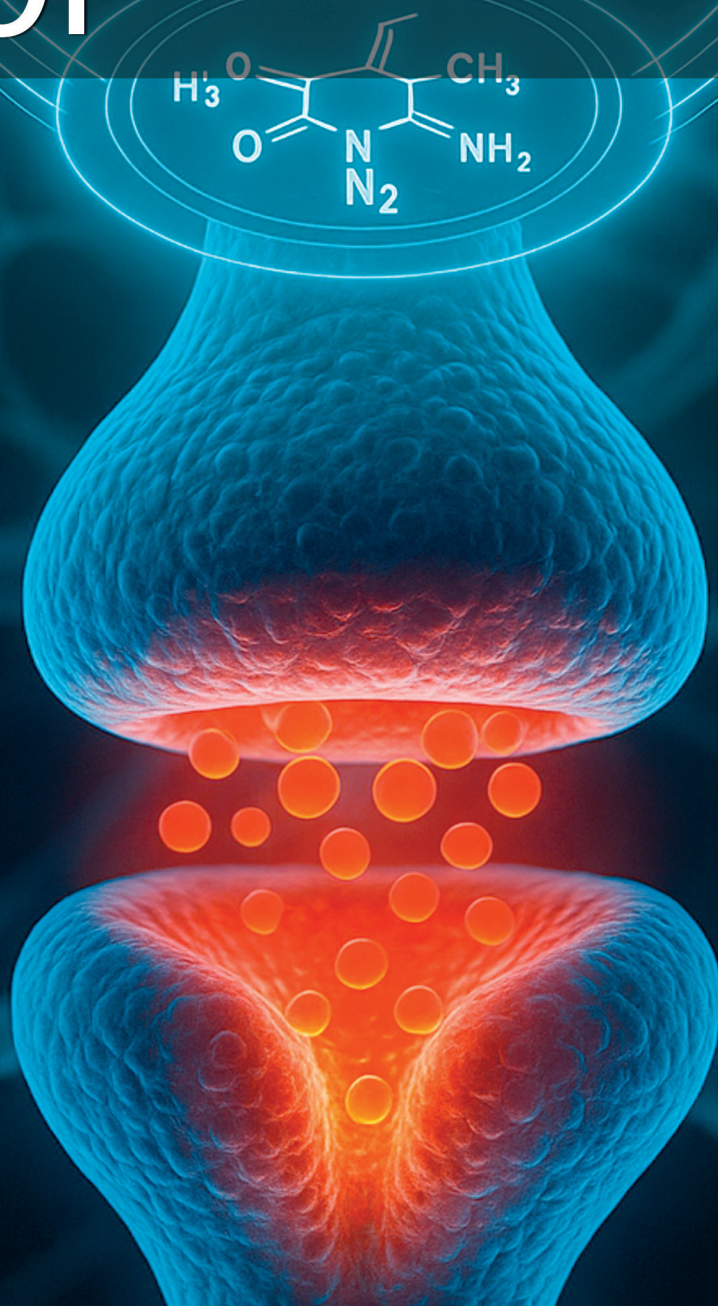


Vitamin B₁

analgesia y manejo del dolor

2



Analgesia y manejo del Dolor

Revista Latinoamericana de Analgesia y manejo del Dolor.

Sumario

Artículos y revisiones

4 | El papel de las vitaminas B1, B6 y B12 en los cuadros dolorosos agudos y crónicos

Dr. Héctor Alejandro Serra

14 | Síndrome de fatiga crónica/encefalomielitis miálgica. Implicancias clínicas y abordaje integral del dolor persistente

Dra. Jéssica Borenstein

DIRECTOR

Dr. Héctor Alejandro Serra

Médico (UBA). Médico Especialista en Farmacología, Universidad de Buenos Aires (UBA).
Director de la Carrera de Médico Especialista en Farmacología, Universidad de Buenos Aires (UBA).

Profesor Adjunto, 1° Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA).

Director y Docente de las Diplomaturas de Psicofarmacología (UCES).

Docente de la Diplomatura en Farmacología del Dolor (UCES).

DIRECTOR ASOCIADO

Dr. Pablo Terrens

Director Editorial Sciens.

Médico, Universidad de Buenos Aires (UBA).

pablo@sciens.com.ar

EDITORES

Dr. Héctor Alejandro Serra

Dr. Miguel Bautista Miceli

COORDINADOR EDITORIAL

Lic. Leandro Otero

leandro@sciens.com.ar

SCIENS EDITORIAL



sciens.com.ar



Sciens Editorial Médica



scienseditorial

Docentes, investigadores y médicos asistenciales especializados en Analgesia y Dolor de entidades, publican sus trabajos de revisión o investigación en carácter individual e independiente. Los materiales publicados (trabajos, cartas al editor, comentarios) en la Revista *Latinoamericana de Analgesia y manejo del Dolor* representan la opinión de sus autores; no reflejan necesariamente la opinión de la dirección o de la editorial de esta revista. La mención de productos o servicios en esta publicación no implica que el director o la editorial de la revista los aprueben o los recomienden, deslindando cualquier responsabilidad al respecto. Registro de propiedad intelectual en trámite.

Diseño de tapa e interior Leandro Otero. La *Revista Latinoamericana de Analgesia y manejo del Dolor* es propiedad de Sciens SRL.

Editorial

¿Es posible pensar en nuevos analgésicos sin dejar de observar los viejos recursos?

La comprensión del dolor ha evolucionado desde una mirada puramente nociceptiva hacia una concepción integral que incorpora factores neuroplásticos, emocionales e inmunológicos. Este cambio de paradigma, promovido por la IASP y sostenido por avances en neurociencias, nos obliga a revisar nuestras herramientas terapéuticas y nuestras certezas históricas.

En este número de Analgesia y Manejo del Dolor, presentamos dos contribuciones que, desde distintos ángulos, abordan esta complejidad. Por un lado, el artículo que desarrollo sobre el papel de las vitaminas B1, B6 y B12 explora una zona históricamente relegada por la farmacología del dolor: la acción neuroprotectora y potencialmente analgésica de micronutrientes esenciales. Si bien la controversia persiste en torno a sus mecanismos y calidad metodológica de la evidencia, resulta imposible desestimar siete décadas de experiencia clínica acumulada. Las vitaminas del complejo B, lejos de ser simples coadyuvantes, podrían reinsertarse racionalmente como parte del arsenal terapéutico, especialmente en cuadros neuropáticos y nociplásticos.

Por otro lado, el trabajo de la Dra. Jessica Borenstein sobre encefalomielitis miálgica/síndrome de fatiga crónica nos recuerda que el dolor persistente puede estar anclado en fenómenos inflamatorios, inmunológicos y neuroendocrinos aún poco comprendidos. El abordaje del dolor en estas entidades exige mucho más que prescribir fármacos: demanda empatía, validación del sufrimiento y un compromiso interdisciplinario genuino. La introducción de herramientas como el pacing, la psicoeducación y fármacos de reposicionamiento como la naltrexona o el aripiprazol en dosis bajas ilustran un cambio en la praxis médica, donde el alivio del dolor se integra con la rehabilitación funcional.

Ambos trabajos convergen en un mensaje clave: el tratamiento del dolor no es una receta única, sino un proceso que exige precisión, apertura mental y juicio clínico. Tal vez no se trate de buscar “nuevos analgésicos”, sino de redefinir qué entendemos por analgesia.

Como médicos, tenemos el deber de cuestionar lo establecido, revisar críticamente lo que damos por sabido y, sobre todo, escuchar al paciente más allá del síntoma. En esa escucha —y en la articulación con la ciencia rigurosa— está el verdadero camino hacia un manejo del dolor más humano y efectivo.

Dr. Prof. Héctor Alejandro Serra

Profesor Regular Adjunto de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA.

Director de la Carrera de Médico Especialista en Farmacología, UBA.

El papel de las vitaminas B1, B6 y B12 en los cuadros dolorosos agudos y crónicos

Resumen

Los cuadros dolorosos se clasifican en nociceptivos, neuropáticos, nociplásticos y mixtos. Para su tratamiento farmacológico se emplean analgésicos principales, secundarios o coadyuvantes y antihiperálgicos. Dentro del segundo grupo debería incluirse a las vitaminas B1, B6 y B12 ya que vienen siendo usadas, no sin controversias, como analgésicos desde hace cerca de 70 años. Este trabajo pretende dilucidar los mecanismos de acción por lo que estas vitaminas pudiesen considerarse analgésicos, mostrar datos sobre seguridad en el empleo y cuáles serían sus indicaciones bajo un marco racional.

Palabras clave

Vitaminas B1-B6-B12 – Tiamina – Piridoxina – Cobalaminas – Analgésicos – Dolor.

Introducción

El dolor como reacción vital advierte y protege contra cualquier daño, incluso el potencial, pero visto epidemiológica y económicamente constituye un grave problema social y de salud por su enorme frecuencia, altísima demanda de inmediata solución y sobre todo gran pérdida de tiempo útil de las personas. Por tanto, el conocimiento de su fisiopatología y de su abordaje terapéutico es de suma importancia.

Cuando percibimos dolor, a nivel molecular se generan aperturas masivas de canales catiónicos que promueven la entrada de iones Na^+ y Ca^{2+} seguida de la inmediata despolarización nerviosa en forma de potenciales de acción que son responsables de tal percepción. A nivel tisular y orgánico se producen interacciones circuitales entre las neuronas de diferentes zonas del neuroeje que procesan la información resultante de los potenciales anteriores. Pero a nivel personal o individual

aparecen nuevos tipos de procesamiento que resultan en reacciones emocionales y autonómicas complejas que repercuten indisolublemente en nuestro ser y en nuestro entorno íntimo y familiar, y que si se prolongan o son cada vez más importantes podrán afectarnos negativamente a nivel social al modificar nuestra calidad de vida. Por ello, la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP su sigla en inglés) define dolor en su actualización de 2020 más allá de la percepción en sí y sus connotaciones, abarcando las vivencias individuales y sociales de las personas ante tal padecimiento (1).

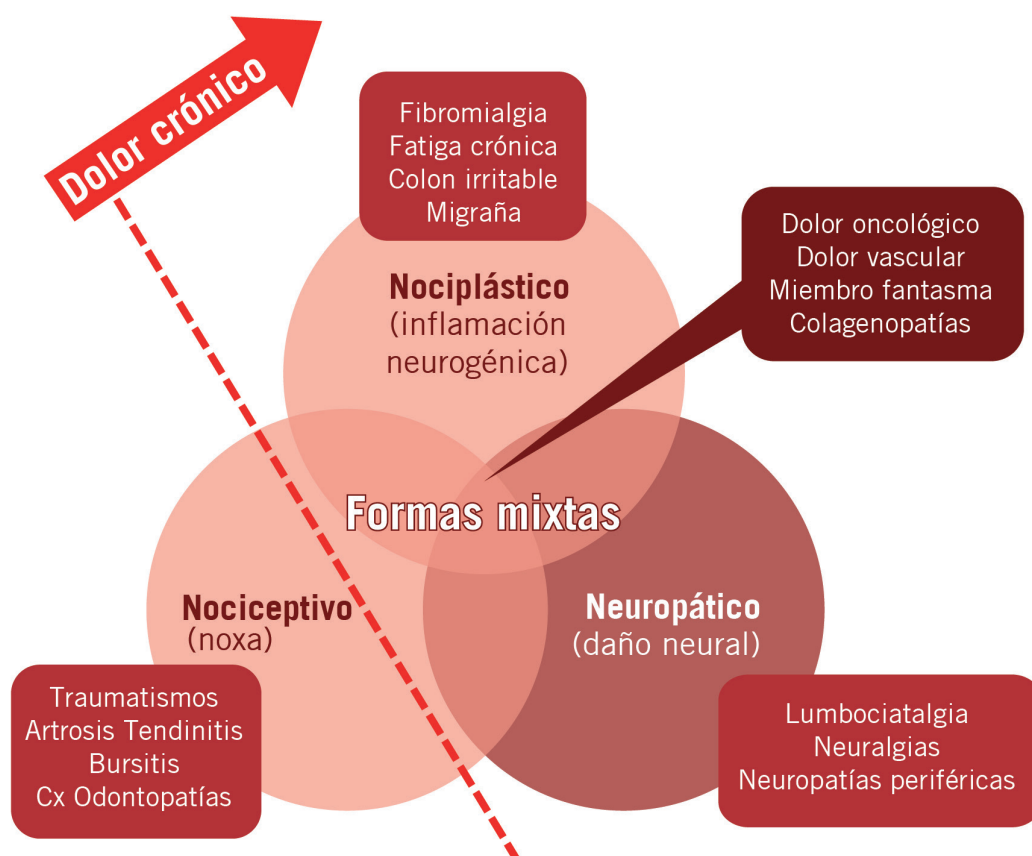
Los cuadros dolorosos según su fisiopatología (Figura 2) pueden clasificarse como *nociceptivos*, *neuropáticos*, *nociplásticos* y *mixtos* si estas formas se combinan (2), y según su duración, en agudos y crónicos. Mas allá del punto de corte que se tome para definirlo, 3 o 6 meses según autores, el dolor crónico deja de ser un síntoma para convertirse en una entidad nosológica en sí misma con manifestaciones asociadas, como hiperalgesia, alodinia, parestesias o las ya mencionadas

reacciones afectivas (3) y que aparecen como consecuencia de una plasticidad neuronal y glial anómala (4). En suma, el dolor nociceptivo es agudo, limitado y de relativamente fácil abordaje, mientras que los dolores neuropático y nociplástico suelen ser crónicos, prolongados y de tratamiento complejo y dificultoso. En este contexto es bueno aclarar que es muy conveniente el diagnóstico precoz del cuadro doloroso para instaurar el tratamiento correspondiente, no solo para un mejor bienestar de los pacientes, sino para prevenir que una forma aguda pueda evolucionar hacia una forma crónica.

Desde un punto de vista tradicional las drogas analgésicas se dividen en principales y en secundarias o codayuvantes (5). El primer grupo comprende los antiinflamatorios no esteroides o aspirinosímiles y los hipnoanalgésicos opioides. El segundo abarca drogas sin actividad analgésica primaria como los glucocorticoides, los antidepresivos, algunos antiepilépticos, ciertos agentes simpaticomiméticos y algunos anestésicos. Sin embargo, hoy día, con un mejor conocimiento fisiopato-

Figura 1

Tipos de dolor y sus ejemplos



Entre paréntesis se indica la posible causa final que lo desencadena. Las formas nociplásticas y neuropáticas tienden a cronificarse muy fácilmente por lo que su tratamiento debe iniciarse lo más pronto posible.

lógico y farmacodinámico, surge una recategorización de algunos de los analgésicos secundarios en un tercer grupo, los antihiperalgésicos que son fármacos que sirven para controlar sobre todo la mala evolución de los cuadros dolorosos crónicos devolviendo algo de la calidad de vida perdida; es decir son drogas modificadoras del curso de la enfermedad o DMD, sus siglas en inglés (Figura 2).

Desde los años 50 del siglo pasado, tras comprender el papel de las vitaminas del complejo B en el metabolismo neuronal y en la síntesis de componentes membranares y neurotransmisores, se vienen empleando como coadyuvantes analgésicos con más o menos empirismo. Tal los casos de la riboflavina (B2) en la prevención de las crisis de migraña y de la cianocobalamina (B12) sola o asociada con tiamina (B1) y piridoxina (B6) en polineuropatías de distinta etiología y en enfermedades dolorosas de columna como dorsalgias, lumbociatalgias, cervicalgias (6-9). Y en esa línea, las tres últimas, también se vienen usando ampliamente en otras patologías traumatológicas y reumatológicas asociadas a antiinflamatorios no esteroides (AINEs) pues se plantea como racional la potenciación terapéutica que redunda en la posibilidad de reducir la dosis del AINE empleado y acortar sustancialmente la duración del tratamiento con menor riesgo de intolerancia. Pero justamente, debido a lo empírico de los planes terapéuticos que las incluyen, al tipo de estudios preclínicos empleados, y al diseño y ejecución de los ensayos clínicos que descri-

ben su uso, cualquier resultado positivo o bondad terapéutica que puedan exhibir queda, la mayoría de las veces, empañado por la baja calidad metodológica de estos. Y según se crean o no estos resultados y se repitan en otras partes del mundo podrá encontrarse todo un espectro de terapeutas investigadores: desde aquellos entusiastas como los citados (7,8) que resaltan sus bondades y las emplean sistemáticamente sin dudar hasta algunos detractores empeñados que expresan su disconformidad ante los resultados obtenidos y cuestionan la hipótesis que estas vitaminas, y en especial la B12, poseen propiedades analgésicas (10).

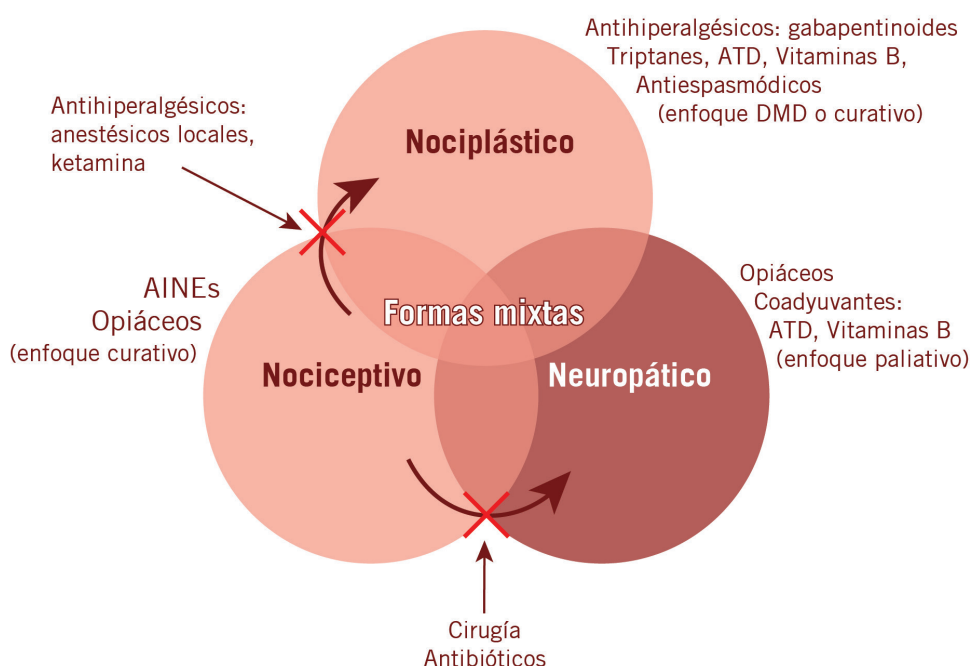
Por lo tanto, y a pesar de no estar incluidas en la lista de sustancias con utilidad analgésica, es objetivo de este artículo estudiar el papel de las vitaminas del complejo B: B1, B6 y B12 en ciertas formas de dolor, especialmente neuropático; mostrar las evidencias clínicas disponibles, y proponer posibles mecanismos que estas puedan ejercer sobre la fisiopatología del dolor como base para una prescripción racional de las mismas.

El papel fisiopatológico de las vitaminas B1, B6 y B12 y sus mecanismos de acción

Las vitaminas del complejo B son un conjunto heterogéneo de moléculas esenciales, es decir que no pueden ser sintetizadas por el ser humano y por ende deben ser provistas por la

Figura 2

Tratamientos analgésicos disponibles ante los tipos de dolor



Las flechas indican que procedimientos (farmacológicos y no farmacológicos) deberían emplearse para evitar la evolución de dolores simples de corte nociceptivo a crónicos con inflamación neurogénica o con daño y degeneración que los sostienen.

dieta, de naturaleza hidrosoluble que actúan como coenzimas y cofactores en las reacciones metabólicas (9, 11). Tres vitaminas del complejo B se muestran como especialmente necesarias para el funcionamiento del tejido nervioso durante toda la vida y se les ha asignado informalmente la característica de neuroprotectoras, estas son la B1, la B6 y la B12 (9).

La tiamina o vitamina B1 es una molécula que se transforma en pirofosfato de tiamina, cofactor enzimático de dos deshidrogenasas-decarboxilasas multiméricas mitocondriales necesarias para el funcionamiento del ciclo de Krebs, la vía final común de oxidación aeróbica de los combustibles metabólicos. Las enzimas son la piruvato deshidrogenasa que controla la entrada de acetil-CoA a dicho ciclo y la α -cetoglutarato deshidrogenasa que funciona dentro del mismo en un punto donde pueden entrar las cadenas carbonadas de ciertos aminoácidos glucogénicos. Adicionalmente, el pirofosfato de tiamina es cofactor de la transcetolasa y de la trimetil-lisin transaldolasa. La primera es una de las enzimas de cierre de la vía de las pentosas para seguir oxidando glucosa y obtener NADPH reductor obligado en la síntesis de colesterol, ácidos grasos, nucleótidos y neurotransmisores (11). La segunda es necesaria para la síntesis de carnitina sustancia de transporte mitocondrial de ácidos grasos (11,12). Sin tiamina se produce a corto plazo un déficit energético celular y a mediano plazo una falla en la biosíntesis de compuestos fundamentales para el funcionamiento orgánico. Tales falencias que afectan sobre todo a los tejidos nervioso y cardíaco son parte de la fisiopatología del Beriberi, básicamente por carencia alimentaria de la vitamina, y de la encefalopatía de Wernicke y el síndrome de Korsakoff, por carencia inducida por alcoholismo (13,14). La tiamina se encuentra en levaduras y vegetales de todo tipo (de hoja, legumbres, frutos, granos) pues estos la sintetizan, y en carnes y huevos (al ser el ganado alimentado con productos vegetales). Los requerimientos diarios para un adulto sano son 1,25 mg mientras que las dosis empleadas con fines farmacológicos son 100 veces mayores (125 mg).

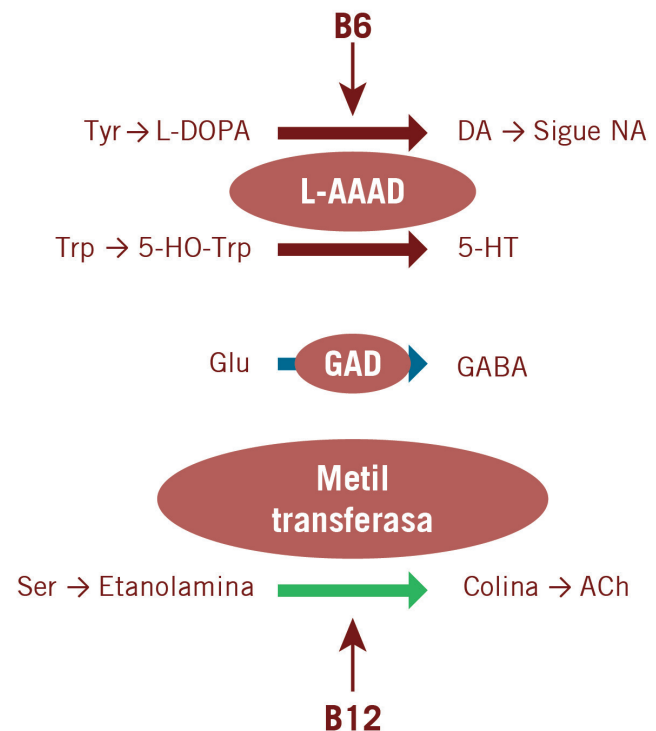
La piridoxina o vitamina B6 a través de su forma activa el fosfato de piridoxal participa como coenzima de varias reacciones del metabolismo de los aminoácidos. Aunque las enzimas más conocidas que la emplean son las transaminasas glutámico-oxalacética (GOT) y glutámico-pirúvica (GPT), también la usan las decarboxilasas que participan de la síntesis de neurotransmisores, como la L-aminoácido aromático decarboxilasa (L-AAD) y la glutamato decarboxilasa (GAD) (figura 3). Así, la piridoxina resulta fundamental para la síntesis de noradrenalina, dopamina, serotonina y GABA (11,15). El déficit de piridoxina carencial o inducido por fármacos como la isoniazida provoca polineuropatías periféricas y disminución del umbral convulsivo (9,16). Esta vitamina al igual que la B1 se encuentra en vegetales de todo tipo y carnes en general; los requerimientos diarios para un adulto oscilan entre 1 y 2 mg y las dosis farmacológicas a emplear son entre 70 y 140 veces mayores (140 mg).

La cobalamina o vitamina B12 presenta dos formas químicas para su administración (cianocobalamina para uso oral e hidroxocobalamina, soluble, para aplicación parenteral) y dos coenzimas activas (metil y desoxiadensilcobalamina). Se trata de una molécula que, además de contener cobalto coordinado, es mucho más compleja, de mayor peso molecular (pm) que los otros miembros del grupo B y presenta un mecanismo de absorción característico que implica al factor intrínseco gástrico (9, 11) y es modificable por fármacos como la metformina. A diferencia de las anteriores, las cobalaminas son sintetizadas exclusivamente por la microbiota así que no tiene fuentes vegetales, es decir sus fuentes son todo tipo de carnes (incluido pescados), vísceras y productos derivados como huevos o lácteos. Sus requerimientos diarios son muy bajos (2,5 mcg o 0,0025 mg) debido a la gran reserva tisular y hepática de esta vitamina, mientras que las dosis farmacológicas son 1000 a 4000 veces mayores (se emplean de 2 a 5 mg de cianocobalamina o 10 mg de hidroxocobalamina).

La metilcobalamina es fundamental para las reacciones de transmetilación que involucra a la S-adenosil metionina

Figura 3

Síntesis de neurotransmisores clave



Síntesis de neurotransmisores clave donde participan las vitaminas, piridoxina o B6 y cobalamina o B12. Nótese que dicha síntesis forma moléculas clave de la comunicación nerviosa: B6 como fosfato de piridoxal es cofactor de las enzimas L-aminoácido aromático decarboxilasa (L-AAAD), necesaria para la síntesis de catecolaminas (dopamina o DA, noradrenalina o NA, adrenalina o A) y serotonina (5-HT), y glutamato decarboxilasa para síntesis de gamma-hidroxibutirato (GABA). B12 como metilcobalamina a través de la transmetilación forma colina para en un paso posterior transformarse en acetilcolina (ACh).

(SAM). En breve, para la síntesis de colina (componente de los fosfolípidos de membrana y de la mielina, así como del neurotransmisor acetilcolina), el catabolismo de las catecolaminas (noradrenalina, Adrenalina y dopamina) o para la metilación epigenética de bases e histonas en los genes a silenciar, se necesitan dadores de grupos metilo independientes del folato, y tal papel lo cumple la SAM formada a partir de metionina y ATP (figura 4). Una vez que la SAM transfirió el metilo a su aceptor se transforma sucesivamente en S-adenosil homocisteína (SAHC) y homocisteína (11, 17). La reconversión de homocisteína en metionina por la enzima metionil sintasa depende de metilcobalamina y metil-tetrahidrofolato (metil-THF); por lo tanto, sin B12 es imposible transferir metilos y a la vez, el metil-THF queda atrapado (trampa de folatos) generando indirectamente una carencia de esta vitamina. Esto explica el cuadro de anemia perniciosa por déficit de B12: anemia megaloblástica por falta de coenzimas de folato para la síntesis de ácidos nucleicos y desmielinización del cordón posterior de la médula por falta de transmetilación para la síntesis de mielina (17). Asimismo, como consecuencia de la falla de transmetilación se produce acumulación de homocisteína, existen evidencias que la acumulación de dicha sustancia provoca neurodegeneración (9).

La desoxiadenosilcobalamina es la coenzima de la enzima mitocondrial metilmalonil CoA mutasa, enzima que convierte el metilmalonil CoA (producto del propionil CoA el intermedia-

rio final de la β -oxidación de ácidos grasos de número impar de átomos de carbono) en succinil CoA (intermediario del ciclo de Krebs) permitiendo su consumo (11). Existen ciertas evidencias que la acumulación de metilmalonato por déficit de B12 interfiere también con la síntesis de mielina (18, 19).

Como puede deducirse de lo expuesto, estas vitaminas cumplen un rol importantísimo para el desarrollo y funcionamiento del sistema nervioso a lo largo de la vida, tal es así que sus cuadros carenciales generan neurodegeneración central o periférica que, a través de fenómenos nociplásticos o neuropáticos, causan dolor crónico. Dado que al corregir la carencia vitamínica o al adicionar estas al tratamiento de base en caso de neuropatías de otras causas, tanto el dolor como la sintomatología asociada desaparecen o se alivian notablemente se les han atribuido efectos analgésicos.

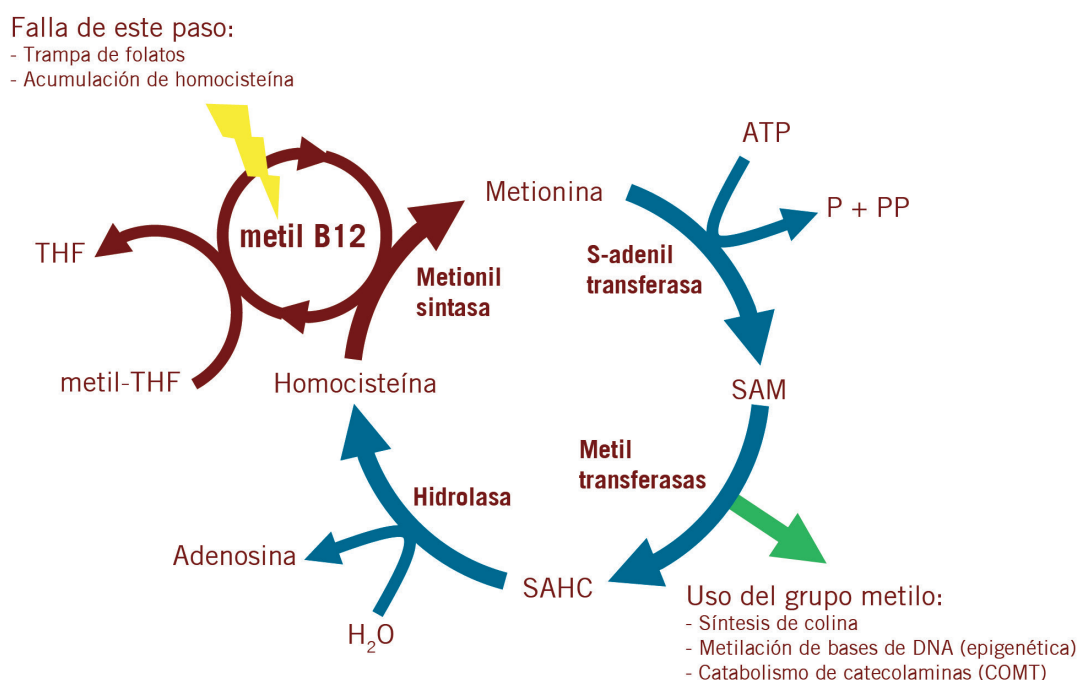
Evidencias experimentales y clínicas del fenómeno analgésico provocado por estas vitaminas

Evidencias preclínicas:

El planteo experimental empleado para el estudio de estas vitaminas sigue tres líneas o enfoques: el estudio de la

Figura 4

Papel de la metilcobalamina en los ciclos de transmetilación



Papel de la metilcobalamina en los ciclos de transmetilación que involucra la síntesis de biomoléculas esenciales para la regeneración neuronal; en ellos participa también coenzimas del folato tal como se explica en el texto. SAM, S-adenosilmetionina; SAHC, S-adenosilhomocisteína; THF, tetrahidrofolato.

neurodegeneración central o periférica ocasionada por procedimientos selectivos (como carencia vitamínica, compresión medular o ganglionar, ligadura del ciático, exposición a drogas neurotóxicas, o génesis de patología neuropática), el estudio de la neuroprotección de cultivos celulares frente a noxas específicas (como exposición a estrés oxidativo o a neurotoxinas), y el estudio de la analgesia en modelos de nocicepción característicos (como choque eléctrico, placa caliente o contorsiones por ácido acético o formalina intraperitoneales).

Una revisión sistemática de 26 estudios experimentales en roedores (20) que involucra las vitaminas B1, B6 y B12 solas o asociadas para tratar neuropatía periférica provocada o para inducir neuroprotección en cultivos celulares, muestra efectos sumamente favorables. Dos estudios con tiamina sola indicaron que esta alivia la sensación dolorosa de los animales con compresión medular y reduce la hiperexcitabilidad neuronal en cultivos. Un estudio con piridoxina en cultivos celulares mostró que reduce la hiperexcitabilidad glutamatérgica y ejerce neuroprotección. Quince estudios con B12 sola aportaron evidencia sólida que esta vitamina promueve la regeneración nerviosa, la supervivencia celular y la formación y mantenimiento de las vainas de mielina a la vez que reduce la degeneración walleriana inducida devolviendo la velocidad de conducción nerviosa hasta casi su normalización. Seis estudios con la asociación de las tres vitaminas y dos más con las tres y otras dos del grupo B (niacina y ácido pantoténico) mostraron efectos sinérgicos acelerando el tiempo de recuperación tras la injuria o bien mostrando una respuesta histológica franca de regeneración.

Otro trabajo en ratas (7) usando un modelo de compresión crónica del ganglio de la raíz dorsal, comprueba que el tratamiento crónico con cobalamina inyectada por vía intraperitoneal durante 3 días redujo la alodinia táctil en el tren posterior y, en agudo tras la exposición de esta, las descargas ectópicas del nervio ciático. Esto indica que la B12 exhibe efectos protectores contra la neurodegeneración.

Por el contrario, las pruebas en favor de la analgesia son un poco controvertidas: mientras que un estudio en roedores (10) que comparó la acción analgésica de la B12 con la de la aspirina en los tres modelos de nocicepción señalados demostró que la vitamina, aplicada en forma aguda (administración única intraperitoneal) o crónica (una inyección diaria durante 7 días previo al estímulo nociceptivo), no exhibe actividad analgésica alguna; otro estudio en ratones (20) mostró que la asociación B1-B6-B12 administrada tanto por vía intraperitoneal como por vía oral y en forma aguda o crónica (en protocolo similar al estudio anterior) sí induce analgesia aunque únicamente en el modelo de contorsión por ácido acético, algo destacable fue que la respuesta analgésica no era inhibida por naloxona lo que indicaría un mecanismo periférico en el accionar vitamínico. Finalmente, puede decirse que una parte de esta controversia fue subsanada por otro estudio en ratas

empleando un modelo de dolor muscular agudo inducido por formalina (22) que demostró que la aplicación de B12 en forma intracerebroventricular (ventrículo lateral derecho) causa analgesia; aquí es de destacar que este fenómeno analgésico es antagonizado por naloxona y potenciado por diclofenac lo que involucraría mecanismos de control doloroso supraespinales opioides como el shunt presináptico del ácido araquidónico por inhibición de la ciclooxigenasa en la sustancia gris periacueductal (23). Aunque esto está en concordancia con ciertos modelos electrofisiológicos descriptos que indican que las vitaminas B1, B6 y B12 pueden influir sobre el funcionamiento de las neuronas nociceptivas de la médula espinal y del tálamo (24), la vía intraventricular no es la empleada y aún, usando megadosis intravenosas de B12 no se alcanzarían concentraciones mayores y selectivas en zonas particulares del encéfalo (ver discusión y conclusiones).

Evidencias clínicas:

Las evidencias clínicas sobre los efectos analgésicos de estas vitaminas en muchos casos son empíricas, la mayoría de los casos estudiados recaen en el beneficio que supone la reducción del dolor al solucionar el fenómeno neuropático. Además, la casi eterna discusión sobre la validez de la extrapolación de las observaciones y/o resultados obtenidos en animales al ser humano en este campo de la medicina (24), empaña muchas veces la compresión final de los fenómenos. En dolor agudo sin lesión aparente o con componente nociplástico, este motivo de controversia se acrecienta aún más por la baja calidad de los ensayos llevados a cabo para comprobar la efectividad terapéutica. Esto ha sido notado hace unos 40 años atrás por el grupo de Eschaler quienes en una revisión sobre el tema sostenían (25) que de 94 ensayos clínicos publicados que estudiaban la vitamina B12 como un posible analgésico en diversas formas de dolor, 93 resultaban afirmativos y uno no, pero ninguno de ellos cumplía con los requisitos metodológicos necesarios para la investigación de un fármaco analgésico. No obstante, es útil indicar algunas de las evidencias disponibles de las cuales el lector podrá sacar conclusiones.

Una revisión sistemática y metaanálisis de 6 estudios clínicos controlados aleatorizados sobre casi 700 pacientes con neuropatía diabética (26) mostró que aquellos que recibieron adicionalmente B12 sola o en combinación con B1 y B6 o minerales (n = 341) durante períodos de 3 a 18 meses de seguimiento experimentaron una mayor reducción de los síntomas neuropáticos asociados en comparación con los que recibieron placebo (n = 348). En dos de los ensayos se evaluó el score doloroso mediante la escala visual-analógica, los pacientes tratados con vitaminas experimentaron una mayor reducción de dicho score. En tres de los ensayos incluidos se registró el umbral de percepción vibratoria una evaluación importante para detectar disfunción de fibras nerviosas Aδ e identificar personas con riesgo de ulceración y pie diabético;

lamentablemente no hubo diferencias en el umbral de percepción vibratoria entre los grupos de tratamiento.

Otra revisión sistemática sobre efectos analgésicos de la vitamina B12 sobre varias formas de dolor neuropático fue publicada por Zhang y colaboradores como preámbulo de los ensayos experimentales en ratas (ya comentados) llevados a cabo por su grupo (7). Si bien esta revisión es sesgada y carece de los criterios metodológicos requeridos para efectuarla, involucró a seis estudios con pacientes afectados de neuropatía diabética, a tres cuyos pacientes referían dolor por compresión discal y a tres que estudiaban neuralgias de distinta etiología. Los resultados indicaron que B12 sola o asociada exhibe un efecto analgésico en pacientes específicos, por ejemplo, los portadores de lumbalgias o cervicalgias; dolor neuropático diabético, y neuralgias de diversa etiología. En la discusión, los autores mezclan las evidencias experimentales obtenidas por su grupo de investigación con las clínicas que fueron revisadas y reflexionan sobre posibles implicancias fisiopatológicas que desemboca en una pobre discusión sobre los mecanismos subyacentes al efecto analgésico.

En la misma línea, Furgala y Stompor-Goracy (8) presentan una revisión sistemática muy desordenada, mezclada y carente de criterios metodológicos sobre el papel de la suplementación de vitamina B12 en distintas patologías. La se-

rie de ensayos clínicos que exponen, algunos no controlados y/o con escaso número de pacientes, incluye varias formas de neuropatías periféricas (diabética, herpética, alcohólica, inducida por tratamiento antitumoral, carencial), enfermedad de Alzheimer y distintas formas de dolor nociplástico y neuropático (neurálgico, lumbociático, cervical, muscular, abdominal y síndrome regional complejo). Los resultados encontrados indican que la vitamina B12 es muy eficaz para tratar el dolor asociado a diversos cuadros sin provocar reacciones adversas o complicaciones inesperadas. Asimismo, los autores resaltan una fuerte correlación entre intensidad del dolor neuropático y bajos niveles séricos de vitamina B12 y otros marcadores de deficiencia de cobalamina como homocisteína y metilmalonato que pueden ser útiles con fines diagnósticos.

Un ensayo clínico aleatorizado (27) efectuado sobre 128 mujeres sometidas a cesárea bajo anestesia espinal para comparar el efecto de gabapentina sola o asociada a varias vitaminas del complejo B (B1, B2, B3 y B6) para el control del dolor postoperatorio mostró que la intensidad dolorosa medida por escala visual analógica y el consumo total de analgésicos durante las 12 horas posteriores a la cirugía fueron significativamente menores en el grupo que recibió gabapentina más vitaminas B.

Finalmente, y para reabrir la controversia, un ensayo clínico aleatorizado cruzado ciego (28) buscó demostrar si las vitaminas B1, B6 y B12 poseían o no efectos analgésicos aditivos a una dosis única de diclofenac. Para ello, 38 voluntarios sanos de ambos sexos recibieron estas vitaminas o placebo a razón 3 dosis por día durante 1 semana y luego sometidos a un modelo de dolor no inflamatorio (sesiones de pulsos intracutáneos cortos) tras recibir o no el diclofenac. Todas las variables objetivo que describían la analgesia disminuyeron solamente tras el uso de diclofenac y, por lo tanto, no se detectaron efectos analgésicos por se o aditivos de las vitaminas estudiadas.

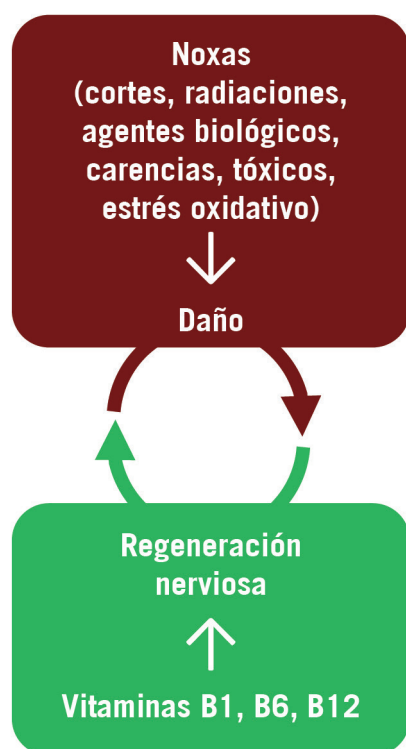
Consideraciones sobre la seguridad del empleo de megadosis de las vitaminas B1, B6 y B12 en el ser humano:

Es de conocimiento general que las vitaminas del complejo B usualmente no provocan signos de hipervitaminosis. Sin embargo, el hecho de emplearlas farmacológicamente en megadosis, por tiempos prolongados y por vías no habituales (inyectables) puede generar cierto grado de preocupación. Esta inquietud queda reforzada en el caso de la vitamina B12 que, por su alto pm y su origen bacteriano, podrían ser más antigénicos usando vías parenterales. Ya en estudios de hace 40 años se advierte sobre reacciones anafilácticas y accidentes fatales relacionados con el uso humano de vitamina B12 (10, 25).

Al respecto, el grupo de Calderón-Ospina realizó una revisión sistemática de la literatura sobre la seguridad de este grupo de vitaminas (29); basaron la necesidad de hacerla de-

Figura 5

Ciclo daño-regeneración al que se halla sumido cualquier nervio periférico



bido a que la ingesta de dosis altas y a largo plazo de piridoxina causaba neuropatía periférica reversible en animales y ante estudios epidemiológicos que sugerían que el uso prolongado de las vitaminas B6 y B12 podría asociarse con mayor riesgo de fractura de cadera y/o cáncer de pulmón. Las conclusiones de esta revisión, que metodológicamente es correcta, fueron: La vitamina B1 es generalmente segura y solo puede esperarse reacciones de hipersensibilidad en pacientes con antecedentes y limitadas a la administración parenteral. La vitamina B6 no debería administrarse en megadosis por períodos mayores a 6 meses para evitar posibles efectos neurotóxicos. Los riesgos de fracturas o de cáncer de pulmón asociados a las vitaminas B6 y B12 son absolutamente infundados; los estudios incluidos en la revisión no fueron concluyentes al respecto y estos riesgos no pudieron separarse de confusores como edad, sexo o el fumar. Lamentablemente esta revisión no estudió el riesgo de hipersensibilidad asociado a B12. Esta revisión también sugirió el monitoreo sérico de estas vitaminas para evitar sobredosis o pesquisar malaabsorción, y, sobre todo en pacientes diabéticos con nefropatía, pues las vitaminas B se excretan predominantemente por riñón y estos pacientes suelen suplementarse con ellas por varias razones como neuropatía, tratamiento con metformina, etcétera.

Discusión y conclusiones

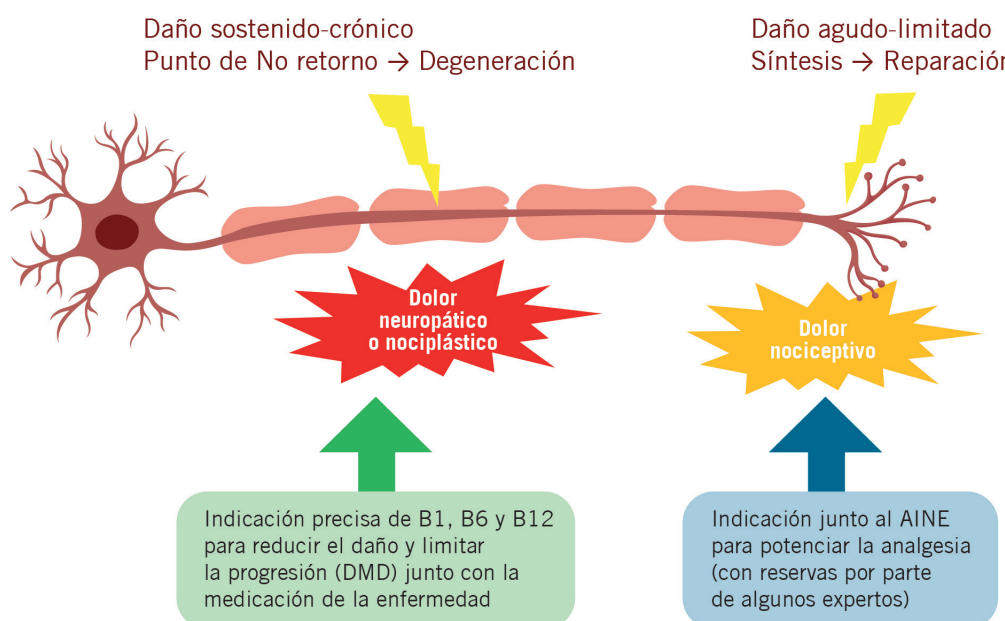
El dolor es una experiencia compleja sensorio-emocional desagradable propia de cada individuo y que puede afectar a

todo su entorno familiar y social (1), esta es producto de la percepción por terminales nerviosas libres de estímulos supra-máximos, de la conducción e integración circuital nerviosa en diferentes zonas del sistema nervioso central y de la interpretación o autopercepción individual de que algo no está bien (30,31). En cualquiera de sus formas, nociceptiva, nociplástica o neuropática, debiera instaurarse cuanto antes el tratamiento para evitar la neuroplasticidad anómala que conduce inexorablemente a la cronicidad y refractariedad del cuadro (4).

Debido a que los cuadros carenciales inducen trastornos neurodegenerativos, desde hace unos 70 años se vienen empleando las vitaminas B1, B6 y B12 en patologías neurológicas con muy buenos resultados (7-9). Puesto que el sistema nervioso periférico suele estar sujeto permanentemente a ciclos de daño-regeneración producto de su exposición (figura 5) resultan sumamente útiles en las neuropatías periféricas (20). Fisiopatológicamente, si las terminales nerviosas libres son dañadas en forma no masiva o únicamente en sus extremos, se reconstituyen totalmente a partir de material fosfolipídico y proteico provisto por el soma, en cambio si el daño es troncal la reconstitución entra en un punto de no retorno y el nervio degenera. Hasta el punto de no retorno el dolor, las disestesias y cierto déficit motor son sumamente comunes, intensas y sumamente discapacitantes. Cualquiera de estas disfuncionalidades (agudas, subagudas o crónicas) activa fenómenos neuroplásticos producto de señales activadoras e inhibitoras de genes tanto en las neuronas como en la glía y este interjuego recupera o termina de dañar la estructura

Figura 6

Esquema conceptual sobre la importancia de la administración de las vitaminas B1, B6 y B12



Esquema conceptual sobre la importancia de la administración de las vitaminas B1, B6 y B12 en las distintas formas en que puede dañarse un nervio periférico y generar estímulos dolorosos. La administración en las formas neuropáticas y nociplásticas como coadyuvantes del tratamiento de base no se discute y mejoran el dolor. La administración en la forma nociceptiva tiene fundamento pero es cuestionada por algunos autores.

nerviosa a la vez que conduce por reestructuración neurocircuital central al dolor crónico. En ciertas neuropatías como la diabética, la carencial o la inducida por fármacos el punto de no retorno puede tardar en alcanzarse y dar pie al establecimiento sólido de estos fenómenos plásticos y el suplemento vitamínico restaura el cuadro biosintético neuronal con recuperación. La activación-desactivación génica y la síntesis de nuevo material neurítico requiere de estas vitaminas sí o sí. Así, B1 actúa como un antioxidante local y facilita el uso de glúcidos para la producción mitocondrial de ATP, B6 equilibra el metabolismo neurotransmisor aminérgico y excitatorio central reduciendo descargas anómalas y B12 promueve la supervivencia y la remielinización de las prolongaciones nerviosas.

En varias especialidades, pero sobre todo en traumatología y reumatología, estas vitaminas se indican como moduladoras del dolor y de la inflamación a la vez que coadyuvantes de los AINEs ya que nuevas evidencias sugieren su potencialidad en diferentes situaciones inflamatorio-dolorosas (9, 24, 32). Sin embargo, su uso medicamentoso en altas dosis o megadosis para el control del dolor, sobre todo agudo, ha sido materia de continuas controversias y sujetas a cuestionamientos sobre seguridad (10,29) a pesar de contar con la evidencia relatada. Desde el punto de vista experimental esta evidencia es más sólida que la clínica ya que esta última incurre, como fue relatado, en deficiencias metodológicas (tanto de los ensayos incluidos como de la propia forma de hacerla) que reducen su calidad. Solo la revisión de Karedath (26) satisface esos criterios.

Si se tiene en cuenta que el dolor agudo nociceptivo parte de un cuadro inflamatorio, las vitaminas mencionadas y en especial B12 resultan antiinflamatorias al reducir el estrés oxidativo y la producción de citoquinas por las células blancas (32). Y si se tiene en cuenta que la sensibilización periférica y central del dolor nociplástico resultaría de una sobreexpresión génica selectiva (33) aquí también la B12 sería de utilidad para favorecer una silenciación epigenética. A esto debe sumarse la posibilidad que exhibe la vitamina B6 de incrementar las monoaminas (noradrenalina y serotonina) en los sistemas de control descendente del dolor y reestablecer el tono GABAérgico inhibitorio a nivel del asta posterior medular, lo que frenaría cualquier impulso doloroso aferente.

Un hecho no menor que debe ser estudiado más profundamente es el efecto central de la vitamina B12, porque la interpretación fisiopatológica disponible es poco clara (22). Como se dijo, las cobalaminas son moléculas complejas y de alto pm por lo que en plasma circulan unidas a varias proteínas transportadoras específicas saturables que se encargan tam-

bién de direccionarlas. La principal es la transcobalamina que transporta un 20-30% de la B12 sérica formando un complejo biológicamente activo llamado holotranscobalamina que es el único que es captado y endocitado por los tejidos mediante un receptor CD320 (34). Así, cualquier exceso resultante de la aplicación de una megadosis oral de B12 no se absorbería o se hallaría libre en plasma para eliminarse por filtrado glomerular sin posibilidad de reabsorción tubular, otro proceso que necesita proteínas transportadoras, si se aplica por vía parenteral. Entonces, se debería concluir que la llegada de B12 al sistema nervioso central y su posterior distribución es homogénea, por lo que los mecanismos centrales del efecto analgésico agudo mostrado en el modelo experimental (22) son puramente especulativos.

Lo concerniente a seguridad debe ser siempre considerado ya que ningún fármaco es inocuo, pero debe indicarse, como se menciona en el trabajo de Calderón-Ospina y colaboradores (29), que las vitaminas en cuestión en tratamientos cortos son absolutamente seguras sin riesgo de sobreexposición. Hoy día un tratamiento con AINEs es corto (no mayor a 6 días, salvo casos excepcionales y bajo estricto control médico) y a demanda (solo cuando es necesario su efecto), por lo que el uso de estas vitaminas sigue ese patrón si se administran en conjunto con un AINE. Igual, más allá de toda evidencia, debe tenerse especial cuidado con el uso parenteral y efectuar un interrogatorio exhaustivo para descartar antecedentes familiares y personales de alergia antes de aplicar una megadosis intravenosa de B12.

Tomando en cuenta todo lo mencionado, esperamos que la controversia y los cuestionamientos sobre la utilidad de estas vitaminas en los cuadros dolorosos estarían sobradamente saldados.

En este trabajo, se discutieron efectos antineuríticos, antinociceptivos y antihiperálgicos de las vitaminas B1, B6 y B12 y la posibilidad de sinergismo con los AINEs (ver el cuadro conceptual que representa la figura 6). Estas deberían estar siempre indicadas en neuropatías periféricas, neuralgias y cuadros neurodegenerativos ya que, al adicionarlas al tratamiento de estas afecciones, ofrecen neuroprotección con restauración deficitaria y lesional. En cuanto a dolores de índole nociplástico con compromiso lesional no tan claro (patología discal o compresiva) también deberían ser empleadas para evitar la evolución del cuadro hacia la cronicidad sostenida por neurodegeneración y neuroplasticidad anómala. Finalmente, en dolores nociceptivos queda algo de duda, ya que la analgesia directa es cuestionada, pero como son seguras y el tratamiento a seguir es corto podrían ser también indicadas.

Referencias bibliográficas

- 1. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: Concepts, challenges, and compromises. *Pain* 2020; 161: 1976-82. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001939.
- 2. Freynhagen R, Arevalo Parada H, Calderon-Ospina CA, Chen J, Emril DR, Fernández-Villacorta FJ, et al. Current understanding of the mixed pain concept: A brief narrative review. *Curr Med Res Opin* 2019; 35: 1011-8. doi: 10.1080/03007995.2018.1552042.
- 3. Uchida H, Ma L, Ueda H. Epigenetic gene silencing underlies C-fiber dysfunction in neuropathic pain. *J Neurosci* 2010; 30: 4806-14. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5541-09.2010.
- 4. Hiraga Si, Itokazu T, Nishibe M, Yamashita T. Neuroplasticity related to chronic pain and its modulation by microglia. *Inflamm Regen* 2022; 42: 15. doi: 10.1186/s41232-022-00199-6.
- 5. Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Capítulo 42 Analgésicos en Farmacología de Rang y Dale 8va ed. Barcelona: Elsevier 2016; pp 509-29.
- 6. Thompson DF, Saluja HS. Prophylaxis of migraine headaches with riboflavin: A systematic review. *J Clin Pharm Ther* 2017; 42: 394-403. doi: 10.1111/jcpt.12548.
- 7. Zhang M, Han W, Hu S, Xu H. Methylcobalamin: A potential vitamin of pain killer. *Neural Plast* 2013; 2013:424651. doi: 10.1155/2013/424651.
- 8. Furgala R, Stompor-Goracy M. Effects of vitamin B12 supplementation on pain relief in certain diseases-a literature review. *Acta Biochim Pol* 2022; 69: 265-71. doi: 10.18388/abp.2020_5876.
- 9. Calderón-Ospina CA, Nava-Mesa MO. B Vitamins in the nervous system: Current knowledge of the biochemical modes of action and synergies of thiamine, pyridoxine, and cobalamin. *CNS Neurosci Ther* 2020; 26: 5-13. doi: 10.1111/cns.13207.
- 10. Eschaliere A, Aumaitre O, Decamps A, Dordain G. A comparison of the effects of vitamin B12 and aspirin in three experimental pain models in rats and mice. *Psychopharmacology (Berl)*. 1983; 81: 228-31. doi: 10.1007/BF00427267.
- 11. Berg JM, Tymoczko JM, Stryer L, Gatto Jr GJ. *Biochemistry* 7th ed. New York: WH Freeman and Company 2012.
- 12. Vaz FM, Wanders RJA. Carnitine biosynthesis in mammals. *Biochem J* 2002; 361: 417-29. doi: 10.1042/bj3610417.
- 13. Chandrakumar A, Bhardwaj A, 't Jong GW. Review of thiamine deficiency disorders: Wernicke encephalopathy and Korsakoff psychosis. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 2018; 30: 153-62. doi: 10.1515/jbcpp-2018-0075.
- 14. Smith TJ, Johnson CR, Koshy R, Hess SY, Qureshi UA, Mynak ML, et al. Thiamine deficiency disorders: A clinical perspective. *Ann N Y Acad Sci*. 2021; 1498: 9-28. doi: 10.1111/nyas.14536.
- 15. Serra HA, Zieher LM. Capítulo 9 Generalidades sobre neurofarmacología y comunicación celular en: Zieher LM, Iannatuono RF, Serra HA, eds. *Farmacología General y de la Neurotransmisión* 3ra ed. Buenos Aires: Ursino 2003; pp 147-80.
- 16. Parra M, Stahl S, Hellmann H. Vitamin B6 and its role in cell metabolism and physiology. *Cells* 2018; 7: 84. doi: 10.3390/cells7070084.
- 17. Bottiglieri T. Folate, vitamin B12, and neuropsychiatric disorders. *Nutr Rev* 1996; 54: 382-90. doi: 10.1111/j.1753-4887.1996.tb03851.x.
- 18. Naidich MJ, Ho SU. Case 87: Subacute combined degeneration. *Radiology* 2005; 237: 101-5. doi:10.1148/radiol.2371031757.
- 19. Stover PJ, Layden AJ, Finkelstein JL. Vitamin B-12 and Perinatal Health. *Adv Nutr* 2015; 6: 552-63. doi:10.3945/an.115.008201.
- 20. Baltrusch S. The role of neurotropic B vitamins in nerve regeneration. *BioMed Res Int* 2021; 2021: 9968228. doi: 10.1155/2021/9968228.
- 21. França DS, Souza AL, Almeida KR, Dolabella SS, Martinelli C, Coelho MM. B vitamins induce an antinociceptive effect in the acetic acid and formaldehyde models of nociception in mice. *Eur J Pharmacol* 2001; 421: 157-64. doi: 10.1016/s0014-2999(01)01038-x.
- 22. Tamaddonfard E, Tamaddonfard S, Cheraghiyan S. Effects of intracerebroventricular injection of vitamin B12 on formalin-induced muscle pain in rats: Role of cyclooxygenase pathway and opioid receptors. *Vet Res Forum* 2018; 9: 329-35. doi: 10.30466/vrf.2018.33104.
- 23. Christie MJ, Connor M, Vaughan CW, Ingram SL, Bagley EE. Cellular actions of opioids and other analgesics: Implications for synergism in pain relief. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000; 27: 520-3. doi: 10.1046/j.1440-1681.2000.03291.x.
- 24. Bartoszyk GD. Zur Wechselwirkung der Vitamine B1, B6 und B12 mit nichtsteroidalen Antirheumatika und Analgetika: Tierexperimentelle Befunde [The interactions of vitamins B1, B6 and B12 with non-steroidal antirheumatic and analgesic drugs: Animal experiment results]. *Klin Wochenschr* 1990; 68: 121-4. doi: 10.1007/BF01646859.
- 25. Dordain G, Aumaitre O, Eschaliere A, Decamps A. ¿La vitamina B12, une vitamine antalgique? Etude critique de la littérature [Vitamin B12, an analgesic vitamin? Critical examination of the literature]. *Acta Neurol Belg* 1984; 84: 5-11.
- 26. Karedath J, Batool S, Arshad A, Khalique S, Raja S, Lal B, et al. The impact of vitamin B12 supplementation on clinical outcomes in patients with diabetic neuropathy: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Cureus* 2022; 14: e31783. doi: 10.7759/cureus.31783.
- 27. Khezri MB, Nasseh N, Soltanian G. The comparative preemptive analgesic efficacy of addition of vitamin B complex to gabapentin versus gabapentin alone in women undergoing cesarean section under spinal anesthesia: A prospective randomized double-blind study. *Medicine* 2017; 96: 15(e6545). doi: 10.1097/MD.0000000000006545.
- 28. Bromm K, Herrmann WM, Schulz H. Do the B-vitamins exhibit antinociceptive efficacy in men? Results of a placebo-controlled repeated-measures double-blind study. *Neuropsychobiology*. 1995; 31: 156-65. doi: 10.1159/000119186.
- 29. Calderon-Ospina CA, Nava-Mesa MO, Paez-Hurtado AM. Update on safety profiles of vitamins B1, B6, and B12: A narrative review. *Ther Clin Risk Manag* 2020; 16: 1275-88. doi: 10.2147/TCRM.S274122.
- 30. Zieher LM. Capítulo 10 El sistema neurovegetativo y la homeostasis corporal (sistema aferente autonómico) en: Zieher LM, Iannatuono RF, Serra HA, eds. *Farmacología General y de la Neurotransmisión* 3ra ed. Buenos Aires: Ursino 2003; pp 187-90.
- 31. Sandkühler J. Models and mechanisms of hyperalgesia and allodynia. *Physiol Rev* 2009; 89: 707-58. doi: 10.1152/physrev.00025.2008.
- 32. Yamashiki M, Nishimura A, Kosaka Y. Effects of methylcobalamin (vitamin B12) on in vitro cytokine production of peripheral blood mononuclear cells. *J Clin Lab Immunol* 1992; 37: 173-82.
- 33. Lewin G, Nykjaer A. Pro-neurotrophins, sortilin, and nociception. *Eur J Neurosci* 2014; 39: 363-74. doi: 10.1111/ejn.12466.
- 34. Lazarowski A. Transporte de vitamina B12 un laberinto de una única entrada y múltiples caminos incompletos. *Rev Arg Hematol* 2015; 19: 208-21.

Médica Patóloga. Médica Especialista en Psiquiatría. Magister en Psiconeuroinmunoendocrinología. Posgrado Evaluación y Tratamiento del Dolor. Postgrado Medicina del Estilo de vida. Postgrado español SEFIFAC Fibromialgia TV 2024. Secretaria científica de la Asociación Argentina para el Estudio del Dolor (AAED). Miembro de la Asociación Mundial para el Estudio del Dolor (IASP). Docente UNNE, UBA, UNR. Autora de los libros: "Fibromialgia: cómo pensarla, abordarla y tratarla" y ¿Es fibromialgia?

Síndrome de fatiga crónica/encefalomielitis miálgica

Implicancias clínicas y abordaje integral del dolor persistente

Resumen

Introducción: El síndrome de fatiga crónica/encefalomielitis miálgica (EM/SFC) es una entidad compleja y multisistémica que afecta significativamente la funcionalidad de los pacientes. Su prevalencia ha aumentado en el contexto post-COVID-19, desafiando el abordaje tradicional del dolor crónico.

Objetivo: Describir la fisiopatología, sintomatología, diagnóstico y abordaje clínico del EM/SFC con enfoque integral, interdisciplinario y basado en evidencia.

Metodología: Revisión narrativa actualizada y análisis de la experiencia clínica en el tratamiento de pacientes con EM/SFC.

Resultados: Se identifican avances en biomarcadores, neuroinflamación, disfunción mitocondrial y desregulación inmunológica. Se presentan herramientas clínicas como el pacing, escalas funcionales, opciones farmacológicas (aripiprazol, naltrexona baja dosis) y el rol central del acompañamiento psicoterapéutico.

Conclusiones: El EM/SFC requiere un abordaje integral, sensible y personalizado, con fuerte énfasis en la empatía clínica, la validación del padecimiento y la co-construcción del tratamiento con el paciente.

Palabras clave

Síndrome de fatiga crónica – Encefalomielitis miálgica – Dolor persistente – Post-COVID – Neuroinflamación – Pacing – Aripiprazol.

Borenstein J. "Síndrome de fatiga crónica/encefalomielitis miálgica. Implicancias clínicas y abordaje integral del dolor persistente". *Analgesia y manejo del Dolor* 2025;2:14-22.

Puede consultar otros artículos publicados por los autores en la revista *Analgesia y manejo del Dolor* en sciens.com.ar

Introducción

En los últimos años, las enfermedades complejas como la fibromialgia han representado un reto clínico significativo. Sin embargo, el síndrome de fatiga crónica o encefalomielitis miálgica (SFC/EM), especialmente en su forma postviral, ha emergido como un desafío aún mayor para los profesionales de la salud. Pacientes y clínicos coinciden en que la fatiga persistente resulta, en muchos casos, más discapacitante que el dolor crónico, afectando severamente la funcionalidad y la calidad de vida.

El incremento en la prevalencia de casos tras la pandemia de COVID-19, sumado a la dificultad diagnóstica y la ausencia de marcadores biológicos específicos, ha generado una mayor demanda de abordajes clínicos integrales. Muchos pacientes llegan a la consulta tras recorrer múltiples especialidades sin obtener respuestas claras, lo que enfatiza la necesidad de un enfoque médico actualizado y multidisciplinario.

Este artículo tiene como objetivo revisar la fisiopatología, clínica y estrategias terapéuticas disponibles para el manejo del SFC/EM, incluyendo tanto las guías clínicas vigentes como opciones terapéuticas off-label con respaldo científico.

Asimismo, se resalta la importancia de la psicoeducación y la comunicación clara para evitar interpretaciones erróneas y fomentar un pronóstico funcional.

La historia clínica de pacientes con SFC/EM puede ser heterogénea y de evolución variable, lo que subraya la necesidad de un abordaje biopsicosocial e interdisciplinario que incluya medicina interna, neurología, psiquiatría, fisioterapia, nutrición y psicoterapia. La integración de estas áreas es clave para mejorar los resultados terapéuticos en esta patología compleja y aún poco comprendida.

Definición, epidemiología y factores de riesgo

La encefalomiелitis miálgica/síndrome de fatiga crónica (EM/SFC) es una enfermedad neuroinmunológica, a menudo desencadenada por una infección viral (1). La Organización Mundial de la Salud la reconoce como patología neurológica desde 1969, clasificada en la CIE-11 bajo el código 8E49 (5, 8).

Aunque su etiología exacta permanece incierta, la evidencia indica disfunción multisistémica, incluyendo alteraciones en los sistemas neurológico, inmunológico, endocrinológico, cardiovascular y metabólico (1, 2).

Afecta a personas de todas las edades, géneros y contextos socioculturales, con una mayor prevalencia en mujeres. La incidencia global previa a la pandemia de COVID-19 se estima-

ba entre el 0,3% y 0,5% (2). Estudios epidemiológicos describen una distribución bimodal en la aparición de síntomas: entre los 10 a 19 años y los 30 a 39 años. En algunos casos, los síntomas se inician en la infancia, remiten y reaparecen en la adultez (3).

Los factores de riesgo más comúnmente asociados incluyen sexo femenino, infecciones virales previas y antecedentes personales o familiares de enfermedades autoinmunes, neurológicas o trastornos multisistémicos crónicos complejos (1,3).

El interés por la EM/SFC ha resurgido con fuerza debido a su estrecha relación clínica con el síndrome post-COVID (también denominado COVID prolongado o secuelas post-agudas de COVID-19). Diversos estudios sugieren que hasta el 50% de los pacientes con síndrome post-COVID cumplen criterios diagnósticos de EM/SFC (4).

Cabe destacar que los pacientes con EM/SFC presentan, en promedio, una calidad de vida inferior a la observada en enfermedades crónicas graves como la esclerosis múltiple, la insuficiencia renal crónica o la insuficiencia cardíaca congestiva (1, 3, 7).

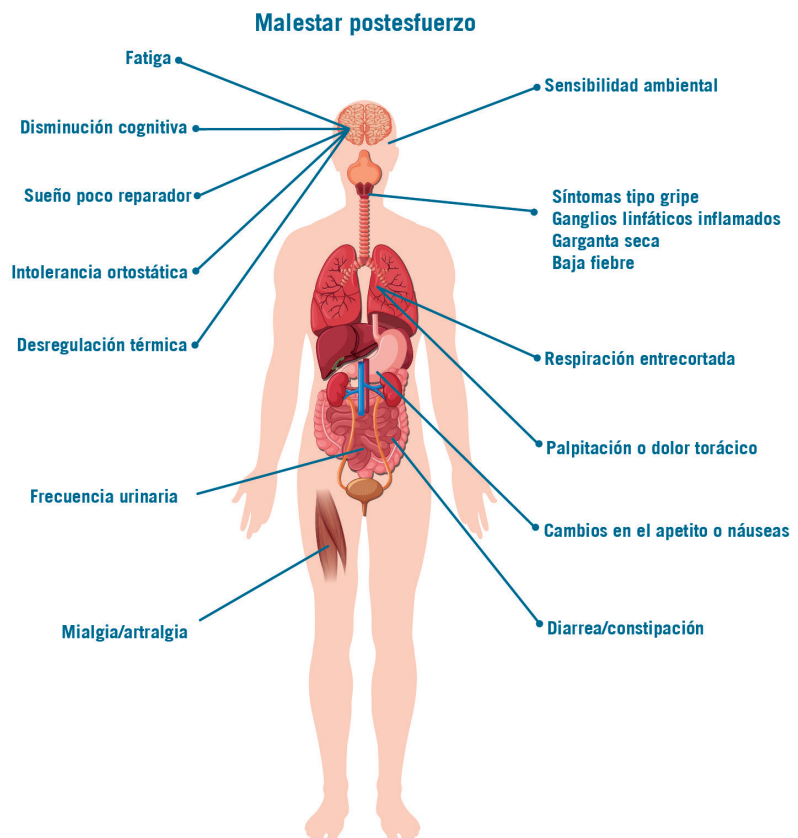
Fisiopatogenia

Hasta el 80 % de los casos de encefalomiелitis miálgica/síndrome de fatiga crónica (EM/SFC) presentan antecedentes de una infección viral como desencadenante inicial (1). Se han documentado brotes epidémicos de EM/SFC tras infecciones

Figura 1

Presentación de síntomas en EM/SFC

Los criterios de la Academia Nacional de Medicina exigen 1) malestar posterior al esfuerzo; 2) al menos seis meses de fatiga que no se alivia con el descanso, no es resultado de una actividad difícil y fue tolerada antes del inicio, lo que provoca un deterioro funcional significativo; 3) sueño no reparador; y 4) intolerancia cognitiva y/u ortostática. Los síntomas deben estar presentes durante al menos la mitad del tiempo y provocar un deterioro funcional significativo. Sin embargo, la EM/SFC se presenta con múltiples síntomas en todos los sistemas, incluyendo, entre otros, los siguientes:



por virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, enterovirus, coronavirus (incluido el SARS-CoV-2) y otros herpesvirus humanos (HHV-6, HHV-7) (1, 5, 6).

En la práctica clínica, es frecuente hallar serología IgG positiva para el virus de Epstein-Barr, aunque este hallazgo no se considera actualmente como criterio diagnóstico formal. Esta exclusión ha sido objeto de debate entre investigadores, quienes proponen reconsiderar su incorporación en las futuras guías diagnósticas (6).

El inicio clínico puede responder a un modelo multifactorial, en el que múltiples eventos estresores –como infecciones previas menores, cirugía, traumatismos o alteraciones inmunológicas– actúan como precipitantes antes de un desencadenante final que marca el inicio de la sintomatología manifiesta, similar al patrón observado en la fibromialgia (1, 10).

A nivel inmunológico, se han identificado disfunciones específicas:

Sobreexpresión de linfocitos T reguladores, lo cual suprime la respuesta inmunitaria.

Disfunción de células NK (*natural killer*), que muestran una capacidad reducida para controlar infecciones virales, lo cual puede afectar negativamente la función mitocondrial (1, 6, 21).

Estas alteraciones inmunológicas, junto con la disfunción mitocondrial y la neuroinflamación central, se consideran mecanismos clave en la fisiopatología de la fatiga persistente observada en EM/SFC (1, 21, 22).

Sintomatología

La presentación clínica del síndrome de fatiga crónica/encefalomiелitis miálgica (EM/SFC) puede dividirse en dos grupos: síntomas generales y el síntoma cardinal conocido como malestar post-esfuerzo (PEM, por sus siglas en inglés).

Sintomatología general

Incluye fatiga persistente, disfunción cognitiva, sueño no reparador, intolerancia ortostática, disautonomía (incluyendo termorregulación alterada y aumento de la frecuencia urinaria), mialgias, artralgias, hiperreactividad sensorial, linfadenopatías dolorosas, febrícula, disnea, palpitaciones o dolor torácico, así como síntomas gastrointestinales como náuseas, diarrea o constipación (1, 5).

Malestar post-esfuerzo (PEM)

El PEM se considera un síntoma patognomónico de EM/SFC. Consiste en una exacerbación de los síntomas habituales –o aparición de nuevos síntomas– tras una actividad física, cognitiva o sensorial. Esta respuesta suele presentarse con un retraso característico de entre 12 y 48 horas y puede durar días, semanas o incluso meses hasta la recuperación funcional (1, 5, 8).

Figura 2

El PEM es un aumento en la gravedad de los síntomas o la aparición de nuevos síntomas tras un esfuerzo físico o cognitivo, que a menudo se manifiesta tras un retraso característico de 24 horas. Sin embargo, es común que se presente entre 12 y 48 horas. A continuación, se describen algunos síntomas que pueden presentarse en el PEM, con descripciones en lenguaje común.

Sensorial

Aumento de sensibilidad a luces, sonidos, olores, temperatura

Autónomo

Náuseas, vértigo, mareos, aumento de suspiros y bostezos, caída de la temperatura central, palpitaciones

Cognitivo

Dificultad en procesar palabras, problemas para recuperar las palabras, esfuerzo para pensar, niebla mental, problemas para iniciar y cambiar tareas

Dolor

Cefaleas, dolores articulares, dolor donde el cráneo se junta con la columna

Inmune

Síntomas tipo gripe, fiebre, garganta seca, ganglios linfáticos inflamados

Neuromuscular

Menor respuesta muscular. Se siente pesado como plomo. Músculo con ardor, tembloroso, con parestesias

Nivel de energía

Sensación de caída, energía baja, encerrado en el cuerpo, cansancio

Metabolismo

Sentirse con resaca

PEM no es:

- estar más cansado de lo habitual luego de la actividad
- descondicionamiento
- dolor muscular del 2do día
- necesariamente aliviado por el sueño

Grach, S.L., Setzer, J., Chan T.Y y Caresh, R. (2023). Diagnóstico y tratamiento del síndrome de fatiga crónica por encefalomiелitis miálgica. Mayo Clinic.

Naturaleza de la fatiga

La guía NICE (8) describe la fatiga asociada a EM/SFC como una combinación de:

- Sensación similar a una gripe persistente, sobre todo al inicio del cuadro.
- Estado de “hiperactivación” o inquietud coexistente con agotamiento físico.
- Incapacidad física para iniciar o completar actividades cotidianas.
- Fatiga cognitiva que agrava las dificultades neurocognitivas existentes.
- Rápida pérdida de fuerza o resistencia tras iniciar una actividad, con debilidad súbita, torpeza motora o incapacidad de repetir esfuerzos.

Evaluación clínica

Una herramienta útil para la valoración del impacto de la fatiga es la Fatigue Severity Scale (FSS). Este cuestionario autoaplicado consta de nueve ítems que evalúan la interferencia de la fatiga durante la última semana. Cada ítem se puntúa del 1 al 7, siendo ≥ 36 puntos indicativo de fatiga severa que justifica evaluación médica (9).

Clasificación diagnóstica y criterios internacionales

La guía NICE (8) propone una clasificación funcional del síndrome de fatiga crónica/encefalomielitis miálgica (EM/SFC) en cuatro grados de severidad, basados en el impacto de los síntomas sobre la autonomía, la actividad física, la cognición y la funcionalidad general:

EM/SFC leve

Las personas con EM/SFC leve conservan capacidad para el autocuidado y algunas tareas domésticas básicas, aunque pueden requerir asistencia ocasional. La mayoría continúa con actividad laboral o académica, pero a menudo a costa de reducir significativamente su participación en actividades sociales o de ocio. Suelen necesitar días de descanso adicionales y emplear los fines de semana para recuperarse del esfuerzo semanal. Se estima que esta categoría representa aproximadamente el 25 % de los casos.

EM/SFC moderado

Los pacientes presentan una reducción significativa de la movilidad y de la capacidad para realizar actividades de la vida diaria. Generalmente han cesado sus actividades laborales o educativas y requieren períodos diarios de descanso prolongado, incluyendo siestas vespertinas. El sueño nocturno suele estar alterado en calidad y cantidad. Esta forma representa cerca del 50 % de los casos diagnosticados.

EM/SFC grave

En esta categoría, los pacientes presentan dependencia parcial o total para las actividades cotidianas. Suelen tener alteraciones cognitivas severas y movilidad muy limitada, a

menudo requiriendo el uso de silla de ruedas. Pueden estar confinados al hogar y sufrir consecuencias sintomáticas importantes tras cualquier actividad fuera de su rutina habitual.

EM/SFC muy grave

Los pacientes permanecen en cama durante todo el día y dependen completamente del cuidado de terceros. Pueden requerir asistencia para la alimentación y la higiene, y presentan extrema hipersensibilidad a estímulos sensoriales. En algunos casos, existe necesidad de soporte nutricional por sonda debido a la imposibilidad para tragar.

Criterios diagnósticos internacionales

Uno de los principales desafíos en el diagnóstico del síndrome de fatiga crónica/encefalomielitis miálgica (EM/SFC) es la falta de consenso internacional en cuanto a los criterios clínicos. Diversas guías proponen definiciones diagnósticas distintas, lo que contribuye a la heterogeneidad en la práctica clínica.

Entre los principales marcos diagnósticos utilizados se encuentran:

- Criterios de Fukuda (1994): ampliamente utilizados, aunque limitados por su antigüedad y falta de especificidad.
- Criterios Canadienses (2003): más detallados, incluyen síntomas neuroinmunológicos y disautonómicos.
- Criterios del Instituto de Medicina de los Estados Unidos (IOM, 2015): recomendados por los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), por su enfoque en criterios positivos y centrados en el impacto funcional (1, 2, 5, 10).

El diagnóstico actual de EM/SFC se basa en la identificación de síntomas positivos persistentes (como la fatiga post-esfuerzo, disfunción cognitiva y sueño no reparador), y no debe considerarse únicamente como un diagnóstico de exclusión, al igual que ocurre con la fibromialgia (1).

Estudios estiman que hasta el 90 % de los casos permanecen sin diagnosticar, y que cerca del 29 % de los pacientes reciben un diagnóstico preciso tras una latencia mayor a cinco años (2). Este retraso supera incluso al observado en la fibromialgia (promedio de dos años) y se atribuye a:

- Ausencia de biomarcadores específicos.
- Presentaciones clínicas variadas que pueden simular otras patologías.
- Conocimiento limitado por parte de profesionales de la salud (1, 2, 10).

El proceso diagnóstico también implica una dimensión comunicacional relevante. La forma, el momento y el contenido de la información brindada al paciente deben adecuarse al contexto clínico, emocional y personal. En algunos casos, puede ser útil utilizar explicaciones funcionales como “disfunción mitocondrial” o “neuroinflamación del sistema nervioso central”, conceptos que ayudan a comprender los síntomas sin etiquetar de forma rígida. En otros pacientes, un diagnóstico claro puede aportar validación y alivio frente a temores de enfermedades graves como tumores o esclerosis múltiple.

Se destaca la importancia de que este proceso sea realizado por equipos de salud capacitados en el abordaje integral del EM/SFC, considerando tanto los aspectos fisiopatológicos como psicoeducativos y comunicacionales.

Examen físico, estudios clínicos y diagnósticos diferenciales

Examen físico

No se han identificado hallazgos físicos patognomónicos del síndrome de fatiga crónica/encefalomielitis miálgica (EM/SFC). No obstante, se pueden detectar ciertos signos clínicos sugerentes que apoyan el diagnóstico (1, 5):

- Ganglios linfáticos dolorosos y puntos gatillo musculares similares a los observados en fibromialgia.
- Dolor abdominal inespecífico, sin signos de irritación peritoneal, especialmente en casos con comorbilidad con síndrome de intestino irritable (SII).
- Hiper movilidad articular, con posible dolor en articulaciones facetarias cervicales (especialmente a nivel occipital). En presencia de sinovitis activa debe considerarse un diagnóstico reumatológico alternativo o coexistente.
- Alteraciones cognitivas leves (dificultad para encontrar palabras, lapsos de memoria, enlentecimiento de respuestas) pueden observarse durante la entrevista clínica.
- Prueba de inclinación de la NASA (NASA Lean Test) puede revelar intolerancia ortostática con o sin hipotensión. Esta puede realizarse en consultorio como herramienta complementaria.

Es importante notar que muchos pacientes se presentan en consulta en fases de mejoría funcional, por lo que el examen físico puede ser relativamente normal al momento de la evaluación (1).

Estudios clínicos

No existe una prueba de laboratorio específica para diagnosticar EM/SFC. Sin embargo, se recomienda un enfoque personalizado, orientado por un médico internista o reumatólogo, según hallazgos clínicos y síntomas predominantes (10).

En general, los estudios iniciales sugeridos incluyen:

- Hemograma completo con fórmula leucocitaria.
- Perfil metabólico: glucemia, electrolitos, función hepática y renal.
- Ferritina, vitamina D, vitamina B12 y folato.
- Pruebas tiroideas: TSH, T4 libre.
- Velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (PCR).
- Cortisol y sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S).
- Fósforo.
- Anticuerpos antinucleares (ANA) y factor reumatoide (FR).
- Prueba de transglutaminasa tisular (para descartar enfermedad celíaca).
- Análisis de orina completo.
- Oximetría nocturna (para descartar trastornos respiratorios del sueño).

La solicitud de estudios adicionales y derivaciones a otras especialidades debe realizarse en función del cuadro clínico individual y de manera progresiva, priorizando la carga que supone para el paciente.

Diagnósticos diferenciales

Se estima que entre el 75 % y 80 % de los pacientes con síndrome de fatiga crónica/encefalomielitis miálgica (EM/SFC) presentan al menos una comorbilidad clínica relevante (11, 12). Las enfermedades crónicas complejas más comúnmente asociadas incluyen:

- Síndrome de Ehlers-Danlos tipo hiper móvil (hEDS).
- Trastornos autonómicos, como el síndrome de taquicardia ortostática postural (POTS).
- Síndrome de activación mastocitaria (MCAS) (11–13).

En los casos graves de EM/SFC, la carga comórbida suele ser mayor, lo que puede complicar aún más el diagnóstico y el manejo clínico.

Si bien muchos síntomas observados en EM/SFC son característicos, no son exclusivos de la enfermedad. Por tanto, es fundamental realizar una evaluación diagnóstica diferencial exhaustiva que considere otras condiciones médicas con sintomatología superpuesta. Los síntomas que requieren especial atención incluyen:

- Intolerancia ortostática y disautonomía: se manifiestan por mareos, palpitaciones, síncope, náuseas al pasar de la posición decúbito a sentado o de pie.
- Hipersensibilidad térmica: sudoración profusa, escalofríos, sofocos o sensación persistente de frío.
- Síntomas neuromusculares: espasmos, fasciculaciones o movimientos mioclónicos.
- Síntomas pseudogripales: dolor de garganta, linfadenopatías sensibles, escalofríos, náuseas y mialgias difusas.
- Intolerancia alimentaria, al alcohol o a productos químicos.
- Hipersensibilidad sensorial generalizada: sensibilidad exagerada a luz, sonido, tacto, sabores u olores.

Dolor persistente: mialgias, cefaleas, dolor ocular, abdominal o articular sin signos inflamatorios clásicos (enrojecimiento, edema, derrame).

El abordaje diagnóstico requiere descartar patologías infecciosas, autoinmunes, neurológicas o endocrinas que puedan explicar el cuadro. Asimismo, es fundamental diferenciar EM/SFC de condiciones como fibromialgia, depresión mayor, hipotiroidismo, trastornos del sueño o enfermedades neuromusculares, entre otras.

Salud mental

El impacto del síndrome de fatiga crónica/encefalomielitis miálgica (EM/SFC) sobre la salud mental es significativo, tanto por la cronicidad y severidad de los síntomas como por las limitaciones funcionales que impone. Es común observar comorbilidad con trastornos del ánimo y de ansiedad, muchas veces como consecuencia del deterioro en la calidad de vida, la incertidumbre diagnóstica y la falta de tratamientos efectivos.

Un estudio piloto reciente realizado en Suiza exploró la carga psicosocial y los mecanismos de afrontamiento en personas con EM/SFC (14). El trabajo incluyó a 169 pacientes mediante una encuesta autoadministrada y reveló hallazgos relevantes:

- El 90,5 % reportó una falta de comprensión social sobre su enfermedad, lo que llevó a muchos a evitar hablar sobre su

diagnóstico por temor a la incredulidad o trivialización.

- El 68,5 % manifestó sentirse estigmatizado.
- El 88,2 % afirmó que la enfermedad tuvo un impacto negativo en su salud mental; los síntomas más frecuentes fueron tristeza (71 %), desesperanza (66,9 %) y pensamientos suicidas (39,3 %). La depresión secundaria fue reportada en el 14,8 %.

Los hombres mostraron una prevalencia especialmente elevada de ideación suicida.

Los factores más comúnmente asociados a pensamientos suicidas fueron:

- Ser desestimados con el argumento de que la enfermedad es “solo psicósomática” (89,5 %).
- Sentirse al límite físico y emocional (80,7 %).
- No sentirse comprendidos (80,7 %).

Estos hallazgos coinciden con estudios previos que relacionan el estigma médico, la pérdida de vínculos laborales y sociales, la incertidumbre diagnóstica y el aislamiento como factores de riesgo psicosocial elevados en esta población (15–18). En contextos como el suizo, algunos pacientes incluso optaron por registrarse en asociaciones para suicidio asistido, lo que resalta la gravedad del impacto emocional en casos severos.

Frente a este panorama, la atención de la salud mental resulta fundamental. Un abordaje integral debe incluir intervenciones farmacológicas, psicoterapéuticas y de rehabilitación cognitiva y emocional, adaptadas al nivel funcional del paciente. Asimismo, la validación clínica, la psicoeducación y la comunicación empática son herramientas clave para reducir el sufrimiento subjetivo y mejorar el pronóstico global.

Abordaje general del tratamiento

El tratamiento del síndrome de fatiga crónica/encefalomiélitis miálgica (EM/SFC) se basa en estrategias de manejo sintomático, educación del paciente y abordaje interdisciplinario. No existe una terapia curativa actualmente aprobada, por lo que la intervención debe centrarse en mejorar la calidad de vida y reducir las exacerbaciones.

Una de las herramientas fundamentales es la estrategia de “pacing” o gestión energética contingente a síntomas. Esta técnica promueve que los pacientes realicen actividades físicas o cognitivas solo dentro de los límites tolerados por su organismo, planificando períodos de descanso antes y después de esfuerzos, para evitar la aparición o empeoramiento del malestar post-esfuerzo (PEM) (1).

El pacing no busca una progresión gradual de la actividad como en los programas de ejercicio tradicionales, sino que se centra en la autorregulación de los niveles de esfuerzo. Se ha demostrado que su aplicación consistente puede reducir la frecuencia e intensidad de las crisis, y favorecer la estabilidad funcional a largo plazo.

Para su implementación, se recomienda:

- Uso de diarios de actividad y registro de síntomas para identificar patrones y anticipar momentos de mayor vulnerabilidad.
- Monitoreo del tiempo en posición vertical (incluyendo estar sentado con los pies en el suelo), dado que es un indicador indirecto de tolerancia ortostática.

- Tecnología portátil (como relojes inteligentes o apps) que permita evaluar gasto energético y regular el ritmo de vida del paciente.

- El pacing es particularmente efectivo cuando se combina con intervenciones psicoeducativas, apoyo psicológico y coordinación médica continua.

Manejo orientado a síntomas

El tratamiento del EM/SFC requiere un enfoque sintomático personalizado, con intervenciones farmacológicas y no farmacológicas ajustadas a cada paciente. A continuación, se detallan las estrategias recomendadas para los principales síntomas asociados:

Malestar post-esfuerzo (PEM): se recomienda la implementación de la estrategia de pacing, reducción de estímulos sensoriales, uso de dispositivos de seguimiento (smartwatches, apps) o diarios de síntomas.

Fatiga: se ha propuesto el uso de naltrexona en dosis bajas, aripiprazol a bajas dosis, suplementos vitamínicos en caso de deficiencias, dieta antiinflamatoria, y estimulación progresiva dentro de los límites funcionales.

Trastornos del sueño: tratamiento con melatonina, trazodona, antidepresivos tricíclicos, pregabalina o gabapentina, según perfil del paciente.

Disfunción cognitiva (“niebla mental”): uso de ayudas externas (diarios, alarmas), intervención de terapia ocupacional, y en algunos casos aripiprazol o naltrexona en bajas dosis. El uso de estimulantes debe evaluarse cuidadosamente.

Intolerancia ortostática: manejo con hidratación adecuada, electrolitos, prendas de compresión, y en casos moderados a severos medicación específica como fludrocortisona, midodrina, propranolol, piridostigmina o guanfacina, guiado por el subtipo de disautonomía.

Mareos frecuentes: considerar el diagnóstico de mareo postural-perceptivo persistente. Puede tratarse con terapia vestibular y, en ciertos casos, inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS) o duales (ISRSN) a dosis bajas.

Dolor musculoesquelético o articular: tratamiento con duloxetina, pregabalina, gabapentina, antidepresivos tricíclicos o naltrexona en dosis bajas.

Neuropatía: se pueden utilizar pregabalina, gabapentina, antidepresivos tricíclicos y dispositivos de soporte (corsés o medias de compresión).

Hipersensibilidad sensorial: se recomienda el uso de audiculares con cancelación de ruido, gafas con filtro tintado, evitación de multitudes, y tratamiento con aripiprazol en dosis bajas en casos indicados.

Síntomas gastrointestinales: se sugiere una dieta antiinflamatoria, ingesta fraccionada, probióticos y simbióticos, anti-diarreicos o antihistamínicos según síntomas, y fibra o agentes procinéticos para el estreñimiento.

Tratamientos farmacológicos y suplementarios en EM/SFC

Aripiprazol en EM/SFC

El uso fuera de indicación del aripiprazol ha demostrado

resultados prometedores en el tratamiento del EM/SFC. Un estudio retrospectivo realizado en el Centro de EM/SFC de la Universidad de Stanford evaluó a 101 pacientes tratados con dosis bajas de aripiprazol (hasta 2 mg/día) (20). Los resultados mostraron que el **74 % de los pacientes** experimentó mejoría en al menos una de las siguientes categorías: fatiga, disfunción cognitiva (“niebla mental”), sueño no reparador y frecuencia de episodios de malestar post-esfuerzo (PEM). Solo el 14 % interrumpió el tratamiento por efectos adversos o empeoramiento de los síntomas.

Los efectos beneficiosos del aripiprazol podrían estar relacionados con su acción como agonista parcial dopaminérgico y modulador de la neuroinflamación, incluyendo inhibición de la microglía y reducción de la apoptosis neuronal. Estos mecanismos se alinean con hipótesis actuales sobre la fisiopatología neuroinflamatoria del EM/SFC.

Naltrexona en dosis bajas

La naltrexona en dosis bajas (4–6 mg/día) ha sido estudiada principalmente en fibromialgia, con resultados variables. Algunos ensayos sugieren mejoría en síntomas cognitivos, pero no ha demostrado superioridad frente a placebo en el control del dolor (25–27). Aunque su uso es objeto de creciente interés, aún no se recomienda su indicación sistemática en EM/SFC hasta que existan más datos robustos. La experiencia clínica sobre su eficacia aún es limitada.

Suplementación y disfunción mitocondrial

Muchos pacientes con EM/SFC presentan **intolerancia a fármacos** o prefieren enfoques complementarios, lo que ha incentivado el uso de suplementos. La literatura sugiere que la **disfunción mitocondrial** es un mecanismo común en EM/SFC, fibromialgia y COVID prolongado (28–30). Alteraciones en la producción de ATP, aumento del estrés oxidativo, y daño mitocondrial han sido documentados en diversos tejidos, incluyendo músculo esquelético, cerebro e intestino.

Entre los suplementos más utilizados se destacan:

- **Coenzima Q10 (CoQ10):** Suplementación con dosis altas (300–500 mg/día) ha demostrado en estudios piloto mejorar la producción de energía mitocondrial, reducir la fatiga y el dolor, así como mejorar marcadores de inflamación y ansiedad (30). No se han reportado efectos adversos significativos.
- **Vitaminas del grupo B (B1, B6, B12):** contribuyen al metabolismo energético celular.
- **Omega-3 (EPA/DHA) con certificación IFOS:** con propiedades antiinflamatorias y efectos neuroprotectores.
- **Lactoferrina, quercetina, curcumina:** por su acción antioxidante e inmunomoduladora.

El abordaje integrador de estos tratamientos debe ser individualizado, respetando la tolerancia del paciente y su evolución sintomática.

Abordaje psicoterapéutico

La psicoterapia ocupa un rol fundamental en el tratamiento de pacientes con síndrome de fatiga crónica/encefalomielitis miálgica (EM/SFC). Más allá de sus beneficios en salud

mental, cumple una función clave en el acompañamiento del paciente en el proceso de gestión del pacing, facilitando la adaptación a las limitaciones funcionales y el desarrollo de estrategias de afrontamiento.

Entre las modalidades disponibles, la Terapia Cognitivo-Conductual (TCC) ha sido ampliamente estudiada. Si bien no se propone como una cura para la enfermedad, la TCC ha demostrado ser eficaz para mejorar el funcionamiento general, disminuir la angustia emocional y optimizar el manejo de síntomas crónicos (8).

La guía NICE (2021) aclara que la TCC no debe presentarse como un tratamiento curativo, sino como una herramienta psicoterapéutica que ayuda a los pacientes a:

Comprender mejor su enfermedad.

Identificar y modificar pensamientos disfuncionales relacionados con los síntomas.

Desarrollar habilidades para manejar el estrés y la frustración derivados de la limitación física.

Fomentar una comunicación más efectiva con su entorno familiar, laboral y clínico.

El abordaje psicoterapéutico debe adaptarse al nivel funcional del paciente, priorizando siempre la validación del sufrimiento y la individualización del tratamiento. Idealmente, debe integrarse en un equipo interdisciplinario que aborde tanto los aspectos físicos como emocionales del EM/SFC.

Actividad física en EM/SFC: recomendaciones y consideraciones clínicas

La incorporación de actividad física en personas con síndrome de fatiga crónica/encefalomielitis miálgica (EM/SFC) es un tema que genera controversias, dada la heterogeneidad clínica de los pacientes y la posibilidad de exacerbación de síntomas como el malestar post-esfuerzo (PEM).

Según la Guía NICE (2021), no se debe recomendar el ejercicio físico como una intervención generalizada ni como tratamiento curativo para EM/SFC (8). La indicación debe ser personalizada, cuidadosamente supervisada y opcional, dependiendo del estado clínico del paciente y su disposición a intentar una progresión funcional.

Recomendaciones clave:

No aconsejar actividades físicas no supervisadas, como asistir al gimnasio o aumentar el nivel de ejercicio por cuenta propia. Estas prácticas pueden inducir recaídas significativas.

Considerar un programa de actividad física individualizado solo en pacientes que:

Se encuentren estables y deseen aumentar su capacidad funcional.

Comprendan los riesgos y beneficios asociados a la actividad física en EM/SFC.

El programa debe incluir:

Evaluación de la línea base funcional, determinada por el nivel de actividad que el paciente puede realizar sin desencadenar síntomas.

Iniciar con un nivel inferior al de su línea base, sostenido de forma estable antes de cualquier intento de incremento.

Permitir ajustes flexibles, según tolerancia individual.

Educar al paciente en la identificación temprana de exacerbaciones y cómo actuar ante un brote de síntomas.

Estrategias a evitar:

No ofrecer terapias basadas en ejercicio como cura.

No utilizar programas de ejercicio desarrollados para otras patologías o personas sanas.

Evitar esquemas con incrementos fijos predeterminados, conocidos como terapia de ejercicio gradual (GET, por sus siglas en inglés), que han demostrado inducir recaídas en numerosos pacientes.

Esta postura refleja una evolución en el manejo del EM/SFC, que pone el foco en la seguridad del paciente y en respetar los límites de su energía disponible. ¿Querés que prepare una infografía o cuadro que contraste las recomendaciones versus las prácticas contraindicadas para incluir como figura en el artículo? También podemos avanzar con las conclusiones si estás lista.

Nutrición, microbiota y EM/SFC

La intervención nutricional y el estudio de la microbiota intestinal están emergiendo como componentes relevantes en el abordaje del síndrome de fatiga crónica/encefalomielitis miálgica (EM/SFC). Diversas investigaciones sugieren que la disbiosis intestinal podría estar implicada en la fisiopatología del EM/SFC, lo que abre nuevas posibilidades tanto diagnósticas como terapéuticas (31–32).

Una proporción significativa de pacientes con EM/SFC presenta trastornos gastrointestinales: entre un 38 % y un 42 % cumple criterios de síndrome de intestino irritable (SII), y más del 70 % refiere síntomas digestivos variados (33). Esta alta comorbilidad sugiere una asociación estrecha entre el estado del microbioma intestinal y la expresión clínica del EM/SFC.

Hallazgos recientes:

Una revisión sistemática que analizó 11 estudios previos (n=553 pacientes con EM/SFC, n=480 controles sanos) halló una reducción significativa en la diversidad alfa del microbioma intestinal en pacientes con EM/SFC, así como alteraciones en la diversidad beta (estructura general del ecosistema microbiano) (34).

Esta menor diversidad microbiana intestinal también se ha observado en otras condiciones crónicas como obesidad, diabetes tipo 2, enfermedades inflamatorias intestinales (EII) y algunos trastornos de salud mental.

Estos hallazgos respaldan la hipótesis de que la disbiosis intestinal contribuye a síntomas clave del EM/SFC, como la fatiga, los trastornos cognitivos y los síntomas neuropsiquiátricos.

Estrategias de intervención:

Se promueve un plan de alimentación antiinflamatorio, personalizado y sostenido, como estrategia de primera línea. Esta dieta, bien explicada, suele tener buena aceptación y respuesta clínica en pacientes con EM/SFC.

La manipulación terapéutica de la microbiota, a través de probióticos, simbióticos o incluso el trasplante de microbiota fecal (FMT), ha sido propuesta como opción terapéutica prometedora. Aunque aún experimental, esta estrategia ha

despertado interés creciente en el contexto del EM/SFC (35).

Consideraciones finales:

Si bien los resultados actuales son prometedores, es necesaria más investigación para establecer la causalidad y especificidad del vínculo entre microbiota y EM/SFC. Esto podría contribuir al desarrollo de biomarcadores, estrategias de prevención y tratamientos más personalizados.

Consideraciones prácticas en el abordaje del EM/SFC

El manejo del síndrome de fatiga crónica/encefalomielitis miálgica (EM/SFC) plantea múltiples desafíos diagnósticos y terapéuticos. Frente a su complejidad, se recomienda adoptar un enfoque integral, empático y personalizado. A continuación, se destacan algunas recomendaciones clínicas basadas en la experiencia profesional y la evidencia:

Evaluación en múltiples consultas: Dado que los síntomas suelen ser fluctuantes y diversos, se sugiere realizar una evaluación escalonada, incluyendo aspectos médicos, psicológicos, sociales y económicos. La historia de vida, los antecedentes familiares y la salud mental deben formar parte del relevamiento inicial.

Incluir a familiares: La participación de personas del entorno cercano puede aportar información complementaria relevante para el diagnóstico y la planificación terapéutica.

Perfil infectológico: La evaluación del antecedente infeccioso y los estudios serológicos pueden ser útiles como orientación diagnóstica, especialmente en casos post-virales o con sospecha de inmunodisregulación.

Uso crítico de redes sociales: Limitar la exposición a foros no profesionales y promover el acceso a información validada. La sobreinformación o el contenido no filtrado puede inducir ansiedad o falsas expectativas.

Etiqueta diagnóstica flexible: En muchos casos, puede ser más útil y contenedor hablar de un “sistema nervioso hipersensible” o de disfunción neuroinmunológica, en lugar de centrarse en una etiqueta rígida como EM/SFC.

Sospecha clínica ampliada: Frente a cuadros atípicos o no concordantes, se debe considerar la derivación a centros especializados en enfermedades poco frecuentes (EPOF) o a genetistas. Diagnósticos diferenciales como enfermedad de Fabry, Lyme, ataxias genéticas o trastornos psiquiátricos deben incluirse en la evaluación diferencial.

Individualización del tratamiento: No existe un enfoque único. Es clave adaptar la estrategia terapéutica a las necesidades, preferencias y nivel funcional del paciente.

Actitud empática y esperanzadora: Explicar que, si bien el proceso puede ser complejo, siempre hay herramientas disponibles. El abordaje colaborativo profesional-paciente es central para mejorar la calidad de vida y acompañar la evolución.

Conclusiones

El síndrome de fatiga crónica/encefalomielitis miálgica

(EM/SFC) representa una condición clínica desafiante, con manifestaciones multisistémicas, diagnóstico complejo y aún sin un tratamiento curativo. La evidencia creciente sobre su fisiopatología, incluyendo la disfunción mitocondrial, la neuroinflamación y la alteración del sistema inmune y del microbioma intestinal, ha permitido avanzar en su comprensión, aunque persisten importantes vacíos de conocimiento.

El abordaje clínico debe ser multidimensional, integrando herramientas diagnósticas adaptadas, estrategias terapéuticas individualizadas, acompañamiento psicoterapéutico y psicoeducación tanto para el paciente como para su entorno.

La estrategia del pacing, el uso prudente de fármacos como aripiprazol o suplementos como la coenzima Q10, y la consideración de factores nutricionales y emocionales conforman un enfoque integral que respeta la complejidad del cuadro.

Es fundamental que los profesionales de la salud mantenamos una actitud empática, abierta y basada en la evidencia, validando el sufrimiento de quienes viven con esta enfermedad y acompañando con claridad, prudencia y esperanza. El trabajo interdisciplinario y la escucha activa siguen siendo herramientas insustituibles.

Referencias bibliográficas

1. Grach S, et al. Diagnosis and management of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. En Mayo Clinic Proceedings. Elsevier, 2023. p. 1544-1551.
2. Clayton EW. Beyond myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: an IOM report on redefining an illness. JAMA. 2015;313(11):1101-1102.
3. Bakken IJ, Tveito K, Gunnes N, et al. Two age peaks in the incidence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a population-based registry study from Norway 2008-2012. BMC Med. 2014; 12:167.
4. Davis HE, McCorkell L, et al. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. Nat Rev Microbiol. 2023;21(3):133-146. Published correction appears in Nat Rev Microbiol. 2023;21(6):408.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). Accessed, 2023, <https://www.cdc.gov/me-cfs/index.html>.
6. Shikova E, Reshkova V, Kumanova A, et al. European Network on ME/CFS (EUROMENE). Cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, and human herpesvirus-6 infections in patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. J Med Virol. 2020;92(12):3682-3688.
7. Kingdon CC, Bowman EW, Curran H. Functional status and well-being in people with myalgic encephalomyelitis/ chronic fatigue syndrome compared with people with multiple sclerosis and healthy controls. Pharmacoecon Open.2018;2(4):381-392.
8. Encefalomiéltis miálgica (o encefalopatía) / síndrome de fatiga crónica: diagnóstico y tratamiento Pauta NICE Publicado: 29 de octubre de 2021 www.nice.org.uk/guidance/ng206.
9. Krupp, L, La Rocca, N, Muir J, Steinberg, A. The fatigue Severity Scale. Arch Neurol. 1992;46: 1121-1123.
10. Bateman L, Bested AC, Bonilla HF, et al. Myalgic encephalomyelitis/ chronic fatigue syndrome: essentials of diagnosis and management. Mayo Clin Proc. 2021;96(11):2861-2878.
11. Rowe PC, Underhill RA, Friedman KJ, et al. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome diagnosis and management in young people: a primer. Front Pediatr. 2017; 5:121.
12. Castro-Marrero J, Faro M, Aliste L, Sáez-Francàs N, et al. Comorbidity in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a nationwide population-based cohort study. Psychosomatics. 2017;58(5):533-543.
13. Hakim A, O'Callaghan C, De Wandele I, Stiles L, Pocinki A, Rowe P. Cardiovascular autonomic dysfunction in Ehlers-Danlos syndrome-hypermobile type. Am J Med Genet C Semin. Med Genet. 2017;175(1):168-174.
14. König R, Paris, D, Sollberger, M, & Tschoopp, R. Identifying the mental health burden in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) patients in Switzerland: A pilot study. Heliyon, 2024 10(5).
15. bp.105.017368. [56] A.R. Devendorf, S.L. McManimen, L.A. Jason, Suicidal ideation in non-depressed individuals: the effects of a chronic, misunderstood illness, J. Health Psychol. 25 (2018) 2106-2117.
16. S.L. McManimen, L.A. Jason, Effects of unsupportive social interactions, stigma, and symptoms on patients with myalgic encephalomyelitis and chronic fatigue syndrome, J. Community Psychol. 46 (2018) 959-971.
17. P.A. Fennell, N. Dorr, S.S. George, Elements of suffering in myalgic encephalomyelitis/ chronic fatigue syndrome: the experience of loss, grief, stigma, and trauma in the severely and very severely affected, Healthcare 9 (2021) 553.
18. A. Dickson, C. Knussen, P. Flowers, Stigma and the delegitimation experience: an interpretative phenomenological analysis of people living with chronic fatigue syndrome, Psychol. Health 22 (2007) 851-867.
19. Steiner S, et al. Understanding, diagnosing, and treating Myalgic encephalomyelitis/ chronic fatigue syndrome-State of the art: Report of the 2nd international meeting at the Charité Fatigue Center. Autoimmunity reviews, 2023, p. 103452.
20. Crosby L, et al. Off label use of Aripiprazole shows promise as a treatment for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS): a retrospective study of 101 patients treated with a low dose of Aripiprazole. Journal of translational medicine, 2021, vol. 19, p. 1-4.
21. Montoya JG, et al. Cytokine signature associated with disease severity in chronic fatigue syndrome patients. Proc Natl Acad Sci USA.2017;114(34): E7150-8.
22. Nakatomi Y, et al. Neuroinflammation in Patients with Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis: An (1)(1)C-(R)-PK11195 PET Study. JNucl Med. 2014;55(6):945-50.
23. Sobis J, Rykaczewska-Czerwinska M. Therapeutic effect of aripiprazole in chronic schizophrenia is accompanied by anti-inflammatory activity. Pharmacol Rep. 2015;67(2):353-9.
24. Mantle D, et al. Mitochondrial dysfunction and coenzyme Q10 supplementation in post-viral fatigue syndrome: an overview. International Journal of Molecular Sciences, 2024, vol. 25, no 1, p. 574.
25. Partridge S, et al. A systematic literature review on the clinical efficacy of low dose naltrexone and its effect on putative pathophysiological mechanisms among patients diagnosed with fibromyalgia. Heliyon, 2023, vol. 9, no 5.
26. Driver C, D'SOUZA R. Efficacy of low-dose Naltrexone and predictors of treatment success or discontinuation in Fibromyalgia and other chronic pain conditions: A fourteen-year, enterprize-wide retrospective analysis. Biomedicines, 2023, vol. 11, no 4, p. 1087.
27. Bested K, et al. Low-dose naltrexone for treatment of pain in patients with fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. Pain Reports, 2023, vol. 8, no 4, p. e1080.
28. Holden, S.; Maksoud, R.; Eaton-Fitch, N.; Cabanas, H.; Staines, D.; Marshall-Gradisnik, S. A systematic review of mitochondrial abnormalities in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome/systemic exertion intolerance disease. J. Transl. Med. 2020,18.
29. Myhill, S.; Booth, N.E.; McLaren-Howard, J. Chronic fatigue syndrome and mitochondrial dysfunction. Int. J. Clin. Exp. Med.2009, 2, 1-16.
30. Castro-Marrero, J.; Cordero, M.D.; Saez-Francas, N.; Jimenez-Gutierrez, C.; Aguilar-Montilla, F.J.; Aliste, L.; Alegre-Martin, J. Could mitochondrial dysfunction be a differentiating marker between chronic fatigue syndrome and fibromyalgia? Antioxid. Redox Signal. 2013, 19, 1855-1860.
31. Giloteaux L, Goodrich JK, Walters WA, Levine SM, Ley RE, Hanson MR. Reduced diversity and altered composition of the gut microbiome in individuals with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome.Microbiome. 2016; 4:30.
32. Guo C, Che X, Briese T, Ranjan A, Allicock O, Yates RA, Cheng A, et al. Deficient butyrate-producing capacity in the gut microbiome is associated with bacterial network disturbances and fatigue symptoms in ME/CFS. Cell Host Microbe. 2023; 31:288-304.
33. Radjabzadeh D, Bosch JA, Uitterlinden AG, Zwinderman AH, et al. Gut microbiome-wide association study of depressive symptoms. Nat Commun. 2022; 13:7128.
34. Li Z, Zhou J, Liang H, Ye L, Lan L, Lu F, et al. Differences in alpha diversity of gut microbiota in neurological diseases. Front Neurosci. 2022. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.879318>.
35. Ser HL, Letchumanan V, Goh BH, Wong SH, Lee LH. The Use of fecal microbiome transplant in treating human diseases: too early for poop?