

# Papel de los antagonistas dopaminérgicos D<sub>2</sub> en el tratamiento de la fibromialgia. Ensayo clínico con un preparado a base de flupentixol y melitraceno

J. GUITART BOIXADER<sup>1</sup> Y F. MÁRMOL CARRERA<sup>2</sup>

## RESUMEN

En relación con los efectos de antagonistas D<sub>2</sub> en el tratamiento de la fibromialgia (FM), hemos diseñado un ensayo clínico abierto con un preparado a base de flupentixol (neuroléptico antagonista D<sub>2</sub>) y melitraceno (antidepresivo tricíclico) para evaluar su posible utilidad y tolerancia en la FM.

La serie se formó por incorporación sucesiva: 79 mujeres con una edad media de 42,9 años (desviación estándar [DE]: 13,76), repartidas en cuatro grupos. Tres de ellos, FM posible, FM probable y FM definida, siguen los criterios de Wolfe de 1994, y añadimos el grupo FM *like*, constituido por cuadros de FM pero con igual o menos de cinco puntos dolorosos.

Dosis de 1 mg de flupentixol + 20 mg/día de melitraceno durante 8-9 semanas, aparte de la medicación analgésica antiinflamatoria habitual. Los resultados se establecieron por escala analógica numérica y autoevaluación global comparativa del paciente. La variación de los puntajes entre el inicio y final del tratamiento se evaluó por la prueba de rangos señalados y pares igualados de Wilcoxon.

La frecuencia de resultados favorables es relativamente alta en los grados clínicamente menos desarrollados: FM *like* 75%, FM posible 66%, FM probable 70% y moderada; en el grupo de FM definida, 50%. La variación en los puntajes de dolor y fatiga fue significativa en todos los grupos.

## ABSTRACT

With regard to the effects of D<sub>2</sub> antagonists in the treatment of fibromyalgia (FM), we have designed an open clinical trial with a flupentixol (D<sub>2</sub> receptor antagonist neuroleptic) and melitracen (tricyclic antidepressant) based combination, to assess their potential usefulness and tolerance in FM.

The case series enrolled consecutive participants: 79 women with a mean age of 42.9 years (SD 13.76), divided into four groups. Three of these were possible FM, probable FM and defined FM, according to Wolfe's 1994 classification criteria and we added an FM-like group, made up of patients presenting with FM-like syndrome but with ≤ 5 tender points.

Dose of 1 mg flupentixol plus 20 mg/day melitracen for 8-9 weeks, in addition to the regular anti-inflammatory pain medication. The results were determined using a numeric analog scale and comparative self-assessment measure of overall well-being. The variation in scores between baseline and end of treatment was assessed using the aforementioned range test and the Wilcoxon matched pairs test.

The frequency of positive results is relatively high in the cases with a lower clinical grade: FM-like 75%, possible FM 66%, probable and moderate FM 70% and in the defined FM group 50%. The variation in pain scores and fatigue was significant in all groups.

<sup>1</sup>Servicio de Reumatología  
Centre Reumatològic Sant Gervasi  
Barcelona

<sup>2</sup>Departamento de Anatomía Patológica,  
Farmacología y Microbiología  
Facultad de Medicina  
Universidad de Barcelona  
Barcelona

## Dirección para correspondencia:

Joan Guitart Boixader  
Centre Reumatològic Sant Gervasi  
Av. Príncipe de Asturias, 21, 1.º 2.ª  
08012 Barcelona  
E-mail: j.guitart.boixader@gmail.com

Los secundarismos han sido ligeros, destacando somnolencia y sedación excesiva en el 5% de las mujeres que lo utilizaron. También se registraron casos aislados de sequedad de boca, disminución de la libido, lesiones maculopapulosas, alteración del sueño, entre otras.

Nuestros resultados sugieren que flupentixol/melitraceno es útil y bien tolerado en la FM.

**Palabras clave:** Fibromialgia. Antagonistas dopaminérgicos D<sub>2</sub>. Tratamiento con flupentixol y melitraceno.

## INTRODUCCIÓN

La FM es un síndrome caracterizado por dolor musculoesquelético crónico difuso y generalizado, asociado normalmente con fatiga, alteraciones del sueño y otros síntomas diversos. La FM es uno de los motivos que más bajas laborales produce, y su prevalencia en la población española es del 2,4%<sup>1</sup>.

Los principales escollos y dificultades para dar una respuesta eficiente a estos pacientes consisten en que la etiopatogenia sigue siendo mal comprendida y que los resultados obtenidos con los tratamientos hasta el presente empleados son mediocres e incluso, en bastantes ocasiones, frustrantes.

Se han ensayado diversos tipos de fármacos: los antidepresivos tricíclicos, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (fluoxetina), los inhibidores duales de la recaptación de serotonina y noradrenalina (duloxetina), algunos antiepilépticos (pregabalina), entre otros.

Los beneficios obtenidos con los medicamentos más clásicos y estudiados, en trabajos catalogados de evidencia científica fuerte, alcanzan solamente a un tercio de los pacientes (entre el 25-37%)<sup>2</sup>.

Pero esta aridez de resultados y el enigma de su verdadera naturaleza, lejos de desalentar y desviar el interés de los investigadores, parecen haber actuado de estímulo y acicate. En la década 1996-2005 se ha visto triplicada la publicación de artículos con respecto a los 15 años anteriores<sup>3</sup>. Entre los aspectos más trabajados tenemos el estudio de los factores etiológicos y los relacionados con las intervenciones farmacológicas.

Últimamente ha despertado un notable interés el papel de la dopamina (Dp) en la fisiopatología del dolor en general y en la FM en particular.

Side effects were light, the most important being drowsiness and excessive sedation in 5% of women who used it. There were also isolated cases of dry mouth, decreased libido, maculopapular lesions and sleep disturbances, among others.

Our results suggest that flupentixol/melitracen is useful and well tolerated for FM. (DOLOR. 2012;27:33-41)

*Corresponding author: Joan Guitart Boixader, j.guitart.boixader@gmail.com*

**Key words:** Fibromyalgia. D<sub>2</sub> dopamine receptor antagonists. Treatment with flupentixol and melitracen.

La Dp es un neuromodulador amino y precursor de la epinefrina y noradrenalina<sup>4,5</sup>, y actúa a través de los receptores D. Los hay de dos tipos, los D<sub>1</sub> y los D<sub>2</sub>, que se caracterizan por la activación (los D<sub>1</sub>) o la inhibición (los D<sub>2</sub>) del adelnato ciclasa, y distintas propiedades farmacológicas y clínicas<sup>4</sup>. Los D<sub>2</sub>, con sus subtipos D<sub>2r</sub>, D<sub>3</sub> y D<sub>4r</sub>, son los más importantes clínicamente.

Son todavía escasos los artículos sobre la medicación dopamínica aplicada a la FM. El más conocido es un ensayo con pramipexol (un agonista D<sub>3</sub>), con resultados francamente interesantes<sup>6</sup>.

En el presente trabajo ensayamos un preparado comercial (Deanxit®. Lundbeck España) a base de flupentixol (un antagonista D<sub>2</sub>) y melitraceno, un antidepresivo tricíclico a dosis baja, fármacos sobre los que no constan estudios previos en la FM ni conjunta ni aisladamente.

Los objetivos de nuestro estudio se concretan básicamente en examinar, en un estudio observacional prospectivo, el posible beneficio, así como la tolerancia, de este preparado en pacientes con diversos niveles de manifestación de la FM.

## PACIENTES Y MÉTODOS

El presente estudio se ha llevado a cabo en una clínica reumatológica de Barcelona, durante el periodo comprendido entre 2008-2010.

Las series se han formado por el sistema de incorporación sucesiva y el diseño es un estudio observacional prospectivo, comparándose la situación antes y después de haberse efectuado el tratamiento.

A los pacientes se les informó de las características del preparado y de su opción razonable en el tratamiento de la FM y sus posibles efectos secundarios.

### Criterios de selección

Se han incluido mujeres con dolor musculoesquelético primario, de carácter crónico y difuso, multirregional o generalizado. Es típica la expresión del paciente de que lo que le duele «es todo» o «casi todo». El cuadro se complementa con varios síntomas clínicos que se detallarán más adelante y el hallazgo de múltiples puntos dolorosos a la palpación en lugares típicos y característicos.

Los criterios diagnósticos empleados son los de Wolfe, de 1994<sup>7</sup>, que personalmente consideramos especialmente prácticos. Por una parte, nos permiten diagnosticar diversos estadios o gradaciones del trastorno fibromiálgico, y por otra, tienen un interesante valor pronóstico.

En los referidos criterios de Wolfe, de 1994, se tienen en cuenta tres variables con tres niveles en cada una de ellas.

- Dolor musculoesquelético. En el nivel II es regional-extensivo, mientras que en el nivel III es generalizado.
- Puntos dolorosos. Se exploraron los 18 puntos dolorosos que se describen en los criterios del ARA (American Rheumatism Association) de 1990<sup>8</sup>. Nivel II: de 6-10 puntos dolorosos; nivel III, 11 o más puntos dolorosos.
- Síntomas acompañantes. Consideramos como tales los 10 siguientes: fatiga desproporcionada y sin otra atribuible etiología; alteraciones del sueño; rigidez; cefaleas de tensión; parestesias en las extremidades; sensación subjetiva de hinchazón en manos y pies; mareos, inestabilidad; alteraciones intestinales (colon irritable); meteorotropismo y clara influencia negativa del estrés.

Nivel II: presencia de dos a cuatro síntomas. La sola presencia de fatiga, por su importancia, ya se considera nivel II. Nivel III, si se presentan cinco o más síntomas acompañantes o fatiga y algún otro síntoma de los arriba referidos.

Aplicando estos criterios se pueden establecer tres grupos de FM:

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

Aparte de estos tres grupos, para una mayor cobertura de la realidad clínica incluimos un cuarto grupo,

que denominamos FM *like*, caracterizado por cuadros de FM pero con menos de seis puntos dolorosos.

### Criterios de exclusión

- Cuadros secundarios a otras patologías como polimialgia reumática, poliartritis, cuadros virales poliálgicos, etc.
- Pacientes con polimedicación psicotrópica: tipo sedantes, antidepresivos, antiepilépticos, neurolépticos, hipnóticos.
- Casos en los que concurren contraindicaciones del preparado como hipersensibilidad a alguno de los componentes, agitación extrema, glaucoma, embarazo, cardiopatías, insuficiencia cardiovascular o hepática, etc.<sup>9</sup>. También está contraindicado en insuficiencia renal grave, Parkinson e hipertiroidismo. No debe administrarse a pacientes tratados con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) hasta 15 días después de haberse suprimido.

### Pauta de tratamiento

El preparado se presenta en grageas conteniendo flupentixol (0,5 mg) y melitraceno (10 mg). A los pacientes seleccionados se les prescriben dos grageas diarias durante un mínimo de 2 meses.

Generalmente se asocia un preparado mineral vitamínico. Se permite la medicación analgésica antiinflamatoria habitual.

### Evaluación

En la primera visita se hizo una evolución global numericoanalógica. La fórmula empleada fue: «En cuanto al grado de dolores y fatiga, en conjunto, ¿qué nota le pondría del 0-10?: 0 = ninguna molestia, 10 = máxima molestia imaginable».

A las semanas 8-9 se contactó con el paciente y se le pidieron dos autoevaluaciones:

- «En relación con el problema de dolores y fatiga que usted nos consultó ahora hace aproximadamente 2 meses, en conjunto, ¿se encuentra: 1 = mejor; 2 = algo mejor; 3 = igual; 4 = peor?».
- Se repitió la autoevaluación según la escala numericoanalógica.

Se considera evaluación favorable la respuesta «1», como mejoría franca, y la «2», como mejoría moderada.

**Tabla 1. Relación de casos inicialmente seleccionados, perdidos e incompletos**

Casos inicialmente incluidos	104
Casos en los que se ha perdido el contacto	-5
Casos no computables	
- Por no haber seguido el tratamiento	-11
- Por no finalizar el tratamiento	-5
- Abandono precoz por efectos secundarios	-3
- Cambios en las condiciones de vida	-1
Casos con protocolo completo	79

### Análisis estadístico

Este estudio se trata de un ensayo clínico abierto sin grupo control, de un estudio observacional prospectivo.

Hay una parte de estadística descriptiva, consistente en el cálculo de frecuencias, proporciones, desviaciones estándar, medias, y, entre éstas, la media de la variación de la escala numérica entre los pacientes que evaluaron la situación final como «mejor» o «algo mejor» o «igual» o «peor».

Se compararon en cada grupo los cambios en los puntajes numericoanalógicos entre el inicio y el final del estudio por medio de la prueba de rangos señalados y pares igualados de Wilcoxon, dos colas.

## RESULTADOS

En total se seleccionaron 104 casos, de los que 79 terminaron el ensayo.

En la tabla 1 se observa la relación de casos perdidos o incompletos.

**Tabla 2. Clasificación de las pacientes por actividades profesionales**

Administración	20	25,3%
Hogar, s/l	13	16,4%
Comercio	12	15,1%
Servicios (modistas, hostelería, correos, ATS, monitoras...)	17	21,5%
Enseñanza y actividades relacionadas	8	10,1%
Trabajos manuales, mecánicos	4	5%
Profesiones liberales (derecho, arquitectura, bellas artes...)	3	3,7%
Otras	2	2%

ATS: ayudante técnico sanitario.

La edad media de la muestra fue de 42,5 años, DE: 13,76 años.

El perfil ocupacional de las pacientes se expresa en la tabla 2. Destacaron los empleos de administración y servicios.

La proporción de casos favorables en cada grupo de FM y la significación de los cambios en los puntajes se muestra en la tabla 3. El grado de las mejorías (franca o moderada) se expresa en la figura 1.

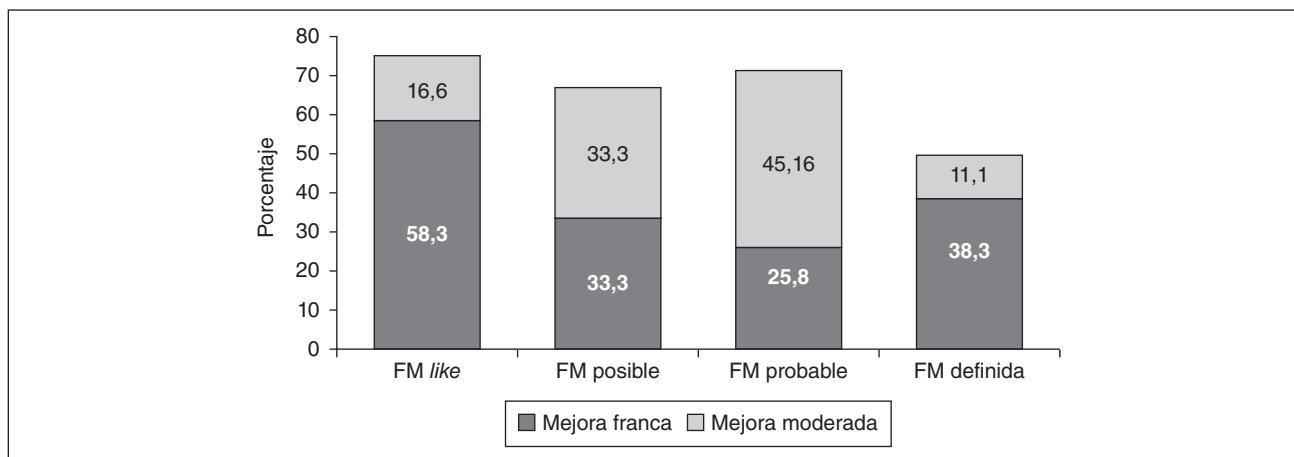
Los secundarismos registrados han sido moderados, tanto por el número de casos en los que se han presentado como por la relevancia de los mismos (Tabla 4). Destacan como más significativos cinco casos de sedación excesiva.

La correspondencia entre la evaluación global comparativa y los cambios en los puntajes de la escala analógica es la siguiente: en las mejorías francas, hay una reducción media del 38% de los puntajes previos, y en la mejoría moderada, la reducción media es del 18,7%. En la valoración «igual» hay una reducción media del 4% de los puntajes previos.

**Tabla 3. Resultados de la administración de 1 mg de flupentixol (antagonista D<sub>2</sub>), 20 mg de melitraceno diarios durante 8-9 semanas en una muestra de 79 mujeres afectadas de diversos grados de FM. Los resultados se calificaron por autoevaluación global comparativa del paciente y los puntajes numericoanalógicos recogidos al inicio y final del estudio**

Grupo/Nivel*	Número de casos (N)	Número de pacientes que apreciaron evolución favorable		Significación en los cambios de los puntajes por la prueba de Wilcoxon
		N	%	
FM <i>like</i>	12	9	75	p = 0,05
FM posible	18	12	66	≤ 0,02
FM probable	31	22	70	≤ 0,01
FM definida	18	9	50	≤ 0,01

\*FM posible, probable o definida según los criterios de Wolfe de 1994<sup>7</sup>. FM *like*: cuadros de FM con ≤ 5 puntos dolorosos.



**Figura 1.** Casos con evolución favorable (mejoría franca y mejoría moderada), expresados en porcentaje de cada grupo y definidos por autoevaluación global de los pacientes, a las semanas 8-9. El resto de los casos, aquellos con evolución desfavorable o sin cambios, no están representados.

## DISCUSIÓN

Los resultados del presente trabajo sugieren la hipótesis de la utilidad de la administración de flupentixol (antagonista D<sub>2</sub>) y melitraceno (un tricíclico a dosis bajas), en pacientes afectadas de FM, especialmente en los grados menos desarrollados.

No obstante no se pueden hacer afirmaciones categóricas por las limitaciones inherentes al diseño y metodología empleados. En este sentido hay varios aspectos que conviene comentar.

Los autores son conscientes de que el tipo de trabajos adecuados para evaluar la eficacia de tratamientos en una enfermedad son los estudios controlados, aleatorizados y ciegos. Con ellos se pueden apoyar conclusiones causales. Pero cuando, por diversas

razones, no se pueden realizar estas investigaciones, los estudios abiertos y de seguimiento permiten sugerir hipótesis que después podrán someterse a comprobaciones más rigurosas.

Otro punto objetable son los criterios diagnósticos empleados. No se han aplicado los clásicos criterios del ACR de 1990<sup>8</sup>, que son los comúnmente utilizados en los trabajos sobre FM, y que sin duda aportan más homogeneidad en las muestras y facilitan la valoración comparativa de los estudios. La razón por la que no se emplearon es que, aunque representaron un gran progreso en la homogeneización de los estudios, no son del todo adecuados a la realidad clínica, como ya señaló el mismo Wolfe, en 1994<sup>7</sup>, padre de los del ACR, de 1990.

Un problema básico en cuanto al diagnóstico de la FM es que hasta el presente no se ha definido de forma satisfactoria el caso tipo. La razón de ello es, seguramente, que la FM, más que una variable de tipo discreto (se tiene o no se tiene), es, como señaló Block<sup>10</sup>, de tipo continuo, que va desde la casi normalidad hasta la invalidez. Y en un trastorno de este tipo, ¿dónde situar la línea divisoria? En general, si se refuerza la especificidad (que el cuadro no pueda confundirse con otros parecidos), se pierde sensibilidad: los casos menos extremos o clásicos quedan excluidos, aunque el profesional advierta la misma naturaleza a pesar de faltar algún requisito como un número determinado de puntos dolorosos.

En los criterios que propuso Wolfe, en 1994, entran en juego los síntomas acompañantes. Aparte de un número variable de puntos dolorosos, se establecen tres niveles de desarrollo o presentación

**Tabla 4. Relación de casos con efectos secundarios en un grupo de 99 pacientes que han realizado total o parcialmente el tratamiento**

Efectos secundarios	N.º de casos
Sedación excesiva, somnolencia	5
Visión borrosa	1
Sequedad de boca	1
Disminución libido	1
Lesiones maculopapulosas	1
Aftas	1
Alteraciones del sueño	1
Flojedad de piernas	1
Alteraciones gastrointestinales	1

del síndrome: FM posible, probable y definida. Además, añadimos el tipo FM *like* para dar cabida a aquellos casos en los que hay pocos puntos dolorosos (5 o menos), puesto que el requisito de los puntos dolorosos ha sido últimamente cuestionado y excluido en una reciente propuesta de nuevos criterios para la clasificación de la FM<sup>11</sup>.

Respecto a las evaluaciones, se trabaja con el hándicap de que en la FM, a diferencia de otras enfermedades como la gota o la artritis reumatoide, no hay datos ni marcadores objetivos. Hemos recurrido a la autoevaluación global, por escala numericoanalógica y a una escala para la autoevaluación comparativa, de tipo semicuantitativo, para comparar la situación al inicio y final del tratamiento.

En realidad, incluso en enfermedades con marcadores y signos objetivos como la espondiloartritis, la valoración global del paciente es probablemente la aproximación más directa de cómo le van las cosas.

Hay métodos de autoevaluación homologados y acreditados como el *Fibromyalgia Impact Questionnaire* (FIQ), que se editó en 1991<sup>12</sup>, se perfeccionó en 2005<sup>13</sup>, y del que se dispone de una versión española de consenso desde 2007<sup>14</sup>. No se aplicó principalmente por razones logísticas: en un porcentaje significativo de casos, el seguimiento y evaluación de la respuesta tuvo que ser realizado por vía telefónica. Además, en nuestro caso, el Cuestionario de Impacto de la Fibromialgia (CIF) presentaba algunas dificultades. No todas las variables contempladas son siempre actividades habituales y semanales, como el empleo del transporte urbano en zonas de la comarca, o visitar familiares, o subir escaleras. Y, aparte, algún otro ítem, como por ejemplo «¿Cómo se ha sentido al levantarse por las mañanas»? podría resultar ambiguo: en qué sentido son preguntados: en cuanto al dolor, a la fatiga, a la rigidez, al estado de ánimo. De todas maneras, de haberse aplicado, los resultados hubieran sido de tipo estándar y comparables con la mayoría de los trabajos en los que se han empleado.

Tampoco se ha incluido la valoración global por parte del médico en los resultados. La razón es la misma por la cual tuvo que utilizarse la encuesta telefónica en algunos casos. Pero, dada la naturaleza no objetiva de la FM, la valoración por parte del médico, aunque complementaria, no aportaría, probablemente, información diferente.

El flupentixol es un neuroléptico de primera generación antagonista D<sub>2</sub>. Catalogando la afinidad por los

receptores de forma semicuantitativa, el flupentixol es un potente antagonista D<sub>2</sub> y tiene una fuerte afinidad por los receptores tipo 2 de la serotonina; también tiene afinidad, aunque en menor medida, por los adrenorreceptores  $\alpha$  y el receptor tipo 1 de la histamina<sup>4</sup>.

Los efectos secundarios que podrían esperarse de este fármaco se enmarcan dentro de los propios de los neurolépticos típicos, como el haloperidol o la clorpromazina<sup>4</sup>.

Los efectos adversos son de distintos tipos. En primer lugar, se encuentran las reacciones extrapiramidales, entre las que destacan las distonías agudas (tortícolis, espasmos, proyecciones de la lengua, parkinsonismo) y las discinesias tardías, que pueden llegar a ser invalidantes (movimientos involuntarios de la cabeza, lengua, y también de los brazos, tronco y extremidades). También pueden aparecer incrementos de la prolactina hemática, con la consecuencia de turgencia mamaria y secreción láctea, así como efectos muscarínicos tipo visión borrosa, xerostomía, xeroftalmía, aumento de la tensión intraocular y retención urinaria.

Los efectos adrenérgicos se pueden traducir en hipotensión ortostática y, finalmente, también puede aparecer ganancia ponderal y sedación excesiva.

El melitraceno, el otro componente del preparado, es un antidepresivo tricíclico, con propiedades similares a la amitriptilina, aunque es menos sedante<sup>15</sup>. El melitraceno está clasificado dentro del grupo químico de ciclo sin heteroátomo y, dentro de éste, con la variante de ciclo central hexagonal<sup>16</sup>.

Los antidepresivos tricíclicos, como característica general, inhiben por igual la recaptación de noradrenalina y serotonina por los sinaptosomas encefálicos; además, actúan de forma diversa sobre los receptores muscarínicos y los H<sub>1</sub> de histamina<sup>17</sup>. Como reacciones adversas, pueden producir efectos muscarínicos como visión borrosa, sequedad ocular y retención urinaria. También pueden aparecer efectos cardiovasculares como hipotensión ortostática, taquicardias y arritmias. Finalmente, cabe recordar un grupo heterogéneo de alteraciones como sedación excesiva, ganancia ponderal, disfunciones sexuales y erupciones dérmicas. En caso de depresión bipolar pueden precipitar la fase maníaca, y en pacientes con foco epiléptico, pueden disminuir el umbral de la descarga neuronal<sup>17</sup>. Es un hecho que los efectos secundarios, tanto de los antidepresivos tricíclicos como los de los analépticos antagonistas D<sub>2</sub>, en ocasiones pueden coincidir.

En nuestra serie, los efectos secundarios observados, y en principio atribuibles a algunos de los componentes del preparado, han sido muy moderados, tanto por el escaso número de casos en los que se han producido como por la gravedad de los mismos (Tabla 4). Cabe destacar que no se han referido efectos extrapiramidales en las pacientes.

Respecto al tratamiento de la FM con medicación dopamínica hay que destacar un ensayo controlado, aleatorizado, doble ciego con pramipexol, un agonista D<sub>2</sub><sup>6</sup>. En él, 60 pacientes de FM se distribuyeron aleatoriamente en dos grupos. El primero recibió 5 mg/día de pramipexol y el segundo placebo. A la semana 14 el grupo tratado con pramipexol experimentó una reducción media de la escala del dolor de un 36 frente a un 9% del placebo. Hubo una mejoría del 50% de la escala del dolor en el 42% de los pacientes frente a un 14% en el grupo placebo.

En cuanto a los antagonistas dopamínicos D<sub>2</sub>, pertenecientes al grupo de los neurolepticos atípicos, existen algunos estudios observacionales con olanzapina y quetiapina. En este sentido, en una serie de 51 pacientes con distintos trastornos médicos y psiquiátricos de base y dolor de características fibromiálgicas, la administración de olanzapina se acompañó de claras mejorías en las escalas del dolor y de la capacidad para las actividades de la vida diaria<sup>18</sup>.

En otro estudio de dos casos de FM, rebeldes a distintos tratamientos, se observó que la administración de olanzapina mejoraba de forma clara la sintomatología<sup>19</sup>.

En otro estudio observacional prospectivo utilizado en 24 mujeres y un varón, todos con criterios de FM, que ya estaban recibiendo medicación de base, se les administró también olanzapina, 10 mg/día como tratamiento de refuerzo, durante 3 meses. El 43% de los pacientes que completaron el tratamiento informaron que se encontraron mejor o mucho mejor. Como principal efecto secundario se observó un aumento ponderal en el 20% de los casos<sup>20</sup>.

En otro ensayo abierto realizado con quetiapina en 36 mujeres afectadas de FM que recibieron 25-100 mg de dicho neuroleptico antagonista D<sub>2</sub>, 30 de las pacientes que completaron el estudio mejoraron de forma significativa en el FIQ en los aspectos de fatiga y rigidez, pero no en el de dolor<sup>21</sup>.

Hay también un trabajo de tipo observacional prospectivo en el que se estudió el efecto de sulpirida (una antagonista D<sub>2</sub> puro) en mujeres con distintos grados de FM, con un diseño similar al presentado

y con unos resultados superponibles<sup>22</sup>. Ello permite pensar que los efectos en la FM de la medicación empleada en este ensayo se deben atribuir básicamente a la medicación dopamínica, al flupentixol.

La posible utilidad de la medicación dopamínica en el tratamiento de la FM puede basarse en el hecho de que la Dp participa en la modulación del dolor y en la supresión del dolor tónico en los pacientes con FM<sup>23</sup>, pero señalando que el dolor fibromiálgico es una alteración compleja en la que participan diferentes mediadores, sustratos y trastornos funcionales-estructurales.

En cuanto a la Dp y su papel en el dolor, quedan varios aspectos por descifrar, como por ejemplo el nivel cerebral de su actuación y el signo de sus acciones, si perjudica o ayuda por exceso o por defecto.

Parece paradójico que, con un agonista D<sub>3</sub>, pramipexol, se hayan comunicado interesantes beneficios, y que, según el presente trabajo, se obtengan también con antagonistas D<sub>2</sub> (D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>).

De todas maneras, en el momento actual, la relación entre un fármaco a nivel bioquímico y celular y sus efectos sobre las funciones cerebrales sigue siendo un gran misterio<sup>4</sup>.

En el caso de la medicación dopamínica (agonistas y antagonistas) parece lógico que el efecto dependa del número y tipo de receptores en las áreas cerebrales en las que el fármaco actúa, y de la importancia y signo de otras acciones concurrentes en dicha área. Así, los receptores D<sub>3</sub> se expresan preferentemente en el sistema límbico<sup>4,5</sup>. Los receptores D<sub>3</sub> presinápticos actúan inhibiendo la síntesis y liberación de Dp<sup>4</sup>, o, dicho de otra forma, son inhibitorios, mientras que los antagonistas D<sub>3</sub>, como consecuencia del bloqueo que producen en dichos receptores, favorecen la síntesis y liberación de Dp y la consiguiente acumulación de sus metabolitos en diferentes zonas del encéfalo<sup>4</sup>. Precisamente, en la FM se ha hallado una disminución de la actividad dopamínica presináptica en algunas áreas cerebrales<sup>27</sup>, con falta de respuesta de los ganglios basales a los estímulos dolorosos<sup>25</sup>. Ello sería compatible con un predominio funcional de los receptores D<sub>3</sub> en la FM y explicaría el beneficio de los antagonistas D<sub>3</sub> en el supuesto de que las áreas sobre las que se ha actuado estén relacionadas con la patogenia de la FM.

En la actualidad estamos en plena época de la neuroimagen, en la que se va estableciendo y confirmando la topografía o ubicación de las distintas funciones y alteraciones cerebrales y profundizando en las relaciones anatomofuncionales. En el caso de la FM,

Tabla 5. Relaciones DP-sistema límbico-dolor\*

<b>Dp/Sistema límbico</b>	
Inervación dopamínica	Sistema mesolímbico-mesocortical. <u>Núcleos septales</u> , tubérculo olfatorio, base del cerebro, corteza frontal, <u>amígdala</u> , estructuras integradas en los lóbulos temporales y prefrontales <sup>5</sup> ; <u>diversas zonas del sistema límbico, núcleo (n.) accumbens</u> <sup>4</sup>
Concentraciones elevadas de Dp	<u>Ganglios basales, n. caudado, n. accumbens</u> , tubérculo olfatorio, n. central de la <u>amígdala</u> , campos limitados de la corteza frontal <sup>5</sup>
Receptores D	Importante representación de D <sub>1</sub> y D <sub>2</sub> (D <sub>2</sub> , D <sub>3</sub> , D <sub>4</sub> ) <sup>7</sup> , especialmente de D <sub>3</sub> , D <sub>4</sub> <sup>5</sup> , en el sistema límbico
<b>Dp/dolor en pacientes de FM</b>	
	Disminución de la actividad dopamínica presináptica en algunas áreas cerebrales con falta de respuesta de los ganglios basales a las estimulaciones dolorosas <sup>24</sup> y anormal respuesta dopamínica al dolor <sup>25</sup>
<b>Relación estructuras límbicas/dolor</b>	
	Sistema neural nociceptivo: <u>corteza cingulada anterior</u> ; corteza prefrontal, área anterior; <u>ganglios basales: tálamo, ínsula anterior, ínsula posterior</u> <sup>30</sup> ; corteza somatosensorial primaria; ídem secundaria; vía espinal ascendente; cerebelo <sup>30</sup>
	Sistema neural antinociceptivo: área motora suplementaria; <u>corteza cingulada posterior</u> , parte media y posterior; área prefrontal, parte media, posterior <sup>30</sup>
	Dimensión emocional-afectiva del dolor. Involucra a <u>corteza insular</u> , porción ventral; <u>corteza cingulada anterior</u> ; <u>ganglios basales</u> ; corteza prefrontal <sup>27</sup>
	Zonas cerebrales con mayor activación en la FM. <u>Ínsula, ganglios basales, corteza cingulada anterior</u> <sup>28</sup>
<b>Probable relación Dp/sistema límbico/dolor</b>	
	Los antagonistas D <sub>2</sub> (sulpirida, flupentixol, olanzapina.) que parecen mejorar el dolor de la FM producen sus efectos antipsicóticos en el sistema mesolímbico mesocortical <sup>5</sup>

\*Se subrayan las estructuras que de forma más o menos directa tienen relación con el sistema límbico.

vamos a analizar distintas observaciones y hallazgos en este sentido.

Fisiológicamente, el sistema límbico (SL) está especialmente relacionado con la naturaleza afectiva de las sensaciones sensitivas, el carácter agradable, de premio, o, por el contrario, la nota desagradable, de sufrimiento y castigo de dichas sensaciones sensitivas<sup>26</sup>.

Hay bastantes datos que abonan la idea de una participación de las estructuras límbicas en el trastorno fibromiálgico (Tabla 5).

La dimensión emocional-afectiva del dolor, alterada en la FM, está mediatizada por las siguientes estructuras cerebrales: corteza insular en su porción ventral, corteza cingulada anterior, ganglios basales y corteza prefrontal<sup>27</sup>. De ellas, las tres primeras están circunscritas en el SL. Las zonas cerebrales que, por los procedimientos de neuroimagen, se han hallado más activadas en los pacientes afectados de FM son: la ínsula, los ganglios basales y la corteza cingulada anterior<sup>28</sup>, que también son territorios límbicos.

Teniendo en cuenta la importante presencia de Dp, terminaciones dopaminérgicas y receptores D<sub>2</sub> (D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>) en áreas del SL, es plausible pensar que la Dp participa en el trastorno fibromiálgico a través del SL, y que la medicación dopamínica aplicada a la FM actúa a este nivel.

Es conocido que los efectos antipsicóticos de los antagonistas D<sub>2</sub> tienen lugar en el sistema mesolímbico mesocortical<sup>5</sup>; por todo ello, es razonable pensar en la hipótesis de que estos mismos fármacos (sulpirida, flupentixol, olanzapina) operan en esta zona cuando a pequeñas dosis son administrados en los pacientes de FM.

A la luz de distintos datos y conocimientos actuales parece vislumbrarse una relación entre el estrés (factor habitual en estos pacientes) y las alteraciones límbicas dopamínicas en estos pacientes.

En este sentido, tenemos el hallazgo repetido de valores disminuidos de catecolaminas, Dp, epinefrina, norepinefrina, entre otras, en diversas estructuras cerebrales en pacientes de FM, y la disminución de su secreción por estímulos de estrés y otras situaciones clínicas<sup>29</sup>.

El estudio del papel del sistema dopamínico en el trastorno fibromiálgico es un asunto de gran interés que debe proseguir tanto a nivel básico como clínico, con nuevos estudios rigurosos aleatorizados y controlados frente a placebo o frente a otras alternativas para ir avanzando en el papel de los diversos agentes dopamínicos en el trastorno fibromiálgico.

## BIBLIOGRAFÍA

- Rivera J, Rejas J, Esteve-Vives J, et al. Costes económicos asociados al diagnóstico de fibromialgia en España. Congreso Eular. Resumen en Reumatismos. 2009;36.
- O'Malley PG, Balden E, Tomkins G, et al. Treatment of fibromyalgia with antidepressants: a meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2000;15: 659-66.
- Merayo Alonso LA, Cano Gracia FJ, Rodríguez Franco L, Ariza Ariza R. Un acercamiento bibliográfico a la investigación en fibromialgia. *Reumatol Clin.* 2007;3(2):55-62.
- Rang HP, Dale MM. *Farmacología.* Elsevier España, SL; 2008. p. 473,494,496-7,549,553.
- Goodman & Gilman's. *The Pharmacological Basis of Therapeutics.* 11<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2006. p. 330,470,531.
- 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; 52:2495-505.
- Wolfe F. When to diagnose fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am.* 1994;2(82):485-501.
- 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.
- Vademecum Internacional. 49.<sup>a</sup> ed. Madrid: CMP Medicom Editorial, SA; 2008. p. 1172.
- Block SR. On the nature of rheumatism. *Arthritis Care Res.* 1999; 12:129-38.
- Wolfe F, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology. Preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res.* 2010; 62(5):600-10.
- Burckhardt CS, Clark SR, Bennett SR. The Fibromyalgia Impact Questionnaire. Development and validation. *J Rheumatol.* 1991;18:728-39.
- Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM. The Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ): a review of its development current version, operating characteristics and uses. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23 Suppl 79:154-62.
- Esteve Vives J, Rivera Redondo J, Salvat Salvat MI, De Gracia Blanco M, Alegre de Miquel C. Propuesta de una versión de consenso del Fibromyalgia Impact questionnaire (FIQ) para la población española. *Reumatol Clin.* 2007;3(1):21-4.
- de la Peña, A. Metiltraceno/flupentixol. [Internet] Disponible en: <http://adolfoneda.com>. Acceso en 29/2/2012.
- Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. *Farmacología humana.* 4.<sup>a</sup> ed. Barcelona: Masson, SA; 2003. p. 582.
- Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. *Farmacología humana.* 5.<sup>a</sup> ed. Elsevier España, SL; 2008. p. 651,655.
- Freedendfeld RN, Murray M, Fuchs PN, Kiser RS. Decreased pain and improved quality of life in fibromyalgia patients treated with olanzapine, an atypic neuroleptic. *Pain Pract.* 2006;6(2):112-8.
- Kiser RS, Cohen HM, Freedendfeld RN, Jewell C, Fuchs PN. Olanzapine for the treatment of fibromyalgia symptoms. *J Pain Symptom Manage.* 2001;22(2):704-8.
- Rico-Villademoros F, Hidalgo J, Dominguez I, García-Leiva JM, Calandre EP. Atypical antipsychotics in the treatment of fibromyalgia. A case series with olanzapine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2005;29(1):161-4.
- Hidalgo J, Rico-Villademoros F, Calandre EP. An open-label study of quetiapine in the treatment of fibromyalgia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007;31(3):71-7.
- Guitart J, Mármol J. Efectos de la sulpirida en el tratamiento de la fibromialgia. Evaluación preliminar a través de un ensayo clínico. Reflexión patogénica. *Dolor.* 2010;25:94-102.
- Wood PB. Role of central dopamine in pain and analgesia. *Expert Rev Neurother.* 2008;8:781-97.
- Wood PB, Patterson JC, Sunderland J, et al. Reduced presynaptic dopamine activity in fibromyalgia syndrome demonstrated with positron emission tomography: a pilot study. *Pain.* 2007;8:51-8.
- Wood PB, Schweinhardt P, Jaeger E, et al. Fibromyalgia patients show an abnormal dopamine response to pain. *Eur J Neurosci.* 2007;25:3576-82.
- Guyton AC, Hall JE. *Fisiología médica.* 11.<sup>a</sup> ed. Elsevier España. 2006. p. 731, 755.
- Williams DA, Gracely RH. Biology and therapy in fibromyalgia functional magnetic resonance findings in fibromyalgia. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(6):224.
- Prince DD, Staud R. Neurobiology of fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol.* 2005;75(Suppl):22-8.
- García-Fructuoso FJ. La U invertida de la dopamina. [Internet] [www.instituterran.org](http://www.instituterran.org). 2009.
- May A. Neuroimaging visualizing the brain in pain. *Neuro Sci.* 2007; 28(Suppl):101-7.