

Efectos de la sulpirida en el tratamiento de la fibromialgia. Evaluación preliminar a través de un ensayo clínico. Reflexión patogénica

J. GUITART BOIXADER¹ Y F. MÁRMOL CARRERA²

RESUMEN

Con el fin de comprobar algunas observaciones clínicas, diseñamos un ensayo clínico abierto para comprobar el efecto de la sulpirida (SP), un antagonista dopaminérgico D2 en el tratamiento de la fibromialgia (FM). A una serie de 81 mujeres afectadas de FM se les prescribió SP 100-150 mg/día durante un periodo de 8-10 semanas. Estas pacientes se dividieron en cuatro grupos según el grado de las variables: extensión del dolor, número de puntos dolorosos y sintomatología acompañante. Tres de ellos, FM posible, FM probable y FM definida siguen los criterios descritos por Wolfe (1994). También incluimos otro grupo: FM *like*, definido por cuadros de FM pero con igual o menos de cinco puntos dolorosos. Los resultados se clasificaron por autoevaluación global del paciente. La proporción de casos favorables en cada grupo se comparó con los resultados obtenidos con antidepresivos tricíclicos en la FM, según los datos de un metaanálisis (comparación de una proporción observada a una teórica, valor Z, una cola). La proporción de casos favorables FM *like*, 80% ($p \leq 0,001$); FM posible, 80% ($p \leq 0,001$); FM probable, 57% ($p \leq 0,01$); FM definida, 50% ($p \leq 0,05$). Los efectos secundarios en general son muy poco frecuentes, y tan sólo se observan algunas alteraciones endocrinas como amenorrea e hiperprolactinemia en

ABSTRACT

We designed an open clinical assay to study sulpiride (SP), a dopamine D2 antagonist for the treatment of fibromyalgia (FM). A total of 81 women affected by this disease were administered with 100/150 mg/day SP for 8-10 weeks. They were divided into 4 groups according to the following variables: range of pain, number of painful points and accompanying symptomatology. Three of these groups: FM possible, FM probable and FM defined, followed the criteria described by Wolfe (1994). We also included another group: FM *like*, defined by symptoms of FM but with ≤ 5 painful points. The results were classified by self-evaluation. The proportion of favorable cases in each group was compared with the results obtained in a meta-analysis with tricyclic antidepressants. (comparison of the ratio observed to the theoretical one, Z value, one tail). The ratio of favorable cases was: FM *like*: 80% ($p \leq 0.001$); FM possible: 80% ($p \leq 0.001$); FM probable: 57% ($p \leq 0.01$); FM defined: 50% ($p \leq 0.05$). Side effects were in general not very frequent. The most common were some endocrine alterations, such as hyperprolactinemia and amenorrhoea, in 5.2% of the patients. Our results suggest that the action on the dopaminergic system can be useful in the treatment of FM, especially in less severe cases.

¹Servicio de Reumatología
Centre Reumatològic Sant Gervasi
Barcelona

²Departamento de Anatomía Patológica, Farmacología
y Microbiología
Facultad de Medicina
Universidad de Barcelona
Barcelona

Dirección para correspondencia:

Joan Guitart Boixader
Centre Reumatològic Sant Gervasi
Avda. Príncep d'Astúries, 21, 1.º 2.ª
08012 Barcelona
E-mail: quimetguitart@hotmail.com

el 5,2% de las pacientes. Nuestros resultados sugieren que la intervención sobre el sistema dopaminérgico puede resultar útil en el tratamiento de la FM, sobre todo en los casos menos evolucionados y graves. A nivel patogénico apoyan la idea de una disfunción límbico-dopaminérgica en estos pacientes.

Palabras clave: Fibromialgia. Dopamina. Tratamiento con sulpirida. Antagonistas D2.

In relation to pathogenic level, our results support the hypothesis of a limbic-dopaminergic dysfunction in FM. (DOLOR. 2010;25:94-102)

Corresponding author: Joan Guitart Boixader, quimetguitart@hotmail.com

Key words: Fibromyalgia. Dopamine. Treatment with sulpiride. D2 antagonists.

INTRODUCCIÓN

La FM es una enfermedad de etiología desconocida que se caracteriza por un dolor crónico generalizado que el paciente localiza en el aparato locomotor. Además, el dolor se acompaña de otros síntomas como fatiga intensa, alteraciones del sueño, parestias en las extremidades, cefaleas, sensación de hinchazón de las manos, entre otros¹.

La FM se ha convertido en un importante problema de salud por su relativa alta prevalencia, estimada en el 2,4% de la población adulta y por sus posibles consecuencias de limitación e incluso grados de invalidez. Dicho problema se complica, ya que, aparte de no conocerse bien la etiología, tampoco se dispone de un tratamiento específico de probada y alta eficacia.

Ante esta situación es comprensible la sensación de frustración y limitación que siente el profesional que atiende a estas personas y que dicho profesional pueda replantearse cómo ayudar mejor a estos pacientes con los recursos que nos proporciona la farmacopea actual.

El reconocimiento de la FM como una enfermedad compleja debida a la desregulación de los centros del dolor ha venido de la mano del conocimiento del papel que desempeñan los neuromediadores en esta enfermedad. Los neuromediadores (moléculas químicas que transmiten las instrucciones entre las neuronas) actúan en todo el organismo, pero preferentemente en el sistema nervioso central (SNC). Uno de los primeros neuromediadores estudiados fue la serotonina.

El papel de la serotonina sobre los estados del ánimo hizo pensar que la FM era una enfermedad básicamente psicósomática. Posteriormente fueron la sustancia P y el factor neurotrófico cerebral, entre otros, los mediadores que se estudiaron². En la actualidad,

las exploraciones moleculares de imagen, como la tomografía por emisión de positrones (PET) han permitido valorar, ya sea directamente mediante marcadores específicos o a través de sus receptores, los niveles de neuromediadores. Una de las relaciones más evidentes ha sido el hallazgo de valores disminuidos de catecolaminas (dopamina, adrenalina, serotonina y noradrenalina) en diversas estructuras cerebrales de pacientes afectados por FM. De entre todas las catecolaminas, la disminución más importante, por encima del 50%, corresponde a la dopamina, que a su vez es precursora de la noradrenalina y adrenalina².

Hoy en día cada vez hay más trabajos que implican una desregulación de la neurotransmisión dopaminérgica en la FM. Por ejemplo, en un estudio piloto, se ha observado, mediante PET, que los pacientes con FM tienen reducida la actividad dopaminérgica presináptica³. Asimismo, también se ha demostrado que los pacientes con FM tienen una respuesta dopaminérgica anormal a la estimulación del dolor, postulando que la liberación de dopamina endógena como respuesta a un dolor tónico experimental se encuentra afectada en estos pacientes⁴.

La idea de administrar SP para el tratamiento de la FM surgió después de unos resultados favorables en dos casos de dolores somatomorfos (una toracalgia y un dolor rebelde vesical pélvico) tratados con dicho medicamento, y ante unos primeros resultados aparentemente positivos se proyectó un estudio más amplio y protocolizado para evaluar la posible eficacia de la SP en la FM.

La SP fue la primera benzamida utilizada en el tratamiento de la esquizofrenia, destacando desde el principio por su menor incidencia de reacciones extrapiramidales; es un antagonista muy selectivo de los receptores D2 de la dopamina en el SNC, y ha sido clasificada como un neuroléptico atípico^{5,6}, pero también se le han reconocido ciertas propiedades sedantes⁶. En las formas comercializadas en

España se la presenta, además de neuroléptico, como medicamento indicado en trastornos funcionales, somatizaciones neuróticas, psicoastenia y vértigo⁷.

Con vistas a indagar, aunque de forma preliminar, la utilidad de este fármaco en la FM, se ha diseñado un estudio clínico abierto con los siguientes objetivos:

- Evaluar los posibles efectos beneficiosos de la SP en la FM.
- Sondar la tolerancia, efectos secundarios y observancia de dicho fármaco en estos pacientes.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se ha proyectado un estudio de tipo observacional comparando la situación clínica antes y después de la administración del fármaco. Este estudio se ha llevado a cabo en una clínica reumatológica de Barcelona durante el periodo comprendido entre los años 2007-2009. La serie se ha formado por incorporación sucesiva.

Criterios de selección

Mujeres con dolor musculoesquelético primario, que las pacientes refieren como difuso y generalizado, con expresiones «es todo» o «casi todo». El cuadro se completa con unos posibles síntomas acompañantes que referiremos seguidamente y el hallazgo de numerosos puntos dolorosos.

Los criterios diagnósticos empleados son los descritos por Wolfe (1994)⁸, que consideramos más sensibles en nuestro medio que los famosos criterios del *American College of Rheumatology* (ACR) (1990)⁹.

En los mencionados criterios de Wolfe se tienen en cuenta tres variables con tres niveles de presencia de cada una de ellas:

- Dolor musculoesquelético. Nivel II: regional-extensivo; nivel III: generalizado.
- Puntos dolorosos. Se exploran los 18 puntos dolorosos que se describen en los criterios del *American Rheumatism Association* (ARA) de 1990. Nivel II: de 6-10 puntos dolorosos; nivel III: 11 o más puntos dolorosos.
- Síntomas acompañantes. Nivel II: de pocos a varios; nivel III: varios.

Consideramos como síntomas acompañantes los 12 siguientes: fatiga, alteraciones del sueño, rigidez, cefaleas de tensión, parestesias en las extremidades, sensación subjetiva de hinchazón en manos, mareos, inestabilidad, alteraciones intestinales, colon irritable, influencia negativa del estrés y meteorotropismo.

Nivel II. Presencia de 2-4 síntomas. La sola fatiga, por su importancia, ya se considera nivel II.

Nivel III. Cinco o más síntomas acompañantes.

Con estas variables y niveles se establecen tres grupos de FM:

- FM posible: una variable a nivel III, y las otras a nivel II.
- FM probable: dos variables a nivel III, y la otra a nivel II.
- FM definida: las tres variables a nivel III.

Además, para abarcar mejor la realidad clínica de la FM, añadimos un cuarto grupo, el por nosotros denominado *FM like*, cuadros de FM pero con igual o menos de cinco puntos dolorosos.

Criterios de exclusión

- Cuadros secundarios a otras enfermedades: poli-mialgia reumática, reumatismos inflamatorios, viriasis, algunos trastornos endocrinos (hipotiroidismo), poliartritis, etc.
- Para evitar la potenciación de efectos se han excluido pacientes que están sometidos a una polimedicación con fármacos psicotropos: anti-depresivos, neurolépticos, sedantes e hipnóticos. No obstante se pueden admitir casos que tomen alguno de estos fármacos como paroxetina o loracepam.
- Casos en los que estaría contraindicada la administración de SP: tumores prolactino dependientes, feocromocitoma, antecedentes de epilepsia o crisis convulsiva, prolongación del espacio QT congénito o adquirido y pacientes de Parkinson tratados con levodopa.

Pautas de tratamiento

El eje del tratamiento ha consistido en la administración de SP, 100-150 mg/día durante un periodo de 8-10 semanas.

No se suprime la medicación habitual consistente en analgésicos, antiinflamatorios, hipnóticos, eventualmente algún fármaco antidepresivo o hipnótico, etc. También pueden asociarse con complejos mineral-vitamínicos.

Evaluación

Entre las semanas 8-9 se contactó con los pacientes y se les planteó la siguiente pregunta: «En relación con el problema de dolores y fatiga que nos consultó hace ahora aproximadamente 2 meses, en conjunto ¿se encuentra: 1 = mejor; 2 = algo mejor; 3 = igual, o 4 = peor?».

También se incorporó esta otra al inicio y final del tratamiento: «En cuanto al grado de dolores y fatiga, ¿qué nota le pondría del 0-10: 0 = ninguna molestia, y 10 = máxima molestia imaginable?».

Se consideran evoluciones favorables los casos con respuestas 1 o 2.

Análisis estadístico: se trata de un estudio abierto, sin grupo control, un estudio de observación prospectivo. Se buscó la proporción de casos favorables en cada grupo, pero se procedió a la comparación con una proporción teórica consistente en el porcentaje de casos favorables obtenidos con tratamientos habituales. Concretamente, se tomó como referencia el resultado de un metaanálisis de tratamiento de la FM con antidepresivos tricíclicos, en el que la proporción de casos favorables resultó ser del 30%¹⁰. El tratamiento de la FM con tricíclicos es el más clásico y estudiado, y en el que se ha podido demostrar cierta evidencia de su eficacia.

Se empleó la prueba de comparación de una proporción observada (p_0) a una teórica (p), una cola. Esta prueba sólo es válida para muestras de tamaño elevado, en las que se cumpla que $np, nq \geq 5$.

Tabla 1. Relación de casos iniciales/casos con protocolo completo

Casos inicialmente seleccionados	108
Casos perdidos por falta de contacto	4
Casos no computables	
– Por no haber iniciado el tratamiento	9
– Por abandono precoz del tratamiento	
• Por secundarismos	11
• Sin causa conocida	3
Casos con protocolo completo	81

RESULTADOS

La serie resultó finalmente compuesta por 81 mujeres de una edad media de 53,2 años, con una desviación estándar (DE) de 12,7 años.

En cuanto al perfil ocupacional, predominan los trabajos tipo administración, secretaría (25,6%); seguidos de amas de casa (23%); hostelería, cocina y limpieza (15,4%); profesiones liberales (derecho, arquitectura, sanidad, relaciones públicas) (10,25%); enseñanza (7%); trabajos manuales que implican cierto grado de fatiga (manipuladoras, granja, etc.) (7%).

En la tabla 1 se observa la relación de los casos inicialmente admitidos, los perdidos y los no computables por tratamiento corto o abandono.

Resaltamos que nueve casos no llegaron a iniciar el tratamiento y que tres lo abandonaron precozmente, sin causa conocida, dos al mes y uno a los 15 días.

Los resultados obtenidos en cada grupo y su comparación con los resultados teóricos se detallan en la tabla 2, y de forma gráfica en la figura 1.

Se puede observar que la proporción de casos favorables es muy elevada en los grupos FM *like* y FM

Tabla 2. Estudio observacional con n = 81 mujeres afectadas de FM tratadas con SP 100/150 mg/día durante 8-9 semanas. Comparación con los resultados previsibles con la medicación habitual

Grupo*	N	Casos con evolución favorable (n) y proporción observada (p_0)		Proporción teórica esperable [†]	Z	p
		n	p_0	p		
FM <i>like</i>	15	12	0,8	0,30	4,54	≤ 0,001
FM posible	22	18	0,8	0,30	5,55	≤ 0,001
FM probable	26	15	0,57	0,30	3,37	≤ 0,01
FM definida	18	9	0,5	0,30	2,2	≤ 0,05

*Se emplea la clasificación de Wolfe 1994 y se incluye un grupo, el FM *like*, con cuadros de FM pero con ≤ 5 puntos de FM.

[†]Se toma como referencia la proporción $p = 0,3$ hallada en un metaanálisis acerca del tratamiento de la FM con antidepresivos tricíclicos¹⁰.

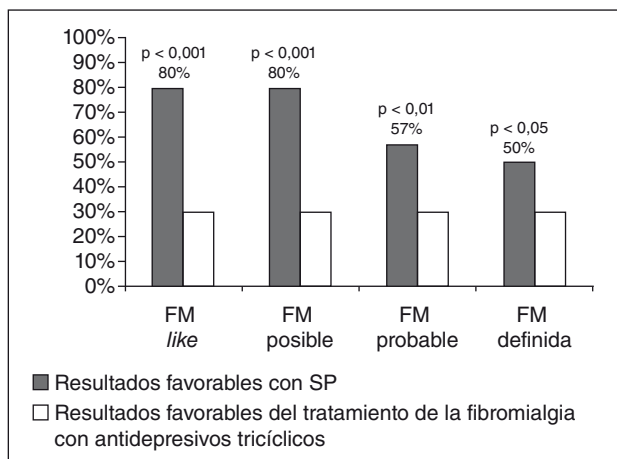


Figura 1. Porcentajes de casos favorables tras un tratamiento con SP (100-150 mg/día, 8 semanas) en 81 mujeres con FM. Comparación con los resultados favorables con antidepresivos tricíclicos en la FM, fijados en el 30% en un metaanálisis de referencia¹⁰.

posible. En todos los grupos se cumple que $np, nq \geq 5$: $15 \times 0,3 = 4,5$; $18 \times 0,3 = 5,4$.

En la tabla 3 se expone la relación de incidencias y efectos secundarios.

Cada efecto observado corresponde a un solo caso. Recogemos la observación de que en un caso coincidió la administración de SP con la aparición de un herpes, aunque es difícil establecer una relación causa-efecto.

DISCUSIÓN

Cada vez está más demostrada la intervención del sistema dopaminérgico en la etiología de la FM; por lo tanto, estos resultados pueden significar una vía farmacológica nueva para el tratamiento de estos pacientes, ya que son especialmente significativos en los casos menos evolucionados o graves de la enfermedad.

No obstante, la metodología de este trabajo presenta algunos aspectos que podrían restar consistencia a las conclusiones del mismo. Uno de ellos es la evaluación subjetiva a cargo del propio paciente. Ello puede parecer poco riguroso, pero dado que no existe hasta el momento una medida objetiva de los distintos parámetros: dolor, fatiga, sensación de bienestar, la evaluación subjetiva por parte del propio paciente es un sistema práctico para conocer la respuesta terapéutica. Se ha dicho al respecto que «hoy por hoy, por si queda alguna duda, los autoinformes son valorados por una comisión científica como la

Tabla 3. Casos con secundarismos a la SP registrados entre los 95 que han realizado el tratamiento completo o una parte del mismo

Efectos paradójicos (ansiedad, síntomas depresivos...)	4	4,2%
Tensión mamaria, galactorrea	4	4,2%
Vértigo, inestabilidad	3	3,1%
Síntomas de dependencia a la retirada	2	2,1%
Urticaria, lesiones dérmicas	2	2,1%
Aumento de peso	1	1
Sequedad de boca	1	1
Aturdimiento	1	1
Disnea	1	1
Somnolencia	1	1
Amenorrea	1	1
Cansancio	1	1
Herpes	1	1

valoración mejor y más fiable de la propia experiencia dolorosa»¹¹.

La toma de medicación concomitante tampoco debe suponer un inconveniente serio, pues la valoración se hace de modo comparativo entre el antes y el después, lo que pone de manifiesto el cambio obtenido con la intervención farmacológica. Además, esta diferencia se corrobora con la puntuación 0-10 de autoevaluación de la sintomatología que se pide al principio y final del seguimiento. La respuesta «mejor» equivale a una disminución media de 3-4 puntos del nivel inicial; la respuesta «algo mejor», a una reducción de 1-3 puntos; la respuesta «igual» a no variación práctica (0-2), y la respuesta «peor» a un incremento de uno o más puntos.

Respecto al uso concomitante de preparados mineral-vitamínicos, tampoco distorsiona los efectos de la SP, ya que dichos preparados no tienen, en principio, una incidencia clínica significativa.

Finalmente, puede objetarse que se trata de un estudio sin grupo control. Efectivamente, con un ensayo abierto no pueden obtenerse conclusiones definitivas, pero sí permite sugerir futuras hipótesis de trabajo (en nuestro caso, de que la SP puede resultar un tratamiento beneficioso para la FM).

El tratamiento actual de la FM se lleva a cabo con antidepresivos tricíclicos, especialmente amitriptilina y ciclobenzaprina; también se utilizan otros antidepresivos como la fluoxetina combinada con inhibidores duales de la recaptación de serotonina (5-HT) y noradrenalina (NA); además, se pueden utilizar analgésicos solos o asociados al tramadol y algunos anticonvulsivantes como la pregabalina.

Los beneficios obtenidos con estos tratamientos alcanzan aproximadamente a un tercio de los pacientes, entre el 25-37%¹². Concretamente, en el caso de los antidepresivos tricíclicos, se ha visto a través de un metaanálisis¹⁰ que pueden mejorar a un 30% de los enfermos. La mejoría es moderada en el dolor, la calidad del sueño y la sensación de bienestar, y es leve en cuanto a la sensación de fatiga, y mínima en cuanto a la reducción del número de puntos dolorosos. Parece ser que los inhibidores duales de la recaptación de 5-HT y NA como la venlafaxina, la duloxetina y el minalcipram son más eficaces que los inhibidores selectivos de la recaptación de 5-HT². Con la pregabalina, fármaco anticonvulsivante, se obtuvieron mejorías moderadas en los puntajes del dolor en el 48% de los casos frente al 27% registrados con placebo y mejorías importantes, de más del 50% en el 30% de los pacientes de FM, frente al 13% en el grupo placebo¹⁴.

De especial interés por lo novedoso del mecanismo farmacológico implicado es el caso del pramipexol, un fármaco antiparkinsoniano agonista selectivo de los receptores D2 de dopamina. En un trabajo controlado y doble ciego se demostró que un 42% de los pacientes obtuvo una mejoría del 50% en la escala del dolor frente a un 14% del grupo placebo¹⁵.

¿Cómo compaginar estos últimos resultados obtenidos con un agonista D2 con los nuestros, en los que la SP es un antagonista selectivo de los receptores D2? Dicha conciliación no es fácil en el estado actual de nuestros conocimientos sobre neurofarmacología. Una primera explicación se basa en que la dopamina puede participar en la patogenia de la FM tanto por defecto como por exceso. De hecho, en enfermos de Parkinson, el dolor mejora cuando toman L-DOPA, lo que aumenta su concentración de dopamina, pero se reagudiza con dosis por encima de las terapéuticas; ello indicaría que los receptores de la dopamina pueden tener alterada su función de forma similar en la FM². Otra explicación puede deberse a los efectos dosis dependientes; por un lado, el pramipexol, a la dosis de 4,5 mg/día, favorece la transmisión postsináptica². Por su parte, la SP es un inhibidor de los receptores D2. Los receptores D2 actúan como inhibidores tanto pre como postsinápticos³, por lo que la SP debe producir una desinhibición (= estimulación) pre y postsináptica. A la dosis utilizada de 100-150 mg/día tiene un efecto estimulador sobre los receptores presinápticos, facilitando también la transmisión dopaminérgica¹⁶.

En cuanto a la tolerancia y posibles efectos secundarios, hay que referirse primeramente al perfil de los

antipsicóticos inhibidores D2 típicos, tipo haloperidol. Los posibles efectos secundarios que producen dichos fármacos son: trastornos extrapiramidales, que consisten en discinesias agudas, movimientos involuntarios, tortícolis, espasmos musculares, proyección de la lengua, mirada hacia arriba, temblores tipo parkinsoniano y discinesias tardías difíciles de resolver y que pueden resultar invalidantes. Estos últimos consisten en movimientos involuntarios de la cara, tronco y/o extremidades; sedación, que puede manifestarse a nivel de los receptores α -adrenérgicos, con hipotensión ortostática y alteraciones de algunos parámetros cardiovasculares y por la acción sobre los receptores muscarínicos, pueden aparecer síntomas como sequedad de boca y ocular, retención urinaria, aumento de la tensión intraocular, entre otros.

Por último, también puede aumentar la concentración de prolactina debido al desbloqueo de la acción inhibidora que la dopamina ejerce sobre la hipófisis.

En el caso de los antipsicóticos de segunda generación, como es el caso de la SP, los efectos secundarios son, por lo general, menos frecuentes y más leves¹⁶. En este sentido, prácticamente no hay incidencia sobre los parámetros cardiovasculares responsables de la hipotensión ortostática. Los efectos de tipo extrapiramidal son poco frecuentes, y lo que sí es más común es la secreción aumentada de prolactina. Dicho aumento puede acompañarse de impotencia en el hombre y disminución de la función gonadal en la mujer. Otro efecto característico es el aumento de peso, que puede deberse al antagonismo con la 5-HT⁶.

El perfil de la SP hace que el margen entre las dosis terapéuticas y las concentraciones tóxicas sea amplio, lo que permite un rango seguro de utilización¹⁶.

Como ya hemos comentado en los resultados, en nuestros ensayos confirmamos la idea de una buena tolerancia en cuanto a efectos secundarios.

Los casos que se registraron fueron debidos a la disfunción endocrina por el aumento de la secreción de prolactina (tensión mamaria y galactorrea) y un caso de amenorrea. También se observó un caso de ganancia ponderal y otro de sequedad de boca. Otros efectos menos específicos que aparecieron fueron: efectos paradójicos como ansiedad y depresión, vértigo, inestabilidad, y en otros dos casos síntomas de dependencia a la retirada del fármaco. Hay que destacar, asimismo, dos casos de alteraciones dérmicas, uno por urticaria y otro por lesiones maculopapulosas, dándose la circunstancia de que estas últimas persistían varios meses después de la suspensión del medicamento.

Si hasta aquí se han comentado algunos de los aspectos farmacológicos, también es importante la discusión de algunas consideraciones de tipo patológico.

Está admitido que en la FM existe una alteración de los mecanismos de procesamiento del dolor por un desequilibrio en los neurotransmisores¹⁷, pero en la práctica sólo se ha actuado sobre el neurotransmisor 5-HT a través de los inhibidores de su recaptación, y más recientemente sobre los inhibidores duales de la recaptación de 5-HT y NA.

Hasta hace poco tiempo no se había valorado el posible potencial patogénico de la dopamina y, por lo tanto, la utilidad de incidir en su posible disfunción.

Los resultados del presente trabajo, aunque a nivel preliminar, junto con los ya comentados del pramipexol y otras líneas de trabajo recientes, permiten reflexionar sobre las ideas patogénicas de la FM.

En este sentido, hay razones para pensar que el sistema mesolímbico cortical desempeña un papel importante en el desarrollo del síndrome fibromiálgico. Para una mejor exposición de algunos conceptos anatomofuncionales que serán comentados en las próximas líneas, parece oportuno incluir un breve recuerdo esquemático del sistema límbico y del sistema dopaminérgico.

El sistema límbico está formado por un complejo interrelacionado de elementos basales del encéfalo. El centro de ellos está constituido por el hipotálamo, y a su alrededor hay los restantes integrantes de dicho sistema, como son los núcleos septales, el área paraolfatoria, los núcleos anteriores del tálamo, porciones de los ganglios basales, el hipocampo y la amígdala. En torno a estos componentes el sistema se completa con la llamada corteza límbica, que comprende el área orbitofrontal de la cara ventral de los lóbulos frontales, la circunvolución subcallosa, la circunvolución del cíngulo (supracallosa) y la ya aludida circunvolución del hipocampo con el *uncus*¹⁸.

También hay que incluir el lóbulo de la ínsula en la corteza límbica¹⁹ y el cinturón paralímbico²⁰.

El sistema dopaminérgico consta de tres componentes básicos: el nigroestriado, el tuberohipofisario y el mesolímbico cortical. Este último, que a veces también se denomina sistema, está formado por células cuyos cuerpos constituyen agregados en el mesencéfalo y cuyas fibras se proyectan por él hacia distintas zonas del sistema límbico, especialmente el núcleo *accumbens*, la amígdala y la corteza cerebral⁶.

A continuación pasamos a exponer algunas de las razones que a nuestro juicio avalan la idea de una importante participación del sistema mesolímbico en la patogenia de la FM.

El sistema límbico, desde el punto de vista fisiológico, interviene de forma destacada en la modulación del dolor, produciendo el componente emocional de la sensación dolorosa, los matices de agradable/desagradable, el de sufrimiento y castigo¹⁸. Además, el sistema límbico contiene muchos de los integrantes de la llamada «red neural del dolor». También vamos a incluir un breve resumen de dicha red, puesto que es un concepto relativamente moderno. Los datos actuales de las técnicas de neuroimagen muestran que el dolor es un cuadro clínico altamente plástico en el que se afectan múltiples sistemas neurales cerebrales que definen la denominada red neural del dolor o red de áreas corticosubcorticales implicadas en el procesamiento del dolor, y que puede dividirse en el sistema neural nociceptivo y el sistema neural antinociceptivo²⁷. El sistema neural nociceptivo está compuesto por la corteza cingulada anterior (parte anterior); área prefrontal, parte más anterior; ganglios basales, tálamo, ínsula anterior y posterior, corteza somatosensorial primaria y secundaria; vía espinal ascendente y cerebelo, mientras que el sistema neural antinociceptivo está compuesto por área motora suplementaria, corteza cingulada posterior (área media y posterior) y área prefrontal (parte media y posterior)²⁷. Asimismo, en el sistema límbico hay una importante presencia y actividad dopaminérgica; por ejemplo, encontramos zonas del sistema dopaminérgico, áreas con significativas concentraciones de dopamina y abundante presencia de receptores dopamínicos. Por otro lado, los receptores D3 y D4, que son tipo D2, que es donde actúa básicamente la SP, se hallan preferentemente expresados en el sistema límbico²⁴. Por último, la intervención sobre la función dopamínica ha resultado positiva en el presente trabajo y en otros como el referido con pramipexol¹⁵. Por otro lado, hallazgos recientes con técnicas de neuroimagen, tipo resonancia magnética funcional (RMF), han demostrado una desregulación de la actividad dopaminérgica en la FM^{3,4}. En este sentido, si se somete a un estímulo doloroso moderado, 4 kg/cm², a un paciente de FM, se halla una consistente activación de la matriz neural del dolor a estímulos de baja intensidad, lo que no sucede en individuos normales²⁸. En el análisis temporal de las imágenes obtenidas con RMF en pacientes de FM sometidos a estos mismos estímulos (4 kg/cm² sobre el pulgar), las áreas que resultaron específicamente más activadas respecto a los controles sanos fueron

Tabla 4. Vivencia dolorosa. Parte de las correlaciones anatomofisiopatológicas a nivel cerebral

Área cerebral Sistema límbico	Dopamina	Expresión receptores D2				Función	Neuroimagen RMF*
		D2	D2:D2	D2:D3	D2:D4		
– En conjunto	SDp ⁶	X ⁶	++ ⁶	+ ⁶	+ ⁶	Naturaleza afectiva de las sensaciones: recompensa/castigo ¹⁸	
– Partes:							
• Hipotálamo	SDp ⁶	X ⁶	++ ⁶	+ ⁶			
• Ganglios (basales, porciones de los)	SDp ⁶	X ⁶				RND ^{23,24}	••• ²⁶
▪ Cuerpo estriado	Dp (caudado) ⁵		++ ⁶	+ ⁶	+ ⁶	MD: respuesta emocional ²²	
▪ Tálamo, núcleos anteriores	SDp ⁶	X ⁶				RND ^{21,24}	
• Área paraolfatoria/ tubérculo olfatorio	SDp ⁵ Dp ⁵			X ⁵			
• Circunv. hipocampo	SDp ⁵						
• N. <i>accumbens</i>	SDp ⁶ Dp ⁵			X ⁵			
• Amígdala	SDp ⁵ Dp ⁵					MD: vivencia de dolor, castigo ¹⁸	
• Circunv. cíngulo (áreas concretas)						RND ²⁴ MD: respuesta emocional ^{22,23} . Sufrimiento ²⁵	••• ²⁶ (parte anterior)
• Ínsula de Reil (partes concretas)						RND ^{21,24} MD: dimensión emocional ^{22,23}	••• ²⁶

Dp: concentración; SDp: sistema dopaminérgico (presencia/parte); +: valoración cuantitativa; X: presentes; RND: parte de la red neural del dolor; MD: modulación del dolor; •: activación

*Análisis temporal RMF de la respuesta a la estimulación dolorosa en FM²⁶

el lóbulo de la ínsula, la circunvolución del cíngulo y los ganglios basales²⁶. Todas estas localizaciones pertenecen al sistema límbico (Tabla 4).

Todavía podemos preguntarnos: ¿cómo se ha llegado a esta situación de alteración funcional neurológica? Para intentar contestarla, aunque sea a nivel teórico, hay que partir del hecho clínico siguiente: en la actualidad está reconocida la importante asociación entre el antecedente de estrés y la aparición y exacerbación de la FM. Una situación de estrés comporta un incremento de la demanda y consumo de catecolaminas, tipo adrenalina y noradrenalina, que, por cierto, se sintetizan a partir de la dopamina. Esta demanda presupone una activación del sistema dopaminérgico. Entonces es posible pensar que una sobreactivación prolongada juntamente con un factor terreno (sexo, factores genéticos, etc.) pueda acarrear alteraciones funcionales y/o estructurales más

o menos permanentes en dicho sistema. Estas alteraciones podrían consistir en agotamiento, reacciones al mismo como cambios en la expresión de receptores D de tipo sobreexpresión. De esta manera, se podría explicar que los fármacos que actúan selectivamente sobre el sistema dopamínico-límbico, corrigiendo la correspondiente disfunción, beneficien al paciente de FM. Sin duda, aún hay que profundizar mucho más en este campo, aunque es una línea que ha despertado últimamente un notable interés por su probable relación con el dolor crónico y la FM.

En cuanto a la utilidad de la SP en estos pacientes, posibilidad sugerida en el presente trabajo, debería corroborarse con otros estudios clínicos más amplios y controlados, aunque los resultados previos obtenidos en este estudio abierto hacen pensar en una buena respuesta a la SP en los pacientes afectados de FM.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rivera J, Alegre C, Ballina FI, Carbonell J, et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la Fibromialgia. *Reumatol Clin*. 2006;2 Supl 1:55-66.
2. García Fructuoso F. La «U» invertida de la dopamina. www.Institutferan.org (2009).
3. Wood PB, Paatterson JC, Sunderland JJ, Trainter KH, Glabus MF, Lilien DL. Reduced presynaptic dopamine activity in fibromyalgia syndrome demonstrated with positron emission tomography: a pilot study. *J Pain*. 2007;8:51-8.
4. Wood PB, Schweinhardt P, Jaeger E, et al. Fibromyalgia patients show an abnormal dopamine response to pain. *Eur J Neurosci*. 2007; 25:3576-82.
5. Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11.th ed. New York: McGraw-Hill. 2006. p. 248.
6. Rangg HP, Dale MM. *Farmacología*. Barcelona: Elsevier España, SL; 2008. p. 494-6,501-3.
7. *Vademecum Internacional. Especialidades médicas y biológicas*. 41.^a ed. Madrid: Medicon, SA; 2000. p. 1544.
8. Wolfe F. When to diagnose fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am*. 1994;20(2):485-501.
9. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990: Criteria for the classification of fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 1990;33:160-72.
10. O'Malley PG, Balden E, Tomkins G, Saantoro J, Kroenke K, Jackomson JL. Treatment of fibromyalgia with antidepressants. A meta-analysis. *J. Gene Intern Med*. 2000;659-66.
11. Paulino J. ¿Cómo se puede objetivar el dolor musculoesquelético? *Rheuma*. 2003;2:11.
12. Rivera Redondo J. Tratamiento farmacológico de la fibromialgia. *Infor Terap Sist Nac Salud*. 2008;32:107-15.
13. Rao SG. The neuropharmacology of centrally-acting analgesic medication in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am*. 2002;28:235-59.
14. Crofford LJ, Rowbotham MC, Maese PG, et al. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome. Results of randomized double blind placebo controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52:1264-73.
15. Holman AJ, Myers RR. A randomized double blind placebo controlled trial of pramipexole, a dopamine agonist, in patients with fibromyalgia receiving concomitant medications. *Arthritis Rheum*. 2005;52(8):2491-505.
16. Mauri MC, Bravin S, Bitetto A, Rudelli R, Invernizi G. Drug safety. 1996;14(5):288-98.
17. Crofford LJ. The relationship of fibromyalgia to neuropathic syndromes. *J Rheumatol Suppl*. 2005;75:41-5.
18. Guyton AC, May JE. *Fisiología médica*. Madrid: Elsevier España; 2006. p. 731,735,737.
19. Guyton AC. *Anatomía y fisiología del sistema nervioso*. México: Nueva Editorial Interamericana, SA. de C-C; 1972: p. 251.
20. Nieuwenhuys R, Voogd J, Van Huijzen C. *El sistema nervioso central*. 4.^a ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2009. p. 923.
21. Gu X, Hans S. Neural substrates underlying evaluations of pain in actions depicted in words. *Biol Brain Res*. 2007;181:218-23.
22. Gracely RM, Petzke F, Wolfe JM, Claw DJ. Functional magnetic resonance of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2002;46:1333-43.
23. Williams DA, Gracely RH. Biology and therapy in fibromyalgia. Functional magnetic resonance findings in fibromyalgia [review]. *Arthritis Res Ther*. 2006.
24. Yunus MB. Fibromyalgia and overlapping disorders. The unifying concept of central sensitivity syndromes. *Sem Arthritis Rheum*. 2007; 36:339-56.
25. Price DD. Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science*. 2000;288:1769-72.
26. Pujol J, López Solà M, Ortiz H, et al. Mapping brain response to pain in fibromyalgia using temporal analysis of MRFI. *PLoS ONE*. 2009;4(4): 5224. www.plosone.org.
27. May A. Neuroimaging: visualizing de brain in pain. *Neurol Sci*. 2007; 28(Suppl):101-7.
28. Deus J, Pujol J, Bofia J, et al. Resonancia magnética funcional de la respuesta cerebral al dolor en pacientes con diagnóstico de fibromialgia. *Psiquiatría Biológica*. 2006;13:39-46.