

---

Trabajo Fin de Grado

Grado en Medicina

---

# AVANCES TERAPÉUTICOS EN FIBROMIALGIA

Autor:

Julene Saornil Hierro

Directora:

Almudena Ramos Uriarte

© 2019, Julene Saornil Hierro

Leioa, 15 de abril de 2019

## ÍNDICE

Abreviaturas .....	III
1. Introducción .....	1
2. Materiales y métodos .....	4
3. Resultados .....	7
3.1 Epidemiología .....	7
3.2 Impacto socioeconómico .....	8
3.3 Fisiopatología .....	11
3.3.1 Neurofisiología del dolor .....	11
3.3.2 Mecanismos fisiopatológicos .....	14
3.4 Diagnóstico.....	19
3.5 Tratamientos .....	24
3.5.1. Información y educación sanitaria .....	24
3.5.2. Tratamiento no farmacológico .....	25
3.5.2.1. Ejercicio físico .....	25
3.5.2.2. Tratamiento psicológico .....	27
3.5.2.3. Terapias naturales .....	29
3.5.3. Tratamiento farmacológico .....	30
3.5.3.1. Antidepresivos .....	30
3.5.3.2. Anticonvulsivantes.....	32
3.5.3.3. Analgésicos .....	32
3.5.3.4. Otros.....	33
3.5.4. Tratamiento multidisciplinar .....	34
3.5.5. Tratamiento farmacológico frente al no farmacológico.....	34

4. Discusión.....	39
5. Conclusiones .....	41
6. Bibliografía .....	42

**ABREVIATURAS**

<b>ACR</b>	American College of Rheumatology
<b>AEMPS</b>	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
<b>AINE</b>	Antiinflamatorio no esteroideo
<b>APS</b>	American Pain Society
<b>AWMF</b>	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
<b>CCAr</b>	Corteza cingulada anterior rostral
<b>CIE</b>	Clasificación Internacional de Enfermedades
<b>CPM</b>	Conditioned pain modulation
<b>DCNO</b>	Dolor crónico no oncológico
<b>DNIC</b>	Diffuse noxious inhibitory control
<b>DMN</b>	Default mode network
<b>DTI</b>	Diffusion tensor imaging
<b>EMA</b>	European Medicines Agency
<b>EPISER</b>	Estudio de prevalencia de enfermedades reumáticas en la población española
<b>EULAR</b>	European League Against Rheumatism
<b>FAL</b>	Fascículo anterolateral
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>FDL</b>	Fascículo dorsolateral
<b>FM</b>	Fibromialgia
<b>FRB</b>	Formación reticular del bulbo raquídeo
<b>FS</b>	Fibromyalgia symptom
<b>GABA</b>	Ácido gamma-aminobutírico

<b>IASP</b>	International Association for the Study of Pain
<b>IMAO</b>	Inhibidores de la monoaminoxidasa
<b>IRMf</b>	Imagen por resonancia magnética funcional
<b>IRSN</b>	Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina
<b>ISRS</b>	Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina
<b>LCR</b>	Líquido cefalorraquídeo
<b>ME</b>	Médula espinal
<b>NA</b>	Noradrenalina
<b>NGC</b>	Núcleo gigantocelular
<b>NMR</b>	Núcleo magno del rafe
<b>NT</b>	Neurotransmisor
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>PSD</b>	Polysymptomatic distress
<b>QST</b>	Quantitative sensory testing
<b>SC</b>	Sensibilización central
<b>SER</b>	Sociedad Española de Reumatología
<b>SGP</b>	Sustancia gris periacueductal
<b>SNC</b>	Sistema nervioso central
<b>SSC</b>	Síndrome de Sensibilización Central
<b>SSS</b>	Symptom severity scale
<b>TCC</b>	Terapia cognitivo-conductual
<b>TCO</b>	Terapia conductual operante
<b>TSSP</b>	Temporal summation of second pain
<b>VBM</b>	Voxel based morphometry
<b>WPI</b>	Widespread pain index

## 1. INTRODUCCIÓN

“El dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a una lesión tisular real o potencial, o descrito en términos de dicho daño”<sup>1</sup> que ha acompañado a la humanidad desde sus orígenes y que cumple con la función de alertar al individuo sobre agentes nocivos, reales o potenciales, para el organismo. El dolor resulta útil en los estados agudos, pero, en ocasiones, la sensación dolorosa puede perdurar más allá de su causa desencadenante y evolucionar con independencia de ésta, cronificándose y disociándose de su carácter útil. Se considera dolor crónico aquel que se prolonga durante más de 3 meses<sup>2</sup> y bajo esta calificación se engloban diversas patologías como la fibromialgia (FM).

La FM es un síndrome que se caracteriza por dolor musculoesquelético difuso, crónico y benigno, generalmente asociado a toda una constelación de síntomas inespecíficos (fatiga, problemas de sueño, parestesias, rigidez articular, cefaleas, sensación de tumefacción en las manos, problemas de concentración y memoria, ansiedad y depresión)<sup>3</sup>. Es una condición que afecta al 2,7%<sup>4</sup> de la población general, especialmente a mujeres<sup>5,6,7</sup>, y que plantea más interrogantes que respuestas. Pese a ser considerada una enfermedad emergente, reconocida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1992, síndromes compatibles con la FM han sido descritos desde principios del siglo XIX: puntos sensibles, neurastenia, fibrositis, fibrositis nodular y reumatismo psicógeno entre otros<sup>8,9</sup>. En la actualidad, la FM se encuentra tipificada en el manual de Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-11) con el código MG30.01, bajo la clasificación de dolor crónico difuso<sup>9</sup>.

Históricamente el dolor ha sido considerado exclusivamente como síntoma de una enfermedad, asumiendo una relación lineal entre la experiencia sensorial, el daño tisular y la experiencia subjetiva de dolor<sup>10</sup>. A partir de esta perspectiva tradicional se asume que para sentir dolor ha de haber una causa orgánica específica. No obstante, los pacientes diagnosticados de FM no suelen tener signos objetivos de daño orgánico y, además, la etiología y la fisiopatología subyacentes no se conocen con exactitud<sup>11</sup>. A día de hoy, el mecanismo fisiopatológico más aceptado es el mecanismo de sensibilización central (SC), el cual genera disminución del umbral doloroso en la FM

y en otras patologías con similar sintomatología, las cuales han sido clasificadas bajo el término de Síndromes de Sensibilización Central (SSC) <sup>9</sup>. Las patologías incluidas en este síndrome son las siguientes: FM, síndrome de fatiga crónica, síndrome del colon irritable, disfunción témporo-mandibular, síndrome de las piernas inquietas, lumbalgia inespecífica, dismenorrea primaria, sensibilidad química múltiple, cefalea (de tensión, migraña, mixta), síndrome de vejiga irritable, dolor pélvico crónico y síndrome de dolor miofascial. La falta de identificación de mecanismos fisiopatológicos específicos y la falta de especificidad de los síntomas de la FM ha generado escepticismo y controversia entre algunos profesionales sanitarios a la hora de aceptar esta entidad como real y patológicamente diferenciada <sup>10,12</sup>.

En la actualidad, no existen tratamientos curativos para la FM <sup>9,13</sup>, por lo que las terapias actualmente utilizadas son empíricas, paliativas y de beneficio modesto. En consecuencia, las personas diagnosticadas de SSC han de adaptar sus vidas a sus limitaciones y han de aprender a lidiar y a manejar sus síntomas<sup>10</sup>. Dicha falta de soluciones genera a lo largo de la vida de estos pacientes altos costes económicos tanto directos como indirectos y, como resultado, un aumento en el impacto socio-económico que estas patologías presentan <sup>14,15</sup>. Por ello, la búsqueda de nuevas terapias efectivas resulta primordial desde un punto de vista clínico y económico.

Los resultados de los estudios clínicos y de las recomendaciones de las guías clínicas realizadas hasta el momento suponen un conflicto, ya que los datos obtenidos son variables <sup>9</sup>. Pese a ello, la información disponible muestra que las intervenciones farmacológicas por sí solas no han demostrado ser eficaces en el manejo de la FM <sup>16,17</sup>. Esto podría deberse a que las terapias farmacológicas en ocasiones están enfocadas a intervenir a nivel biológico, sin tener en cuenta la dimensión psicológica, afectiva y social. Entendiendo a las personas como procesadores activos de la información tanto interna como externa, en la FM la sensación dolorosa parece ser resultado de un proceso evaluativo erróneo, en el cual las experiencias subjetivas individuales previas influyen en el procesamiento sensorial generando dolor (alodinia) o amplificándolo (hiperalgesia) con un fin “protector”. Es decir, la sensación dolorosa es consecuencia de la interacción de factores biológicos, emocionales, conductuales y cognitivos (actividades intelectuales conscientes como el pensar, el razonar o el recordar) <sup>18</sup>. En consecuencia, resulta lógico la necesidad de un tratamiento integral que aborde la

enfermedad desde una perspectiva biopsicosocial. No obstante, en el País Vasco y en España la terapia farmacológica sigue siendo la primera opción <sup>19</sup>.

Pese al escepticismo y a la controversia, la realidad es que en la actualidad existe un colectivo de pacientes con un problema de salud limitante y de evolución crónica que necesita de un manejo integral basado en la mejor evidencia científica disponible. Por ello, este trabajo ha sido realizado con los siguientes objetivos: el estudio de la fibromialgia y sus mecanismos fisiopatológicos subyacentes, los cuales pueden ayudar en el enfoque terapéutico, y el análisis de los diferentes tratamientos disponibles y su eficacia.

## 2. MATERIALES Y MÉTODOS

Tras la contextualización de la FM dentro del dolor crónico y de los SSC, en este apartado se refleja la búsqueda de datos realizada entre noviembre de 2018 y marzo de 2019. El presente trabajo se ha llevado a cabo con el fin de realizar una revisión bibliográfica lo más actualizada posible acerca de la FM y su fisiopatología, sus nuevos enfoques terapéuticos y la evidencia sobre la eficacia de estos últimos.

Con el objetivo de dar respuesta a los objetivos planteados, el primer paso ha sido adquirir los conocimientos básicos acerca del tema a tratar. Para ello, se ha hecho uso de la literatura facilitada por la tutora, la cual consta de un libro de carácter divulgativo (Butler DS, Moseley GL. Explicando el Dolor. 8ª ed. Australia: Noigroup Publications; 2010) y de 12 artículos científicos sobre la sensibilización nerviosa central.

Tras especificar el marco teórico sobre el cual profundizar y determinar los puntos clave del trabajo, se ha procedido a realizar una búsqueda avanzada de revisiones y estudios clínicos a través de las bases de datos PubMed, Cochrane y PEDro (*Physiotherapy Evidence Database*). Además, se ha realizado una búsqueda secundaria a partir de las referencias citadas en los artículos previamente escogidos, seleccionando 38 artículos.

La búsqueda en PubMed se ha estructurado en cuatro capítulos principales: FM y su fisiopatología, criterios diagnósticos e impacto de la FM y opciones terapéuticas para su manejo:

- Para los artículos relacionados con la FM y su fisiopatología la búsqueda se ha realizado en dos tiempos: Para la primera búsqueda se ha hecho uso de las siguientes palabras clave y operadores booleanos: (“Fibromyalgia” AND “Endogenous pain modulation”) OR (“Fibromyalgia” AND “Central sensitization”) OR (“Fibromyalgia” AND “Central pain modulation”) OR (“Fibromyalgia” AND “Endogenous analgesia”). El número de resultados obtenidos ha sido elevado (465), por lo que ha sido necesario introducir los siguientes filtros: “Review” and “Systematic reviews”, “Free full text”, “5 years”, “Humans”, “English” and “Spanish”. Finalmente se han obtenido 19 artículos, de

los cuales se han seleccionado 2 por contener información relacionada con el objetivo de esta revisión. Para la segunda búsqueda se ha hecho uso de las siguientes palabras clave y descriptores: “Fibromyalgia” AND “Brain” AND “Brain connectivity” AND “Resonance” AND “Functional imaging; “Free full text”, “10 years”, “English” and “Spanish”. Se han obtenido 23 resultados de los cuales se ha hecho uso de 2.

- La búsqueda de criterios diagnósticos se ha realizado mediante las palabras clave “Fibromyalgia” AND “Diagnosis criteria” AND “Classification” AND “Wolfe” [Author], acotando los resultados mediante el filtro “Human”. De los 13 resultados obtenidos se ha hecho uso de 3.
- El impacto generado por la FM se ha estudiado insertando la siguiente combinación en el motor de búsqueda: (“Fibromyalgia” AND “Family impact”) OR (“Fibromyalgia” AND “Economic burden”) OR (“Fibromyalgia” AND “Economic evaluation”) OR (“Fibromyalgia” AND “Behavior therapy” AND “Cost”). El número de resultados ha sido elevado, por lo que mediante los filtros “Free full text”, “Humans”, “English” and “Spanish” se ha acotado la búsqueda a 64 resultados, de los cuales se han seleccionado por su interés 5.
- Finalmente, para la búsqueda de diferentes terapias se ha utilizado la siguiente combinación de términos y operadores booleanos: (“Fibromyalgia”) AND (“Pharmacological therapy”) [Title/Abstract] OR (“Fibromyalgia”) AND (“multicomponent therapy”) OR (“Fibromyalgia” AND “Interdisciplinary therapy”). Se han obtenido 176 ítems, por lo que se han utilizado los siguientes filtros: “Review” and “Systematic reviews”, “Free full text”, “10 years”, “Humans”, “English” and “Spanish” para reducir la búsqueda a 16 artículos. Tras la revisión del abstract de aquellos artículos preseleccionados por el título, se ha seleccionado 1 artículo.

En el buscador PEDro se ha realizado una búsqueda simple utilizando los términos “Fibromyalgia” y “Non-pharmacological therapy”. Se han obtenido 7 artículos de los cuales se han descartado 6 por estar repetidos o por no resultar relevantes en la búsqueda de evidencia de dichas terapias.

En la base de datos de Cochrane se ha realizado una búsqueda avanzada usando el término “Fibromyalgia” [Keyword]. Estableciendo como periodo de publicación los últimos 10 años se han obtenido 33 resultados, de los cuales se han seleccionado 4 revisiones sistemáticas por resultar relevantes para el estudio del manejo de la FM.

Otras fuentes utilizadas han sido: el documento de consenso sobre Fibromialgia (2011) del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; el estudio EPISER (2001), el estudio EPIDOR (2005), el documento de consenso sobre Fibromialgia (2006), la presentación y el manuscrito del trabajo de campo del estudio EPISER (2016) todos ellos de la Sociedad Española de Reumatología; la Clasificación Internacional de enfermedades (CIE-11) de la Organización Mundial de la Salud (OMS); la terminología de dolor de la *International Association for the Study of Pain* (IASP); la guía de práctica clínica para el manejo del dolor crónico (2017) del *European League Against Rheumatism* (EULAR); el boletín informativo (INFAC) sobre las recomendaciones para el manejo de la fibromialgia de Osakidetza (2009); el blog *Know pain, no pain* de Arturo Goicoechea y el motor de búsqueda Google Académico mediante el cual se han adquirido 4 artículos para contextualizar el dolor.

### **3. RESULTADOS**

#### **3.1 EPIDEMIOLOGÍA**

La prevalencia de la FM es variable en función de la población estudiada, de los diferentes criterios diagnósticos utilizados y de las diferencias metodológicas usadas en cada estudio<sup>20</sup>. En base a los estudios realizados en diferentes países, se estima que la prevalencia de la FM en la población general es del 2,7%<sup>4</sup>, con una prevalencia media europea del 2,9%<sup>20</sup>.

En España, los estudios epidemiológicos, tanto de las enfermedades musculoesqueléticas como de la FM son escasos. Para responder a dicha carencia, en el año 2000 la Sociedad Española de Reumatología (SER) publicó el estudio EPISER<sup>5,6,7</sup>, que medía la prevalencia y el impacto de seis enfermedades reumáticas en España. EPISER 2000 ha sido el primer estudio de base poblacional, representativo de la población española mayor de 20 años, en medir la prevalencia de la FM.

En EPISER 2000, haciendo uso de los criterios de clasificación de 1990 del ACR<sup>21</sup>, se estimó que la prevalencia de la FM era del 2,37%, con un pico de prevalencia a los 40 y 49 años y un claro predominio en la mujer (4,2% frente al 0,2% en los hombres), siendo el sexo el factor determinante más importante para la presencia de la FM. Además, se observó una mayor tasa de pacientes con FM en el medio rural (4,11% frente al 1,71% del urbano) y en pacientes pertenecientes a grupos de nivel sociocultural bajo.

En los casi 20 años transcurridos desde el EPISER 2000 en España se han dado importantes cambios sociodemográficos y en hábitos de salud, haciendo evidente la necesidad de una nueva edición del dicho estudio. Por ende, en el año 2016 la SER comenzó a realizar un nuevo estudio epidemiológico para estimar la prevalencia de doce enfermedades reumáticas en adultos españoles<sup>22,23</sup>. El estudio EPISER 2016 se encuentra actualmente en fase de difusión de resultados, habiéndose presentado oficialmente en el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social el pasado 22 de enero de 2019. Entre los resultados preliminares publicados se encuentra la prevalencia de la FM, que supone el 2,45% de la población adulta española<sup>24</sup>.

### 3.2 IMPACTO SOCIOECONÓMICO

Aunque los estudios a nivel poblacional son escasos, es bien conocido el impacto que la FM puede ocasionar sobre diversas áreas de la vida del paciente y sobre el sistema socio-económico. Sin embargo, no se ha de olvidar que dichas consecuencias no han de ser resultado directo de la FM, ya que como el grupo de personas que comparte el mismo diagnóstico es heterogéneo, es asumible que las consecuencias también lo sean. Debido a la ausencia de métodos diagnósticos objetivos para la valoración del grado de afectación, evolución y eficacia de los tratamientos, la percepción personal sobre el impacto que genera la FM sobre su estado de salud resulta esencial <sup>9</sup>.

La población que padece FM, además de presentar dolor crónico difuso y una gran cantidad de síntomas, muestra una mayor comorbilidad asociada que la población general (92,3% y 58% respectivamente) <sup>25</sup>, especialmente en relación con la depresión <sup>26,27</sup>. Esta podría ser la causante de las dificultades que los pacientes refieren para realizar las actividades sociales y laborales y las tareas cotidianas, con una consecuente limitación severa en la calidad de vida y sensación de pérdida de identidad <sup>12,27</sup>. Los pacientes califican su percepción de estado de salud como regular o mala (78,8%) <sup>25</sup>. Además, el sentimiento de incompreensión y de falta de aceptación general de la FM resulta agravante, lo que contribuye al aislamiento social <sup>28</sup>.

La obtención de un diagnóstico resulta un reto debido a que actualmente el dolor crónico no oncológico (DCNO) no se adscribe a ninguna especialidad médica y a que la FM es una patología subjetiva con síntomas inespecíficos, lo que conlleva el escepticismo y desconocimiento por parte de algunos profesionales sanitarios. Debido a estas dificultades, el diagnóstico suele darse 6,6 años después del comienzo de los síntomas relacionados con la FM <sup>12</sup>, generando así en la mayoría un sentimiento de confusión y frustración y una sensación de alivio al conocer el diagnóstico <sup>28</sup>.

Respecto al impacto familiar, el 23% de los pacientes expone tener bajos niveles de satisfacción familiar <sup>12</sup>, lo que parece tener una relación inversamente proporcional con el dolor y la disminución de la funcionalidad física. El 59% de los pacientes relata dificultades con la pareja y el 67% dificultades sexuales a causa del descenso de la libido por la FM <sup>12,28</sup>. Aunque no existen estudios publicados respecto al impacto familiar y a la carga que tienen que asumir los parientes, la disfunción familiar parecer

ser consecuencia de los problemas psicoafectivos, el aumento de responsabilidades (cambio de roles, redistribución de tareas, cambio de la actividad laboral habitual...), los gastos económicos añadidos (tratamientos, cuidadores, servicios de transportes por las limitaciones físicas...) y el patrón de conducta que la familia adopta respecto a la FM <sup>9,12,28</sup>.

En cuanto al aspecto socio-económico, la reducción de la calidad de vida y la funcionalidad genera mayor uso de los recursos sanitarios y mayor absentismo laboral en los pacientes con FM. Esto conlleva un impacto económico negativo, tanto por los costes directos (visitas médicas, derivaciones, pruebas complementarias y prescripciones farmacéuticas) como por los indirectos (bajas laborales y jubilaciones anticipadas) <sup>14,15</sup>.

Dos tercios de los costes generados a causa de la FM son a causa de los costes indirectos <sup>29</sup>, ya que el pico de incidencia de la patología se da en la edad productiva. De hecho, las patologías reumáticas suponen una de las principales causas de incapacidad laboral en España y en el primer mundo <sup>9,14</sup>. En un estudio a nivel nacional publicado en 2009, entre los pacientes con FM, el 68,7% tenía trabajo, aunque el 67,8% afirmaba haber cogido la baja laboral en el último año a causa de la FM <sup>29</sup>. El porcentaje de incapacidad permanente antes de la edad de jubilación era del 11,9%, lo que contrasta con un estudio publicado el mismo año en Cataluña, en el cual 29,9% de los pacientes con FM percibía una pensión por incapacidad frente al 9,5% del grupo de comparación. En este último trabajo, las personas con FM presentaron una media de 20,9 días laborales perdidos por la enfermedad frente a los 8 perdidos por el grupo de control <sup>15</sup>. En el primer estudio <sup>29</sup> el coste indirecto suponía un 67,5% del gasto total (6.736,2 euros por paciente/año), definido en el segundo trabajo <sup>15</sup> como un gasto 4.397 euros superior al del grupo de control.

Los pacientes con FM realizan un mayor uso de los recursos sanitarios y, por ende, los costes directos son superiores a los ocasionados por los pacientes con otras patologías, especialmente en relación a la prescripción farmacológica y a las derivaciones a los especialistas <sup>26</sup>. Los pacientes con FM realizan 6 consultas sanitarias (una de ellas al especialista) más que la población general <sup>15</sup>, con 11,9 visitas de media al año y el consecuente gasto: 847 euros al año por paciente. Otros gastos sanitarios por paciente

al año son los siguientes: 473,5 euros por pruebas diagnósticas, 439,2 euros por terapias farmacológicas y 1.368,1 euros por terapias no farmacológicas (fisioterapia, hidroterapia, electroestimulación...) <sup>29</sup>. Los pacientes con FM hacen un uso farmacológico 1,9 veces superior que la población general <sup>15</sup>. El excesivo uso de terapias farmacológicas y no farmacológicas pone en evidencia el grado de ineficacia e insatisfacción que generan las terapias actuales para aliviar el impacto generado en la calidad de vida por la FM <sup>15,29</sup>. La FM supuso un gasto anual en concepto de costes directos de 3.245 euros por paciente <sup>29</sup>, 614 euros más que en la población general <sup>15</sup>. Existen discrepancias sobre la cantidad total del gasto generado por paciente al año, situándose según diversos estudios en torno a 9.982 euros <sup>29</sup> o 8.654 euros, 5.010 euros más que en la población general <sup>15</sup>. El gasto total generado está en estrecha relación con la gravedad de la enfermedad, siendo la discapacidad funcional, la edad temprana y los síntomas depresivos y otras comorbilidades los factores predictivos positivos del coste económico <sup>15,29</sup>. Además, se ha de tener en cuenta que en los estudios realizados los gastos personales (cuidadores, ayuda para las tareas del hogar, medios de transporte especiales...) no han sido incluidos.

### **3.3 FISIOPATOLOGÍA**

#### **3.3.1 Neurofisiología del dolor**

Para una adecuada comprensión de los mecanismos patológicos que subyacen a la FM es importante conocer previamente los mecanismos fisiológicos para la creación y la modulación de la sensación dolorosa.

El dolor es un complejo fenómeno sensorial, afectivo, social y cultural que resulta de la activación de los nociceptores, los cuales transmiten las señales dolorosas desde la periferia hasta la vía central <sup>30</sup>.

Los nociceptores son receptores sensoriales especializados que se activan directamente o indirectamente, mediante diversas sustancias endógenas, y que transmiten los potenciales de acción mediante las fibras nerviosas aferentes (fibras A- $\delta$  o fibras C) en dirección central hasta contactar con los somas de las neuronas de segundo orden localizadas en el asta dorsal de la médula espinal (ME). El asta dorsal es el primer nivel de integración y el nivel más importante para la modulación nociceptiva del sistema nervioso central (SNC), donde los axones neuronales forman las vías ascendentes hacia centros integradores y moduladores superiores <sup>31</sup>.

Pese a que el dolor es dependiente de la intensidad del estímulo nociceptivo, la compleja modulación endógena generada a nivel periférico y central puede alterar drásticamente la percepción de la sensación dolorosa. Diversas investigaciones realizadas desde diferentes enfoques experimentales (electrofisiológico, farmacológico, comportamental, bioquímico y optogénico) para el estudio de los mecanismos de modulación, han concluido que la modulación nociceptiva es bidireccional, incluyendo influencias facilitadoras e inhibitoras <sup>32</sup>. Por lo tanto, la percepción del dolor es consecuencia de un desequilibrio en favor de los mensajes facilitadores <sup>31</sup>.

En términos generales, la acción moduladora generada en diversas áreas cerebrales converge en las regiones de control nociceptivo del tronco cerebral, las cuales envían mensajes descendentes moduladores al asta dorsal de la ME. Las regiones cerebrales involucradas en la modulación endógena del estímulo doloroso incluyen la corteza prefrontal, la corteza somatosensorial, la corteza cingular (especialmente la anterior:

CCAr), la ínsula, la amígdala, el tálamo y el hipotálamo entre otros. Dichas regiones, además de intervenir en los procesos nociceptivos, están involucradas en las funciones de cognición, emoción y motivación, por lo que la modulación nociceptiva está fuertemente influenciada por factores psicológicos<sup>30,32,33</sup>.

Desde estas estructuras superiores las fibras descienden hacia las estructuras mediales del tronco cerebral. A nivel del mesencéfalo se encuentran especialmente las áreas de la sustancia gris periacueductal (SGP) y los núcleos dorsales del rafe<sup>34</sup>. La estimulación eléctrica o química de la SGP inhibe directamente o indirectamente las neuronas nociceptivas del asta dorsal<sup>35</sup>. Dado que las proyecciones directas desde la SGP hacia la ME son mínimas, la proyección moduladora de la SGP se produce sobre todo a través de los núcleos situados en la formación reticular del bulbo raquídeo (FRB)<sup>30,34</sup>.

La FRB ha sido especialmente estudiada en los últimos años debido a que supone la vía final común de las influencias supraespinales que van a modular, inhibiendo o facilitando, la transmisión nociceptiva a nivel espinal. En esta área se encuentran el núcleo magno del rafe (NMR) y las subdivisiones ventral y  $\alpha$  del núcleo reticular gigantocelular (NGC), los cuales juegan un papel crucial en la modulación descendente del dolor. La FRB no es solo un lugar de transición, sino que ejerce una función moduladora bidireccional y bifásica. En esta región se encuentran 2 poblaciones neuronales con actividad contrapuesta (bidireccional) que se ponen en marcha ante estímulos nocivos: el sistema de células “on” (facilitador) y el sistema de células “off” (inhibidor). El primero incrementa su actividad antes del reflejo nociceptivo y lo mantiene activo mientras la respuesta refleja se mantiene activa; el segundo, por el contrario, disminuye su actividad justo antes de que se produzca el reflejo nociceptivo<sup>33,34</sup>. Existe un tercer sistema neuronal que no tiene correlación con el sistema nociceptivo: el sistema de células neutrales<sup>33</sup>. En cuanto a la función bifásica, se ha visto que los estímulos eléctricos o químicos mediados por neurotransmisores (NT) excitadores (p.e. glutamato) de baja intensidad facilitan la respuesta nociceptiva, mientras que los estímulos de alta intensidad la inhiben<sup>33,35</sup>.

La inhibición de la transmisión nociceptiva producida por la FRB es principalmente a causa del NMR. Este, participa en múltiples conexiones nerviosas mediadas por

diversos NT-s (serotonina, GABA e encefalina) que a su vez están involucrados en el sistema analgésico endógeno, siendo el núcleo que más vías descendentes serotoninérgicas tiene del tronco cerebral<sup>35</sup>. Aun así, en un estudio realizado no se identificaron neuronas serotoninérgicas en las células On y Off del NMR<sup>36</sup>. Al parecer, sólo un 20% de las células de este núcleo son serotoninérgicas, siendo la mayoría de las proyecciones espinales originadas en la FRB glicinérgicas o GABAérgicas. Por ello, en la actualidad se cree que las neuronas serotoninérgicas juegan un papel modulador en la actividad de dichas neuronas<sup>33</sup>. Pese a que el NMR establece conexiones con el asta posterior mediante el fascículo dorsolateral (FDL), también se han observado fibras descendentes a través del fascículo anterolateral (FAL), aunque hay mayor evidencia de que por el FAL discurren influencias facilitadoras<sup>34</sup>.

El NGC es un núcleo con actividad moduladora bifásica, por lo que las influencias facilitadoras e inhibitoras coinciden en esta región. Las influencias facilitadoras descienden por el FAL, mientras que las inhibitoras discurren por el FDL. Además, existe gran conexión moduladora entre el NMR y el NGC. En el NGC se hallan neuronas que contienen serotonina, encefalina, sustancia P y GABA. Los mecanismos que generan influencias facilitadoras parecen ser diversos: inhibición de las neuronas Off del NMR por parte de las interneuronas GABAérgicas del NGC, acción directa de las influencias facilitadoras del NGC en el asta dorsal mediante el FAL e inhibición del efecto noradrenérgico bulboespinal mediante los axones proyectados del NGC a las neuronas A7.<sup>35</sup>

Respecto al sistema noradrenérgico, las regiones SGP y FRB no disponen de neuronas noradrenérgicas, aunque ambos sitios se encuentran conectados a importantes zonas noradrenérgicas del puente: A5, A6 (locus cerúleo) y A7 (locus subcerúleo)<sup>33</sup>. La influencia inhibitoria se transmite mediante el FAL<sup>35</sup> y la analgesia se genera directamente mediante la activación espinal pre y postsináptica del receptor  $\alpha_2$  o, indirectamente, mediante la activación del receptor adrenérgico  $\alpha_1$ , el cual despolariza las interneuronas GABAérgicas. Además, se ha descrito una influencia facilitadora al activar el receptor  $\alpha_1$ <sup>33</sup>.

La exploración neurofisiológica, realizada mediante una Exploración Cuantitativa Sensorial (QST, *quantitative sensory testing*), permite medir la capacidad endógena individual para modular, facilitar o inhibir los mensajes nociceptivos<sup>37</sup>. Para medir la inhibición se hace uso de la modulación condicionada del dolor (CPM, *conditioned pain modulation*), de la disminución desproporcionada de la percepción del dolor (*analgesia offset*) y de la habituación; para medir la facilitación, en cambio, se hace uso de los test de sumación temporal (TSSP, *temporal summation of second pain*). La modulación condicionada del dolor (CPM) es una técnica que se realiza en individuos con la medula espinal intacta y que evalúa el comportamiento de un estímulo doloroso (condicionamiento) en presencia de un segundo estímulo doloroso (test) aplicado en una región distinta al estímulo primario<sup>30</sup>. El efecto CPM es la diferencia en la puntuación dolorosa obtenida en la segunda medición respecto a la primera<sup>37</sup>. Este efecto se relaciona con un proceso inhibitorio del dolor (DNIC, *diffuse noxious inhibitory control*), el cual se integra a nivel del núcleo reticular dorsal<sup>38</sup>. Dicho núcleo recibe proyecciones desde la ME, el SGP, el FRB, el tálamo, la amígdala, la corteza prefrontal y el CCAr y envía señales moduladoras inhibitorias descendentes a la ME. Las estructuras corticales de las cuales reciben influencias, parecen explicar por qué los factores psicológicos influyen en el CPM<sup>30,33,38</sup>.

### 3.3.2 Mecanismos fisiopatológicos

La modulación nociceptiva tiene una función protectora, ya que la inhibición temprana supone una ventaja en términos de supervivencia (p.e. aumentar conductas de escape) y la facilitación tardía, en cambio, genera las condiciones óptimas para mantener la integridad del cuerpo<sup>11</sup>. Pero, en algunas ocasiones, se generan cambios a nivel central por los cuales no hay una correlación directa entre la activación de los nociceptores y la experiencia dolorosa, generando así un sufrimiento que carece de utilidad<sup>39</sup>.

En diversos síndromes de DCNO, el daño orgánico no suele estar relacionado con la intensidad dolorosa, por lo que hasta la actualidad los mecanismos patológicos que subyacen a dichos síndromes han sido poco conocidos<sup>11</sup>. Hoy en día son catalogados bajo la calificación de Síndromes de Sensibilización Central (SSC), una categoría que incluye, entre otras, las siguientes patologías: FM, síndrome de fatiga crónica, síndrome del colon irritable, síndrome de las piernas inquietas, migraña...<sup>9</sup>

En cuanto a la FM, esta es una patología que cursa con hiperalgesia (sensibilidad anormalmente elevada a estímulos dolorosos químicos, eléctricos o mecánicos) y/o alodinia (dolor ante estímulos sensoriales no nocivos). Es decir, existe un problema de amplificación sensorial y nociceptiva a nivel del SNC. Hay evidencia clínica suficiente para afirmar que las alteraciones subyacentes de la FM son a causa de los mecanismos de SC, ya que tanto animales como humanos comparten las mismas características patogénicas y, además, responden a tratamientos dirigidos a dichos mecanismos <sup>11</sup>. Asimismo, la disfunción del sistema nociceptivo ha sido corroborada por diversas técnicas diagnósticas: imagen resonancia magnética funcional (IRMf), morfometría basada en el voxel (VBM, *voxel based morphometry*), imágenes con tensores de difusión (DTI, *diffusion tensor imaging*) o RM-espectroscopía...<sup>40</sup>

Los cambios neurológicos centrales que generan amplificación del dolor pueden ser simplificados en dos mecanismos: el aumento de las influencias facilitadoras y/o la disminución de la inhibición endógena del dolor, especialmente a causa de la disminución de la inhibición mediada por el CPM.

Respecto al aumento de la excitación del SNC, las técnicas de neuroimagen confirman la alteración de las áreas responsables del procesamiento doloroso. La IRMf es una técnica de imagen no invasiva que detecta los cambios de las concentraciones de hemoglobina oxigenada y desoxigenada, como indicador del aumento flujo sanguíneo cerebral en un área durante un tiempo determinado tras una estimulación o en reposo <sup>40</sup>. Los pacientes con FM presentan, en comparación con sujetos sanos, mayor activación neuronal en las regiones de procesamiento del dolor ante el mismo nivel de estimulación <sup>41</sup>. La activación neuronal también ha sido estudiada en reposo, sin estimulación, para poder así estudiar los cambios cerebrales asociados al dolor crónico y espontáneo que padecen los pacientes. En dichos estudios se ha encontrado un aumento en la conexión entre la red neuronal activa por defecto cuando el cerebro está en reposo, *default mode network* (DMN), y la ínsula, que es una área relacionada con la nocicepción. Además de procesar las señales dolorosas, la ínsula está implicada en múltiples procesos asociativos, por lo que aporta al dolor un aspecto multidimensional (sensorial, afectivo y cognitivo) <sup>39</sup>.

Estudios neurofisiológicos muestran un incremento de los fenómenos de sumación temporal en las personas con FM, lo que reafirma el estado de hiperexcitabilidad central <sup>42</sup>. El fenómeno de sumación temporal, análogo del fenómeno *wind up* observado en estudios experimentales en animales, supone un aumento de la sensación dolorosa al estimular repetidamente mediante un mismo estímulo nocivo <sup>11</sup>. Los impulsos tónicos realizados en las fibras C amielínicas habilitan la sumación temporal mediante la activación de los receptores NMDA mediadas por el glutamato y la sustancia P. La estimulación repetida de las fibras C es necesaria para la inducción y el mantenimiento de la hiperalgesia, aunque una vez generado el fenómeno de sumación temporal, dicha estimulación apenas sea requerida. La etiopatogenia de este fenómeno parece ser variada, siendo una hipótesis la sensibilización de los receptores NMDA a nivel del asta dorsal <sup>42</sup>. Los resultados obtenidos en estos estudios están en concordancia con el hallazgo de niveles elevados de NT-s excitadores involucrados en la sumación temporal <sup>11</sup>. Los niveles de sustancia P en líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes con FM llegan a triplicar los niveles de los controles <sup>43</sup>, asimismo, estos pacientes presentan niveles superiores de glutamato en la región posterior de la ínsula y corteza cingular posterior, áreas de procesamiento nociceptivo <sup>44,45</sup>. Los niveles elevados de glutamato se encuentran asociados a umbrales de dolor reducidos <sup>44</sup>. Además de influir en el procesamiento nociceptivo, el desequilibrio de estos NT-s parece ser la causa de las comorbilidades comúnmente asociadas a la FM <sup>11</sup>.

En cuanto a la disfunción del sistema descendente analgésico endógeno, las personas con FM muestran en estudios de neuroimagen una disminución de la conectividad funcional entre áreas relacionadas con la inhibición del dolor en comparación con los sujetos sanos. Muestra de ello son la menor conectividad evidenciada entre la CCAr y el hipocampo, la amígdala, la SGP y la FRB, además de una disminución de las conexiones entre el tálamo y el cortex orbitofrontal, un área cortical relacionada con la modulación endógena del dolor y las emociones <sup>46</sup>. Los estudios de neuroimagen también demuestran anormalidades neuroanatómicas asociadas a la FM, con una atrofia cerebral en regiones relacionadas con el procesamiento del dolor (cortex cingular, ínsula y cortex prefrontal) y el estrés (giro parahipocampal). La reducción de la sustancia gris en dichas regiones puede estar implicada en la cronificación del dolor y de los síntomas, sobretodo cognitivos, de la FM <sup>47</sup>.

El efecto analgésico CPM, en el cual el dolor inhibe al dolor, se ve reducido en muchos de los pacientes con FM respecto a controles sanos <sup>11,48</sup>. El CPM parece hacer uso de los receptores serotoninérgicos, noradrenérgicos y opioides para producir analgesia, por lo que la disfunción de este sistema se encuentra en concordancia con la disminución de serotonina y noradrenalina (NA) endógenos <sup>11,49,50</sup>. En cambio, en contra de lo esperable, el nivel de opioides endógenos en el LCR es hasta tres veces superior en la FM que en los sujetos sanos <sup>51</sup>. Este hallazgo se encuentra en consonancia con la reducción de la afinidad por los receptores opioides  $\mu$  en las regiones de procesamiento nociceptivo, la cual puede ser consecuencia del dolor crónico, por aumento de los opioides endógenos que ocupan los receptores y/o por la reducción funcional del receptor <sup>52</sup>.

Recientes estudios sugieren que la fisiopatología de la FM pueda no ser central, proponiendo nuevos mecanismos subyacentes como la alteración de los nervios periféricos o la inflamación crónica sistémica. Aun así, no está claro si estos son la causa primaria de la patología o la consecuencia de esta <sup>11,53</sup>.

Aunque la fisiopatología de la FM es aún incierta, diversos factores genéticos y medioambientales han sido identificados como factores de riesgo para padecer la enfermedad. Por un lado, los factores genéticos recaen en el sexo femenino, en el polimorfismo del gen del transportador de la serotonina <sup>54</sup> y en la agregación familiar, especialmente en familiares de primer grado. Además, parece haber una comorbilidad psiquiátrica (depresión, ansiedad, trastorno obsesivo compulsivo y estrés postraumático) entre los pacientes y los familiares de los pacientes con FM <sup>55</sup>. Por otro lado, el estrés emocional significativo parece ser un factor medioambiental que está implicado en el desarrollo del síndrome doloroso. Los acontecimientos emocionales traumáticos en la infancia, como el abuso físico o sexual, o el estrés del día a día parecen causar mayor sintomatología que los eventos catastróficos que no tienen impacto personal <sup>11,56,57,58</sup>. Aunque el abuso físico y emocional en la infancia está relacionado con mayor índice de dolor y sintomatología asociada, las mujeres con FM muestran una prevalencia (53%) no estadísticamente diferente a las mujeres que no la padecen <sup>56</sup>. Se cree que los acontecimientos traumáticos vividos y el estado de sensibilización persistente del sistema nociceptivo pueden generar un estado de alerta, un estado de estrés crónico, que a largo plazo puede producir cambios en el sistema

nervioso autónomo y en el sistema neuroendocrino (el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal). De todos modos, también en esta situación, no queda claro si el dolor es consecuencia del estrés o viceversa <sup>11</sup>.

### 3.4 DIAGNÓSTICO

Debido a la falta de pruebas analíticas, de imagen o anatomopatológicas concluyentes, en la actualidad no existe un criterio diagnóstico *Gold Standar* para el diagnóstico de la FM. Actualmente, el diagnóstico sigue siendo exclusivamente clínico, basado en las valoraciones subjetivas del paciente y del profesional sanitario. Aun así, resulta conveniente realizar una exploración física exhaustiva y determinadas pruebas complementarias (hemograma, bioquímica básica, reactantes de fase aguda y otras) para descartar otras enfermedades como causantes del síndrome doloroso o la coexistencia de otros procesos asociados que necesitan de valoración y tratamiento <sup>9,59</sup>.

Con el objetivo de crear una definición unificada y establecer un criterio estandarizado de la FM, en 1990 el *American College of Rheumatology* (ACR) realizó un estudio multicéntrico del cual surgió el criterio de clasificación de la FM de 1990 <sup>21</sup>, el cual ha sido ampliamente utilizado para diagnosticar la FM, pese a ser un criterio destinado al estudio clínico <sup>9</sup>. El criterio de clasificación de 1990 caracterizaba la FM por la presencia conjunta de dolor a la presión de al menos 11 de los 18 puntos sensibles predefinidos y de dolor generalizado de al menos tres meses de duración, entendiendo como dolor generalizado a la presencia de dolor en el esqueleto axial y en, por lo menos, tres de los cuatro cuadrantes corporales <sup>21</sup>. El dolor generalizado no era una parte esencial del criterio, ya que el criterio seguía siendo representativo sin este factor, por lo que únicamente era utilizado para ayudar en el cribado <sup>59</sup>.

A causa del reconocimiento multisintomático de la FM y de la escasa aceptación que recibió el criterio de 1990 en la atención primaria debido a la dificultad que constituía el estudio de los puntos dolorosos <sup>60,61</sup>, en 2010 la ACR publicó un criterio diagnóstico provisional como método alternativo para el diagnóstico de la FM <sup>60</sup>. Este criterio abandonó el recuento de puntos dolorosos e incorporó el uso de dos herramientas para la evaluación del dolor generalizado y la severidad de los síntomas: *widespread pain index* (WPI) y *the symptom severity scale* (SSS) respectivamente. Este criterio obtuvo una concordancia diagnóstica igual o mayor al 85% en comparación con el criterio de 1990 <sup>59,60</sup>.

Los criterios previamente citados eran médico-dependientes, por lo que en el año 2011 la ACR propuso una modificación del criterio diagnóstico del 2010 para que, en el

ámbito de la investigación, el diagnóstico pudiese ser realizado por el paciente en su totalidad. Este criterio introdujo la *Fibromyalgia symptom scale* (FS), formada por la combinación de WPI y SSS, que permitía una valoración cuantitativa de la severidad de los síntomas en la FM. La escala FS posteriormente paso a llamarse *polysymptomatic distress (PSD) scale* <sup>62</sup>.

Los criterios 2010/2011 resultaron ser útiles y válidos en diferentes ámbitos, por lo que en 2016 la ACR decidió combinarlos para crear así un criterio útil tanto para el diagnóstico clínico como para la clasificación científica. El criterio modificado de 2016 <sup>59</sup> incluyó diversos cambios basados en la experiencia conseguida del uso de los criterios de 2010/2011. En primer lugar, debido a que los criterios 2010/2011 no tenían en consideración la distribución espacial de las áreas dolorosas, se observó un error de clasificación en pacientes con trastornos dolorosos regionales severos. Para evitar dicha confusión, se requirió tener dolor en 4 de 5 regiones, un criterio del dolor generalizado menos estricto que el utilizado en 1990. En segundo lugar, el actual criterio de definición de la FM incluyó la recomendación recogida en el criterio de 1990 sobre el no excluir del diagnóstico a aquellos pacientes con trastornos concomitantes. Es decir, si un paciente con síntomas acordes con la FM cumple con los criterios de FM, ha de ser diagnosticado de FM pese a tener otros diagnósticos. Por último, a causa de entender la FM como un trastorno continuo en el que los síntomas progresan, se recomendó la utilización sistemática de la escala FS, la cual evalúa el estatus sintomático de la FM <sup>59,63</sup>.

El criterio modificado de 2016 es la actualización más reciente realizada por la ACR respecto a los criterios diagnósticos y clasificatorios propuestos para la FM <sup>59</sup>:

***Criterios:***

*Un paciente cumple con los criterios modificados del 2016 de fibromialgia si cumple las siguientes 3 condiciones:*

- (1) Índice de dolor generalizado (WPI)  $\geq 7$  y escala de severidad de síntomas (SSS)  $\geq 5$  o WPI 4–6 y SSS  $\geq 9$*
- (2) Dolor generalizado, definido como dolor presente en al menos 4 de 5 zonas. Mandíbula, pecho y dolor abdominal no están incluidos en la definición de dolor generalizado*

(3) Los síntomas deben estar presentes por lo menos durante tres meses

(4) Un diagnóstico de fibromialgia es válido independientemente de otros diagnósticos. Un diagnóstico de fibromialgia no excluye otras enfermedades importantes

**Comprobación:**

(1) **WPI:** anota el número de áreas en las cuales el paciente ha tenido dolor durante la última semana. ¿En cuántas de ellas ha tenido dolor? La puntuación será entre 0 y 19

- |   |   |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Región superior izquierda (Región 1)</b></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Región superior derecha (Región 2)</b></li> </ul> |
| <i>Mandíbula izquierda*</i>   | <i>Mandíbula derecha*</i>   |
| <i>Cintura escapular izquierda</i>  | <i>Cintura escapular derecha</i>  |
| <i>Zona superior brazo izquierdo</i>  | <i>Zona superior brazo derecho</i>  |
| <i>Zona inferior brazo izquierdo</i>  | <i>Zona inferior brazo derecho</i>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Región izquierda baja (Región 3)</b></li> </ul>     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Región derecha baja (Región 4)</b></li> </ul>     |
| <i>Cadera (trocánter) izquierda</i>   | <i>Cadera (trocánter) derecha</i>   |
| <i>Zona superior pierna izquierda</i>   | <i>Zona superior pierna derecha</i>   |
| <i>Zona inferior pierna izquierda</i>   | <i>Zona inferior pierna derecha</i>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Región axial (Región 5)</b></li> </ul>              |   |
| <i>Cuello</i>   | <i>Abdomen</i>  |
| <i>Zona superior espalda</i>  |   |

*Zona inferior espalda*

*Pecho\**

**(2) Puntuación de la escala de severidad de síntomas (SSS):**

Fatiga

Sueño no reparador

Síntomas cognitivos

*Para cada uno de los tres síntomas arriba descritos, indica el nivel de severidad durante la última semana usando la siguiente escala:*

*0 = Ningún problema*

*1 = Problemas leves, ocasionales o intermitentes*

*2 = Moderado, problemas considerables, presente casi siempre y/o a nivel moderado*

*3 = Grave: generalizado, continuos, problemas que dificultan la vida*

***Puntuación de la escala de severidad de síntomas (SSS): es la suma de la puntuación de la severidad de los 3 síntomas (fatiga, sueño no reparador, y síntomas cognitivos) (0-9) más la suma (0-3) del número de los síntomas abajo descritos que el paciente ha sufrido durante los 6 meses anteriores:***

*1) Dolores de cabeza (0-1)*

*2) Dolor o calambres en la parte inferior del abdomen (0-1)*

*3) Y depresión (0-1)*

*La puntuación final de la severidad de síntomas tiene es entre 0 y 12*

***La escala de severidad de la fibromialgia (FS) es la suma de WPI y SSS***

- *La escala FS también se conoce como la escala de distrés polisintomático (DPS)*

*(\*) No se incluye en la definición de dolor generalizado*

Teniendo en cuenta las limitaciones que presentan los criterios diagnósticos y, por ende, la dificultad que supone el realizar el diagnóstico de la FM, se ha de considerar el estudio de marcadores objetivos: medición de micro-ARN específico en sangre, saliva o LCR; análisis proteómico de proteínas relacionadas con los procesos inflamatorios como el fibrinógeno o la haptoglobina; análisis metabólico de metabolitos de bajo peso molecular...<sup>61</sup>. Actualmente, los hallazgos adquiridos sobre las modificaciones biológicas de los pacientes con FM presentan potencial para la aplicación clínica en el futuro.

### 3.5 TRATAMIENTOS

Las lagunas en el conocimiento de la patogenia de la FM han limitado el desarrollo de terapias específicas, no existiendo en la actualidad tratamientos curativos. En consecuencia, los objetivos terapéuticos actuales se basan en la disminución de los síntomas, el mantenimiento de la funcionalidad, la mejoría del estado psicológico y, en definitiva, en la mejoría de la calidad de vida <sup>9,13</sup>.

A causa del creciente interés en cuanto a la FM, en los últimos años se han publicado múltiples revisiones y metaanálisis sobre el manejo de la enfermedad. Los resultados obtenidos son variables y presentan diversas limitaciones debido a la corta duración de los ensayos, al escaso número de pacientes estudiados, a la falta de estudio de las comorbilidades y medicaciones consumidas y a la heterogeneidad inherente de la FM <sup>64</sup>. Como resultado, de momento no existe un criterio oficial sobre el manejo de la patología, solo guías de recomendaciones realizadas por comités de expertos <sup>13</sup>. La guía más actualizada del *European League Against Rheumatism (EULAR)* <sup>65</sup> sugiere que para un tratamiento óptimo de la FM es necesario un diagnóstico temprano e informar/educar al paciente. Además, recomienda comenzar el tratamiento haciendo uso de terapias no farmacológicas, especialmente ejercicio físico, para luego modificar el manejo en función de las necesidades individuales de cada paciente.

#### 3.5.1. Información y educación sanitaria

El objetivo de la educación es informar al paciente sobre el diagnóstico, la fisiopatología, el pronóstico y las alternativas terapéuticas de la FM <sup>9,13</sup>.

La emisión del diagnóstico de FM ha sido motivo de controversia en el colectivo médico debido a creencias que lo consideran contraproducente. Las siguientes ideas son muestra de ello: el empeoramiento en la relación médico-paciente, el estigma relacionado a la FM por el cual el paciente puede llegar a ser infradiagnosticado y la autoconceptualización como enfermo, lo que puede generar cogniciones y comportamientos que agravan la patología de base <sup>66</sup>. Pese a que los ensayos clínicos que analizan la eficacia de la información/educación son escasos, estos concluyen que el informar sobre el diagnóstico de la FM no parece producir un efecto deletéreo sobre el pronóstico a largo plazo. De hecho, los pacientes parecen beneficiarse del

diagnóstico debido a que la sintomatología y la ansiedad se ven disminuidas, la satisfacción en cuanto al estado de salud aumentada y la presión asistencial se reduce <sup>66,67</sup>.

La mayoría de las guías clínicas consideran que la información y la educación han de ser el primer paso en el tratamiento de la FM, ya que a pesar de que la evidencia sobre la eficacia es escasa, suponen un derecho esencial para el paciente y una obligación ética para el profesional <sup>9</sup>.

### **3.5.2. Tratamiento no farmacológico**

#### **3.5.2.1. Ejercicio físico**

En general las personas que padecen FM han sido considerada más sedentarias y con menor capacidad para realizar ejercicio físico; sin embargo, diversos estudios han comprobado que los pacientes con FM tienen la misma capacidad que los sujetos sanos para realizar ejercicios aeróbicos de intensidad moderada/intensa, ejercicios de fortalecimiento muscular y ejercicios de flexibilidad <sup>68</sup>. De hecho, los programas de ejercicio físico son la intervención no farmacológica más y mejor estudiada en la FM <sup>9</sup>.

Existe evidencia significativa de que el ejercicio físico es efectivo en la mejoría de los síntomas de la FM <sup>68</sup>. Aunque, es bien conocido que la ventana terapéutica es estrecha: el ejercicio a bajas intensidades o realizado con escasa frecuencia no resulta efectivo y el exceso de ejercicio puede agravar la sintomatología de base aumentando así la tasa de abandono y reduciendo la adhesión al tratamiento <sup>9,68,69</sup>. Por ello, las recomendaciones en cuanto a los programas de ejercicio deben tener en cuenta el tipo de ejercicio y la tolerancia individual.

En cuanto al tipo de ejercicio encontramos las siguientes alternativas:

- **Ejercicios aeróbicos:** es el tipo de ejercicio más estudiado en la práctica clínica y se basa en la repetición de movimientos musculares que generan un aumento de la frecuencia cardíaca sin superar el umbral anaeróbico (hasta el 60-80%) <sup>9</sup>. En 2007 se publicó una revisión <sup>68</sup> en la cual se evidenció que el ejercicio aeróbico a corto plazo (6-23 semanas) producía beneficios moderados en cuanto a la sensación de

bienestar global y la funcionalidad física. Sin embargo, los resultados sobre la depresión fueron inciertos, no se observaron efectos sobre la fatiga y la reducción del dolor no resultó estadísticamente significativa. En contra de estos resultados, en 2010 se publicó un meta-análisis <sup>69</sup> en el cual el ejercicio aeróbico mostró mejorías en el dolor, la fatiga, la depresión, la calidad de vida y las condiciones físicas tras el tratamiento. Además, se comprobó que el efecto positivo generado en la depresión, la calidad de vida y las condiciones físicas se mantenían en el tiempo. Aun así, para mantener los efectos beneficiosos a largo plazo se ha de continuar con la práctica aeróbica.

- **Ejercicios de fortalecimiento muscular:** con el fin de aumentar la fuerza, la resistencia y la potencia muscular se realizan contracciones musculares contra resistencia (bandas elásticas, pesas o el propio peso) <sup>9</sup>. Existe escasa evidencia en cuanto a los ejercicios de fortalecimiento, aunque los datos publicados sugieren que tiene un amplio efecto beneficioso en el dolor, en la sensación de bienestar general, en la condición física y en la depresión <sup>68</sup>.
- **Ejercicios de estiramiento o flexibilidad:** no hay suficiente evidencia en cuanto a los ejercicios de flexibilidad, ya que no existen estudios que comparen sus beneficios con los obtenidos por los grupos de control no ejercitados <sup>68</sup>.
- **Ejercicios combinados:** existe una amplia variedad de intervenciones, en las que se combinan diferentes tipos de ejercicio entre sí o diferentes tipos de ejercicio con otro tipo de terapias, tanto farmacológicas como no farmacológicas. Es tal la variedad, que no existen estudios suficientes disponibles para realizar revisiones de calidad <sup>68</sup>.

Respecto a la tolerancia, los resultados obtenidos en cuanto a los efectos secundarios son variados, desde nulos hasta suficientes como para abandonar los ensayos <sup>68,69</sup>. Dado que los pacientes con FM tienen mayor sensibilidad, parece importante individualizar el tipo de ejercicio y su intensidad y frecuencia a seguir.

En conclusión, los programas de ejercicio físico aeróbico han sido los únicos que han demostrado ser beneficiosos para las personas con FM. En consecuencia, se recomienda que los pacientes realicen el ejercicio aeróbico que más se adapte a sus

preferencias, comorbilidades y capacidades. De hecho, los pacientes deberían comenzar con niveles de ejercicio inferiores a su capacidad y a los recomendados en la población general, para posteriormente ir incrementando la duración e intensidad de la actividad aeróbica de forma gradual hasta realizar sesiones de intensidad moderada durante 20-30 minutos 2-3 veces por semana. El programa de entrenamiento debería durar un mínimo de cuatro semanas. Además, para evitar el abandono y aumentar la adhesión al ejercicio, el paciente ha de ser motivado e informado del posible empeoramiento sintomático al comienzo del programa <sup>69</sup>.

Pese a que existe evidencia consistente en cuanto a los programas de ejercicio, se requieren estudios futuros con mayor tamaño muestral, con mayor duración y con mayor calidad para ampliar y afinar las recomendaciones arriba citadas.

#### 3.5.2.2. Tratamiento psicológico

El dolor crónico y otros síntomas asociados a la FM son influenciados y mantenidos por factores emocionales, cognitivos y conductuales <sup>70,71</sup>. Bajo esta premisa, se han desarrollado una amplia variedad de técnicas psicológicas que tienen como objetivo la introducción y el cambio de cogniciones y conductas ante la enfermedad <sup>9</sup>.

La eficacia de las terapias psicológicas para el tratamiento de la FM ha resultado ser variable <sup>9</sup>, con resultados divergentes en revisiones sistemáticas y con diferentes grados de recomendación en guías clínicas para el manejo de la FM <sup>65,70</sup>. La variabilidad de los resultados puede ser consecuencia de la experiencia y entrenamiento del terapeuta, del número y contenido de las sesiones y de la adecuada selección de los candidatos <sup>9</sup>. En una revisión de la colaboración Cochrane, publicada en 2013 <sup>70</sup>, se concluyó que la aplicación de diferentes terapias psicológicas (incluyendo la terapia cognitivo-conductual y la terapia operante) disminuía significativamente la percepción del dolor y la fatiga y mejoraba el estado de ánimo, el estado funcional, la autoeficacia en el manejo del dolor y la calidad de vida al final del tratamiento (12 semanas) y a largo plazo (6 meses, exceptuando la calidad de vida) en comparación con los sujetos no tratados y los tratados de forma habitual con terapia farmacológica. La eficacia de los tratamientos psicológicos aplicados fue variable en relación al tipo de terapia utilizada.

- **Terapia conductual operante (TCO):** está encaminada a tratar la parte comportamental del dolor reduciendo o eliminando las conductas dolorosas y restaurando o incorporando las actividades diarias evitadas y el ejercicio <sup>71</sup>. Las intervenciones operantes parten de la hipótesis de que las conductas de dolor pueden ser condicionadas y aprendidas si son reforzadas, por lo que el refuerzo positivo puede aumentar la probabilidad de que se dé un cambio en la respuesta dolorosa <sup>72</sup>. Las conductas dolorosas hacen referencia a las quejas, los cambios posturales, las expresiones faciales y las conductas de evitación <sup>71</sup>. En la revisión citada anteriormente <sup>70</sup> la TCO mostró ser eficaz en la mejoría del dolor, el estado de ánimo, el estado funcional, la autoeficacia en el manejo del dolor, la fatiga y las alteraciones del sueño a los 6 meses. Además, a largo plazo resultó ser superior que la TCC, excepto en los parámetros de dolor y calidad de vida.
- **Terapia cognitivo-conductual (TCC):** es la terapia psicológica más empleada y se basa en la incorporación de nuevas estrategias para modificar los pensamientos y los comportamientos que mantienen e influyen los síntomas de la FM <sup>70</sup>. Pese a que no existe un protocolo oficial, generalmente las intervenciones cognitivo-conductuales incluyen una parte psicoeducativa y otra de adquisición y entrenamiento de habilidades para el afrontamiento del dolor y sus consecuencias. La fase educacional se basa en que los pacientes establezcan una relación entre sus pensamientos y comportamientos y su dolor, para así aportarles un sentimiento de autoeficacia y control de la enfermedad. La TCC es un abordaje terapéutico que incluye una amplia variedad de técnicas para la regulación de la actividad fisiológica y la tensión muscular (biofeedback y relajación), la normalización de la actividad (ejercicio físico), el reconocimiento e identificación de creencias irracionales e incorporación de pensamientos adaptativos y de afrontamiento (reestructuración cognitiva) e incorporación de nuevas formas para el manejo de los problemas (resolución de problemas y entrenamiento asertivo) <sup>9</sup>. Su eficacia ha sido demostrada a corto y largo plazo para una leve mejoría de la percepción del dolor, el estado de ánimo, el estado funcional, la autoeficacia en el manejo del dolor y la calidad de vida en comparación con sujetos no tratados o tratados con tratamiento farmacológico habitual <sup>70</sup>.

- **Otras terapias psicológicas:** la relajación, el biofeedback, la hipnosis, la terapia de aceptación y compromiso o el mindfulness y la escritura emocional son otras de las muchas técnicas utilizadas para el manejo de la FM, las cuales, a pesar de algunos resultados positivos, no han mostrado evidencia científica suficiente al utilizarse de forma aislada <sup>9,65,71</sup>.

En resumen de la evidencia disponible, la TCC y la TCO han mostrado ser eficaces en la mejoría de los síntomas de la FM a largo plazo en intervenciones realizadas cara a cara y con una duración entre 5 y 25 horas <sup>70</sup>.

En cuanto al uso de las terapias psicológicas en la Comunidad Autónoma Vasca, en la actualidad, un reducido grupo de profesionales sanitarios hace uso, en su tiempo libre, de las instalaciones de Osakidetza del Centro de Atención Primaria de Bidezabal para instruir a los pacientes diagnosticados de FM en la biología del dolor. Estos profesionales están implicados en la aplicación de un programa de intervención pedagógica grupal, en el cual se trata de revalorar y reaprender cogniciones y conductas que tienen influencia en el error evaluativo neuroinmune aprendido. La experiencia grupal es valorada muy positivamente por los profesionales sanitarios como por los pacientes, quienes expresan un mayor sentimiento de control sobre sus vidas y su condición.

### 3.5.2.3. Terapias naturales

La efectividad limitada de los tratamientos convencionales ofrecidos en la medicina occidental ha impulsado a muchos pacientes, especialmente a mujeres de alto nivel educativo y económico, a hacer uso de la medicina no convencional o natural <sup>9,73</sup>. Las terapias complementarias y alternativas utilizadas constituyen una combinación de técnicas que abordan la FM desde un punto de vista holístico (cuerpo, mente y espíritu): técnicas de mente y cuerpo (meditación, imaginería guiada...), técnicas energéticas (acupuntura, reiki...), homeopatía, suplementos dietéticos y nutricionales, masajes... <sup>73</sup> Los estudios clínicos realizados en este campo son limitados, además de ser de baja calidad, con muestras pequeñas y sin seguimiento a largo plazo <sup>9</sup>. En consecuencia, pese a su uso extendido y a la subjetiva mejoría referida por los

pacientes, en la actualidad no existe evidencia alguna sobre la eficacia de las terapias naturales para el tratamiento de la FM<sup>9,65,73</sup>.

### 3.5.3. Tratamiento farmacológico

En cuanto a los fármacos con indicación de uso para la FM, no hay ninguno aprobado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ni por la *European Medicines Agency* (EMA)<sup>9</sup>. En Estados Unidos, sin embargo, la *Food and Drug Administration* (FDA) ha aprobado tres fármacos, un anticonvulsionante y dos antidepresivos, para el manejo sintomático de la FM: la pregabalina, la duloxetina y el milnaciprán. Estos medicamentos actúan modulando la neurotransmisión y los circuitos nociceptivos, afectivos y de recompensa. La elección del tratamiento farmacológico a seguir debe ser individualizada teniendo en cuenta la sintomatología de cada paciente, las comorbilidades asociadas y el perfil de tolerancia de los medicamentos disponibles<sup>74</sup>.

#### 3.5.3.1. Antidepresivos

Entre los tratamientos farmacológicos de los que se hace uso en la FM, los antidepresivos han sido los más estudiados. En 2009 se publicó un metaanálisis que incluyó 18 ensayos clínicos en el cual se observó evidencia significativa sobre la eficacia de los antidepresivos en la mejoría del dolor, las alteraciones del sueño, los síntomas depresivos y la calidad de vida, siendo el beneficio obtenido escaso<sup>64</sup>.

- **Antidepresivos tricíclicos:** la amitriptilina ha sido el fármaco más usado en la última década para el tratamiento de la FM. Pese a ello, no es un tratamiento aprobado para la FM, siendo sus indicaciones la depresión y los síndromes dolorosos crónicos neuropáticos<sup>74</sup>. En varios estudios publicados la amitriptilina ha demostrado tener a corto plazo un efecto leve en la reducción del dolor y de la fatiga y un efecto moderado en la mejoría de las alteraciones del sueño<sup>75</sup>. La amitriptilina, sin embargo, no tiene efecto en los síntomas depresivos, ya que las dosis utilizadas en los ensayos clínicos de la FM (12,5-50 mg/día) son bastante inferiores a las dosis necesarias para el manejo de la depresión<sup>64</sup>.

- **Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN):** dado que la disminución de la serotonina y la NA es una de las posibles causas de la disfunción del sistema analgésico endógeno y, por tanto, de la FM, el tratamiento con IRSN podría ser clave en la mejoría sintomática mediante el aumento de la transmisión de dichos NT-s. Entre los IRSN disponibles la duloxetina y el milnaciprán han sido las únicas drogas estudiadas para el manejo de la FM y ambas han sido aprobadas por la FDA para dicho propósito. En un metaanálisis publicado en 2013 <sup>76</sup> se concluyó que los IRSN (duloxetina y milnaciprán) eran superiores al placebo a corto y medio plazo (hasta 6 meses) en la reducción del dolor, con una disminución del dolor (al menos del 50%) en el 22% de los pacientes al final del tratamiento. El milnaciprán presenta leves beneficios en cuanto al alivio del dolor, de la fatiga, y la mejoría en la calidad de vida, pero no tiene repercusión sobre la calidad del sueño. La duloxetina, en cambio, muestra una débil mejoría respecto al placebo en cuanto al dolor, a la calidad de vida y a las alteraciones del sueño, pero no tiene efecto sobre la fatiga <sup>65,75</sup>. La duloxetina es un fármaco aprobado por la mayoría de los países europeos para el manejo de la depresión, por lo que además de lo previamente citado, también es eficaz en la reducción de los síntomas depresivos. De hecho, es el único fármaco que ha mostrado ser eficaz en la reducción del dolor en los pacientes con y sin depresión mayor <sup>75,76</sup>. Frente a los escasos beneficios que aportan los IRNS se encuentran los efectos adversos, generalmente no graves, por los cuales la tolerancia se ve limitada <sup>74</sup>.
- **Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS):** la eficacia de la fluoxetina y la paroxetina sobre el dolor, el sueño y la fatiga en los pacientes con FM es controvertida, por lo que en la actualidad no existe evidencia suficiente para recomendar el uso de los ISRS como monoterapia en la FM <sup>9,13</sup>.
- **Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO):** en una revisión sistemática se analizaron tres estudios clínicos en los que se observó una eficacia moderada en la disminución del dolor por parte del pirlindol y de la moclobemida frente al placebo. Pero, no se observaron efectos en cuanto a la fatiga y el sueño. Además, se ha de tener en cuenta que las IMAO pueden producir interacciones peligrosas <sup>64</sup>.

- **Ciclobenzaprina:** es un relajante muscular que actúa a nivel supraespal, pero como tiene una estructura química muy similar a la amitriptilina, comparte características con ambas categorías. Existe una única revisión bibliográfica sobre el uso de la ciclobenzaprina en la FM, en la que se observa una leve mejoría en el dolor y, sobre todo, en las alteraciones del sueño a corto plazo. Aun así, los efectos no se mantienen más allá de las 8-12 semanas y el 85% de los pacientes refieren efectos secundarios (sequedad bucal, somnolencia y mareos) <sup>77</sup>.

#### 3.5.3.2. Anticonvulsivantes

La pregabalina y la gabapentina son anticonvulsivantes de segunda generación, análogos estructurales del neurotransmisor GABA, con efecto analgésico, anticonvulsionante y ansiolítico. El efecto es generado al disminuir la liberación neuronal del glutamato, la NA y la sustancia P a causa de modificar el influjo de calcio al unirse a los receptores  $\alpha$ -2- $\delta$ . Un metaanálisis publicado en 2013 <sup>78</sup> concluyó que pese a los beneficios obtenidos respecto a la mejoría del dolor y del sueño, la cantidad y calidad de la evidencia obtenida no era suficiente como para recomendar los anticonvulsivantes en la FM. En Europa la pregabalina no está indicada por la EMA para el tratamiento de la FM, ya que se considera que los escasos beneficios evidenciados no compensan los efectos secundarios: mientras el 21,7% de los pacientes presenta una reducción notoria del dolor al final del tratamiento, el 18,5% abandona la medicación a causa de los efectos adversos (mareos, somnolencia, cefaleas, ganancia de peso y edemas periféricos). Sin embargo, en Estados Unidos la pregabalina tiene aprobada la indicación para el tratamiento de la FM.

#### 3.5.3.3. Analgésicos

- **Paracetamol:** a causa de ser el dolor el síntoma cardinal en la FM el paracetamol es el fármaco más utilizado (el 94% lo ha tomado alguna vez, siendo considerado útil por el 36%) <sup>79</sup>. Pese a que no hay ningún estudio clínico que compare el paracetamol con el placebo, su uso no está contraindicado dada su buena tolerancia y seguridad.

- **Opioides:** el tramadol es un analgésico con dos mecanismos de acción a nivel central: una débil actividad agonista sobre los receptores opioides  $\mu$  y una ligera actividad inhibidora de la recaptación de serotonina y NA (IRSN). En un estudio clínico controlado y aleatorizado <sup>80</sup> en el cual se comparó la eficacia de la combinación de tramadol (37,5 mg) y paracetamol (325 mg) frente al placebo, se observó que la combinación era segura, bien tolerada y moderadamente eficaz en la reducción del dolor. En la actualidad, el tramadol parece ser eficaz en el manejo de la FM <sup>9</sup>. En cuanto a los opioides potentes (morfina, oxicodona, fentanilo...), estos están firmemente desaconsejados, ya que no existe ninguna revisión que evalúe su eficacia y suponen un elevado riesgo de padecer efectos secundarios y adicciones <sup>65</sup>.
- **Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs):** no existe evidencia de que los AINEs (ibuprofeno y naproxeno) ni los glucocorticoides sean más eficaces que el placebo cuando se administran en pacientes con FM. Por ello, y por la frecuente aparición de efectos secundarios en tratamientos continuados, no se recomiendan para el tratamiento sintomático de la FM <sup>9,65</sup>.

#### 3.5.3.4. Otros

Fármacos como el oxibato sódico, la hormona de crecimiento, la nabilona o el parmipexol han demostrado ser eficaces en, al menos, un estudio clínico controlado y aleatorizado, pero dada la escasa evidencia, no se recomienda su uso en la práctica clínica para el tratamiento de la FM <sup>9,65</sup>.

En conclusión, solo hay evidencia significativa para el uso de la amitriptilina, los IRSN (duloxetina y milnaciprán) y la pregabalina en la FM. Respecto a los diferentes niveles de eficacia que presentan, en 2010 <sup>75</sup> se realizó una revisión sistemática en la que se comparó la eficacia de la amitriptilina, la duloxetina y el milnaciprán: la amitriptilina fue superior a los IRSN en cuanto a la reducción del dolor, las alteraciones del sueño, la fatiga y la calidad de vida; la duloxetina fue superior al milnaciprán en la reducción del dolor, las alteraciones del sueño y la calidad de vida; el milnaciprán fue superior a la duloxetina en la reducción de la fatiga. En cuanto a la pregabalina y a los IRSN,

un meta-análisis publicado en 2011 <sup>17</sup> mostró que estos poseían una efectividad similar para el tratamiento de la FM.

#### **3.5.4. Tratamiento multidisciplinar**

Debido a que no existe ningún tratamiento *Gold Standard* y a que la FM es una patología multifactorial, el abordaje terapéutico debería de ser integral, incluyendo intervenciones tanto farmacológicas como no farmacológicas.

Es difícil evaluar la eficacia y el coste-beneficio del tratamiento multidisciplinar, ya que los estudios clínicos son limitados y los resultados son dependientes de los tipos de intervención combinados <sup>9,81</sup>. En la actualidad, sigue sin haber una definición internacional aceptada sobre la terapia multidisciplinar, aunque generalmente suele incluir intervenciones educacionales farmacológicas, ejercicio físico y estrategias cognitivo-conductuales <sup>19</sup>. En un meta-análisis publicado en 2009 <sup>81</sup> se observó que la terapia multidisciplinar mejoraba significativamente el dolor, la fatiga, el estado de ánimo, la autoeficacia ante el manejo del dolor y el estado físico en la FM tras el tratamiento, aunque los beneficios adquiridos disminuían con el tiempo. En la Comunidad Autónoma Vasca el Hospital de Galdakao publicó en 2012 un ensayo clínico <sup>19</sup> en el cual se estudió la eficacia de las terapias multidisciplinarias frente terapias farmacológicas en la FM. En dicho estudio se observó que los tratamientos multidisciplinarios generaban una mejoría significativa en la calidad de vida, la funcionalidad física y el dolor 6 meses tras del tratamiento, y que los beneficios se mantenían 12 meses después. En cambio, los sujetos tratados con terapia farmacológica mostraron un deterioro continuo en cuanto al dolor y la funcionalidad física

#### **3.5.5. Tratamiento farmacológico frente al no farmacológico**

La evidencia disponible sobre la efectividad y la relevancia de los diferentes tipos de tratamiento en la FM es limitada, haciendo evidente la necesidad de nuevos estudios clínicos controlados y aleatorizados de mayor tamaño muestral y mayor calidad metodológica.

En la actualidad, en vista de la evidencia disponible <sup>16,17</sup>, se puede concluir que los tratamientos farmacológicos (pregabalina e ISRN), pese a ser más eficaces que el placebo, tienen un efecto escaso y cuestionable en el ámbito clínico; los tratamientos no farmacológicos (terapia multicomponente, ejercicio aeróbico y TCC), sin embargo, muestran importantes beneficios en cuanto al dolor y la calidad de vida. Dichos resultados, se encuentran en concordancia con las recomendaciones clínicas realizadas por la *American Pain Society* (APS) y La Asociación de Empresas Científicas Médicas (AWMF) alemana para el manejo de la FM <sup>16</sup>. Además, los beneficios obtenidos por las terapias psicológicas se mantienen a largo plazo, mientras que el efecto farmacológico desaparece a las 2 semanas del fin del tratamiento. Por otro lado, también ha de tenerse en cuenta que el ratio de riesgo-beneficio es más favorable para las intervenciones psicológicas, debido a que los eventos adversos son más frecuentes en las terapias farmacológicas <sup>70</sup>.

Las terapias no farmacológicas no solo han demostrado su efectividad, sino también su mejor coste-efectividad frente a los tratamientos farmacológicos. En el año 2014 en Zaragoza se realizó un estudio clínico controlado y aleatorizado de 6 meses de duración <sup>82</sup> que comparó el coste-utilidad de la TCC, las terapias farmacológicas recomendadas por la FDA (pregabalina y duloxetina) y los tratamientos habitualmente usados en atención primaria para el manejo de la FM (ejercicio y fármacos). Los resultados obtenidos demostraron que pese a que la calidad de vida se aumentaba de manera similar en los 3 tipos de intervenciones, la TCC era más coste-efectiva con costes totales anuales por paciente de 1850 euros, frente a los 3660 euros de las terapias recomendadas y a los 3110 euros de las terapias usadas habitualmente. Aun así, teniendo en cuenta que la efectividad de la TCC es dependiente del nivel de la experiencia del terapeuta <sup>9</sup>, se requieren estudios que evalúen también el coste de la formación de los profesionales sanitarios y de la aplicación de la TCC en la práctica clínica diaria <sup>82</sup>. Siguiendo con el coste-beneficio, el ejercicio aeróbico parece tener menor coste que las terapias psicológicas, mientras que el beneficio obtenido a largo plazo es similar <sup>70</sup>.

**Tabla 1 Resumen de las recomendaciones de los tratamientos comentados**

<i>Modalidad de tratamiento</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>Recomendación</i>
<b>Información y educación</b>		Pese a la escasa evidencia debe ser un componente esencial y prioritario
<b>Tratamiento no farmacológico</b>	Ejercicio	Solo hay evidencia respecto a la eficacia del ejercicio aeróbico, por lo que se recomienda realizar ejercicio aeróbico de intensidad moderada durante 20-30 minutos 2-3 por semana durante un mínimo de 4 semanas
	Terapia conductual operante (TCO)	Hay evidencia sobre la mejoría que ejerce en el dolor, el estado de ánimo, el estado funcional, la autoeficacia en el manejo del dolor, la fatiga y las alteraciones de sueño a 6 meses
	Terapia cognitivo-conductual (TCC)	Hay evidencia significativa sobre la leve mejoría que genera a corto y largo plazo en el dolor, el estado de ánimo, el estado funcional, la autoeficacia en el manejo del dolor y la calidad de vida
	Otras terapias psicológicas	No han demostrado evidencia suficiente al utilizarse de forma aislada
	Terapias naturales	Pese a su extendido uso no existe evidencia sobre su eficacia

**Tabla 1 Resumen de las recomendaciones de los tratamientos comentados**

<b>Tratamiento farmacológico</b>		
	Amitriptilina	A corto plazo presenta un efecto leve-moderado en la reducción del dolor, la fatiga y las alteraciones del sueño, por lo que se recomienda su uso para tratar estos síntomas. Es superior a la duloxetina y al milnaciprán
	Duloxetina	Presenta leve mejoría en cuanto al dolor, las alteraciones del sueño y la calidad de vida, con un efecto superior que el milnaciprán. También se recomienda en pacientes depresivos
	Milnaciprán	Presenta leves beneficios en cuanto al dolor, la fatiga y la calidad de vida. Solo es superior a la duloxetina en la reducción de la fatiga
	Fluoxetina y paroxetina	No existe evidencia suficiente para recomendar su uso como monoterapia
	Pirlindol y moclobemida	Aunque han demostrado ser eficaces en la reducción del dolor, no se recomiendan por sus efectos adversos
	Ciclobenzaprina	Reduce el dolor y mejora el sueño a corto plazo, por lo que puede ser recomendado
	Pregabalina y gabapentina	Los beneficios obtenidos respecto a la mejoría del dolor y del sueño no compensan los efectos secundarios, por lo que no hay evidencia suficiente como para recomendarlos. Tienen similar efectividad que la duloxetina y el milnaciprán

**Tabla 1 Resumen de las recomendaciones de los tratamientos comentados**

	Paracetamol	No hay evidencia suficiente para ser recomendado, aunque debido a su buena tolerancia y seguridad su uso no está contraindicado
	Opioides	Hay moderada evidencia sobre el efecto del tramadol combinado con el paracetamol. Los opioides potentes están firmemente contraindicados
	AINES	No se recomiendan, ya que no hay evidencia de que sean efectivos en monoterapia
	Otras terapias farmacológicas	Existe escasa evidencia como para poder ser recomendadas
<b>Tratamiento multidisciplinar</b>	Educación, fármacos, ejercicio y TCC	Se recomienda, ya que ha demostrado significativa mejoría del dolor, la fatiga, el estado de ánimo, la autoeficacia ante el manejo del dolor y el estado físico tras el tratamiento, pese a que los beneficios disminuyen con el tiempo

## 4. DISCUSIÓN

La FM es una patología compleja de reciente interés que ha generado gran controversia e incertidumbre en la sociedad y en el colectivo médico debido a la ausencia de una causa orgánica subyacente objetivable. A pesar de los recientes avances realizados en la comprensión de esta condición, en la actualidad aún no disponemos de una definición unificada. Muestra de la incertidumbre existente son la falta de consensos internacionales y guías de práctica clínica que integren la evidencia existente con el criterio de los profesionales sanitarios. Mientras el manejo de la FM sigue siendo uno de los grandes retos a los que tiene que hacer frente la medicina moderna, sus grandes protagonistas, los hombres y especialmente las mujeres que la padecen, expresan sufrimiento, invalidez e incompreensión.

La etiqueta de FM se mantiene a día de hoy, aunque es parte de un conjunto de patologías denominadas SSC, las cuales presentan dolor en ausencia de daño <sup>9</sup>. La hipótesis más aceptada bajo este fenómeno es la disfunción en el procesamiento sensitivo, que causa un desequilibrio en favor de los mensajes facilitadores nociceptivos <sup>31</sup>. A causa del error evaluativo generado por el sistema nervioso, el organismo presenta un estado de hipervigilancia y protección. Dicho error parece estar influenciado por vivencias y creencias acumuladas a lo largo de una vida de aprendizajes, lo que aporta al dolor una visión biopsicosocial <sup>18</sup>. El desarrollo tecnológico ha proporcionado evidencia en cuanto a la influencia psicológica en la modulación del dolor, ya que las regiones cerebrales involucradas en el procesamiento nociceptivo han demostrado estar involucradas también en las funciones de cognición, emoción y motivación <sup>30,32,33</sup>. La nueva conceptualización del dolor aboga por una perspectiva multifactorial que permite comprender al paciente y a sus circunstancias en su totalidad, y no solo a sus síntomas y desórdenes. En consecuencia, el manejo terapéutico debería de ser coherente con esta hipótesis.

En la actualidad, existen escasos estudios de calidad que proporcionen evidencia robusta sobre las opciones terapéuticas. Los resultados disponibles, pese a ser variables, arrojan evidencia de la escasa efectividad que los tratamientos tanto farmacológicos como no farmacológicos aportan en la mejoría de los síntomas de la FM, haciendo énfasis en la necesidad de estudios futuros de mayor calidad y de un

tratamiento integral de abordaje biopsicosocial. Sin embargo, las terapias multidisciplinares, que suponen el manejo de la FM a nivel educacional, físico, farmacológico y psicológico, han demostrado una mejoría significativa en el manejo de los síntomas de la FM a medio y largo plazo, <sup>19,81</sup>. Además, teniendo en cuenta el alto impacto económico que genera esta patología <sup>14,15</sup>, resulta necesario tomar en consideración la mejoría que suponen los enfoques psicológicos en el manejo de la FM en términos de coste-efectividad <sup>82</sup>, especialmente en periodos de crisis-económica.

El proceso vivido por los pacientes con FM se asemeja a una carrera de obstáculos, que comienza antes siquiera de haber obtenido un diagnóstico <sup>12</sup>. Así, resulta sorprendente que el 27 de octubre de 2018 el Servicio Vasco de Salud (Osakidetza) desestimase la propuesta de aplicar la intervención pedagógica grupal para el tratamiento de los SSC <sup>83</sup>, pese a las evidencias disponibles, y pese a que este tipo de intervenciones se realizan en diversos centros de salud desde hace años, gracias a personal médico voluntario, con resultados esperanzadores el 27 de octubre de 2018 el Servicio Vasco de Salud (Osakidetza) desestimase la propuesta de aplicar la intervención pedagógica grupal para el tratamiento de los SSC <sup>83</sup>. En consecuencia, por ahora, los pacientes de la Comunidad Autónoma Vasca pueden seguir teniendo esperanzas en cuanto a nuevos tratamientos efectivos, siempre y cuando sea de la mano de profesionales sanitarios voluntarios. Por ahora.

## 5. CONCLUSIONES

- La fisiopatología de la FM es incierta, aunque los mecanismos de sensibilización central, por los cuales se da una amplificación sensorial y nociceptiva del SNC, son los más aceptados en la actualidad para explicarla.
- No existe evidencia suficiente que permita recomendar terapias específicas para el tratamiento de la FM.
- Los resultados obtenidos respecto a la eficacia de las terapias integrales de enfoque biopsicosocial, actualmente denominadas bajo el término de terapias multidisciplinarias, son alentadores.
- Teniendo en cuenta el potencial terapéutico de estas terapias, resulta necesario realizar nuevos estudios de mayor tamaño muestral, mayor duración y mayor calidad sobre la eficacia y el coste-efectividad de las terapias desarrolladas contra la FM.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

- (1) International association for the study of pain (IASP-pain) [Internet]. Seattle: IASP task force on taxonomy; 1994. IASP terminology; 14 Dic 2017 [Citado 14Abr 2019]; [aprox. 1 p.]. Disponible en: <https://www.iasp-pain.org/terminology?navitemnumber=576>
- (2) World Health Organization (WHO) [Internet]. The International Classification of Disease 11th Revision (ICD-11); Abr 2019 [Citado 14 Abr 2019]; [aprox. 1 p.]. Disponible en: <http://id.who.int/icd/entity/1581976053>.
- (3) Rivera J, Alegre C, Ballina FJ, Carbonell J, Carmona L, Castel B, et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la fibromialgia. *Reumatol Clin* 2006;2:55–66.
- (4) Queiroz LP. Worldwide epidemiology of fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep* 2013 August 01;17(8):5.
- (5) Mas AJ, Carmona L, Valverde M, Ribas B, EPISER Study Group. Prevalence and impact of fibromyalgia on function and quality of life in individuals from the general population: results from a nationwide study in Spain. *Clin Exp Rheumatol* 2008 August 01;26(4):519-526.
- (6) Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A, EPISER Study Group. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. *Ann Rheum Dis* 2001 November 01;60(11):1040-1045.
- (7) Sociedad Española de Reumatología. Estudio EPISER: Prevalencia de las enfermedades reumáticas en la población española. España: Merck, Sharp & Dohme; 2001.
- (8) López M, Mingote JC. Fibromialgia. *Clínica y Salud* Diciembre 2008; 19(3): 343-358.
- (9) Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Fibromialgia. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; 2011.

(10) Adams LM, Turk DC. Psychosocial factors and central sensitivity syndromes. *Curr Rheumatol Rev* 2015;11(2):96-108.

(11) Sluka KA, Clauw DJ. Neurobiology of fibromyalgia and chronic widespread pain. *Neuroscience* 2016 December 03;338:114-129.

(12) Collado A, Gomez E, Coscolla R, Sunyol R, Sole E, Rivera J, et al. Work, family and social environment in patients with Fibromyalgia in Spain: an epidemiological study: EPIFFAC study. *BMC Health Serv Res* 2014 November 11;14:5.

(13) Osakidetza-Departento de Sanidad. Recomendaciones para el manejo de la fibromialgia. Información farmacoterapéutica de la comarca (INFAC) 2019;17(7):37-42.

(14) Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A, EPISER Study Group. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. *Ann Rheum Dis* 2001 November 01;60(11):1040-1045.

(15) Sicras-Mainar A, Rejas J, Navarro R, Blanca M, Morcillo A, Larios R, et al. Treating patients with fibromyalgia in primary care settings under routine medical practice: a claim database cost and burden of illness study. *Arthritis Res Ther* 2009;11(2):R54.

(16) Nuesch E, Hauser W, Bernardy K, Barth J, Juni P. Comparative efficacy of pharmacological and non-pharmacological interventions in fibromyalgia syndrome: network meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2013 June 01;72(6):955-962.

(17) Choy E, Marshall D, Gabriel ZL, Mitchell SA, Gylee E, Dakin HA. A systematic review and mixed treatment comparison of the efficacy of pharmacological treatments for fibromyalgia. *Semin Arthritis Rheum* 2011 December 01;41(3):45.e6.

(18) Gatchel RJ, Peng YB, Peters ML, Fuchs PN, Turk DC. The biopsychosocial approach to chronic pain: scientific advances and future directions. *Psychol Bull* 2007 July 01;133(4):581-624.

- (19) Martin J, Torre F, Padierna A, Aguirre U, Gonzalez N, Garcia S, et al. Six-and 12-month follow-up of an interdisciplinary fibromyalgia treatment programme: results of a randomised trial. *Clin Exp Rheumatol* 2012 December 01;30(6 Suppl 74):103-111.
- (20) Branco JC, Bannwarth B, Failde I, Abello Carbonell J, Blotman F, Spaeth M, et al. Prevalence of fibromyalgia: a survey in five European countries. *Semin Arthritis Rheum* 2010 June 01;39(6):448-453
- (21) Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990 February 01;33(2):160-172.
- (22) Bustabad S, Diaz-Gonzalez F. EPISER 2016 study: Why another epidemiological study? *Reumatol Clin* 2017 February 01;13(1):1-3.
- (23) Prevalence of Rheumatic diseases in adult population in Spain. Episer 2016 study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2018;77(2):535.
- (24) Sociedad Española de Reumatología (SER) [Internet]. Madrid: Sociedad Española de Reumatología; 2019 [revisado 22 Ene 2019; citado 14 Abr 2019]; [aprox. 1 p.]. Disponible en: <https://www.ser.es/se-ha-presentado-el-estudio-episer-2016-en-la-sede-del-ministerio-de-sanidad-consumo-y-bienestar-social/>
- (25) Mas AJ, Carmona L, Valverde M, Ribas B, EPISER Study Group. Prevalence and impact of fibromyalgia on function and quality of life in individuals from the general population: results from a nationwide study in Spain. *Clin Exp Rheumatol* 2008 August 01;26(4):519-526.
- (26) Sicras A, Blanca M, Navarro R, Rejas J. Perfil de uso de recursos y costes en pacientes que demandan atención por fibromialgia o trastorno de ansiedad generalizada en el ámbito de atención primaria de salud. *Atención Primaria*. 2009; 41(2):77-84.

- (27) Gamero F, Gabriel R, Carbonell J, Tornero J, Sanchez I. Pain in Spanish rheumatology outpatient offices: EPIDOR epidemiological study. *Rev Clin Esp* 2005 April 01;205(4):157-163.
- (28) Arnold LM, Crofford LJ, Mease PJ, Burgess SM, Palmer SC, Abetz L, et al. Patient perspectives on the impact of fibromyalgia. *Patient Educ Couns* 2008 October 01;73(1):114-120.
- (29) Rivera J, Rejas J, Esteve-Vives J, Vallejo MA, Grupo I. Resource utilisation and health care costs in patients diagnosed with fibromyalgia in Spain. *Clin Exp Rheumatol* 2009 October 01;27(5 Suppl 56):39.
- (30) Sluka KA, Clauw DJ. Neurobiology of fibromyalgia and chronic widespread pain. *Neuroscience* 2016 December 03;338:114-129.
- (31) Romera E, Perena MJ, Perena MF and Rodrigo MD. Neurophysiology of pain. *Rev Soc Esp Dolor* 2000; 7(II): 11-17.
- (32) Zhuo M. Descending facilitation. *Mol Pain* 2017 January 01;13:1744806917699212.
- (33) Ossipov MH, Dussor GO, Porreca F. Central modulation of pain. *J Clin Invest* 2010 November 01;120(11):3779-3787.
- (34) Serrano MS, Peramo F, Cañas A, García P, Serrano C and Caballero J. Descending modulation of nociceptive information (I). *Rev Soc Esp Dolor* 2002; 9: 382-390.
- (35) Wei F, Dubner R, Ren K. Nucleus reticularis gigantocellularis and nucleus raphe magnus in the brain stem exert opposite effects on behavioral hyperalgesia and spinal Fos protein expression after peripheral inflammation. *Pain* 1999 March 01;80(1-2):127-141.
- (36) Potrebic SB, Fields HL, Mason P. Serotonin immunoreactivity is contained in one physiological cell class in the rat rostral ventromedial medulla. *J Neurosci* 1994 March 01;14(3 Pt 2):1655-1665.

- (37) Yarnitsky D. Role of endogenous pain modulation in chronic pain mechanisms and treatment. *Pain* 2015 April 01;156 Suppl 1:24.
- (38) van Wijk G, Veldhuijzen DS. Perspective on diffuse noxious inhibitory controls as a model of endogenous pain modulation in clinical pain syndromes. *J Pain* 2010 May 01;11(5):408-419.
- (39) Napadow V, LaCount L, Park K, As-Sanie S, Clauw DJ, Harris RE. Intrinsic brain connectivity in fibromyalgia is associated with chronic pain intensity. *Arthritis Rheum* 2010 August 01;62(8):2545-2555.
- (40) Deus J. Neuroimagen de la fibromialgia: una enfermedad del cerebro. *Rev. Soc. Esp. Dolor* 2018; 25(1): 36-45.
- (41) Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2002 May 01;46(5):1333-1343.
- (42) Staud R, Vierck CJ, Cannon RL, Mauderli AP, Price DD. Abnormal sensitization and temporal summation of second pain (wind-up) in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain* 2001 March 01;91(1-2):165-175.
- (43) Russell IJ, Orr MD, Littman B, Vipraio GA, Alboukrek D, Michalek JE, et al. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 1994 November 01;37(11):1593-1601.
- (44) Harris RE, Sundgren PC, Craig AD, Kirshenbaum E, Sen A, Napadow V, et al. Elevated insular glutamate in fibromyalgia is associated with experimental pain. *Arthritis Rheum* 2009 October 01;60(10):3146-3152.
- (45) Fayed N, Garcia-Campayo J, Magallon R, Andres-Bergareche H, Luciano JV, Andres E, et al. Localized <sup>1</sup>H-NMR spectroscopy in patients with fibromyalgia: a controlled study of changes in cerebral glutamate/glutamine, inositol, choline, and N-acetylaspartate. *Arthritis Res Ther* 2010;12(4):R134.
- (46) Jensen KB, Loitole R, Kosek E, Petzke F, Carville S, Fransson P, et al. Patients with fibromyalgia display less functional connectivity in the brain's pain inhibitory network. *Mol Pain* 2012 April 26;8:32.

- (47) Kuchinad A, Schweinhardt P, Seminowicz DA, Wood PB, Chizh BA, Bushnell MC. Accelerated brain gray matter loss in fibromyalgia patients: premature aging of the brain? *J Neurosci* 2007 April 11;27(15):4004-4007.
- (48) Desmeules JA, Cedraschi C, Rapiti E, Baumgartner E, Finckh A, Cohen P, et al. Neurophysiologic evidence for a central sensitization in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2003 May 01;48(5):1420-1429.
- (49) Bote ME, Garcia JJ, Hinchado MD, Ortega E. Fibromyalgia: anti-inflammatory and stress responses after acute moderate exercise. *PLoS One* 2013 September 04;8(9):e74524.
- (50) Russell IJ, Vaeroy H, Javors M, Nyberg F. Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992 May 01;35(5):550-556.
- (51) Baraniuk JN, Whalen G, Cunningham J, Clauw DJ. Cerebrospinal fluid levels of opioid peptides in fibromyalgia and chronic low back pain. *BMC Musculoskelet Disord* 2004 December 09;5:48.
- (52) Harris RE, Clauw DJ, Scott DJ, McLean SA, Gracely RH, Zubieta JK. Decreased central mu-opioid receptor availability in fibromyalgia. *J Neurosci* 2007 September 12;27(37):10000-10006.
- (53) Uceyler N, Hauser W, Sommer C. A systematic review on the effectiveness of treatment with antidepressants in fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 2008 September 15;59(9):1279-1298.
- (54) Cohen H, Buskila D, Neumann L, Ebstein RP. Confirmation of an association between fibromyalgia and serotonin transporter promoter region (5-HTTLPR) polymorphism, and relationship to anxiety-related personality traits. *Arthritis Rheum* 2002 March 01;46(3):845-847.
- (55) Arnold LM, Hudson JI, Hess EV, Ware AE, Fritz DA, Auchenbach MB, et al. Family study of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2004 March 01;50(3):944-952.

- (56) Boisset-Pioro MH, Esdaile JM, Fitzcharles MA. Sexual and physical abuse in women with fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 1995 February 01;38(2):235-241.
- (57) McBeth J, Morris S, Benjamin S, Silman AJ, Macfarlane GJ. Associations between adverse events in childhood and chronic widespread pain in adulthood: are they explained by differential recall? *J Rheumatol* 2001 October 01;28(10):2305-2309.
- (58) Taylor ML, Trotter DR, Csuka ME. The prevalence of sexual abuse in women with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1995 February 01;38(2):229-234.
- (59) Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Hauser W, Katz RL, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum* 2016 December 01;46(3):319-329.
- (60) Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010 May 01;62(5):600-610.
- (61) Atzeni F, Talotta R, Masala IF, Giacomelli C, Conversano C, Nucera V, et al. One year in review 2019: fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol* 2019 February 01;37 Suppl 116(1):3-10.
- (62) Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Hauser W, Katz RS, et al. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *J Rheumatol* 2011 June 01;38(6):1113-1122.
- (63) Davis F, Gostine M, Roberts B, Risko R, Cappelleri JC, Sadosky A. Characterizing classes of fibromyalgia within the continuum of central sensitization syndrome. *J Pain Res* 2018 October 23;11:2551-2560.
- (64) Hauser W, Bernardy K, Uceyler N, Sommer C. Treatment of fibromyalgia syndrome with antidepressants: a meta-analysis. *JAMA* 2009 January 14;301(2):198-209.

- (65) Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Hauser W, Fluss E, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis* 2017 February 01;76(2):318-328.
- (66) Carmona L. Systematic review: does a diagnosis of fibromyalgia per se have a harmful effect on prognosis? *Reumatol Clin* 2006 March 01;2(2):52-57.
- (67) White KP, Nielson WR, Harth M, Ostbye T, Speechley M. Does the label "fibromyalgia" alter health status, function, and health service utilization? A prospective, within-group comparison in a community cohort of adults with chronic widespread pain. *Arthritis Rheum* 2002 June 15;47(3):260-265.
- (68) Busch AJ, Barber KA, Overend TJ, Peloso PM, Schachter CL. Exercise for treating fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 October 17;(4):CD003786. doi(4):CD003786.
- (69) Hauser W, Klose P, Langhorst J, Moradi B, Steinbach M, Schiltenswolf M, et al. Efficacy of different types of aerobic exercise in fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Arthritis Res Ther* 2010;12(3):R79.
- (70) Bernardy K, Klose P, Busch AJ, Choy EH, Hauser W. Cognitive behavioural therapies for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 September 10;(9):CD009796. doi(9):CD009796.
- (71) Moix J., Casado M.I., Buero M., Cano F.J. y Merayo L.A. Terapias psicológicas para el tratamiento del dolor crónico. *Clínica y salud* 2011; 22 (1):41-50.
- (72) Van-der Hofstadt CJ and Quiles MJ. Chronic pain: therapeutic intervention based on psychology. *Rev Soc Esp Dolor* 2001; 8: 503-510.
- (73) Martínez LM, Martínez GI, Gallego D, Vallejo EO, Lopera JS, Vargas N, Molina J. Uso de terapias alternativas, desafío actual en el manejo del dolor. *Rev Soc Esp Dolor* 2014; 21(6): 338-344.
- (74) Hauser W, Walitt B, Fitzcharles MA, Sommer C. Review of pharmacological therapies in fibromyalgia syndrome. *Arthritis Res Ther* 2014 January 17;16(1):201.

- (75) Hauser W, Petzke F, Uceyler N, Sommer C. Comparative efficacy and acceptability of amitriptyline, duloxetine and milnacipran in fibromyalgia syndrome: a systematic review with meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2011 March 01;50(3):532-543.
- (76) Hauser W, Urrutia G, Tort S, Uceyler N, Walitt B. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 January 31;(1):CD010292. doi(1):CD010292.
- (77) Tofferi, J.K, Jackson, J.L, O'malley P.G. Treatment of fibromyalgia with cyclobenzaprine: A meta-analysis. *Arthritis and rheumatism*, 2004;51(1):9-13 .
- (78) Uceyler N, Sommer C, Walitt B, Hauser W. Anticonvulsants for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 October 16;(10):CD010782. doi(10):CD010782.
- (79) Bennett RM, Jones J, Turk DC, Russell IJ, Matallana L. An internet survey of 2,596 people with fibromyalgia. *BMC Musculoskelet Disord* 2007 March 09;8:27.
- (80) Bennett RM, Kamin M, Karim R, Rosenthal N. Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Med* 2003 May 01;114(7):537-545.
- (81) Hauser W, Bernardy K, Arnold B, Offenbacher M, Schiltenwolf M. Efficacy of multicomponent treatment in fibromyalgia syndrome: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Arthritis Rheum* 2009 February 15;61(2):216-224.
- (82) Luciano JV, D'Amico F, Cerda-Lafont M, Penarrubia-Maria MT, Knapp M, Cuesta-Vargas AI, et al. Cost-utility of cognitive behavioral therapy versus U.S. Food and Drug Administration recommended drugs and usual care in the treatment of patients with fibromyalgia: an economic evaluation alongside a 6-month randomized controlled trial. *Arthritis Res Ther* 2014 October 01;16(5):y.
- (83) Goicoechea A. Know pain, no pain [Internet]. Vitoria: Osakidetza. Evidencia e invidencias. 27 Oct 2018 [citado 14 Abr 2019]. Disponible en: <https://arturogoicoechea.com/2018/10/27/osakidetza-evidencias-e-invidencias/>