

La “U” Invertida de la Dopamina.

Un modelo práctico para la comprensión de la variabilidad interindividual en la Fibromialgia.

El reconocimiento de la Fibromialgia (FM) como una enfermedad compleja debida a la disregulación de los centros de control del dolor, ha venido de la mano del conocimiento del papel que los de los neuromediadores juegan en esta patología.

Los neuromediadores (moléculas químicas que transmiten las instrucciones entre las neuronas) actúan en todo el organismo, pero preferentemente en el Sistema Nervioso Central, donde desarrollan múltiples papeles, muchos de ellos todavía desconocidos.

Uno de los primeros neuromediadores estudiado en la FM fue la Serotonina. El papel reconocido de la Serotonina en los estados de ánimo, pareció confundir aún más a los investigadores y a los clínicos en sugerir que la FM era una patología psicosomática. Esto se debía esencialmente al desconocimiento de la complejidad cerebral y a un modelo de enfermedad muy limitado basado en la relación “causa – efecto”, derivado esencialmente de la patología infecciosa simple. Posteriormente, fueron la Sustancia P, el Factor Neurotrófico Cerebral y otros neuromediadores, los que, poco a poco se fueron estudiando.

Una de las grandes limitaciones para el estudio de los neuromediadores en la FM (y en otras enfermedades), es el hecho de que sus valores en sangre ú orina son muy variables y no se ha demostrado que guarden relación con la enfermedad, razón por la que deben ser medidos en el lugar dónde realmente nos interesan: el Líquido Cefaloraquídeo (LCR). Lo que, hasta hace poco, exigía una Punción Lumbar que, con lógica, los investigadores no estaban dispuestos a hacer de forma universal.

Poco a poco, el avance de exploraciones moleculares de imagen, como el PET o el SPECT, así como las técnicas de investigación genómica, han permitido valorar niveles de sustancias, ya sea directamente, mediante marcadores específicos o de sus receptores, lo cual ha dado un giro a la investigación y ha hecho que en los últimos cinco años, el nivel de publicación científica sobre FM y neuromediadores.

Una de las relaciones más consistentes y reiteradas en multitud de estudios, ha sido el hallazgo de valores disminuidos de catecolaminas (dopamina, adrenalina y

noradrenalina) en diversas estructuras cerebrales de los pacientes afectados por FM y también la disminución de su secreción frente a estímulos de estrés y otras situaciones clínicas. De entre todas las catecolaminas en el cerebro, más del 50% corresponde a la Dopamina. La Dopamina es el precursor metabólico inmediato de la Noradrenalina y Adrenalina, sintetizada a partir de Tirosina que, por acción de la enzima Tirosinhidroxilasa es hidroxilada para convertirse en DOPA, que posteriormente es descarboxilada por la DOPA-descarboxilasa para dar Dopamina. Debido a su posición central en el metabolismo de las catecolaminas puede encontrarse Dopamina en cualquier lugar que se produzca Adrenalina o Noradrenalina.

Hasta el momento, se ha identificado al menos 7 tipos de receptores de Dopamina: D1, D2, D3, D4, D5, D6 y D7. De estos, D2, D3 y D4, parecen tener un papel importante en el dolor de la FM.

Rápidamente, los clínicos y la industria farmacéutica avanzaron en los ensayos clínicos y hallaron que diversos medicamentos ya utilizados en otras enfermedades y cuya consecuencia era el aumento de las catecolaminas, mejoraban a un grupo de enfermos con FM. Así la Amitriptilina, Pregabalina, Duloxetina, Lidocaína y otros, pertenecen a este grupo.

Algunos grupos investigadores, entre ellos el nuestro, está trabajando en el modelo de la Enfermedad de Parkinson aplicado a la FM. La Enfermedad de Parkinson, es una enfermedad neurológica que se debe a una disminución de la dopamina en unos lugares específicos del cerebro y sabemos que el aporte de un precursor de la Dopamina (la L-Dopa), asociada a fármacos que impidan la degradación de la Dopamina, mejora de forma sustancial a los enfermos. La Enfermedad de Parkinson ha sido muy estudiada y lo sigue siendo y la aplicación de su modelo de estudio puede ser de gran utilidad para que conozcamos mejor la FM y cómo tratarla con eficacia.

En un modelo inverso, la Esquizofrenia, una enfermedad que parece estar asociada (existen discrepancias al respecto), a un aumento de la Dopamina, produce en casi un 60% de los enfermos que la sufren, un aumento de la tolerancia al dolor, que también se produce en un porcentaje menor (30%) de sus familiares directos, aunque no presenten ningún rasgo psicopatológico.

En los últimos tiempos, fármacos que incrementan la Dopamina y que se utilizan en el tratamiento de la Enfermedad de Parkinson, se han demostrado eficaces en mejorar el dolor en la FM, como por ejemplo el Pramipexol, un fármaco también autorizado para el tratamiento del Sdme. de Piernas Inquietas que, de forma paradójica, parece cursar con un aumento de la dopamina.



Sin embargo, este viento de demostración de la baja concentración de catecolaminas como causa de la FM, se ve alterado por evidencias en contrario de mucha solidez. Así por ejemplo, sabemos que los polimorfismos del gen COMT (Catecol-Oxi-Metiltransferasa) en uno o varios de sus locus, alteran de forma directa la capacidad del enzima COMT para degradar las catecolaminas. Así existen personas con COMT de baja actividad que tienen tendencia a tener elevadas sus catecolaminas y que sabemos que tienen susceptibilidad para desarrollar procesos de dolor crónico y son más sensibles al dolor, la vibración y las variaciones térmicas, entre otras consecuencias. La forma COMT Met¹⁰⁸⁻¹⁵⁸Met, que es la que favorece la máxima concentración de catecolaminas, se ha relacionado con las formas más severas de FM.

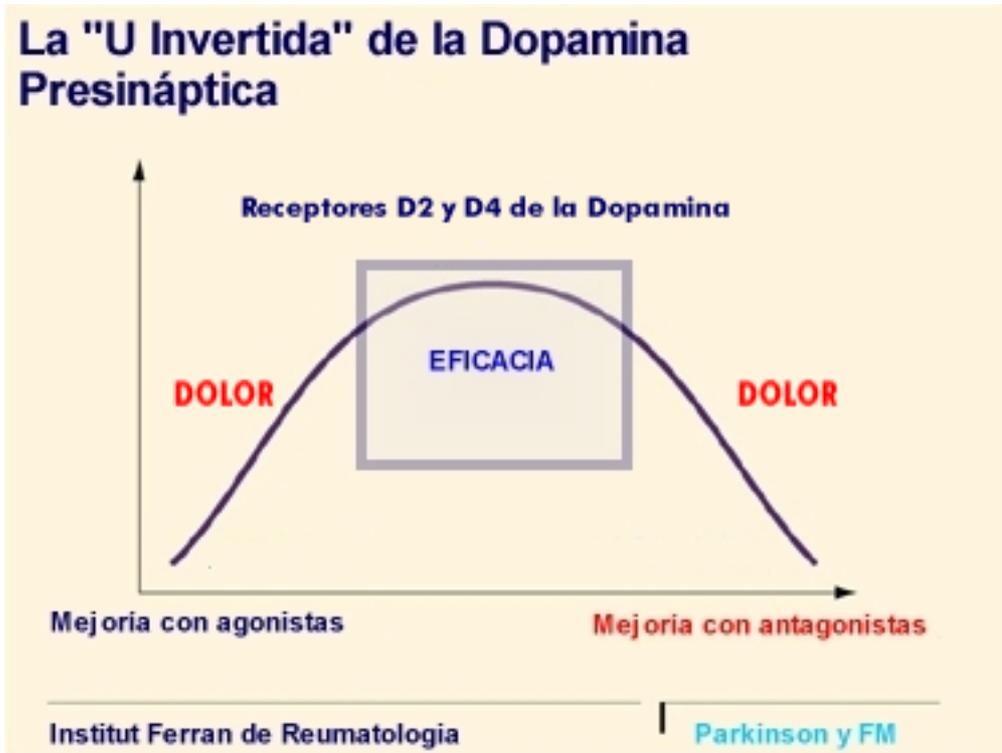
Algunos estudios indican lo contrario que la mayoría y encuentran concentraciones elevadas de catecolaminas en el LCR y disminución de la concentración de los receptores de dopamina. La relación entre la concentración elevada mantenida de catecolaminas y el número de receptores, parece ser inversamente proporcional, así un número bajo de receptores o una actividad reducida, indicaría una elevación mantenida de catecolaminas y viceversa, es pues un indicador inverso que muchas veces ha sido confundido en las conclusiones de los estudios.

Si volvemos por un momento a la Enfermedad de Parkinson veremos que los enfermos que la sufren tienen dolor en muchas ocasiones, este dolor se asocia a debilidad y puede preceder en años a la enfermedad. Puede incluso no ser generalizado al inicio, sino aparecer con un dolor muscular o tendinoso muy localizado (muy típico en el Bíceps o en las pantorrillas). Los enfermos con Enfermedad de Parkinson, mejoran su dolor cuando toman L-Dopa, lo que aumenta su concentración de Dopamina, pero su dolor se reagudiza si superan su dosis terapéutica. De hecho, la inyección de Dopamina en animales de experimentación, produce analgesia a dosis bajas y dolor a dosis altas.

Rigurosas publicaciones han informado también de la mejoría de pacientes con FM en ensayos clínicos con utilización de fármacos neurolépticos (como los utilizados en la Esquizofrenia) que disminuyen las catecolaminas (como por ejemplo la Olanzapina y la Quetiapina).

Se trata de una dicotomía que nos lleva al Nudo Gordiano de la FM en su relación con las catecolaminas en general y con la Dopamina en particular: La "U" Invertida de la Dopamina, que se puede comprender mejor en el siguiente gráfico.





El margen de funcionamiento óptimo de los receptores de Dopamina es muy estrecho y las neuronas sensibles a la Dopamina, alteran su función tanto por exceso como por defecto, como se ha demostrado en otras patologías. La relación de los polimorfismos del gen COMT con la "U" invertida de la Dopamina está bien establecida.

Tal vez en esta explicación simple radique una parte importante de la explicación de algunos de los siguientes fenómenos observacionales que, hasta ahora, constituyen un enigma:

- 1).- ¿ Porqué muchos pacientes empeoran sus síntomas cuando les tratamos con fármacos que deberían mejorarles, porque aumentan su Dopamina ?.
- 2).- ¿ Porqué los porcentajes de mejoría en el FM a través del tratamiento farmacológico son muy inferiores a los esperados ?.

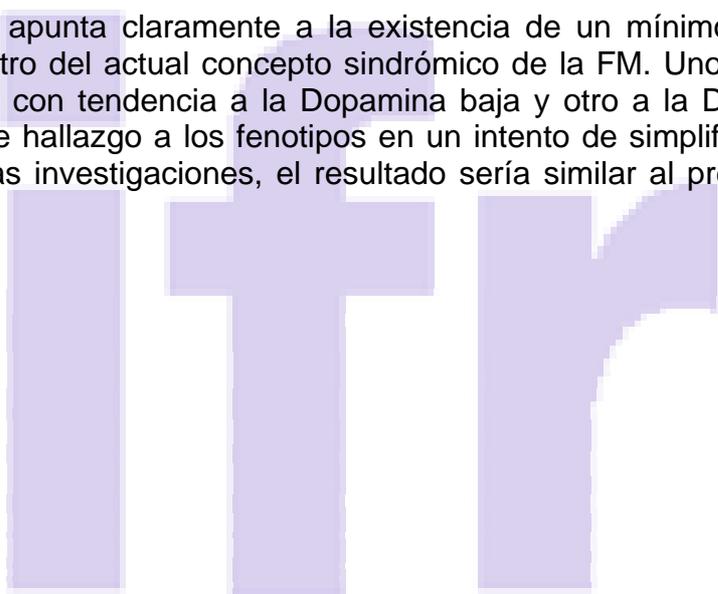
3).- ¿ Porqué el tratamiento con fármacos antidepresivos no mejora el dolor de los enfermos con FM ?.

4).- ¿ Porqué existen perfiles de pacientes tan diferenciados dentro de una sola enfermedad ?.

Efectivamente los clínicos saben que si bien una mayoría de pacientes con FM responden a un fenotipo bastante característico (el fenotipo es la expresión visible del genotipo o carga genética), existe un subgrupo de, aproximadamente un 30-40% que no cumple estas características.

Utilizar fármacos o actitudes terapéuticas que tiendan a incrementar la Dopamina en un enfermo con FM que ya la tiene elevada, será inútil o incluso perjudicial y lo mismo ocurrirá al contrario, con la salvaguarda de que este perfil es menos frecuente en el conjunto de enfermos.

Nuestro trabajo genético apunta claramente a la existencia de un mínimo de dos grupos diferenciados dentro del actual concepto sindrómico de la FM. Uno de ellos tendría un perfil genético con tendencia a la Dopamina baja y otro a la Dopamina alta. Si extrapolamos este hallazgo a los fenotipos en un intento de simplificar para sentar bases hacia futuras investigaciones, el resultado sería similar al presentado en la siguiente tabla.



Perfiles fenotípicos en enfermos con Fibromialgia

Síntoma o característica	Dopamina	
	↓	↑
Dolor	+ / ++	++ / +++
Fatiga	++ / +++	+ / ++
Contracturas	- / +	++ / +++
Depresión	++ / +++	+
Alodinia	- / + / ++	++ / +++
Tendencia a la Obesidad	++	-
Trastorno de Ansiedad	+ / ++	++ / +++
Trastorno de la Alimentación	-	- / +
Temblores	-	- / + / ++
Hipotermia	-	+ / ++
Sudoración	++ / +++	-
Religiosidad o Misticismo	- / +	++ / +++
Pesadillas	- / +	+ / ++
Sequedad de Boca	+ / ++	++ / +++
Libido disminuida	++ / +++	- / +
Hiperreactividad	- / +	+ / ++
Trastorno Límite de la Personalidad	-	+ / ++
Respuesta a la medicación tradicional	+	-
Respuesta al masaje / acupuntura	+	-

Así pues, probablemente, todos los enfoques actuales que abordan la fisiopatología de la FM estén en lo cierto, pero solo para un subgrupo de los pacientes.

Debido al escaso margen de normalidad operativo con el que operan, como hemos visto, los receptores de la Dopamina, es muy fácil que los enfermos sufran efectos secundarios frecuentes al tomar fármacos que influyan en la metabolización de la Dopamina. De hecho, pueden llegar a presentar síntomas dicotómicos con el perfil fenotípico que tenían antes de tomar los fármacos, lo que produce una confusión y desdibuja los perfiles. Es muy importante un periodo prolongado de "limpieza" sin fármacos que interfieran en el metabolismo de la Dopamina antes de evaluar el perfil fenotípico y su correlación clínica con el genotipo detectado.



La diferencia entre ambos grupos, que tienen una correspondencia genética muy clara, estadísticamente hablando, tiene implicaciones diagnósticas, pronósticas y terapéuticas, razón por la que es necesario avanzar en el consenso de si estamos frente a una, dos o más enfermedades ante las que la simplicidad de incluir a todos en el mismo concepto y enfoque terapéutico solo produce perjuicios a los enfermos y dificultad en el avance de la investigación rigurosa.

Dr. Ferran J. García-Fructuoso
Doctor en Medicina y reumatólogo
Director Científico del Servicio de Reumatología de Clínica CIMA (Barcelona)
www.institutferran.org
www.cimaclinic.com
14/01/2007 12:50:59

ifrr

