

Acción de los nucleótidos en el tratamiento de la fibromialgia

J. GUITART BOIXADER¹ Y F. MÁRMOL CARRERA²

RESUMEN

Fundamento y objetivo: Para evaluar la acción de los nucleótidos en la fibromialgia (FM), trastorno de difícil tratamiento, se diseñó un estudio observacional prospectivo.

Pacientes y método: Se administró un preparado a base de nucleótidos durante dos meses a 44 mujeres que cumplían los requisitos de FM probable o definida, según los criterios de Wolfe (1994). La media de edad era de $55,9 \pm 14$ años, siendo la posología media: citidín-5'-monofosfato disódico (CMP) 10 mg y 2.260 mg de uridina en nucleótidos. Se realizó una autoevaluación global al inicio y al final, y una autoevaluación global comparativa al final del tratamiento.

Resultados: Los resultados fueron favorables en 17 de los 27 casos (62,8%) de FM probable y en 10 de los 17 casos (58,8%) de FM definida. La significación de los cambios en los puntajes en los casos favorables, aplicando la prueba de Wilcoxon, fue $p < 0,02$ en los casos de FM probable y $p = 0,02$ en los de FM definida. El número de casos necesarios para hallar un respondedor fue de 1,7. Cabe destacar la buena tolerancia general y la práctica ausencia de incompatibilidades y contraindicaciones.

Conclusiones: Estos resultados sugieren la posible utilidad de los nucleótidos en el manejo de la FM. El hecho de que los nucleótidos, agonistas de los receptores P2X y P2Y del sistema purinérgico, intervengan en la señalización y modulación de las vías del dolor y en la restauración y regeneración tras el daño nervioso podría explicar, en parte, estos resultados.

Palabras clave: Nucleótidos. Fibromialgia. Tratamiento. Patogenia.

ABSTRACT

Background and objective: To evaluate the role of nucleotides in fibromyalgia (FM), a disorder that is difficult to manage, a prospective observational study was designed.

Patients and method: A preparation based on nucleotides was administered for two months to 44 women who met the requirements of probable or definite FM according to the criteria of Wolfe (1994). The mean age was 55.9 ± 14 years, with an average nucleotide dosage of 10 mg of cytidine 5'-monophosphate disodium and 2,260 mg of uridine. Global self-assessment was performed at the beginning and the end of the treatment.

Results: The results were positive in 17 of the 27 cases of probable FM and in 10 of the 17 cases of definite FM. The significance of the changes in the scores in the favorable cases, applying the Wilcoxon test, was $p < 0.02$ in the case of probable FM and $p = 0.02$ for definite FM. The number of cases required to find a responder was 1.7. We must highlight the good general tolerance and the virtual absence of incompatibilities and contraindications.

Conclusions: These results suggest the possible utility of nucleotides for the management of FM. The fact that nucleotides, agonists of the P2X and P2Y receptors of the purinergic system, are involved in the signaling and modulation of pain pathways and in restoration and regeneration after nerve damage could explain these results, at least in part. (DOLOR. 2014;29:155-62)

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

Key words: Nucleotides. Fibromyalgia. Treatment. Pathogeny.

¹Centre Reumatològic Sant Gervasi

²Departament d'Anatomia Patològica, Farmacologia i Microbiologia
Facultat de Medicina, Universitat de Barcelona
Barcelona

Dirección para correspondencia:

Joan Guitart

E-mail: j.guitart.boixader@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La fibromialgia es un término familiar no solo en los círculos profesionales y de la literatura científica, sino también en la misma sociedad.

Se trata de un incómodo padecimiento, mucho más frecuente en las mujeres que en los hombres, con un cuadro clínico muy definido, constante y repetitivo, consistente en dolores musculoesqueléticos generalizados y difusos, acompañados de rigidez, cansancio, fatiga excesiva, sueño pobre y no reparador, parestias y otros síntomas disfuncionales menos frecuentes, todo ello unido al hallazgo de múltiples puntos dolorosos a la palpación en lugares definidos del área corporal¹. La morbilidad percibida puede ser superior incluso a la experimentada por los pacientes afectados de artritis reumatoide.

La fibromialgia presenta varios problemas, aunque el más importante es que se carece de un conocimiento etiopatogénico satisfactorio, por lo que no se dispone de un tratamiento curativo ni de medios terapéuticos para controlar correctamente la sintomatología. Ello explica que, con una base más o menos científica, se vayan ensayando tratamientos y buscando alternativas para ayudar a estos pacientes.

Los nucleótidos son unos compuestos orgánicos químicamente bien conocidos que están constituidos por una base nitrogenada heterocíclica –que puede ser púrica (adenina, guanina, hipoxantina) o pirimídica (uracilo, timina, citosina)–, una pentosa –que puede ser ribosa o desoxirribosa– y un ortofosfato.

Las funciones de los nucleótidos en el organismo son múltiples. Entre ellas se incluyen participar en el metabolismo energético y en la síntesis de ADN y ARN. También intervienen en la regulación del flujo coronario, agregabilidad plaquetar y respuesta autoinmune.

Otras propiedades de los nucleótidos son transportar energía química para ceder a otras moléculas, combinarse con otros grupos para formar compuestos bioquímicos tan importantes como los ácidos nucleicos y el acetil coenzima A y actuar como moléculas señalizadoras específicas de la célula².

Para nuestros objetivos vamos a remarcar su actuación como neurotransmisores y señalizadores de las vías del dolor^{3,4}, llevándose a cabo muchas de sus acciones a través del sistema de receptores purinérgicos, del que los nucleótidos son agonistas.

Existen dos tipos de receptores purinérgicos, los P2X o ionotrópicos, con los subtipos P2X₁₋₇ y

P2Xm, y los P2Y o metabotrópicos, con los subtipos P2Y_{1, 2, 4, 6, 11-13}².

Ambos tipos de receptores, tanto los P2X como los P2Y, pueden ser activados por nucleótidos que proceden de la liberación por parte de neuronas (astrocitos, microglías, células gliales), ya sea bajo la actividad fisiológica, ya como respuesta a estímulos patológicos y daño celular⁵.

En el presente trabajo hemos pretendido obtener una información terapéutica de tipo empírico sobre la utilidad de los nucleótidos en el tratamiento de la FM, ya que existen algunas razones a favor de la plausibilidad de esta hipótesis.

Por una parte, el preparado administrado (Núcleo CMP Forte®) está ya indicado en las neuropatías de origen osteoarticular (ciáticas y radiculitis), metabólicas (polineuritis diabética y alcohólica), infecciosas (herpes zóster) o a frigore⁶.

Por otra parte, en la última década se ha ido descubriendo una importante participación del sistema de receptores purinérgicos en la señalización y modulación de la transmisión dolorosa, siendo los nucleótidos los principales agonistas. Como consecuencia práctica, se ha despertado un interés creciente por obtener medicamentos diana para el tratamiento de los estados de dolor agudo y crónico a partir del cada vez mejor conocimiento de las relaciones entre sistema purinérgico y dolor⁷.

Para una primera aproximación al posible valor farmacológico de este preparado a base de nucleótidos en los pacientes con FM, así como de su tolerancia y observancia, hemos diseñado un estudio observacional prospectivo, en el que a un grupo de mujeres afectadas de FM se les administró este fármaco como única variable, solicitándoles una autoevaluación global al principio y final del tratamiento.

MÉTODOS

Pacientes

Este estudio se llevó a cabo en una clínica reumatológica de Barcelona durante el periodo 2011-2013. La serie se formó por el sistema de incorporaciones sucesivas y el diseño fue de tipo observacional prospectivo, comparando la situación clínica antes y después de la administración del preparado.

La serie completa comprendió 44 mujeres, con una edad media de 55,9 ± 14,5 años.

Criterios de selección

Se incluyeron casos de mujeres con dolor musculoesquelético crónico y difuso multirregional o generalizado que comentaban que les dolía «todo» o «casi todo». También hay un signo bastante característico consistente en el hallazgo de múltiples puntos dolorosos a la presión en lugares definidos y estándar del cuerpo, lugares que se describen en los criterios del *American College of Rheumatology* (ACR) (1990)¹.

Los criterios diagnósticos empleados por nosotros son algo posteriores y fueron propuestos por Wolfe (1994)⁸. Estos criterios muestran una mayor sensibilidad para detectar los casos reales de FM que se presentan en nuestro medio y proporcionan una clasificación en tres grados, que, según nuestra experiencia, tiene un comprobado valor pronóstico.

En estos criterios se tienen en cuenta tres variables, cada una de las cuales puede constar de tres niveles:

- Dolor musculoesquelético difuso: en el nivel 1, ninguno o limitado; en el nivel 2, regional extensivo, y en el nivel 3, generalizado.
- Puntos dolorosos: se exploraron los 18 puntos dolorosos a la presión descritos en los criterios ACR (1990)¹: nivel 1, de 0 a 5 puntos; nivel 2, de 6 a 10 puntos, y nivel 3, 11 o más puntos dolorosos.
- Síntomas acompañantes: originalmente no se concretaron qué síntomas se tuvieron en cuenta. Nosotros consideramos los siguientes: fatiga anormal sin otras etiologías que la expliquen, alteraciones del sueño, sensación de rigidez musculoesquelética, cefaleas de tensión, parestesias en las extremidades, sensación subjetiva de hinchazón en manos o pies, mareos, inestabilidad, alteraciones funcionales (colon irritable, vejiga irritable, meteorotro-pismo) y clara influencia negativa del estrés.

Se consideró nivel 1 cuando no se presentó ningún síntoma; nivel 2 cuando hubo presencia de 2-4 síntomas, aunque la sola presencia de fatiga, por su importancia clínica, ya se consideró nivel 2, y nivel 3 cuando se presentaron 5 o más síntomas acompañantes, aunque la sola presencia de fatiga y otro síntoma acompañante fue suficiente para considerar nivel 3.

Aplicando estos criterios se definieron tres grados de FM:

- FM posible: una variable de nivel 3 y otras dos de nivel 2.
- FM probable: dos variables de nivel 3 y otra de nivel 2.
- FM definida: las tres variables de nivel 3.

Criterios de exclusión

Se excluyeron los casos atribuibles a otras enfermedades como polimialgia reumática, cuadro viral poliálgico, cuadros depresivos con somatización dolorosa, poliartrosis en fases álgidas, etc., así como casos en los que puede estar contraindicado el preparado, como alergias a sus componentes.

Farmacología

El preparado se presenta en ampollas y cápsulas.

Composición de las cápsulas: citidin-5'-monofosfato disódico (ICMP), sal disódica) 5 mg; uridín-5'-trifosfato trisódico (UTP), sal trisódica), uridín-5'-difosfato disódico (UDP), sal disódica), uridín-5'-monofosfato disódico (UMP), sal disódica) 3 mg en total, equivalentes a 1.330 mg de uridina, y excipientes. Las ampollas contienen doble dosis de todos estos componentes.

Como único tratamiento se prescribió este fármaco, con una posología de 2-3 cápsulas/día durante 8-9 semanas. En ocasiones se comenzó con la administración en ampollas, pues la respuesta parece más rápida, para después seguir con las cápsulas. Se permitió y aconsejó que las pacientes siguieran con su medicación previa y la toma de analgésicos que ya venían haciendo.

Evaluaciones

En la primera visita se solicitó una autoevaluación global según la siguiente premisa: «En cuanto al grado de dolores y fatiga, en conjunto, ¿qué nota le pondría del cero al diez? Si cero es ninguna molestia y diez máxima molestia imaginable».

A las 8-9 semanas se contactó de nuevo con las pacientes y se repitió el mismo ítem. Además, se les preguntó: «En relación al problema de dolores y fatiga que nos consultó hace ahora dos meses, en conjunto usted se encuentra: mejor, algo mejor, igual o peor».

Se consideró evolución favorable las respuestas «mejor» o «algo mejor».

Análisis estadístico

Se trata de un ensayo clínico, sin grupo control, de tipo observacional prospectivo. En el aspecto descriptivo, se utilizó el cálculo de frecuencias, proporciones, medias y desviaciones estándar. Se calculó la media de las diferencias entre las puntuaciones de

Tabla 1. Relación de los casos seleccionados, perdidos e integrados en el estudio

Casos inicialmente incluidos	55
Casos perdidos por tratamiento no iniciado	5
Casos perdidos por tratamiento incompleto	3
Casos perdidos por no poder contactar	3
Total de casos perdidos	11
Total de casos evaluados	44

la escala numérico-analógica antes y después del tratamiento en cada una de las posibles respuestas de la autoevaluación global comparativa.

La significación de los cambios registrados en los casos favorables se realizó comparando los puntajes iniciales y finales de la escala numérico-analógica por la prueba de rangos señalados y pares igualados de Wilcoxon.

RESULTADOS

En la tabla 1 se observa la relación entre casos inicialmente incluidos, perdidos y los que terminaron el tratamiento y pudieron ser evaluados.

De las 44 pacientes de la serie completada, ocho ya estaban tomando medicación para la FM, la cual consistía en antidepresivos, antiepilépticos y ansiolíticos, a parte de antiinflamatorios y analgésicos como medicación sintomática. En estas personas, la adición del nuevo fármaco resultó favorable en tres de los ocho casos. El resultado global del tratamiento al cabo de dos meses se expresa visualmente en la figura 1 y con datos complementarios en la tabla 2.

Los cambios medios en los puntajes de la escala numérico-analógica, en los cinco niveles de autoevaluación previstos, fueron los siguientes: casos con evolución a «mejor», reducción en 2,88 puntos; casos con evolución a «algo mejor», reducción en 1,5 puntos; casos en que no se reconoció cambio («igual»), en +0,03 puntos, y casos con evolución a «peor», incremento medio de 2 puntos. La proporción de pacientes necesarios en los que probar el tratamiento para hallar un respondedor fue de 1,7:1.

Los casos con secundarismos se redujeron a dos: uno refirió gastralgias y el otro nerviosismo, aunque en ninguno de los 2 casos se tuvo que suspender el tratamiento.

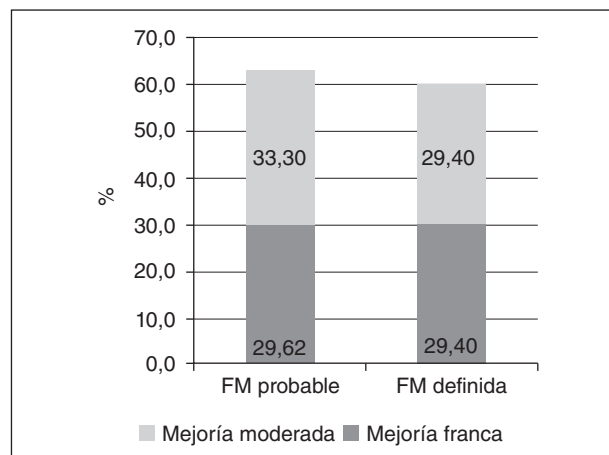


Figura 1. Resultados obtenidos por autoevaluación global y comparativa después de dos meses de tratamiento con un preparado a base de nucleótidos a 44 mujeres afectadas de FM.

DISCUSIÓN

Los resultados del presente trabajo manifiestan que el tratamiento con un preparado a base de nucleótidos beneficia a un porcentaje estimable de pacientes, y que al menos uno de cada dos de ellos obtiene algún tipo de mejoría.

También destaca la buena tolerancia y compatibilidad de este fármaco con prácticamente todos los medicamentos que suelen tomar estos pacientes.

No obstante, hay que considerar las limitaciones metodológicas de este tipo de trabajos para una generalización de los resultados. El hecho de que se trate de un estudio observacional prospectivo, sin grupo control, no permite extraer inferencias causales, pero sí es adecuado para sugerir y apoyar hipótesis. En nuestro caso, la premisa sería: ¿pueden los nucleótidos beneficiar a los pacientes afectados de FM?

Otra clase de objeciones puede provenir del carácter subjetivo de las valoraciones y de que se trata de diagnósticos sin exploraciones o pruebas específicas objetivas. A ello se puede replicar que en otras muchas enfermedades y síndromes funcionales, como las psicopatías, y en muchos casos en las ciencias psicológicas y sociales se procede de manera análoga.

En cuanto a la mayor o menor importancia relativa de los resultados obtenidos, hay que tener en cuenta que en la mayoría de los ensayos clínicos realizados

Tabla 2. Resultados después de dos meses de la administración de un preparado a base de nucleótidos. Resultados establecidos por autoevaluación global, comparativa y escala numérico-analógica

Grupo*	Número de casos	Casos con evolución favorable		Significación de los cambios de los puntajes (prueba de Wilcoxon)
		n	(%)	
FM probable	27	17	(62,9%)	p < 0,02
FM definida	17	10	(58,82%)	p = 0,02

*Clasificación según los Criterios de Wolfe de 1994⁸.

con tratamientos para la FM, los resultados favorables no superaron el 50%.

Por ejemplo, en un metaanálisis en el que se valoró la utilidad de los antidepresivos tricíclicos, que son los fármacos mejor estudiados en la FM, la proporción de pacientes que obtuvieron un cierto beneficio fue de 25-37% de los casos⁹.

Es interesante comentar otro metaanálisis que incluyó 102 ensayos y que comprendió un total de 14.982 pacientes afectados de FM, en los que se evaluó la eficacia de tratamientos habituales como antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (fluoxetina), inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina y serotonina (duloxetina), antiepilépticos (pregabalina), ejercicio aeróbico, balneoterapia, terapia cognitivo-conductista y terapia multicomponente. Tras escoger los ensayos con 100 o más pacientes, se observó que los beneficios obtenidos con la administración de inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina, por una parte, y con pregabalina, por otra parte, fueron estadísticamente significativos frente al placebo, pero discretos y clínicamente poco relevantes¹⁰.

En otro interesante ensayo clínico en el que se administró pregabalina, único fármaco aceptado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de la FM, a dosis de 450 mg/día en 529 pacientes, se observó una gran reducción del dolor de más del 50% en el 29% de los pacientes *versus* un 13% del grupo placebo. También mejoraron significativamente la fatiga, el sueño y la calidad de vida; en cambio, el efecto sobre el número de puntos dolorosos fue escaso. Hubo que lamentar también frecuentes efectos secundarios, como sedación, mareo y ganancia ponderal, que obligaron a retirar el fármaco en más del 35% de los casos¹¹.

En cuanto a los nucleótidos, no hay experiencias documentadas de su aplicación a la FM, pero como ya hemos comentado, el sistema purinérgico, del

cual los nucleótidos son los clásicos agonistas, ha despertado gran interés como fuente de obtención de nuevos medicamentos para el tratamiento del dolor. En este sentido, se ha ido demostrando que el sistema de receptores purinérgicos se encuentra ampliamente distribuido por el sistema nervioso central (SNC) y sistema nervioso periférico (SNP)⁷.

Aparte de las funciones ya comentadas, los nucleótidos también tienen un importante papel neuroregenerativo y neurotrófico¹²⁻¹⁵.

Interesa destacar especialmente la relación de los nucleótidos con la nocicepción y la modulación o amplificación de los estímulos dolorosos. Así, se sabe que el adenosin trifosfato (ATP) endógeno, a través de los receptores P2X, puede jugar un papel destacado en el desarrollo y mantenimiento del dolor neuropático¹⁶. Experimentalmente, con el UTP y el UDP se han observado efectos analgésicos, probablemente por una acción sobre las células gliales y por una activación de los receptores P2Y espinales¹⁶.

También se ha sugerido que los nucleótidos actúan en las vías y elementos del dolor a través de los canales de Na⁺ dependientes de voltaje de las neuronas de los ganglios raquídeos, aunque la implicación de los tipos concretos de receptores P2Y no está muy clara¹⁷.

En cuanto al sistema de receptores purinérgicos P2X y P2Y, uno de sus mecanismos de actuación en la modulación de la transmisión dolorosa parece residir en su capacidad de regular los canales de potasio¹⁸.

En definitiva, vamos a analizar cuáles pueden ser las explicaciones de los beneficios observados con la administración del referido fármaco en la FM.

Para ello, debemos considerar tres escenarios en los cuales cabe esperar alguna acción teórica de los nucleótidos:

- Teoría de un origen periférico de la FM con sensibilización del asta posterior: se parte de la

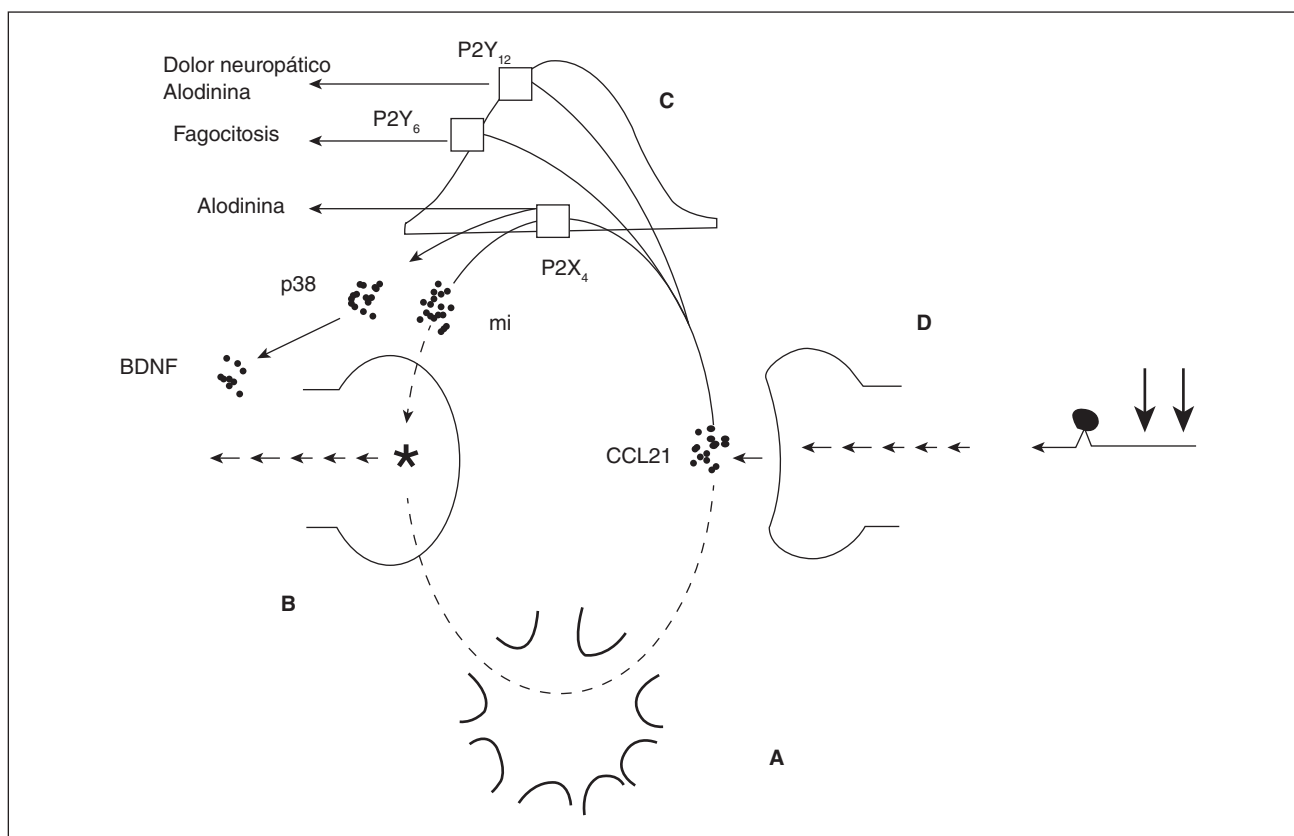


Figura 2. Intervención de los receptores del sistema purinérgico en la sensibilización de las neuronas del asta posterior de la médula. **A:** astrocito; **B:** neurona postsináptica; **C:** célula glial; **D:** extremo terminal de una neurona de los ganglios raquídeos. mi: mediadores inflamatorios (citocinas y quimiocinas); BDNF: factor neurotrófico derivado del cerebro; p38: factor precursor; CCL21: quimiocinas; mi: mediadores inflamatorios. *estimulación, excitación.

Una estimulación intensa y repetida de las neuronas Aδ y C de los ganglios raquídeos dorsales da lugar a una liberación de CCL21 (quimiocinas) en el espacio intersináptico. Por una parte, estas quimiocinas activan los receptores P2X₄ de las células gliales, que desencadenan varios efectos: liberación de mediadores inflamatorios, los cuales sobreactivan las neuronas postsinápticas del asta posterior; liberación del factor p38, que facilita la producción de BDNF y, por último, generación de alodinia. Además, los CCL21, que a través de los receptores P2Y₁₂ dan lugar a alodinia y dolor neuropático, y a través de los receptores P2Y₆, estimulación de la fagocitosis para comenzar a reparar el daño nervioso (*interpretación personal de los autores basada en la información procedente de Magni G, et al.⁷*).

premisa de que un intenso y prolongado flujo de impulsos dolorosos periféricos puede provocar la sensibilización (hiperrespuesta) de las neuronas sensitivas del asta posterior de la médula¹⁹.

Hoy en día está aceptado por varios autores que en la FM hay una sensibilización medular²⁰, pero no se comprende bien cómo se ha llegado a ella, ya que no se han identificado alteraciones periféricas previas que generen esta gran descarga nociceptiva²⁰, teóricamente necesaria para llegar a esta sensibilización.

Actualmente se sabe que en la estación medular de las vías nociceptivas hay una importante ubiquación de receptores del sistema purinérgico²¹.

Fruto de las informaciones obtenidas en el trabajo ya citado de Magni, et al.¹⁴, los autores han propuesto un esquema de cómo el sistema purinérgico puede intervenir en la sensibilización medular clásica (Fig. 2), aunque todavía se ha de progresar más en nuestros conocimientos en este terreno para saber cómo actuar para atenuar o revertir dicha sensibilización en los pacientes.

- Actuación en un modelo de dolor neuropático: en la FM pueden reconocerse varias características del dolor neuropático, como hiperalgesia, alodinia, parestesias y disestesias. El empeoramiento con el estrés y la meteorología, el acompañamiento de insomnio y depresión, y la desigual respuesta al tratamiento también pueden aparecer en la FM.

Por otra parte, un fármaco emblemático en el tratamiento del dolor neuropático, la pregabalina, ha sido ensayado con éxito en la FM¹¹ y es el único fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento de este trastorno.

La pregabalina actúa sobre los canales de calcio dependientes de voltaje reduciendo la liberación de neurotransmisores, siendo más eficaz en los casos asociados a daño nervioso²². De hecho, el dolor neuropático es una disfunción asociada a daño nervioso²³, y esta disfunción permite pensar en una sinergia entre la pregabalina y los nucleótidos en el tratamiento de la sintomatología clínica característica de la FM.

Los nucleótidos tienen reconocidas acciones neurotróficas y regenerativas. De esta forma se ha comprobado que los nucleótidos actúan en la regeneración nerviosa y muscular después de una lesión del nervio ciático²⁴, y a través de los receptores purinérgicos tienen una acción trófica en el desarrollo y regeneración del tejido nervioso^{12,24}. En otro estudio reciente se demostró que el UTP extracelular interactuando con los receptores P2Y de las células de Schwann propicia una activación de la maquinaria molecular que conduce a cambios en el citoesqueleto de las células gliales²⁵; estas células, entre otras funciones, son las encargadas de la reparación y regeneración del tejido nervioso. De esta forma, se puede apreciar una cierta correspondencia en la actuación de ambos fármacos. La pregabalina actúa corrigiendo los efectos dolorosos del daño nervioso y los nucleótidos, actuando a un nivel más causal, favoreciendo la regeneración y restablecimiento de la estructura nerviosa.

De todas formas, en la etiopatogenia de la FM hay muchas lagunas. En esta interpretación causal falta un eslabón, ya que hasta el momento no se ha podido constatar este aludido daño nervioso periférico en la FM.

- Acciones a nivel del SNC: en cuanto a la patogenia de la FM, la opinión más extendida es que en este trastorno subyace una disfunción central en el procesamiento y modulación de las sensaciones dolorosas. En parte, ello se atribuye a un desequilibrio en los neurotransmisores tipo serotonina, adrenalina y dopamina²⁶, aunque este punto no ha podido ser demostrado de forma consistente.

En cambio, las pruebas de neuroimagen han aportado importantes informaciones. Así, mediante la técnica de resonancia magnética funcional (RMF)²⁷

una porción significativa de pacientes con FM presenta una constante y anormal activación de la matriz neural del dolor. Con esta técnica se ha podido observar una hiperexcitabilidad anormal en algunas áreas cerebrales concretas, como zonas de los ganglios basales, circunvolución del cíngulo y la parte anterior de la ínsula de Reil²⁸.

No obstante, estos hallazgos, que de ser específicos representarían casi el dominio de la patogenia de la FM, quedan relativizados por resultados parecidos en otras enfermedades. Así, por ejemplo, con RMF y tomografía por emisión de electrones (TEP) se han hallado disfunciones de este tipo en otras situaciones que cursan con dolor crónico, como en el dolor por miembro fantasma y el dolor regional complejo²⁹.

Entonces, ¿cómo puede intervenir el sistema purinérgico con sus agonistas y antagonistas en esta disfunción o sensibilización central?

Por una parte, resulta sugerente que los receptores purinérgicos estén presentes y, por lo tanto, operantes, en el cerebro⁷, lo cual nos permite pensar que los nucleótidos pueden ejercer de neurotransmisores a este nivel, ya sea en la vertiente fisiológica ya en la disfuncional, pero de nuevo hemos de lamentar las limitaciones de nuestros conocimientos en este terreno. Expertos en estas materias han manifestado que el papel de los nucleótidos en las áreas asociativas del cerebro, donde las señales dolorosas procedentes de la periferia son integradas y moduladas, es, de hecho, virtualmente desconocido⁷.

En un estudio realizado por Cardenal, et al.³⁰ se observó que los pacientes con FM, así como los que padecen osteoartritis (con o sin deposición de microcristales) y esclerodermia, presentaban una anormal y elevada actividad de la nucleótido pirofosfato hidrolasa en el suero³⁰. Ello sugeriría un metabolismo incrementado de nucleótidos en estos pacientes y explicaría el beneficio conseguido por su aportación externa.

La función y distribución precisa del sistema purinérgico es un capítulo relativamente joven de las ciencias biomédicas. Los diversos trabajos a menudo ofrecen resultados contradictorios. Seguramente ello se debe a la información parcial y sesgada que se obtiene de los distintos diseños experimentales.

Sin embargo, la posible relación del sistema purinérgico con los síntomas de la FM es un tema que merece ser profundizado tanto desde el punto de vista terapéutico (nuevos estudios controlados y aleatorizados) como a nivel experimental.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990: Criteria for the classification of Fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 1990;33(2):160-72.
2. Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al. *Biología molecular de la célula*. Barcelona: Ediciones Omega; 2004. p. 64.
3. Kennedy C, Left P. Painful connection for ATP. *Nature.* 1995;377(6548):385-6.
4. Fields RD, Stevens-Graham B. New insights into neuron-glia communication. *Science.* 2002;298(5593):556-62.
5. Burnstock G. Purinergic nerves. *Pharmacol Rev.* 1972;24(3):509-81.
6. *Vademecum Internacional*. 49 ed. Madrid: CMP Medicom Editorial, S.A.; 2008. p. 854.
7. Magni G, Ceruti S. P2Y purinergic receptors: new targets for analgesic and antimigraine drugs. *Biochem Pharmacol.* 2013;85(4):466-77.
8. Wolfe W. When to diagnose fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am.* 1994;20(2):485-501.
9. O'Malley PG, Baldene E, Tomkins G, et al. Treatment of fibromyalgia with antidepressants: a meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2000;15(9):659-66.
10. Nüesch E, Häuser W, Bernardy K, Barth J, Jüni P. Comparative efficacy of pharmacological and non-pharmacological interventions in fibromyalgia syndrome: network meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):955-62.
11. Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ, et al. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52(4):1264-73.
12. Chorna ME, Santiago-Pérez LI, Erb L, et al. P2Y receptors activate neuroprotective mechanisms in astrocytic cell. *J Neurochem.* 2004;91(1):119-32.
13. Agresti C, Neomartini ME, Amadio S, et al. Metabotropic P2 receptor activation regulates oligodendrocyte progenitor migration and development. *Glia.* 2005;50(2):132-44.
14. Ishibashi T, Dakin KA, Stevens B, et al. Astrocytes promote myelination in response to electrical impulses. *Neuron.* 2006;49(6):823-32.
15. Abbrachio MP, Burnstock G, Verkhatsky A, Zimmermann H. Purinergic signalling in the nervous system: an overview. *Trends Neurosci.* 2009;32(1):19-29.
16. Okada M, Nakagawa T, Minami M, Satoh M. Analgesic effects of intrathecal administration of P2Y nucleotide receptor agonists UTP and UDP in normal and neuropathic pain model rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;303(1):66-73.
17. Park SY, Kim HL, Shin YK, Lee GS, Park M, Song JH. Modulation of sodium currents in rat sensory neurons by nucleotides. *Brain Res.* 2004;1006(2):168-76.
18. Schicker KW, Chandaka GK, Geier P, Kubista H, Boehm S. P2Y1 receptors mediate an activation of neuronal calcium-dependent K⁺ channels. *J Physiol.* 2010;588(Pt 19):3713-25.
19. Mendell, Wall PD. Responses of single dorsal cord cells to peripheral cutaneous unmyelinated fibres. *Nature.* 1965;206:97-9.
20. Staud R. Biology and therapy of fibromyalgia syndrome pain in fibromyalgia syndrome. Disponible en: <http://arthritis-research.com>. content 8/3/2008.
21. Fam SR, Gallagher CJ, Salter MW. P2Y(1) purinoceptor-mediated Ca(2+) signaling and Ca(2+) wave propagation in dorsal spinal cord astrocytes. *J Neurosci.* 2000;20(8):2800-8.
22. Rang HP, Dale MM. *Farmacología*. 7.^a ed. Elsevier España, S.L.; 2012. p. 521.
23. Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain: description of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. 2nd ed. Seattle: IASP Press; 1994. p. 60-74.
24. Watting B, Schalow G, Heydenreich F, Warzok R, Cervós-Navarro J. Enhancement of nerve fibre regeneration by nucleotides after peripheral nerve crush damage. Electrophysiologic and morphometric investigations. *Arzneimittelforschung.* 1992;42(9):1075-8.
25. Martiáñez T, Carrascal M, Lamarca A, et al. UTP affects the Schwannoma cell line proteome through P2Y receptors leading to cytoskeletal reorganization. *Proteomics.* 2012;12(1):145-56.
26. Rao SG. The neuropharmacology of centrally-acting analgesic medications in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am.* 2002;28(2):235-59.
27. Deus J. ¿Se puede ver el dolor? *Reumatol Clin.* 2009;5(5):228-32.
28. Pujol J, López Sola M, Ortiz H, et al. Mapping brain response to pain in fibromyalgia using temporal analysis of fMRI. *PloS One.* 2009;4(4):5224.
29. Flor H, Helbert T, Kenecht S, et al. Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature.* 1995;375(6531):482-4.
30. Cardenal A, Masuda I, Ono W, et al. Serum nucleotide pyrophosphohydrolase activity; elevated levels in osteoarthritis, calcium pyrophosphate crystal deposition disease, scleroderma, and fibromyalgia. *J Rheumatol.* 1998;25(11):2175-80.