagnosticadas de fibromialgia. *Med Clin (Barc)*. 2009;133:255–7.
- Jaschko G, Hepp U, Berkhoff M, Schmet M, Michel BA, Gay S, et al. Serum serotonin levels are not useful in diagnosing fibromyalgia. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1267–8.
- Stratz T, Samborski W, Hrycaj P, Pap T, Mackiewicz S, Mennet P, et al. *Med Klin (Munich)*. 1993;88:458–62.
- Hrycaj P, Stratz T, Müller W. Platelets 3H-Imipramine uptake receptor density and serum serotonin in patients with fibromyalgia/fibrositis syndrome. *J Rheumatol*. 1993;80:1986–7.
- Wolfe F, Russell IJ, Vipraio G, Ross K, Anderson J. Serotonin levels, pain threshold and fibromyalgia symptoms in the general population. *J Rheumatol*. 1997;24:555–9.
- Dessein PH, Shipton EA, Joffe BI, Hadebe DP, Stanwix AE, Van der Merwe BA. 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;83:313–9.
- Meltzer CC, Smith G, DeKosky ST, Pollock BG, Mathis CA, Moore RY, et al. Serotonin in aging, late-life depression, and Alzheimer's disease: the emerging role of functional imaging. *Neuropsychopharmacology*. 1998;18:407–30.
- Gonzales GF, Carrillo C. Blood serotonin levels in postmenopausal women: effects of age and serum oestradiol levels. *Maturitas*. 1993;17:23–9.
- Pamuk ON, Dönmez S, Cakir N. Increased frequencies of hysterectomy and early menopause in fibromyalgia patients: a comparative study. *Clin Rheumatol*. 2009;28:561–4.