

Contenido

1	PREÁMBULO	5
2	INTRODUCCIÓN	8
3	INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS.....	12
3.1	Manifestaciones clínicas de los pacientes inmunodeficientes.....	14
3.2	Clasificación de las inmunodeficiencias primarias.....	17
3.3	Diagnóstico de las inmunodeficiencias primarias	18
3.4	Tratamiento de las inmunodeficiencias primarias	20
4	FIBROMIALGIA.....	22
4.1	Fisiopatología de la Fibromialgia	23
4.2	Etiopatogenia de la fibromialgia	24
4.3	Tratamiento de la fibromialgia	25
5	EPÍLOGO	26
6	BIBLIOGRAFÍA	28
7	ABREVIATURAS.....	32

Discurso de ingreso

El sistema Inmune: Orden desde el Caos

por la

Dra. Doña Ana María García Alonso

Doctora en Medicina y Cirugía. Especialista en Inmunología

*A los que tanto debo:
A mis padres,
A mis hermanas y hermano,
A mis compañeras y compañeros,
A mis amigas y amigos,
A quienes tanto añoro*

La ciencia es el alma de la prosperidad de las naciones
y la fuente de vida de todo progreso.
Louis Pasteur

1 PREÁMBULO

*Excma. Sra. Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia, Doña María Trinidad Herrero Ezquerro,
Ilustrísimos Académicos,
Queridos amigos y amigas,
Señoras y Señores.*

Siempre he comentado que soy una persona muy afortunada porque la vida me ha dado mucho más de lo que yo, ni en mis más optimistas momentos, hubiese pensado recibir. Muestra de ello es el inesperado y precioso regalo de poder formar parte de esta antigua y respetable Academia de Medicina y Cirugía, al haber tenido el honor de ser distinguida con el nombramiento de Académico Correspondiente. Por todo ello, quiero expresar mi profundo agradecimiento a la Excelentísima Sra. Presidenta Doña María Trinidad Herrero Ezquerro, y a los Ilustrísimos Académicos, Doña Rocío Álvarez López y Don Tomás Vicente Vera por proponerme para este nombramiento, dándome la oportunidad de conocer y participar en la labor de esta prestigiosa Institución que es la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región Murcia. Agradezco especialmente este nombramiento porque da visibilidad a personas que trabajamos en campos científicos minoritarios, como es la Inmunología, y que, además, somos mujeres.

Además de la emoción que me invade, siento inquietud por no poder estar a la altura de lo que debería, viendo la categoría científica y humana de los miembros que hicieron que esta institución viera la luz en 1811, y la de los miembros que durante más de doscientos años han logrado que los cimientos de la Real Academia de Medicina y Cirugía sigan firmes y han velado para que sus ideales de “ansias de cultura y conocimiento, interés científico, vocación profesional, generosidad, amor y compromiso con la sociedad” sigan siendo sus señas de identidad.

En momentos como este, quisiera hacer una breve retrospectiva de mi vida para dar, como diría Violeta Parra, “*Gracias a la vida que me ha dado tanto*” y recordar a las personas que me han cincelado como persona y como profesional. Tristemente, aunque sí están en mi memoria, no puedo nombrar a todas las que me gustaría porque sería una lista interminable. En mi caso, nacer en los años 50 en un pequeño pueblo de Segovia donde los recursos culturales y materiales eran muy escasos podría haber sido negativo pero, al final, supuso un acicate para mí impulsándome a volar; así que, a la vida le doy:

Gracias por mis padres (Honorio y Leonisa) y hermanos (Angelines, Mariano y Charo). En mi familia de agricultores no abundaban los libros, ni los bienes materiales, ni los regalos, ni los halagos pero sobraba el amor, la confianza, el respeto a la alteridad, el sentido del deber, el amor al trabajo, el ansia de saber, la tolerancia y el honor.

Gracias por mi profesora de parvulitos, D^a Felisa, modelo de mujer libre e independiente, que siempre llevo en mi memoria, pues en ese mundo oscuro y sin libros de los pueblos pequeños de “Castilla la Vieja”, nos despertó el interés por aprender, nos enseñaba música y gimnasia, educaba igual a niños y niñas, nos transfirió valores de libertad, compañerismo y respeto y, de alguna manera, nos transmitió que había otro mundo más allá de nuestras pequeñas fronteras.

Gracias por la generosidad de mi hermana Angelines que renunció a estudiar bachiller para que lo hiciese yo y a las monjas de mi colegio que, al no ser profesoras, nos hicieron autodidactas y fomentaron en nosotras el discernimiento, la autodisciplina y la responsabilidad.

Gracias por haber puesto en mi camino a D. Ignacio Zabaleta y a Carmina Aldea que cuando llegué al País Vasco con 16 años me “adoptaron” y se convirtieron en mi luz y mi cobijo, y lo siguieron siendo por muchos años.

Gracias por los profesores y profesoras que durante toda mi etapa de formación creyeron en mí y me dieron su apoyo incondicional.

Gracias por esas personas que, sin conocerme, me dieron una oportunidad. Aquel cura que salió del confesionario y me proporcionó mi primer trabajo de Auxiliar de laboratorio. A mi amigo Carlos Miranda, que sin conocerme, tras una charla en una cafetería de Madrid, propició mi primer trabajo de Auxiliar de Clínica en el Hospital la Paz a través de su hermana, la Dra. Pilar Miranda. Con ese toque inesperado de la fortuna, empezó mi vínculo con la sanidad pública que ha perdurado hasta hoy.

Gracias por los compañeros y amigos que encontré en el Hospital Ramón y Cajal, tanto en mi etapa de Auxiliar de Clínica como de Médico Interno Residente (MIR) pues sin su ayuda y afecto nunca hubiese logrado ser primero médica y luego inmunóloga.

A pesar de que no lo esperaba, el abandonar Madrid a finales de los años 80 para venir a trabajar a Murcia supuso otro hermoso regalo de la diosa Fortuna, así pues:

Mi agradecimiento por poner en mi vida a Juana Campillo que cuando vine a examinarme para la plaza de Facultativo Especialista en Inmunología para el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HUCVA), a petición de Nino, un querido amigo que vive en nuestra memoria, me acogió sin apenas conocerme y me abrió las puertas de su casa, de su corazón, de su familia y de sus amigos que luego hice míos; en resumen, ¡me encontré una hermana!.

Doy mil gracias a la vida por haber tenido la suerte de trabajar bajo la dirección de una jefa como la Dra. Rocío Álvarez López, la Ilma. Académica que hoy me presenta, que supo crear las líneas maestras del Servicio de Inmunología de nuestra Región, para proporcionar nuevas y útiles herramientas diagnósticas que facilitasen la práctica clínica,

que impulsó la investigación y la docencia de calidad y, sobre todo, que procuró dar el mejor servicio a nuestros ciudadanos. Su ejemplo nos ha permitido crecer y desarrollarnos profesionalmente a muchos de nosotros. En definitiva, le doy gracias por su generosidad, su paciencia, su afecto, su valía y, sobre todo, por ser mi amiga.

Doy gracias a todo el personal que trabajó y o sigue trabajando en el Servicio de Inmunología del HUCVA, Técnicos de Laboratorio, Enfermeras, Facultativos, Residentes y Administrativos pues sin ellos no hubiese posible este proyecto y porque han hecho muy placentero el desarrollo de mi labor profesional. En especial, doy gracias a M. Carmen G Calatayud, Toñi Bernal, Gema Salgado, Rosa Moya, Jose Antonio Campillo, Pepe Rodriguez y Alfredo Minguela por la generosa ayuda que me han prestado siempre.

Doy gracias a los pacientes que han pasado por nuestra Consulta de Inmunología Clínica e Inmunodeficiencias por su amabilidad, su paciencia, su comprensión y porque, luchar por su salud, es el mejor acicate para amar esta profesión.

Doy gracias a las personas con las que comparto inquietudes socioculturales, ellas me inducen a ser mejor y me ayudan a crecer como persona desde la política, desde el feminismo o desde cualquier otro campo.

Finalmente, a mis amigos y amigas, ¡gracias por caminar junto a mí!, vosotros sois mi pan y mi sal; realmente, no podría encontrar sentido a la vida sin vuestra existencia.

Para terminar, me comprometo con esta Academia de Medicina y Cirugía a dar lo mejor de mí misma, aunque soy consciente que nunca llegaré a equilibrar la balanza de todo lo que he recibido en lo personal y en lo profesional. Finalmente, quiero mostrar mi más profundo agradecimiento a todos ustedes por acompañarme en este emotivo momento.

2 INTRODUCCIÓN

La búsqueda de una explicación a los fenómenos naturales que observamos, complejos e irresolubles mediante fórmulas, configuró lo que se conoce como Teoría del Caos, una disciplina que, si bien no niega el mérito de la ciencia clásica, propone un nuevo modo de estudiar la realidad. En este sentido, los nuevos conocimientos teóricos provenientes de las Matemáticas, la Física y la Ingeniería está incidiendo en la mirada al abordaje de la Biología y Medicina donde conceptos como complejidad, caos dinámico, fractales y autorganización se están haciendo día a día más presentes. Los fractales fueron descritos en 1890 por Poincaré, estos estudios tuvieron gran acogida en el mundo matemático hasta 1920 aunque luego cayó en el olvido y no ha sido hasta 1974 que se ha renovado su estudio gracias al impulso que IBM le dio por su programa de desarrollo computacional.

Para muchos científicos los fractales son como la vida y una de sus propiedades fundamentales consiste en que la estructura de sus partes es similar a la del conjunto entero pero no necesariamente idéntica. Otras de sus características es la “autosimilitud” y proceso de “iteración”. Ejemplos de ellos los tenemos las neuronas, el tubo digestivo, el árbol bronquial, la red vascular, los árboles y sus ramas, la coliflor. En la actualidad se utilizan fractales para diseñar células cancerígenas, moléculas de proteínas, la expansión de enfermedades contagiosas, etc. También se emplean para el examen de los movimientos brownianos, de las dinámicas económicas. Así pues, fractales caos y complejidad son términos claves en las ciencias que estudian los sistemas dinámicos complejos.

Es interesante destacar el interés que han mostrado en este campo eminentes científicos tales como Max Delbrück (1906-1981), Premio Nobel de Medicina en 1969 por sus estudios de Biología molecular; Philip W. Anderson, Premio Nobel de Física en 1977, que publicó trabajos relevantes sobre complejidad; Murray Gell-Man, Premio Nobel de Física de 1969, que ha trabajado en Sistemas complejos en los últimos años; Ilya Prigogine, Premio de Química de 1977 y sus notables contribuciones a la termodinámica de los procesos irreversibles y de los procesos biológicos; Leo N. Cooper, físico y Premio Nobel de Física de 1973, dedicado a estudios del cerebro desde hace varias décadas; Niels Bohr (1885-1962), Premio Nobel de Física de 1922, que se ocupó de temas relacionados con la biología y las ciencias de la vida; Pierre Gilles de Gennes, Premio Nobel de Física en 1991, que en los últimos años de su vida se interesó por los problemas del cerebro y la memoria y, finalmente, Georges Charpak, Premio Nobel de Física de 1992, por las grandes contribuciones de sus trabajos a las imágenes médicas y a la ingeniería biomédica. Otro científico fundamental, es el matemático Norbert Wiener, profesor en el Instituto

Tecnológico de Massachusetts y, uno de los fundadores de la Cibernética, quien supo crear un entorno altamente interdisciplinario con numerosas aplicaciones a las ciencias de la vida.

Antes de continuar quiero aclarar que, el concepto científico del caos no tiene nada que ver con la noción vulgar de su significado como “desorden”; pues, en ciencia, el caos alude a un régimen dinámico especial caracterizado por su impredecibilidad, ya que este tipo de regímenes son no-lineales. Hoy es conocido que las células emplean redes de señalización dinámicas para tomar ciertas decisiones en los procesos biológicos y que, las perturbaciones en estas redes de señalización (como cambios en el microambiente) atraen otras células a producir señales que generan estados diferentes y nuevos estados fenotípico a los que se les denomina atractores, lo que resulta en el desarrollo de las situaciones patológicas en algunos casos.

En la naturaleza hay que distinguir los sistemas complejos de los simples; no obstante, no hay que confundir complejo con complicado; de hecho, los sistemas simples y los complicados están lejos de la complejidad pues responden a un orden donde la relación causa efecto es perceptible y el resultado final es meramente la suma de las partes. Al contrario de éstos, los sistemas complejos están compuestos por varias partes interconectadas o entrelazadas cuyos vínculos crean información adicional no visible antes por el observador, y de estas interacciones surgen propiedades nuevas que no pueden explicarse a partir de las características de los elementos aislados, no se corresponden a la suma de las partes y responden a mecanismos de “autoorganización” que es la propiedad de los sistemas de generar orden a partir del caos. Así pues, los ecosistemas, los gobiernos, las familias, el cuerpo humano, los sistemas económicos humanos, el cerebro, el sistema inmunitario, las redes sociales, internet, el tiempo atmosférico, la liberación de neurotransmisores y la elección de un nuevo presidente son algunos ejemplos de sistemas complejos.

La expresión programada y selectiva del genoma durante el desarrollo en los organismos pluricelulares, las propiedades que las proteínas pueden desarrollar y la organización protoplasmática, son responsables de la morfogénesis y las redes e interacciones del sistema nervioso y de las redes funcionales e interacciones celulares del sistema inmunitario. De hecho, ambos sistemas poseen grandes similitudes, a saber: un gran número de componentes, una gran conectividad, plasticidad y gran capacidad de autoorganización. Estas redes innatas son de naturaleza caótica y susceptibles de ser modificadas por la interacción con el ambiente, por ejemplo, en el sistema inmunitario, mediante estimulación sensorial o antigénica.

En concreto, el enfrentamiento del sistema inmunitario con antígenos propios o foráneos y, dependiendo del momento ontogénico y de la intensidad con que ocurra el estímulo, puede dar como resultado situaciones de tolerancia o respuesta inmunitaria que puede amplificarse y hacerse más específica. Estos fenómenos se corresponden con

la capacidad de autoorganización del sistema cuando se enfrenta a un estímulo externo y son la base de la memoria inmunológica y característicos de los sistemas adaptativos; los cuales son capaces de “integrar” la información ambiental, “aprendiendo” a “adaptarse” a las nuevas circunstancias. En este sentido, el enraizado concepto de homeostasis (del griego *homos*, “similar” y *stasis*, “estado”), introducido por Claude Bernat en 1985, para describir los sistemas de control que el organismo tiene para detectar la desviación de ciertos parámetros lejos de los valores “adecuados” y, consecuentemente, la puesta en marcha de mecanismos protectores que devuelven estos valores a los niveles “correctos”. Realmente la homeostasis no se corresponde con un sistema “estático” por lo cual, sería más adecuado utilizar el término *homeocinesis*, que podría definirse como “la capacidad de un organismo funcionando en un entorno externo variable, para mantener altamente organizado su medio interno dentro de los límites aceptables que le permiten las fluctuaciones de disipación de energía en un estado de no-equilibrio. Bien entendido que, esas fluctuaciones son modificaciones ordenadas que pueden ser cuantificadas”.

Así pues, el sistema inmunitario, es un ejemplo de sistema complejo, que está distribuido por todo el cuerpo y consiste en una sofisticada red de moléculas, células y tejidos que interactúan entre sí con la finalidad de mantener la integridad genética y fisiológica de los individuos, gracias a su habilidad para reconocer y regular “lo propio” y de detectar y controlar o eliminar “lo extraño”. Este complejo sistema, nos define y nos defiende, pero su fracaso en esa particular misión puede producir la enfermedad y, en algunos casos, la muerte. El sistema inmunitario es un sistema autónomo formado por múltiples elementos que carecen de mando central, en el cual cada elemento tiene asignadas funciones distintas y actúa utilizando recursos diferentes para que su acción resulte perfecta, hecho que requiere que cada elemento esté en el lugar preciso, que actúe de forma adecuada y que lo haga en el momento oportuno. A tal fin, la función de este sistema se ejecuta mediante dos potentes vías de actuación: la vía inmunidad innata o natural que es una vía de acción rápida en la defensa contra los microorganismos y la vía de la inmunidad adquirida, cuya acción más tardía y específica.

En la inmunidad innata participan barreras físicas (piel, moco, secreciones y fluidos corporales) que impiden el acceso al cuerpo de los microorganismos además de otros mecanismos defensivos destinados a eliminarlos: las células fagocíticas y los eosinófilos de los tejidos y la sangre, las células agresoras naturales o células NK (NK, del inglés, *natural killer*), el sistema del complemento y una gran variedad de factores solubles como las citoquinas o interleuquinas (IL), los interferones (IFN), el factor de necrosis tumoral (TNF, del inglés, *tumor necrosis factor*), entre otros. Esta respuesta no discrimina entre las diferentes sustancias extrañas y no crea memoria inmunológica. Por su parte, la inmunidad adquirida o específica es un sistema integrado de defensa del huésped en el que cooperan numerosas células y moléculas, siendo los más importantes los linfocitos T y B, las inmunoglobulinas o anticuerpos y las citoquinas. Esta respuesta sí discrimina y crea memoria inmunológica. A pesar de existir claras diferencias entre los componentes

de la inmunidad natural y los de la específica, en la mayoría de los casos ambas vías colaboran entre si potenciándose una a otra e incrementando su eficiencia.

En el sistema inmunitario de los vertebrados, los linfocitos juegan un papel central en el procesamiento de información inmunológica. Estas células reconocen antígenos mediante receptores de membrana y en respuesta a ese reconocimiento activan una serie de eventos efectoros que, van desde la inducción de muerte en células propias alteradas y la liberación de factores de comunicación celular, hasta la secreción de anticuerpos que se unen con alta afinidad a los más diversos antígenos.

Los linfocitos se originan en los órganos hematopoyéticos a partir de un progenitor linfoide que se diferencia en dos poblaciones principales, los linfocitos B y los linfocitos T. Los linfocitos B producen moléculas de inmunoglobulinas que sirven como receptores de antígenos. La interacción de las inmunoglobulinas con el antígeno conduce a la activación, proliferación y diferenciación de los linfocitos B en células secretoras de anticuerpos, llamadas células plasmáticas. Los anticuerpos secretados son también inmunoglobulinas que unen y neutralizan una gran variedad de antígenos incluyendo proteínas solubles y microorganismos. Los linfocitos T expresan también receptores de antígenos en su superficie, los cuales están estructural y evolutivamente relacionados con las inmunoglobulinas. La grandísima diversidad de anticuerpos y de los receptores de linfocitos T, en orden de billones de moléculas distintas, se debe a unos sofisticados mecanismos de reordenamiento de los fragmentos génicos implicados en su síntesis. La diferencia de ambos tipos moléculas es que, mientras los anticuerpos son capaces de reconocer antígenos directamente, los receptores clonotípicos para el antígeno de los linfocitos T (TCR, del inglés, *T cell receptor*) para el reconocimiento del antígeno, requieren la colaboración de unas moléculas presentadoras conocidas como moléculas o antígenos de histocompatibilidad humanas (HLA, del inglés, *human leukocyte antigen*) codificadas por el Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC, del inglés, *major histocompatibility complex*).

Las moléculas del MHC se expresan en la superficie de todas las células nucleadas y unen fragmentos peptídicos generados a partir del procesamiento del antígeno, para luego ser presentados a los TCRs de los linfocitos T. La interacción trimolecular TCR-peptido-MHC induce la activación de los linfocitos T, los cuales proliferan y se diferencian en células citotóxicas o células productoras de moléculas de comunicación, colectivamente conocidas como citoquinas. Las citoquinas amplifican la respuesta inmunitaria, actuando sobre una gran variedad de células que llevan a la instauración un proceso inflamatorio, el cual es, en efecto, el campo de batalla inmunológico. La activación de los linfocitos genera también células de memoria, las cuales permanecen en un estado quiescente hasta un segundo contacto con el mismo antígeno, tras el cual se produce una activación más rápida y una respuesta más intensa que la respuesta primaria.

Cualquier disfunción de este sistema por la que éste pierde su capacidad de integración y adaptación al medio, ya sea por defecto o por exceso, hace que se pierda el equilibrio y la tolerancia y propicia la aparición de diferentes tipos de patologías, como son las inmunodeficiencias, las enfermedades autoinmunes y las enfermedades por hipersensibilidad. Así pues, como ejemplos de entidades complejas tenemos las patologías cuya base etiopatogénica son las alteraciones del sistema inmunitario, como las Inmunodeficiencias Primarias (IDP) que son enfermedades consideradas raras por su baja frecuencia pero de las que en su mayoría se conoce bien los errores genéticos causantes de las mismas, y la Fibromialgia (FM) cuya etiopatogenia se desconoce pero es una patología de gran prevalencia en la población.

El fallo por déficit, tanto cualitativo como cuantitativo, de cualquier mecanismo de respuesta del sistema inmunitario como resultado de una o más anormalidades del mismo, tendrá como consecuencia un estado de inmunodeficiencia con un incremento de la morbilidad y mortalidad, por presentar una mayor susceptibilidad a padecer infecciones y la alteración de los sistemas de regulación y mecanismos homeostáticos u otro tipo de patologías relacionadas con la disfunción del sistema inmunitario.

Las inmunodeficiencia puede ser causada por un defecto intrínseco (innato) en las células u otros componentes del sistema inmunitario como consecuencia de un único defecto genético (*v.g. la mutación de la tirosina quinasa de Bruton (Btk, del inglés, Bruton tyrosine kinase) en la agammaglobulinemia ligada al sexo*) o por susceptibilidad genética (*v.g. la inmunodeficiencia común variable*). Alternativamente, puede ser desencadenada por algún factor o agente ambiental extrínseco que dañe el sistema inmunitario, tal como ocurre en los estados prolongados de desnutrición proteica, la infección crónica con virus linfocitotrópicos (*v.g. la infección por el virus causante de la inmunodeficiencia humana, VIH*), quemaduras, radiaciones, drogas y terapias inmunosupresoras (*v.g. el Rituximab*). Cuando el defecto es innato la enfermedad se denomina Inmunodeficiencia Primaria y tendrá un patrón de herencia característico y, cuando el daño es causado por una fuerza extrínseca, la enfermedad será denominada Inmunodeficiencia Secundaria.

3 INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

Las IDP no fueron identificadas hasta después del advenimiento de los antibióticos porque, hasta entonces, la morbilidad y mortalidad debido a infecciones en los individuos normales también era muy alta y sólo después del uso de estos se pudo observar que ciertos grupo de individuos tenían más susceptibilidad a desarrollar infecciones en los que los cuadros infecciosos eran más severos y sus respuestas al tratamiento tórpidas. No obstante, algunos síndromes de inmunodeficiencia con sus típicas manifestaciones clínicas fueron descritas antes de 1940, como la candidiasis mucocutánea descrita por Thorpe y Handley en 1929, la ataxia-telangiectasia descrita por Syllaba y Henner en 1926

y el síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS, del inglés, *Wiskott-Aldrich syndrome*) descrito por Wiskott en 1937. En 1950 Glanzmann y Riniker describieron un caso con un defecto en la inmunidad celular y en 1958 Hitzig y cols. describieron otro de un niño suizo con defecto combinado de la inmunidad celular y humoral. Desde entonces hasta la actualidad han sido incesantes las investigaciones dirigidas a conocer la etiología y a establecer pautas terapéuticas adecuadas para estas enfermedades generalmente graves. En 1954, Sanford y cols. describieron la inmunodeficiencia común variable (IDCV). El primer defecto del sistema fagocítico, la enfermedad granulomatosa, entonces fatal pero ahora crónica (EGC o CGD, del inglés, *chronic granulomatous disease*), fue descrito en 1957 por Berennes y cols. y el primer déficit del sistema del complemento, el déficit del componente C2, lo describieron Klemplerer y cols. en 1969.

La sospecha de una inmunodeficiencia debe ser considerada en cualquier individuo que padezca “muchas infecciones”, pero estas enfermedades son relativamente infrecuentes por lo que siempre es necesario considerar otras condiciones etiopatogénicas que incrementan la susceptibilidad a desarrollar infecciones como suele ocurrir en las siguientes patologías: Desórdenes circulatorios, Desórdenes obstructivos, Defectos tegumentales, Defectos metabólicos, Factores microbiológicos inusuales, Cuerpos extraños, Inmunodeficiencias secundarias (IDS) e IDP.

Enfermedades con incrementada susceptibilidad a padecer infecciones	
Desórdenes circulatorios	Anemia falciforme (enfermedad de Sickle), diabetes, defectos cardiacos congénitos.
Desórdenes obstructivos	Estenosis ureteral o uretral, asma bronquial, rinitis alérgica, fibrosis quística.
Defectos tegumentales	Eczema, quemaduras, fracturas de cráneo, anormalidades ciliares.
Defectos metabólicos	Nefrosis, galactosemia, uremia.
Factores microbiológicos inusuales	Infecciones crónicas por microorganismos resistentes, reinfección continua por contaminación ambiental, sobre crecimiento bacteriano post-antibioterapia
Cuerpos extraños	Shunt ventricular, catéter venoso central, válvulas cardiacas artificiales, catéteres urinarios, cacahuets aspirados.
Inmunodeficiencias secundarias	Malnutrición, prematuridad, linfoma, esplenectomía, uremia, terapia inmunosupresora, enteropatía con pérdida de proteínas.
IDP	Agammaglobulinemia ligada a X, síndrome de DiGeorge, enfermedad granulomatosa crónica, deficiencia de C3.

Además de la clasificación según su etiopatogenia como IDP o IDS, para su mejor comprensión, las inmunodeficiencias se clasifican, a su vez, de acuerdo con el defecto inmunológico predominante, a saber: inmunodeficiencias por defectos en los linfocitos B (déficits de anticuerpos), inmunodeficiencias por defectos en los linfocitos T (déficits

celulares), inmunodeficiencias por defectos en el sistema fagocítico (polimorfonuclear y mononuclear) e inmunodeficiencias por defectos del complemento. Esta división es muy útil a la hora de clasificar las IDP, ya que facilita su comprensión y manejo, dado que las enfermedades encuadradas en cada grupo generalmente comparten gran parte de sus manifestaciones clínicas.

La prevalencia de las IDP ha cambiado con los años debido a la existencia de métodos diagnósticos más precisos y al mejor conocimiento que se tienen de la incidencia de estas enfermedades gracias los registros específicos que se han creado para ello. En 1969 se pensaba que la prevalencia de las IDP era de 1/100.000 de la población pero datos recientes de pacientes registrados entre la población Suiza y entre la población Noruega apuntan a que la prevalencia está próxima a 1/10.000 de los recién nacidos vivos, excluyendo de este dato el déficit asintomático de IgA cuya frecuencia es de 1/700 de la población. En España tenemos el Registro Español de Inmunodeficiencias Primarias (REDIP) cuya sede está actualmente en el Instituto de Salud Carlos III, adscrito orgánicamente al Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, y está conectado con el Registro Europeo de Inmunodeficiencias.

3.1 Manifestaciones clínicas de los pacientes inmunodeficientes

Los pacientes inmunodeficientes presentan una gran variedad de manifestaciones clínicas entre las que se pueden observar una mayor susceptibilidad a padecer infecciones, la presencia de fenómenos autoinmunes, reacciones inflamatorias anómalas o, en determinados casos, presencia de ciertos rasgos físicos característicos de un determinado síndrome en el que la inmunodeficiencia es una de sus manifestaciones.

La manifestación clínica más común en las personas inmunodeficientes es presentar infecciones recurrentes, que suelen ser más severas y durar más tiempo que en las personas inmunocompetentes. Por otra parte, estas infecciones se producen generalmente por agentes infecciosos inusuales como los microorganismos oportunistas normalmente poco virulentos y; además, es frecuente la aparición de complicaciones graves e inesperadas. Según la Fundación Jeffrey Modell, que es una organización de referencia en el campo de las inmunodeficiencias, en los niños existen “10 signos de alarma en niños” que nos deben hacer sospechar que padezcan una inmunodeficiencia primaria, a saber:

1. Ocho o más otitis supuradas en un año (para otros, expertos cuatro otitis en un año ya constituyen una alarma).
2. Dos o más sinusitis graves en un año.
3. Antibioterapia durante más de dos meses con poco efecto.
4. Dos o más neumonías en un año.
5. El niño no aumenta de peso ni crece normalmente.
6. Abscesos cutáneos profundos u orgánicos recurrentes.

7. Aftas persistentes en la boca o en cualquier parte de la piel, después de un año de edad.
8. Necesidad de antibióticos intravenosos para infecciones habituales.
9. Dos o más infecciones de localización profunda.
10. Antecedentes familiares de inmunodeficiencia primaria.

También se han descrito para sospechar una inmunodeficiencia “10 signos de alarma para adultos”, estos son:

1. Dos o más otitis supuradas en un año.
2. Dos o más nuevas sinusitis en un año en ausencia de alergia.
3. Una neumonía por año durante más de un año.
4. Diarrea crónica con pérdida de peso.
5. Infecciones virales recurrentes (resfriados, herpes, verrugas, condiloma).
6. Necesidad recurrente de antibioterapia intravenosa para tratar las infecciones.
7. Abscesos recurrentes y profundos de la piel u órganos internos.
8. Aftas persistentes o infección por hongos en la piel o en otros lugares.
9. Infección con bacterias similares a la tuberculosis normalmente inofensivas.
10. Antecedentes familiares de inmunodeficiencia primaria.

La mayoría de las personas inmunodeficientes presentan infecciones respiratorias recurrentes o crónicas que pueden llevar a sinusitis crónica, otitis media, mastoiditis y bronquiectasias. No obstante, hay que tener en cuenta que los niños sanos, sobre todo los que están en contacto con otros niños u hermanos mayores, pueden padecer seis o más infecciones respiratorias al año; pero, a diferencia de los pacientes inmunodeficientes, en los sanos estas infecciones suelen presentarse como cuadros leves, sin fiebre y duran sólo unos pocos días. También hay que tener en consideración que las infecciones respiratorias pueden ser debidas a desórdenes alérgicos que, a diferencia de las infecciones por inmunodeficiencia, suelen cursar en ausencia de fiebre, con esputos claros y no purulentos, y suelen asociarse a otros signos típicos de las alergias como intolerancia a alimentos, eczema o historia familiar de alergia, que se presentan de forma estacional y son cuadros que responden mal al tratamiento con antibióticos pero generalmente responden bien a los tratamientos con antihistamínicos y broncodilatadores.

En las inmunodeficiencias también son frecuentes las infecciones gastrointestinales, con frecuencia producidas por *giardias*, *rotavirus* y *criptosporidium*. Suelen manifestarse como diarrea crónica o vómitos que, en casos severos y o prolongados, pueden llevar a estados de malnutrición y retraso en el desarrollo estaturoponderal especialmente en niños y adultos jóvenes. Realmente, las diarreas crónicas suelen ser frecuentes en pacientes con deficiencias severas de la inmunidad celular. Tampoco es raro la aparición de enfermedad hepática y la colangitis esclerosante; de hecho, en la colangitis de etiología infecciosa es frecuente la existencia de una

inmunodeficiencia subyacente, congénita o adquirida. Aunque la corta estatura y el poco peso es un signo característico en los niños con inmunodeficiencia primaria este aspecto es menos común actualmente debido a que los diagnósticos son más tempranos y las terapias para las infecciones gastrointestinales han mejorado.

El tipo de infección guarda una estrecha relación con el tipo de inmunodeficiencia que padece el paciente. En las inmunodeficiencias debidas a defectos en la formación de anticuerpos las infecciones suelen ser debidas a bacterias piógenas encapsuladas, como el *Streptococcus pneumoniae* y el *Haemophilus influenzae*, pues son microorganismos para cuya eliminación están involucrados, fundamentalmente, los mecanismos de opsonización mediada por anticuerpos. Los pacientes con déficits de anticuerpos suelen tolerar bien las infecciones por virus, salvo las debidas a *virus ECHO*, *coxiel* y *poliovirus*, porque la capacidad de neutralización viral mediada por anticuerpos es crítica para evitar la diseminación de los mismos.

En las inmunodeficiencias debidas fundamentalmente a defectos en las células T los microorganismos responsables de las infecciones son generalmente bacterias Gram negativas, patógenos intracelulares, virus, hongos y protozoos. Estos pacientes suelen presentar infecciones pulmonares por *Pneumocystis carinii*, candidiasis sistémica o mucocutánea e infecciones por virus herpes.

En las inmunodeficiencias combinadas se encuentra afectada la respuesta inmunitaria mediada por las células T, B y, en algunos casos, también está afectada la función NK; las manifestaciones clínicas son más severas y los agentes responsables de las infecciones son virus, bacterias, hongos y protozoos.

En los pacientes con defectos del complemento, particularmente los defectos de sus componentes terminales que forman el complejo de ataque de membrana (MAC, del inglés, *membrane attack complex*) del complemento (componentes C5 a C9), se afecta fundamentalmente la capacidad bactericida de este sistema, que es un mecanismo crítico contra bacterias Gram negativas, por lo que estos pacientes son muy susceptibles a las infecciones recurrentes por *Neisserias* (*gonococo* y *meningococo*) y suelen padecer frecuentes cuadros de meningitis meningocócica o meningococemia.

En las inmunodeficiencias del sistema fagocítico, como la EGC, son características las infecciones debidas a gérmenes productores de catalasa como el *Staphilococcus aureus*, los *Estreptococos*, las *Pseudomonas*, las infecciones debidas a bacterias de obligado crecimiento intracelular y también son frecuentes las infecciones por hongos como el *Aspergillus*, la *Nocardia* y el *Criptococcus*.

Además de la susceptibilidad a padecer infecciones recurrentes, los pacientes con IDP pueden presentar o desarrollar una gran variedad de enfermedades autoinmunes, reumáticas o desórdenes inflamatorios. Estos desórdenes suelen ser más frecuentes en las inmunodeficiencias debidas a déficits parciales de linfocitos T asociados o no con

defectos en la función de las células B. Paradójicamente, pacientes con hipogammaglobulinemia pueden producir autoanticuerpos y desarrollar enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso sistémico (LES). Enfermedades autoinmunes como la púrpura trombocitopénica idiopática o la anemia hemolítica autoinmune suelen asociarse a déficits de IgA o a la IDCV y en las inmunodeficiencias también pueden aparecer LES, artritis reumatoide y artritis reumatoide juvenil. Por ejemplo, la miastenia gravis es una complicación frecuente en el síndrome de Good que es una hipogammaglobulinemia asociada a timoma. Por otra parte, existe un grupo de enfermedades inflamatorias crónicas sin una clara etiología infecciosa que se asocian frecuentemente a las IDP, entre ellas, la enfermedad inflamatoria intestinal, la enteropatía por intolerancia al gluten, la gastritis atrófica, la anemia perniciosa y la hiperplasia nodular linfoide. También es frecuente la asociación de anemia, leucopenia o trombocitopenia no autoinmune con la IDP, un ejemplo de ello es el síndrome de Wiskott-Aldrich, que cursa con trombopenia, eczema e inmunodeficiencia.

3.2 Clasificación de las inmunodeficiencias primarias

Las enfermedades por inmunodeficiencia han sido unas herramientas muy importantes para conocer los mecanismos del sistema inmunitario. Así, a partir de 1960 gracias a la observación de los defectos característicos de estas enfermedades, según la acción de este sistema, se dividió en dos grandes ramas, la inmunidad humoral y la inmunidad mediada por células. Esta división representó un cambio en el diagnóstico y el tratamiento de las IDP. En esa década se describieron una gran variedad de inmunodeficiencias y, en 1970, bajo los auspicios de la OMS, se unificó la nomenclatura de las IDP conocidas y desde entonces hasta ahora un comité de expertos de la IUIS, actualmente denominado Comité de Expertos de Errores Congénitos de la IUIS, que se reúne cada 2 ó 3 años para actualizar la clasificación y dar directrices para los nuevos procedimientos diagnósticos y terapéuticos. En los 10 últimos años se han descrito más de 200 entidades nuevas y, hoy en día, hay descritas más de 360 IDP de las que en 320 se conocen ya los errores congénitos de un único gen responsables de diferentes fenotipos de inmunodeficiencias. Para mejor manejo de estas entidades la última clasificación publicada en el año 2017 por Comité de Expertos de Errores Congénitos de la IUIS sigue clasificándolas en ocho grandes grupos que se van subdividiendo a su vez, formando un árbol fractal típico, agrupando, hasta el momento, las 360 IDP descritas.

Estos grupos son:

I) Inmunodeficiencias de células T y B o inmunodeficiencias combinadas

- la) Inmunodeficiencias combinadas graves (IDCG o SCID, del inglés, *severe combined immunodeficiencies disorders*), definidas por linfopenia de células T CD3.
- lb) Inmunodeficiencias combinadas generalmente menos profundas que la inmunodeficiencia combinada severa.

- II) Inmunodeficiencias combinadas (CID, del inglés, *combined immunodeficiencies*)**
 - IIa) CID con características sindrómicas asociadas.
 - IIb) CID con características sindrómicas asociadas.
- III) Inmunodeficiencias predominantemente de anticuerpos.**
 - IIIa) Hipogammaglobulinemia.
 - IIIb) Otras deficiencias de anticuerpos.
- IV) Enfermedades por disregulación inmune.**
 - IVa) Linfocitopenia / Susceptibilidad al virus de Epstein Barr.
 - IVb) Síndromes con autoinmunidad / Otras enfermedades por disregulación inmune.
- V) Defectos congénitos del número y/o función de los fagocitos.**
 - Va) Neutropenia.
 - Vb) Defectos funcionales.
- VI) Defectos de la inmunidad innata.**
 - VIa) Predisposición a infecciones de bacterias y parásitos.
 - VIb) Predisposición a infecciones por virus y Susceptibilidad mendeliana a enfermedad por Micobacterias.
- VII) Desórdenes autoinflamatorios heredados genéticamente.**
 - VIIa) Inflamación recurrente / Inflamación sistémica con urticaria / Otras.
 - VIIb) Infecciones estériles / Interferonopatías.
- VIII) Inmunodeficiencias del sistema del complemento.**
- IX) Fenocopias de IDP:** Asociadas con mutaciones somáticas / Asociadas con auto-anticuerpos.

3.3 Diagnóstico de las inmunodeficiencias primarias

El diagnóstico de las inmunodeficiencias se realiza considerando en su conjunto las manifestaciones clínicas y los resultados de laboratorio. Por lo general es el clínico el primero que sospecha la existencia de una inmunodeficiencia ante un paciente con infecciones recurrentes con una gravedad y o frecuencia por encima de lo habitual. Ya desde 1999 Conley y cols. establecieron una serie de criterios diagnósticos para los 10 síndromes de inmunodeficiencia primaria más frecuentes que sirvieron para un diagnóstico definitivo, probable o posible de los mismos. Como hemos visto anteriormente, gracias al desarrollo de nuevas tecnologías diagnósticas que nos permiten conocer los defectos congénitos moleculares o funcionales, el número de IDP está aumentando día a día y la manera de manifestarse clínicamente es absolutamente prolifera lo cual complica el diagnóstico al médico que trabaja a la cabecera de los pacientes. Por todo ello, con objeto de facilitar el trabajo a los clínicos, la Unión Internacional de Sociedades de Inmunología (IUIS, del inglés, *International Union of Immunological Societies*) ha publicado una Clasificación de las Inmunodeficiencias que comentaremos posteriormente y diseñado una serie de algoritmos que actualiza periódicamente para ayudar a los clínicos a realizar una aproximación diagnóstica basándose en el fenotipo clínico e inmunológico. Con esta clasificación se ha conseguido optimizar la colaboración

entre la medicina primaria y los centros especializados donde, gracias a los estudios genéticos y otros métodos especializados, se consigue hacer un diagnóstico definitivo gracias al conocimiento del defecto molecular y o funcional que ayudará a decidir en cada caso el tratamiento de elección para el paciente y al consejo genético familiar, además de poder conocer si existen otros miembros de la familia afectados o portadores de este defecto.

Para el diagnóstico de las IDP la historia clínica es fundamental y deben ser explorados los datos del nacimiento y curso neonatal por si hubiese habido infecciones maternas que podrían llevar a una inmunodeficiencia en el niño, como la rubeola congénita o las infecciones por *citomegalovirus* (CMV). Hay que detallar bien las infecciones pasadas, su severidad, su duración, los microorganismos responsables y los órganos afectados; por otra parte, hay que explorar la existencia de rash, exantema, dermatitis de contacto o alergias. También se deben recordar las medicaciones recibidas en el pasado. La consanguinidad y los antecedentes familiares son fundamentales ya que muchas IDP se deben a defectos monogénicos heredados y, además, estos pacientes suelen tener familiares con incrementada susceptibilidad a las infecciones, muertes tempranas o múltiples hospitalizaciones.

Por otra parte, es fundamental un minucioso examen físico del paciente ya que algunos síndromes de inmunodeficiencia primaria se asocian a ciertos signos físicos característicos. La interpretación de los datos debe hacerse teniendo en cuenta los valores de los controles conocidos para la edad del paciente y, muy especialmente, en los recién nacidos y lactantes en los que las variaciones en las cifras de inmunoglobulinas y el número absoluto de las células del sistema inmune circulante varían de forma significativa.

Por último, quiero resaltar lo importante que es el diagnóstico precoz en este tipo de patologías ya que ello nos permite iniciar el tratamiento adecuado de las mismas evitando las secuelas graves y mortales de las infecciones. Además, el diagnóstico de los defectos moleculares es esencial para la detección de portadoras con el fin de poder dar a las familias el consejo genético adecuado y realizar cuando se precise el diagnóstico prenatal. En este sentido debemos aplaudir que el 28 de septiembre de 2017 la Asamblea Regional de Murcia, tras una iniciativa presentada por la Excm. Señora Consuelo Cano, diputada del PSOE, que expuso a sus Señorías los beneficios del cribado neonatal de las inmunodeficiencias combinadas graves, que está aceptado internacionalmente y ha demostrado que puede salvar la vida de los lactantes que nacen con esta dolencia, antiguamente conocidos como “niños burbuja”, aprobó por unanimidad incluir el cribaje de las inmunodeficiencias combinadas graves en todos los hospitales de la Región de Murcia junto con el actual cribado neonatal establecido en toda España destinado a descartar siete enfermedades endocrino-metabólicas.

3.4 Tratamiento de las inmunodeficiencias primarias

Los avances en el conocimiento de la inmunobiología, de los mecanismos involucrados en la respuesta inmunitaria y la patofisiología de las IDP han permitido el diseño de tratamientos más precisos en función de las manifestaciones de la enfermedad.

A partir de los años 50 del siglo pasado se pudo disponer de uno de los tratamientos más exitosos de muchas inmunodeficiencias, el tratamiento con gammaglobulina, gracias a que en 1952 el médico coronel Ogden Bruton atribuyó por primera vez la causa de una inmunodeficiencia primaria, la agammaglobulinemia. En un notable informe describió el cuadro clínico de un niño de ocho años con agammaglobulinemia que desde los cuatro y medio había sufrido 19 episodios de sepsis, la mayoría producidas por *Streptococcus pneumoniae*, y que tras las inmunizaciones con vacunas de dicho microorganismo autógeno o mezclas de polisacáridos tipo específicos no producía anticuerpos. Tras tratarlo con inyecciones subcutáneas periódicas de gammaglobulina sérica inmune humana, obtenida por el método de fraccionamiento de Cohn, observó una importante mejoría en el mismo.

En 1982 Ammann y cols. introdujeron la terapia de la gammaglobulina intravenosa, el primer trasplante con éxito en una inmunodeficiencia combinada severa se hizo en 1968 por Gatti y cols., el primer trasplante haploidéntico en otra inmunodeficiencia combinada severa lo realizaron Reinherz y cols. en 1982, en 1991 el International Chronic Granulomatous Disease Cooperative Study Group utilizó por primera vez una citoquina, el interferón gamma (IFN- γ), para el tratamiento de la EGC y en año 2000 el grupo de Cavazzana-Calvo aplicó con éxito el primer tratamiento con terapia génica en una inmunodeficiencia combinada severa ligada al cromosoma X (SCID-X, del inglés, *X-linked severe combined immunodeficiency*)

Desde 1965 el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) ha sido la opción terapéutica de elección para los pacientes con IDCG, siendo fundamental para su éxito y la supervivencia del paciente si este se hace en los 6 primeros meses de vida. Entre los individuos trasplantados entre el 2000-2009 se ha visto que cuando los donantes son familiares idénticos hay una mayor supervivencia que cuando no están emparentados aunque sean idénticos, o son haploidénticos o procedentes de cordón umbilical de individuos no emparentados o desiguales. También es una opción terapéutica el TPH en algunas CID (Síndrome de Ommen, Déficit de Adenosina-deaminasa (ADA) y Purina-nucleósido-fosforilasa (PNP), Déficit de HLA tipo II, Síndrome de Hiper-IgM (defecto en CD40 o CD40L) y en otras inmunodeficiencias como la Enfermedad de Wiskott-Aldrich, el Síndrome de DiGeorge y algunos defectos de los fagocitos (Agranulocitosis, EGC, Déficit de adhesión leucocitaria tipo I, S. Linfoproliferativo ligado a X, linfocitosis hemofagocítica familiar, Chediak-Higashi, Síndrome de Griscelli, Déficit del Receptor de IFN γ tipo I).

Desde hace 20 años se experimentaron tratamientos de terapia génica con objeto de corregir los defectos monogénicos de patologías como la IDCG, el déficit de adenosin-deaminasa, la enfermedad granulomatosa crónica y el síndrome de Wiskott-Aldrich. Realmente se observó una mejora de la función inmunitaria de los pacientes pero, desafortunadamente, algunos desarrollaron leucemias como resultado de la activación de pro-oncogenes adyacentes a los puntos de inserción de los vectores retrovirales usados. Afortunadamente, se están encontrando métodos de terapia génica que están siendo utilizados con éxito, como es el caso de la inmunodeficiencia combinada severa por déficit de ADA ya disponible en el mercado y con resultados esperanzadores para la EGC y la inmunodeficiencia combinada severa ligada al cromosoma X.

En la actualidad, el mayor conocimiento de los mecanismos inmunoreguladores de gammaglobulina intravenosa, que además de usarse de reposición en deficiencias de anticuerpos, tiene una eficaz función como inmunoregulador, el de la acción de los anticuerpos monoclonales frente a dianas específicas, el avance en trasplantes de progenitores hematopoyéticos y el desarrollo de nuevas terapias génicas está siendo una auténtica revolución en el tratamiento y pronóstico de estas patologías. Valga de ejemplo de lo anterior, el éxito del tratamiento de las citopenias autoinmunes con una molécula quimérica anti-CD20 (**Rituximab**), el uso de antagonistas del receptor de interleuquina 1 (IL-1) o de anti-interleuquina 1 beta (IL-1 β) en enfermedades inflamatorias multisistémicas; el tratamiento de las interferonopatías con pequeñas moléculas inhibitoras de las janus quinasas (JAK, del inglés, *janus kinases*), como **Ruxolitinib**, **Tofacitinib** o **Baricitinib**, que inhiben la respuesta de interferón tipo 1; el uso de inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral es prometedor en el tratamiento del síndrome de artritis piógena estéril, pioderma gangrenoso y acné o síndrome PAPA (PAPA, del inglés, Pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne syndrome). Por otra parte, en algunos procesos donde está comprometida la función de las células T reguladoras en el mantenimiento de la tolerancia a lo propio se ha utilizado con éxito el Abatacept, cuyas dianas son los receptores los CD80 y CD86 y el trasplante de progenitores hematopoyéticos, además de ser útil en el tratamiento de las IDCG, lo es también en otras inmunodeficiencias debidas a disregulación del sistema inmunitario. Por último, reseñar que hay una investigación ingente para el desarrollo de tecnologías que hagan posible tratamientos efectivos con terapias de manipulación genética.

Así pues, en el tratamiento de las inmunodeficiencias estamos entrando en la era de la “terapia dirigida” que consiste en tratar las distintas enfermedades en función de los mecanismos afectados lo que se conoce como “medicina de precisión”.

Como se ha comentado anteriormente, existen una serie de enfermedades complejas con alta prevalencia en la población, de etiopatogenia desconocida y que originan una gran afluencia a las consultas médicas. De hecho, existe un gran número de pacientes que deambulan de médico en médico, soportando toda clase de tratamientos y

procedimientos diagnósticos, sin una respuesta satisfactoria a su sufrimiento. Un ejemplo de estas patologías que suelen asociarse a dolor, fatiga y ansiedad es la FM de la que, por su relevancia médica y social, abrimos hace pocos años una línea de investigación en el Servicio de Inmunología del Hospital Virgen de la Arrixaca en el que colaboraron activamente los Servicios de Reumatología y Psiquiatría del mismo hospital y de Atención Primaria. Tanto la FM como otras patologías cuya patogenia es oscura probablemente se deban a una degradación funcional de sistemas adaptativos complejos como el sistema inmunitario.

4 FIBROMIALGIA

La FM es un síndrome de etiología desconocida definido por la presencia dolor crónico, generalizado, de localización preferentemente osteomuscular y alodinia. Además del dolor la FM se acompaña de otros síntomas como son rigidez, depresión, ansiedad y alteraciones del sueño. Toda esta sintomatología hace que tenga un gran impacto en las actividades de la vida diaria y en las relaciones sociales y laborales de los individuos que la padecen.

Históricamente la FM o reumatismo tisular, como la denominaban los autores alemanes, se conocía desde hace más de 150 años; en 1904 Sir William Gowers acuñó el término de fibrositis para describir el cuadro de dolor de origen muscular que creía secundarios a cambios inflamatorios en la estructura fibrosa de los mismos. Durante la primera mitad del siglo XX esta patología fue considerada por algunos como la causa de un dolor muscular común, para otros especialistas era una forma de “reumatismo psicogénico” y la comunidad de reumatología, en general, no la consideraban como una “entidad”. Posteriormente, en la década de los setenta, Smythe y Moldofsky acuñaron el nombre de FM y lo describieron como un cuadro de dolor crónico de origen musculoesquelético que se manifestaba en sitios específicos. En 1990, el colegio Americano de Reumatología estableció los criterios diagnósticos definiéndola como un cuadro de dolor generalizado de más de tres meses de duración, de carácter continuo, que afecta a ambos lados del cuerpo, por encima y por debajo de la cintura, así como al raquis o a la cara anterior del tórax, y por la existencia de al menos 11 de 18 puntos con hiperalgesia, de localización característica, denominados “*tender points*” o puntos de sensibilidad, en ausencia de alteraciones degenerativas o inflamatorias. Posteriormente, en 1992, en la Declaración de Copenhague, la FM fue reconocida por la OMS como una entidad y actualmente está registrada con el código M 79.7, dentro del grupo de enfermedades reumáticas, en la Clasificación Internacional de Enfermedades CIE-10.

Es un síndrome común en los países del Oeste de Europa con una prevalencia estimada de 2,9% lo que significa que hay más de 6 millones de personas afectadas. Es mucho más frecuente en mujeres que en hombres y el rango de edad está entre los 40-60

años siendo bastante rara en individuos menores de 20 años. En un estudio hecho en España en 2008 por Mas y cols., la FM en España tiene una prevalencia de 2,4 % en la población en general siendo significativamente mayor su frecuencia en mujeres (4,2%) que en hombres (0,2%). Además observaron que era más frecuente en el medio rural que en el medio urbano y también se observó una asociación con bajo nivel social y educacional. En base a esos datos, en la Región de Murcia, que tiene 1.487.698 habitantes según el censo del año 2018, es probable que exista un gran número de pacientes con FM.

Realmente, la FM es una enfermedad limitante que conlleva altos índices de utilización de los servicios sanitarios, frecuentes bajas laborales y deterioro de las relaciones familiares y sociales. Teniendo en cuenta la prevalencia de la FM en España en la Comunidad de Murcia habría unas 30.000 personas y ha sido declarada línea de acción prioritaria en la Asistencia Sanitaria del Servicio Murciano de Salud (SMS). Respecto al pronóstico de la FM, los datos son desalentadores; a los 10 años persisten los síntomas y tiene un gran impacto en la calidad de vida y discapacidad laboral cifrando el gasto anual en 9982 € por paciente, 33% del mismo se debe a gasto sanitario y 66% por costes indirectos atribuibles a pérdidas laborales.

Hasta el momento, la FM se ha clasificado en cuatro grupos: Tipo I, idiopática, se piensa que la etiopatogenia puede ser una disfunción del sistema inmune innato; tipo II, la FM es una consecuencia de una enfermedad de base crónica que cursan con dolor; el tipo III, la FM es una manifestación somática de un proceso psicopatológico subyacente; tipo IV, la FM simulada.

4.1 Fisiopatología de la Fibromialgia

Aunque los mecanismos de los síntomas y signos de la FM son aún desconocidos hay fuertes evidencias de que existe un procesamiento anormal del dolor tanto por alteraciones de los mecanismos periféricos de información nociceptiva como el procesamiento anormal del dolor central, así como alteraciones en las relaciones del sistema neuroendocrino. Últimamente se ha acuñado el término sistema neuroendocrino-inmunológico (NEI) para describir la comunicación entre el sistema inmunitario y el sistema nervioso y su interconexión con el sistema endocrino.

Cuando se produce una señal dolorosa neuropática o inflamatoria en la periferia la información nociceptiva es enviada al asta dorsal de la médula espinal, activando los receptores NMDA (de *N-metil-D-aspartato*). Estos receptores están asociados con los procesos aprendizaje, memoria, desarrollo y plasticidad neural y cuando se activan incrementan la señal nociceptiva. Probablemente, en la FM los receptores NMDA intervienen en el inicio y mantenimiento del dolor secundario al daño en los tejidos periféricos propiciando hipersensibilidad e hipervigilancia en el SNC. La señal dolorosa regresa desde los núcleos superiores al asta dorsal de la médula provocando la liberación

de sustancias que inhiben la producción de glutamato y, tras el estímulo de los nociceptores situados en las zonas de inserción tendinosa, la propia neurona libera sustancia P (que solo se libera en el dolor crónico) y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina. Ambas sustancias se unen a receptores presentes en neutrófilos, mastocitos y basófilos que liberan sustancias proinflamatorias (citoquinas, bradiquinina e histamina) e inducen la liberación de otros factores que amplifican la señal enviada a la médula espinal y los centros superiores, causando sensibilización periférica y contribuyendo al mantenimiento del dolor. Por otra parte, la alteración en los nociceptores disminuye el umbral para el dolor amplificando la señal nociocéptica (sensibilización neuronal), información que es transmitida al cerebro como una señal dolorosa desproporcionada. La respuesta nociocéptica es inhibida por los neurotransmisores encefalina, serotonina y noradrenalina modulando la respuesta dolorosa en la medula por vías intrínsecas y bulbo-espinales. Es llamativo que estas sustancias estén disminuidas en la FM. Curiosamente, el nivel de serotonina guarda una fuerte relación con el número de “tender points” o puntos gatillo, la alodinia y el sueño no reparador, características típicas de la FM.

En asociación con las alteraciones del NEI aparece un concepto nuevo, *sickness response* o enfermedad del comportamiento, en el que las citoquinas proinflamatorias inducidas por estimulación del sistema inmunitario transmiten un mensaje al cerebro que reorganiza como prioridad el comportamiento, con manifestaciones físicas, neurológicas y sociales que se ha interpretado como una estrategia de supervivencia. Esto también podría explicar los trastornos del humor en la FM y en otras enfermedades autoinmunes.

4.2 Etiopatogenia de la fibromialgia

Desde el punto de vista genético, se ha comprobado que entre los familiares de los pacientes con FM el riesgo de padecer la enfermedad es 8,5 veces mayor que en otras poblaciones. Por otra parte, en el estudio realizado por nosotros en la FM tipo I observamos que había ciertos polimorfismos de las citoquinas IL1- β , IL-4 y factor de crecimiento transformante beta o factor de crecimiento tumoral beta (TGF, del inglés, *Transforming growth factor o Tumor growth factor*) se asocian con formas más severas de la enfermedad, peor calidad de vida y mayor estado de ansiedad, respectivamente; mientras que otros polimorfismos de IL-4 se asocian con una forma más leve de la enfermedad y otros de IL-4 e TGF- β se asocian con una mejor calidad de vida.

Siguiendo los resultados de nuestras investigaciones, respecto a las disfunciones inmunológicas, hemos observado que en el 68.4% los pacientes presentaban un significativo incremento de anticuerpos anti-serotonina frente al 10% de los controles sanos. Estos anticuerpos son fundamentalmente de tipo IgG pero también se detectan de tipo IgM aunque de forma significativa. Este hallazgo concuerda con los resultados y otros autores que han investigado esta patología y es interesante porque éstos no aparecen en otras enfermedades reumáticas como la artritis reumatoide, la polimialgia reumática y las

enfermedades del colágeno. Establecer en la práctica la detección de anticuerpos anti-serotonina, sobre todo del tipo IgG, que se realiza por un método inmunoenzimático de ELISA, que es fácil y económico, sería muy útil para el diagnóstico de esta enfermedad aunque no nos da información sobre la de gravedad o evolución de la misma. Por otra parte, observamos otro grupo de pacientes con FM que presentaban altos niveles de citoquinas proinflamatorias, entre ellas TNF α , IL1 β , IL17 α e INF γ , siendo el incremento de las dos primeras muy significativo.

Estos hallazgos nos indican que la FM es una entidad compleja que se puede desencadenar por distintas disfunciones del sistema inmunitario, entre otras, al menos, por fenómenos autoinmunes o por fenómenos de disregulación de los mecanismos de la inflamación.

4.3 Tratamiento de la fibromialgia

Hasta el momento no existe un tratamiento específico para la FM y la pautas terapéuticas que existen van dirigidas a paliar las manifestaciones que presenta la enfermedad y sus comorbilidades. Existen tratamientos farmacológicos, psicoterapéuticos y otros no medicamentosos. Dentro de los farmacológicos encontramos los que tienen una función analgesia por su acción moduladora de la neurotransmisión y los que actúan como moduladores de la inflamación cuyas dianas son, entre otros, las citoquinas pro-inflamatorias, los factores inflamatorios procedentes del plasma y las especies de oxígeno reactivos.

Dentro de los fármacos para tratar el dolor tenemos, entre otros, el **Paracetamol**, el **Tramadol**, la **Gabapentina** (antiepiléptico y analgésico), la **Duloxetina** y el **Milnacipran** (ambos antidepressivos que inhiben la captación de serotonina y noradrenalina). Entre los utilizados para modular la inflamación, Mastrangelo y cols. en 2018 propusieron que el uso terapéutico de citoquinas anti-inflamatorias, como la IL-37, podría tener efectos terapéuticos en la FM por su capacidad para inhibir la IL-1 y el IFN- α . También se ha demostrado que la **Naltexona**, antagonista no selectivo de los opioides, tiene una función inmunomoduladora, pues pautado a bajas dosis durante ocho semanas inhibe la tasa de las citoquinas plasmáticas relacionadas con la nocicepción, la alodinia y la hiperalgesia que se traduce en un efecto beneficioso para los pacientes con FM.

Otra opción terapéutica propuesta para el tratamiento del dolor en la FM son los fármacos con acción antioxidante y reductores de radicales libres como la implementación de la dieta con la coenzima Q10, que es un potente reductor de radicales libres, y el tratamiento con melatonina que potenciaba el tratamiento anti-álgico de los pacientes tratados con Amitriptilina. También se ha propuesto que la terapia con oxígeno hiperbárico puede tener un efecto beneficioso en el tratamiento del dolor en los pacientes con FM.

Dentro de las terapias no farmacológicas, además del adecuado seguimiento psicológico de estos pacientes y la psicoeducación para proporcionarles estrategias con las que enfrentarse a esta enfermedad, existen acciones que van dirigidas a disminuir el estrés y a potenciar hábitos de vida saludables que ayudan a disminuir la rigidez, a paliar los trastornos del sueño y aumentan la calidad de vida, siendo absolutamente recomendado el ejercicio aeróbico u otras técnicas como el TaiChi, seguir una dieta equilibrada, no fumar, la termoterapia, la balneoterapia y otra serie de tratamientos físicos que ayudan a aminorar el dolor. También han demostrado bastante utilidad ciertas técnicas de meditación que ayudan a promover el equilibrio emocional.

En definitiva, la FM, al igual que las inmunodeficiencias pertenecen a ese grupo de enfermedades complejas en las que se ven comprometidos los mecanismos de adaptación del sistema inmunitario y cuyo seguimiento y diagnóstico requiere una colaboración interdisciplinar para el adecuado diseño de las pautas terapéuticas entre las que, la psicoeducación de los pacientes es fundamental. Por otra parte, aunque algunas de estas patologías presentan una clínica similar, como las causas desencadenantes son muy diferentes se hace imprescindible conocer las mismas para que a cada persona se le pauten la terapia que realmente precisa ya sea para su curación o, en su defecto, para paliar al máximo los síntomas que comprometen su calidad de vida.

5 EPÍLOGO

Por circunstancias históricas, el modelo de ciencia que ha prevalecido se basa en los principios de la “navaja de Ockham”, el sistema analítico cartesiano y el empirismo. En el siglo XIV, Guillermo de Ockham, monje franciscano y filósofo estableció el principio, conocido como **navaja de Ockham**, que decía *“es vano conocer con más lo que puede hacerse con menos”* lo que, aplicado al método científico consiste en elegir hipótesis de partida que contengan el menor número de asunciones no probadas y buscar la resolución más sencilla del problema; es lo que en medicina podría denominarse «heurística de la simplicidad», que alude a que los médicos deben utilizar la manera más sencilla posible de explicar en forma correcta los síntomas o signos del paciente y lograr así un razonamiento clínico heurístico. El **racionalismo cartesiano** establece un método para la aplicación de este principio que consiste en *“hacer un análisis previo del problema, o sea, descomponer éste problema complejo en sus partes integrantes más fáciles de resolver para, finalmente, mediante la síntesis de las resoluciones parciales poder encontrar la solución global buscada”*. Finalmente, el **empirismo** propugnado por Francis Bacon en el siglo XVI establece que el conocimiento científico se genera por la observación y la experimentación.

En la investigación biomédica clásica, se ha seguido generalmente la metodología de la física newtoniana, basada en la “causalidad”, donde el estudio de una variable

aislada se realiza dentro de un proceso donde se intenta controlar las condiciones experimentales y que analiza y separa para tratar de establecer así relaciones causa-efecto. El determinismo causal llegó a su punto álgido en el siglo XVIII impulsado por Pierre Simon Laplace, virtualmente todo nuestro corpus de conocimiento deriva de este tipo de enfoque y es realmente un método útil para resolver problemas simples o complicados en medicina. Un ejemplo de la predominancia de este pensamiento lineal imperante desde el siglo XX son los métodos que incorporan la evidencia epidemiológica en la práctica clínica o medicina basada en la evidencia; pero, en la actualidad, la teoría del caos, que niega la linealidad causa-efecto, ha añadido algunas complicaciones. Ciertamente, muchos sistemas presentan una fuerte sensibilidad a las condiciones iniciales, lo que significa que en ciertos sistemas condiciones muy similares en el origen pueden conducir a comportamientos a largo plazo muy diferentes. Eso sucede, por ejemplo, en el tiempo atmosférico, en la medicina cardiovascular, en la evolución de los tumores y, por supuesto, en la respuesta inmunitaria.

Generalmente las ciencias biomédicas siguen líneas de pensamiento que vienen desde antiguo, el dominio de lo lineal y ordenado corresponde al modelo hipocrático, actualmente hegemónico. El dominio de lo incierto y no ordenado corresponde al enfoque de Asclepio, el dios de la sanación de la Grecia del siglo IV a. C.. Los profesionales de las ciencias biomédicas deberían desarrollar saberes y actitudes para poder ofrecer, según corresponda, ambos modelos, el hipocrático y el asclepiano; lo que no representa dicotomía sino complementariedad. Los fenómenos vitales son complejos, no lineales; así pues, frente a cualquier problema encontrado se debe discernir a qué tipo pertenece, si se cataloga como sistema simple, complicado, complejo o caótico y, en función de ello, elegir el método de análisis adecuado.

En definitiva, aunque la ciencia actual es reduccionista y está compartimentada en múltiples especialidades debería tender a aproximaciones más holísticas; ciertamente, el estudio científico de sistemas complejos tiende a ir del reduccionismo al holismo, del análisis de las partes a la comprensión del todo y de lo disciplinar a lo multidisciplinar y, en última instancia, a lo transdisciplinar.

No quisiera terminar sin hacer mención a tres virtudes, que son comunes tanto en el universo religioso como en la ética laica, y pilares fundamentales para el bienestar de la Humanidad que no son otras que: **Fe, Esperanza y Caridad**. Virtudes fundamentales para el progreso de las Ciencias de la Salud en nuestra sociedad pues hay que tener **FE** en lo beneficioso que es para la humanidad el desarrollo de la investigación biomédica, **ESPERANZA**, en que los agentes económicos se involucren en el desarrollo de estrategias terapéuticas más precisas para tratar la enfermedad en general y estas dolencias de causalidad no bien conocida en particular, y por último, **CARIDAD**, para impulsar que los estados tomen conciencia de que la salud es un derecho universal y se legisle para

mejorar la investigación terapéutica y para que para que las terapias sean universales y sostenibles.

Muchas gracias.

6 BIBLIOGRAFÍA

1. Galich NE. 2011. International Conference on Physics Science and Technology (ICPST 2011). Complex Networks, Fractals and Topology Trends for Oxidative Activity of DNA in Cells for Populations of Fluorescing Neutrophils in Medical Diagnostics. *Physics Procedia* 22 (2011) 177 – 185
2. Cohen AM, Hersh WR. Criticisms of evidence-based medicine. *Evid Based Cardiovasc Med* 2004; 8: 197-8.
3. West GB, Brown JH, Enquist BJ. 1997. A general model for the origin of allometric scaling laws in biology. *Science* 276: 122-6
4. Borondo F, Alfonseca M, de la Herrán Gascón A, et al. Las teorías del caos y los sistemas complejos: Proyecciones físicas, biológicas, sociales y económicas. En: <http://www.encuentros-multidisciplinares.org/Revistan%BA7/Seminario%20Teor%EDa%20del%20Caos%201.pdf>; consultado el 8/11/2015.
5. Rickles D, Hawe P, Shiell A. 2007. A simple guide to chaos and complexity. *J Epidemiol Community Health* 61: 933-7.
6. De Vito EL. 2016. La medicina “al borde del caos”. *Vida, entropía y complejidad. Medicina (Buenos Aires)*; 76: 45-54.
7. Yezid Soler B. Teorías sobre los sistemas complejos. 2017. *Revista A&D* 47(2): 52-69.
8. Mennin S. Complexity and health professions education: a basic glossary. *J Eval Clin Pract* 2010; 16: 838-40.
9. Cohen AM, Hersh WR. Criticisms of evidence-based medicine. *Evid Based Cardiovasc Med* 2004; 8: 197-8.
10. Borondo F, Alfonseca M, de la Herrán Gascón A, et al. Las teorías del caos y los sistemas complejos: Proyecciones físicas, biológicas, sociales y económicas. En: <http://www.encuentros-multidisciplinares.org/Revistan%BA7/Seminario%20Teor%EDa%20del%20Caos%201.pdf>; consultado el 8/11/2015.
11. Rickles D, Hawe P, Shiell A. A simple guide to chaos and complexity. *J Epidemiol Community Health* 2007; 61: 933-
12. Freeman, W. (1991). "What are the state Variables for modeling brain dynamics with neural network". en *Nonlinear Dynamics and neuronal Friedrichsdorf*. '90. Scusier, H. (ed).
13. Skarda CA, Freeman WJ (1990). Chaos and the new science of the brain. Chapter in Shaw G (ed.) *World Scientific Publishing Company. Concepts in Neuroscience, Vol. 1, No. 2* (1990) 275–285.
14. Freeman, W.J., 1987. Simulation of chaotic EEG patterns with a dynamic model of the olfactory system. *Biological cybernetics* 56, 139-150.
15. Varela FJ, Coutinho A. 1991. Second generation immune networks. *Immunol Today* 12: 159-66

16. Seely AJ, Macklem PT. Complex systems and the technology of variability analysis. *Critical Care* 2004; 8: R367-84.
17. Ana M^a García Alonso, Luis Marin Rubio. Introducción al sistema inmune, Inmunidad natural y adquirida. Rinitis Alérgica, mecanismos y tratamientos. Ed. Jose María Negro Álvarez. 2nd Edition, 2004: 33-51. Barcelona – España.
18. Ana M^a García-Alonso, Alfredo Minguela Puras. Interacción T - B: Moléculas coestimuladoras y mecanismos de activación celular. *Inmunología del trasplante hepático*. Ed. Síntesis, S.A., 1997: 149-169. Madrid. Spain.
19. García-Alonso AM, Campillo Marquina JA, Alvarez - López MR. Inmunodeficiencias. Monografías del Consejo General de Colegios Farmacéuticos. Plan Nacional de Formación Continuada. Modulo III. Ed. Consejo General de Colegios Farmacéuticos , 2008: 39-104. Madrid, Spain
20. Thorpe ES Jr, Handley HE. Chronic tetany and chronic mycelial stomatitis in a child aged four and one-half years. *Am J Dis Child* 1929;38:328–338.
21. Wiskott, A (1937). "Familiärer, angeborener Morbus Werlhofii? ("Familial congenital Werlhof's disease?")". *Montsschr Kinderheilkd*. 68: 212–16.
22. Glanzmann E, Riniker P. 1950. [Essential lymphocytophthisis; new clinical aspect of infant pathology]. *Ann Paediatr* 175: 1-32
23. Hitzig WH, Biro Z, Bosch H, Huser HJ. 1958. [Agammaglobulinemia & alymphocytosis with atrophy of lymphatic tissue]. *Helv Paediatr Acta* 13: 551-85
24. Sanford JP, Favour CB, Tribeman MS. 1954. Absence of serum gamma globulins in an adult. *N Engl J Med* 250: 1027-9
25. Klemperer MR, Woodworth HC, Rosen FS, Austen KF. 1966. Hereditary deficiency of the second component of complement (C'2) in man. *J Clin Invest* 45: 880-90.
26. <http://www.info4pi.org/library/educational-materials/10-warning-signs>
27. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. 1999. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin Immunol* 93: 190-7
28. Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Crow YJ, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Franco JL, Holland SM, Klein C, Morio T, Ochs HD, Oksenhendler E, Puck J, Tang MLK, Tangye SG, Torgerson TR, Sullivan KE. 2018. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol* 38: 96-128
29. Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, Al Herz W, Conley ME, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Fischer A, Franco JL, Geha RS, Hammarstrom L, Nonoyama S, Ochs HD, Roifman CM, Seger R, Tang ML, Puck JM, Chapel H, Notarangelo LD, Casanova JL. 2013. A phenotypic approach for IUIS PID classification and diagnosis: guidelines for clinicians at the bedside. *J Clin Immunol* 33: 1078-87
30. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Ailal F, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, Chatila T, Crow YJ, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Franco JL, Holland SM, Klein C, Morio T, Ochs HD, Oksenhendler E, Puck J, Tang MLK, Tangye SG, Torgerson TR, Casanova JL, Sullivan KE. 2018. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol* 38: 129-43
31. Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics*. 1952 Jun;9(6):722-8.

32. Ammann AJ, Ashman RF, Buckley RH, Hardie WR, Krantmann HJ, Nelson J, Ochs H, Stiehm ER, Tiller T, Wara DW, Wedgwood R. 1982. Use of intravenous gamma-globulin in antibody immunodeficiency: results of a multicenter controlled trial. *Clin Immunol Immunopathol* 22: 60-7
33. Gatti RA, Meuwissen HJ, Allen HD, Hong R, Good RA. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet*. 1968;2:1366–1369.
34. Reinherz EL, Geha R, Rapoport JM, Wilson M, Penta AC, Hussey RE, Fitzgerald KA, Daley JF, Levine H, Rosen FS, Schlossman SF. 1982. Reconstitution after transplantation with T-lymphocyte-depleted HLA haplotype-mismatched bone marrow for severe combined immunodeficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A* 79: 6047-51
35. International Chronic Granulomatous Disease Cooperative Study Group. A controlled trial of interferon gamma to prevent infection in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med*. 1991;324:509–516.
36. Cavazzana-Calvo M, Hacein-Bey S, de Saint Basile G, Gross F, Yvon E, Nusbaum P, Selz F, Hue C, Certain S, Casanova JL, Bousso P, Deist FL, Fischer A. 2000. Gene therapy of human severe combined immunodeficiency (SCID)-X1 disease. *Science* 288: 669-72
37. Griffith LM, Cowan MJ, Notarangelo LD, Kohn DB, Puck JM, Shearer WT, Burroughs LM, Torgerson TR, Decaluwe H, Haddad E. 2016. Primary Immune Deficiency Treatment Consortium (PIDTC) update. *J Allergy Clin Immunol* 138: 375-85
38. Shearer WT, Dunn E, Notarangelo LD, Dvorak CC, Puck JM, Logan BR, Griffith LM, Kohn DB, O'Reilly RJ, Fleisher TA, Pai SY, Martinez CA, Buckley RH, Cowan MJ. 2014. Establishing diagnostic criteria for severe combined immunodeficiency disease (SCID), leaky SCID, and Omenn syndrome: the Primary Immune Deficiency Treatment Consortium experience. *J Allergy Clin Immunol* 133: 1092-8
39. Manuel Martínez-Lavín. Caos, complejidad y cardiología. *Arch Cardiol Mex* 2012;82(1):54-58.
40. Gowers WR. Lumbago: its lessons and analogues. *Br Med J*, 1 (1904), 117-21.
41. Smythe HA, Moldofsky H. Two contributions to understanding of the "fibrositis" syndrome. *Bull Rheum Dis*. 1977;28:928-931.
42. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum*. 1990 Feb; 33(2):160-72.
43. Belenguer, Rafael; Ramos-Casal, Manuela; Siso, Antoni; Rivera, Javier (marzo-abril 2009). «Clasificación de la fibromialgia. Revisión sistemática de la literatura». *Reumatología Clínica (Elsevier España)* 5 (2): 55-62.
44. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. Version 2016. <https://icd.who.int/browse10/2016/en#/M79.7>
45. Ruiz-Montero PJ, Segura-Jimenez V, Alvarez-Gallardo IC, Nijs J, Mannerkorpi K, Delgado-Fernandez M, van Wilgen CP. 2019. Fibromyalgia Impact Score in Women with Fibromyalgia Across Southern, Central, and Northern Areas of Europe. *Pain Physician* 22: E511-E6
46. Mas AJ, Carmona L, Valverde M, Ribas B. 2008. Prevalence and impact of fibromyalgia on function and quality of life in individuals from the general population: results from a nationwide study in Spain. *Clin Exp Rheumatol* 26: 519-26

47. Branco JC, Bannwarth B, Failde I, Abello Carbonell J, Blotman F, Spaeth M, Saraiva F, Nacci F, Thomas E, Caubere JP, Le Lay K, Taieb C, Matucci-Cerinic M. 2010. Prevalence of fibromyalgia: a survey in five European countries. *Semin Arthritis Rheum* 39: 448-53
48. Coskun Benlidayi I. 2019. Role of inflammation in the pathogenesis and treatment of fibromyalgia. *Rheumatol Int* 39: 781-91
49. Conversano C, Poli A, Ciacchini R, Hitchcott P, Bazzichi L, Gemignani A. 2019. A psychoeducational intervention is a treatment for fibromyalgia syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 37 Suppl 116: 98-104
50. White PF, Zafereo J, Elvir-Lazo OL, Hernandez H. 2018. Treatment of drug-resistant fibromyalgia symptoms using high-intensity laser therapy: a case-based review. *Rheumatol Int* 38: 517-23
51. Thorpe J, Shum B, Moore RA, Wiffen PJ, Gilron I. 2018. Combination pharmacotherapy for the treatment of fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2: CD010585
52. Whiteside N, Sarmanova A, Chen X, Zou K, Abdullah N, Doherty M, Zhang W. 2018. Proportion of contextual effects in the treatment of fibromyalgia-a meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Rheumatol* 37: 1375-82
53. Mastrangelo F, Frydas I, Ronconi G, Kritas SK, Tettamanti L, Caraffa A, D Ovidio C, Younes A, Gallenga CE, Conti P (2018). Low-grade chronic inflammation mediate by mast cells in fibromyalgia: role of IL-37. *J Biol Regul Homeost Agents* 32:195–198.
54. Parkitny L, Younger J (2017) Reduced pro-inflammatory cytokines after 8 weeks of low-dose naltrexone for fibromyalgia. *Biomedicines* 5:E16. <https://doi.org/10.3390/biomedicines5020016>
55. de Zanette SA, Vercelino R, Laste G, Rozisky JR, Schwertner A, Machado CB, Xavier F, de Souza IC, Deitos A, Torres IL, Caumo W (2014) Melatonin analgesia is associated with improvement of the descending endogenous pain-modulating system in fibromyalgia: a phase II, randomized, double-dummy, controlled trial. *BMC Pharmacol Toxicol* 15:40. <https://doi.org/10.1186/2050-6511-15-40>
56. Conversano C, Poli A, Ciacchini R, Hitchcott P, Bazzichi L, Gemignani A. 2019. A psychoeducational intervention is a treatment for fibromyalgia syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 37 Suppl 116: 98-104
57. Ribeiro VGC, Mendonça VA, Souza ALC, Fonseca SF, Camargos ACR, Lage VKS, Neves CDC, Santos JM, Teixeira LAC, Vieira ELM, Teixeira Junior AL, Mezêncio B, Fernandes JSC, Leite HR, Poortmans JR, Lacerda ACR (2018) Inflammatory biomarkers responses after acute whole body vibration in fibromyalgia. *Braz J Med Biol Res* 51:e6775. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20176775>
58. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Häuser W, Fluß E, Choy E, Kosek E, Amris K, Branco J, Dincer F, Leino-Arjas P, Longley K, McCarthy GM, Makri S, Perrot S, Sarzi-Puttini P, Taylor A, Jones GT (2017) EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis* 76:318–328.
59. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209724>
60. Introducción a la medicina clínica. 2012. Harrison's Principles of Internal Medicine (18ª edición). New York, USA: McGraw Hill Companies Inc

ABREVIATURAS

7 ABREVIATURAS

NK	Células agresoras naturales o células NK (del inglés, <i>natural killer</i>)
IL	Interleuquinas o citoquinas
IFN	Interferón
TCR	Receptor clonotípico para antígeno de las células T (del inglés, <i>T cell receptor</i>)
TNF	Factor de necrosis tumoral (del inglés, <i>tumor necrosis factor</i>)
TGF	Factor de crecimiento transformante o factor de crecimiento tumoral (del inglés, <i>Transforming growth factor o Tumor growth factor</i>)
IDP	Inmunodeficiencias Primarias
WAS	Síndrome de Wiskott-Aldrich (del inglés, <i>Wiskott-Aldrich syndrome</i>)
MHC	Complejo Mayor de Histocompatibilidad (del inglés, <i>major histocompatibility complex</i>).
HLA	Moléculas o antígenos de histocompatibilidad humanos (del inglés, <i>human leukocyte antigen</i>).
IDCV	Inmunodeficiencia común variable
BTK	Tirosina quinasa de Bruton (del inglés, <i>Bruton tyrosine kinase</i>)
IDS	Inmunodeficiencias secundarias
FM	Fibromialgia
EGC	Enfermedad granulomatosa crónica
CGD	Enfermedad granulomatosa crónica (del inglés, <i>chronic granulomatous disease</i>)
REDIP	Registro Español de Inmunodeficiencias Primarias
IUIS	Unión Internacional de Sociedades de Inmunología (del inglés, <i>International Union of Immunological Societies</i>)
IDCG	Inmunodeficiencia combinada grave
SCID	Inmunodeficiencia combinada grave (del inglés, <i>severe combined immunodeficiencies disorders</i>)
SCID-X	Inmunodeficiencia combinada grave ligada al cromosoma X (del inglés, <i>X-linked severe combined immunodeficiency</i>)
TPH	Trasplante de progenitores hematopoyéticos
ADA	Adenosina-deaminasa
PNP	Purina-nucleósido fosforilasa
NEI	Sistema neuroendocrinoinmunológico