



DRUGS OF TODAY

VOLUME 47

SUPPLEMENT 7

APRIL 2011

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO Y NO FARMACOLÓGICO
DE LA FIBROMIALGIA

SÍNTESIS DE LA MEJOR EVIDENCIA

HEALTHCARE & SCIENCE



THOMSON REUTERS™

DRUGS OF TODAY

VOLUME 47

SUPPLEMENT 7

FEBRUARY 2011

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO Y NO FARMACOLÓGICO
DE LA FIBROMIALGIA

SÍNTESIS DE LA MEJOR EVIDENCIA



THOMSON REUTERS™

DRUGS OF TODAY

VOLUME 47

SUPPLEMENT ?

FEBRUARY 2011



DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO Y NO FARMACOLÓGICO DE LA FIBROMIALGIA

SÍNTESIS DE LA MEJOR EVIDENCIA

ÍNDICE

Resumen	1
Introducción	2
Cuadro clínico y diagnóstico de la fibromialgia	4
Tratamiento de la fibromialgia	7
Métodos	7
Criterios para la selección de los ensayos	8
Resultados	8
Antidepresivos y antipsicóticos	8
Milnaciprán	11
Pregabalina y gabapentina	12
Analgésicos y opioides	14
Relajantes musculares e hipnóticos	15
Ejercicios y rehabilitación	15
Medicina alternativa y complementaria	18
Conclusiones	24
Bibliografía	24

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO Y NO FARMACOLÓGICO DE LA FIBROMIALGIA

SÍNTESIS DE LA MEJOR EVIDENCIA

P. Clark,¹ M.J. Gentile,² M. Helfenstein,³ M.J. Jannaut,⁴ V. Liendo,⁵ C. Ríos,⁷ L. Vidal Neira,⁸ O.D. Messina,^{2,6}

¹ Unidad de Epidemiología, Clínica HIMFG, Facultad de Medicina, UNAM, México DF, México; ² Investigaciones Reumatológicas y Osteológicas (IRO), Buenos Aires, Argentina; ³ Universidade Federal de São Paulo, Brasil; ⁴ Médica reumatóloga, Colombia; ⁵ Medicina Interna y Reumatología, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela; ⁶ Servicio de Reumatología, Hospital Cosme Argerich, Buenos Aires, Argentina; ⁷ Centro de Reumatología y Rehabilitación, Clínica Kennedy Alborada, Guayaquil, Ecuador; ⁸ Servicio de Reumatología, Hospital de Apoyo María Auxiliadora, Lima, Perú.

SUMMARY

Chronic generalized musculoskeletal pain is one of the most common reasons for consultation in daily medical practice, and it poses a diagnostic and therapeutic challenge. Fibromyalgia is one of the so-called central sensitization syndromes, mainly characterized by generalized pain in the musculoskeletal system. Fibromyalgia diagnosis is basically clinical, and it should be considered whenever patients complain of generalized pain. Patients with chronic inflammatory diseases may also suffer from fibromyalgia, and this condition may be the reason for the pain they complain of in medical consultations.

The aim of this review paper has been to provide our readers with a summary of the best available evidence about this disease based upon an updated review of scientific literature on fibromyalgia aspects, such as its diagnostic criteria, pathophysiology, clinical profile and differential diagnosis, followed by an ample systematic review of its pharmacological and non-pharmacological aspects. This systematic review analyses the multidisciplinary aspects in which sufficient evidence was found in the two strongest types of clinical research design, 1) controlled clinical trials and 2) systematic reviews or meta-analysis.

This review was developed by a group of Latin American specialists from several countries, recognized as a group of experts in fibromyalgia study.

RESUMEN

El dolor musculoesquelético crónico generalizado es una de las causas más frecuentes de consulta en la práctica médica diaria y constituye un desafío diagnóstico y tera-

péutico. La fibromialgia es uno de los llamados *síndromes de sensibilización central* que se caracteriza primordialmente por el dolor generalizado localizado en el sistema musculoesquelético. El diagnóstico es eminentemente

clínico y debe tenerse en cuenta cuando los pacientes refieren dolor generalizado. Los pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas pueden presentar fibromialgia asociada, y esta sería la causa del dolor.

El objetivo de esta revisión fue dar a nuestros lectores la síntesis de la mejor evidencia de esta enfermedad basada en una revisión actualizada de la literatura científica de los diversos aspectos de la enfermedad, como los criterios diagnósticos, la fisiopatología, el cuadro clínico y el diagnóstico diferencial, seguida de una amplia revisión sistemática (RS) de los aspectos farmacológicos y no farmacológicos, donde se incluyó la mayoría de los aspectos multidisciplinarios en los cuales se encontró evidencia suficiente en los dos tipos de diseño más sólidos en investigación clínica: 1) ensayos clínicos controlados (ECC) y 2) RS o metaanálisis (MA).

Esta revisión fue desarrollada por un grupo de especialistas latinoamericanos de diversos países expertos en el estudio de esta enfermedad.

INTRODUCCIÓN

La fibromialgia (FM) es la causa más común de dolor generalizado de los tejidos blandos. Aunque el reconocimiento de este síndrome es relativamente reciente, este tipo de dolor fue descrito en 1904 por Gowers con el término de *fibrositis* (1). En 1979, Smithe describió y clasificó la FM mediante la presencia de puntos gatillo por lo menos en 12 de 14 localizaciones anatómicas junto con cuatro síntomas y signos: dolor difuso de al menos tres meses de duración, alteraciones del sueño, hipersensibilidad del borde superior del trapecio y resultados normales de los exámenes habituales de laboratorio (2). En 1981, Yunus (3) describió otro conjunto de criterios similares para este síndrome, pero en 1990, el Colegio Americano de Reumatología (en inglés, ACR) formó un comité especial para definir los criterios de clasificación de este síndrome: la presencia de dolor generalizado y de 11 de 18 puntos gatillo se convirtieron en los criterios universales para la clasificación y el diagnóstico de la FM, con una sensibilidad del 88% y una especificidad del 81% (4).

La FM es una enfermedad mejor entendida desde una perspectiva biopsicosocial que como un modelo biomédico, por su origen multifactorial y por la variedad de signos y síntomas que se presentan en este síndrome. Aunque los criterios de 1990 del ACR siguen siendo los utilizados hasta este momento, se han desarrollado nuevas escalas de intensidad de los síntomas de dolor y fatiga, que aumentan la identificación de estos pacientes hasta en un

95% (4-6); hace poco se han propuesto nuevos criterios preliminares para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes (7).

La prevalencia de la FM varía mucho entre los países donde se ha comunicado: la más baja es en Suecia, un 1,1% (8), y la más alta en Croft (Reino Unido), donde asciende al 11,2% (9). Su prevalencia también varía según el sector donde se estudie (en la población general o en hospitales y consultas de especialidades) y los criterios que se utilicen para identificarla. Hoy en la población de Estados Unidos se informa una prevalencia del 4%. Los datos sobre la prevalencia de esta enfermedad en los países de Latinoamérica son muy escasos. En México, usando los criterios de 1990, se comunica una prevalencia de FM del 4,1% en el registro de la consulta de especialidad del Hospital General de México en los adultos y un 1,2% en niños de edad escolar en un estudio de escuelas (10). Aunque no se conocen otros informes, no hay datos en contra, por lo cual se puede deducir que la frecuencia de esta enfermedad en los países latinoamericanos debe ser similar a la de otros países si se utilizan los mencionados criterios del ACR de 1990.

Desde el punto de vista de la etiopatogenia de esta enfermedad, existen varias hipótesis que intentan explicar sus manifestaciones dolorosas y gran parte de los síntomas asociados, entre ellos algunos de los síndromes comórbidos que con frecuencia se manifiestan en el paciente con FM (11, 12).

Las primeras pruebas objetivas de alteraciones en la percepción del dolor en los pacientes con FM han demostrado que estos tienen un umbral menor a estímulos dolorosos y no dolorosos que las personas sin FM, como evidenció la electromiografía, que revela una disminución del reflejo nociceptivo de flexión en el nervio sural de los pacientes con FM. Se ha obtenido otra evidencia de respuesta anormal al dolor en estudios de neuroimagen funcional: por un lado, los estudios de resonancia magnética nuclear funcional (RMNf) han demostrado un incremento del flujo sanguíneo por estímulos dolorosos de menor intensidad en los pacientes con FM respecto de las personas sin FM, así como un aumento de la actividad en áreas cerebrales de dolor con estímulos no dolorosos y en reposo; por otro lado, la tomografía computarizada por emisión de positrones simple (en inglés, SPECT) reveló una reducción tónica de la actividad metabólica basal talámica en ausencia de estímulos dolorosos, que sugiere una alteración en el procesamiento inicial del dolor, asociada a la persistencia del impulso excitatorio nociceptivo (13, 14).

Se han encontrado alteraciones en las vías nociceptiva y antinociceptiva en pacientes con FM. El proceso nociceptivo se inicia con un estímulo de nivel periférico, que se transmite a través de las fibras aferentes no mielinizadas (a-delta y c) hasta el asta dorsal de la médula espinal, y se realiza la sinapsis con liberación de dos neurotransmisores: inicialmente glutamato y luego sustancia P, que se unen a sus respectivos receptores en la neurona del asta dorsal (NMDA y NK-1); el axón de estas neuronas cruza la línea media y asciende hasta el tálamo (haz espinotálamico), y de allí, a la corteza somatosensorial y otras regiones del cerebro. Al mismo tiempo, de la corteza y el tallo cerebral (región periacueductal y núcleos del rafe) descienden caudalmente fibras que actuarán sobre el asta dorsal para crear un contrabalance inhibitorio a la señal ascendente nociceptiva. Este proceso se denomina antinocicepción o inhibición descendente, y depende de la serotonina, la noradrenalina y los opioides endógenos. Los mediadores bioquímicos de la nocicepción y la antinocicepción pueden medirse en el líquido cefalorraquídeo (LCR); cuando se produce un desequilibrio entre ellos se manifiesta clínicamente como alodinia crónica, uno de los síntomas característicos de este síndrome. En los pacientes con FM se han encontrado dos tipos de defectos: a) aumento de la vía nociceptiva como consecuencia de la activación del N-metil-D-aspartato (NMDA) y la liberación de sustancia P, por las cuales la neurona del asta dorsal se vuelve hiperecitable, proceso conocido como *sensibilización central*; b) disminución o inhibición de la vía antinociceptiva, lo que limita la modulación de la señal dolorosa. Los niveles anormalmente elevados de neurotransmisores como la sustancia P en el LCR y disminuidos de las aminas biogénicas o sus metabolitos (serotonina, dopamina y noradrenalina) explican la base molecular de la facilitación del proceso nociceptivo (15-21).

Es posible que la genética ejerza algún papel en el inicio de la FM. Las primeras observaciones apuntaron hacia una agregación familiar, en la que cerca de un tercio de los familiares de los pacientes con FM padecía una afección similar, en general mujeres. Los familiares de primer grado de los individuos con FM tienen ocho veces más riesgo de tener la enfermedad que la población general (22, 23). La asociación genética incluye diferentes polimorfismos: de la catelcolamina-O-metiltransferasa, una enzima que interviene en la inactivación metabólica de las aminas biogénicas de la vía descendente inhibitoria; de los receptores de las aminas biogénicas, y de las enzimas degradantes de neuropéptidos, entre otros. Todas estas características genéticas quizá influ-

yan en la determinación de una propensión individual en respuesta a daños físicos o psicógenos que desencadenen la enfermedad (24).

Con frecuencia, se han asociado con la FM desencadenantes periféricos de dolor como las enfermedades reumáticas: artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante, síndrome de Sjögren. Hasta un 20-25% de los pacientes con estas enfermedades también presenta FM, así como el 4-7% de los pacientes con infecciones virales como hepatitis B, hepatitis C, virus de Epstein-Barr, virus de inmunodeficiencia humana (VIH), parvovirus, enfermedad de Lyme, fiebre Q. Estos virus tienen como característica común su neurotrofismo, con activación del tejido glial y liberación de citocinas. Algunos autores han asociado el inicio de la FM con accidentes de tránsito que generan alteración cervical, en especial si existe vulnerabilidad psicológica (12).

Un posible origen de los estímulos nociceptivos que pueden producir dolor en la FM se ubica en los músculos: se han comunicado cambios en las fibras musculares, probablemente causados por microtraumas reiterados, tensión muscular prolongada e isquemia. Recientemente, se ha informado de las elevadas concentraciones de productos finales de la glucosilación avanzada (en inglés, AGE) en el tejido conjuntivo intersticial del músculo y el suero de pacientes con FM. Los AGE pueden disparar la síntesis de citocinas, especialmente IL-1 beta y factor de necrosis tumoral (FNT) alfa, los cuales pueden actuar como inductores y en la manutención de la sensibilización central (11).

En relación con la presencia de desencadenantes psicológicos, se ha encontrado que los pacientes en quienes predomina el catastrofismo presentan disminución del umbral del dolor y la tolerancia a estímulos calientes; en respuesta a estímulos de presión, la RMNf mostró un aumento de la actividad en las áreas cerebrales relacionadas con la atención, la anticipación y otros aspectos emocionales del dolor (25).

Investigaciones emergentes sobre el sistema nervioso autónomo (SNA) de pacientes con FM comunican una disfunción de este sistema para responder al estrés. En ensayos controlados sobre la variabilidad de la frecuencia cardíaca y la prueba de la "mesa oscilante", los pacientes con FM han mostrado una prominente disautonomía, caracterizada por un sistema nervioso simpático persistentemente hiperactivo, pero hipoactivo en su respuesta al estrés. Esta paradoja (hiperactividad e hipoactividad simpática) concuerda con el principio fisiológi-

co de que la estimulación crónica de los receptores betaadrenérgicos conduce a una desensibilización y una baja regulación de estos. La disfunción del SNA puede explicar diversas manifestaciones de la enfermedad, debido a un efecto techo: por la hiperactividad simpática los pacientes son incapaces de responder a futuros estresores, lo que explica su fatiga constante y la rigidez matinal, así como los trastornos del sueño, la ansiedad, el seudósíndrome de Raynaud, el síndrome de Sjögren y la irritabilidad intestinal (26-28). Finalmente, la FM se ha considerado un trastorno relacionado con el estrés caracterizado por el funcionamiento anormal del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HHA) (29).

CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO DE LA FIBROMIALGIA

En la clínica, las manifestaciones de la FM son muy variadas, pero existen tres síntomas cardinales que suelen estar presentes en todos los pacientes con este diagnóstico: dolor, fatiga y trastornos del sueño.

El dolor es el síntoma pivote de la enfermedad. Se caracteriza por dolor musculoesquelético generalizado, difuso, persistente, que puede ser quemante, punzante o penetrante, e involucra los cuatro cuadrantes del cuerpo y el esqueleto axial. Los síntomas incrementan su intensidad con el paso del tiempo, y existen recaídas vinculadas a la exposición al frío, al ejercicio, las infecciones, el estrés psicológico y la falta de sueño (30). Los sitios más frecuentes de dolor son: región lumbar y cervical, hombros, rodillas, muslos y brazos.

La fatiga después de un ejercicio físico o mental es típica de la FM. Los pacientes refieren un estado de fatigabilidad de moderado a intenso que oscila durante el día, con agudizaciones breves que mejoran con el reposo.

El trastorno del sueño es una característica prácticamente universal. Los pacientes refieren insomnio inicial o terminal, sueño no reparador, intranquilidad nocturna o sueño interrumpido y, en ocasiones, estos síntomas dominan el cuadro clínico. Se considera específica de la FM la llamada "anomalía alfa-delta" del sueño no REM; en ella, al inicio del sueño profundo (caracterizado por las ondas delta en EEG) se produce un regreso brusco al sueño superficial (ondas alfa). La falta de sueño profundo –fase en la que los músculos se relajan– explica muchos de los síntomas, como el cansancio persistente, el sueño no reparador y el despertar durante la noche (31, 32).

Además del dolor, hay otros síntomas y signos clínicos que intensifican la enfermedad. Estos síntomas no son

necesarios para el diagnóstico de FM, pero son importantes, ya que pueden variar la forma de presentación y determinar diferentes patrones de la enfermedad. En la Tabla I se sintetizan estos síntomas y su frecuencia de aparición según las series publicadas que han comunicado este dato.

La rigidez generalmente es matutina, de pocos minutos de duración y suele aumentar luego de actividades físicas extenuantes. Se cree que se debe a un aumento excesivo del ácido hialurónico (36).

El síndrome de la vejiga irritable se manifiesta con dolor suprapúbico, incontinencia urinaria acompañada de disuria y polaquiuria. Su diagnóstico inicial suele confundirse con el de una infección urinaria (37).

Las cefaleas se caracterizan por localizarse en las regiones nuchal, temporal o periorbitaria o presentarse como migraña, generalmente en forma crónica.

Se observa una pérdida de la estabilidad termostática y vasomotora, caracterizada por sensaciones anómalas de frío-calor, fenómeno de Raynaud e intolerancia ortostática. Todos estos síntomas se deben a la presencia de trastornos autonómicos (38).

También se evidencia disfunción cognitiva, que se manifiesta como trastornos de la memoria, especialmente la memoria reciente, asociados a la dificultad para la concentración y la atención (39); síndrome temporomandibular; intolerancia a múltiples fármacos; hipersensibilidad sensorial, por ejemplo, a la luz, los sonidos, el tacto y los olores, y manifestaciones dérmicas, como prurito, sequedad o manchas.

Tabla I. Cuadro clínico de la fibromialgia (33-35).

Signos/síntomas	Prevalencia (%)
Dolor generalizado	100
Fatiga	60-92
Rigidez	78-84
Trastornos del sueño	56-72
Ansiedad	62
Cefaleas	53
Parestesias	52
Sensación de tumefacción de partes blandas	47
Dismenorreas	43
Colon-vejiga irritable	60-40
Depresión	34
Síndrome de piernas inquietas	31
Síndrome de Sjögren/fenómeno de Raynaud	15

Durante la exploración física, tanto la movilidad articular como el equilibrio muscular y la exploración neurológica son normales, y no se aprecian signos inflamatorios articulares.

El diagnóstico de FM es eminentemente clínico, y en la actualidad no existe ninguna prueba complementaria específica para realizarlo.

El paciente típico de FM ha acudido a múltiples especialistas, ingresa al consultorio del médico con una serie de exámenes de laboratorio, radiografías, tomografías, resonancias magnéticas, electromiografías e incluso biopsias musculares, y pese a todos estos estudios aún tiene dolor que lo incapacita física y psicológicamente, y espera que el nuevo médico le realice el diagnóstico correcto y le prescriba el medicamento adecuado, que hasta la fecha no encontró. Nuestra función como médicos es concentrarnos en identificar y excluir patologías de origen inmunológico, reumático, endocrino, neurológico, infeccioso, psiquiátrico o neoplásico, y ofrecer un tratamiento específico que pueda mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Identificar la FM suele ser una tarea difícil, ya que se trata de un diagnóstico de exclusión y presenta varias razones por las cuales no se piensa en él: en primer

lugar, muchos médicos no especializados desconocen su existencia y minimizan los síntomas asociándolos a trastornos psiquiátricos y refiriendo a los pacientes exclusivamente a especialistas en psiquiatría. Segundo, las formas de presentación clínica pueden ser muy variadas (dolor difuso crónico, trastornos del sueño, cansancio, cefaleas, parestesias, ansiedad, boca y ojos secos, fenómeno de Raynaud, colon y vejiga irritable, entre otros), manifestaciones que en gran parte pueden explicarse por la disautonomía. Sin embargo, la manifestación cardinal es el dolor difuso, junto con la sensibilidad dolorosa a la palpación de regiones anatómicas específicas y parestesias (patogenia conocida como "dolor persistente por hipertono simpático").

Según los criterios diagnósticos del ACR publicados en 1990 (4), para realizar el diagnóstico se requieren ambos síntomas:

- I. Presencia de dolor difuso y generalizado de más de tres meses de evolución, que afecta habitualmente el esqueleto axial y al menos dos cuadrantes contralaterales del cuerpo.
- II. Presencia de dolor a la palpación en 11 de 18 puntos sensibles (Fig. 1). Estos son bilaterales y se clasifican en:

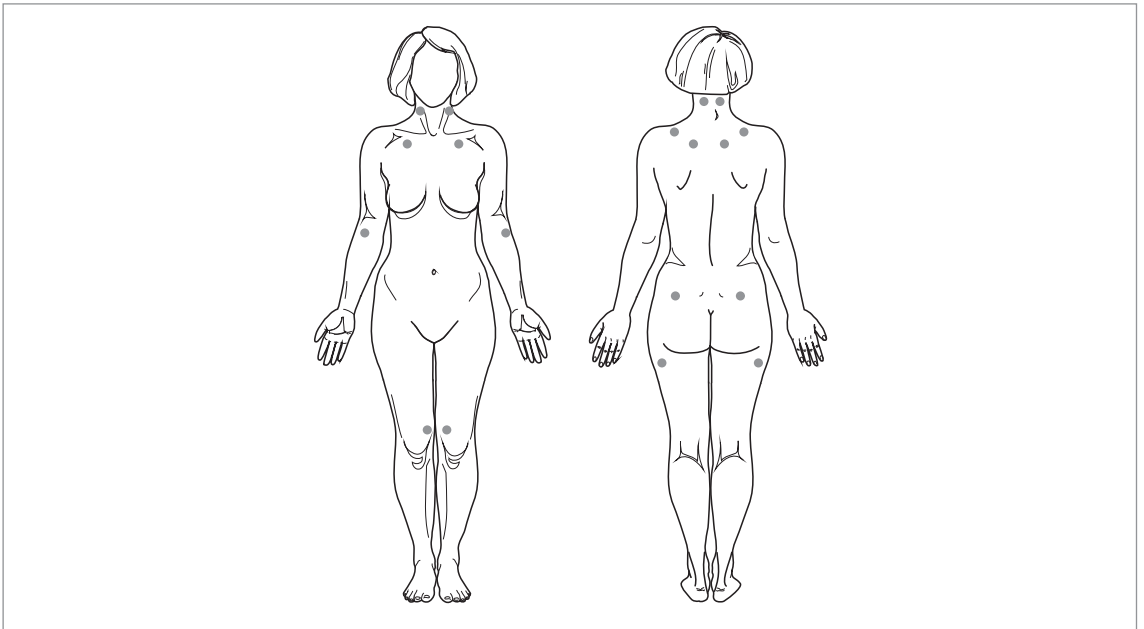


Figura 1. Localización de los 18 puntos dolorosos.

- Occipitales: en la inserción del músculo suboccipital, a ambos lados del cráneo.
- Cervicales: en la región anterior de los espacios interapofisarios transversos de C5-C7.
- Trapecio: en la región media del borde superior del músculo.
- Supraespinoso: en el nivel de su inserción en la espina de la escápula cercana a su borde medio.
- Segunda costilla: lateralmente en la segunda unión condrocostal.
- Epicóndilo: a 2 cm distales del epicóndilo
- Glúteo: en el cuadrante superoexterno de los glúteos, en el plano anterior del músculo.
- Trocánter mayor: por detrás de la prominencia trocántera.
- Rodilla: en el nivel del panículo adiposo interno próximo a la interlínea articular.

La presencia de un segundo proceso (artritis reumatoide o artrosis) no excluye el diagnóstico de FM.

Recientemente, un grupo del ACR propuso, a modo preliminar, nuevos criterios diagnósticos más adecuados para los médicos de primer contacto o aquellos que no estén familiarizados con la exploración de los puntos dolorosos. Las pautas excluyen, justamente, el recuento de puntos dolorosos y utilizan un índice de dolor diseminado (Widespread Pain Index, WPI) y una escala de gravedad de los síntomas (Symptom Severity, SS) (7).

Los nuevos criterios preliminares mantienen la exigencia de que se excluyan otras causas y que los síntomas hayan durado al menos tres meses. No obstante, utilizan los índices mencionados, el WPI y el SS.

El WPI cubre 19 áreas en el cuerpo y evalúa la presencia de dolor en la semana anterior. Se obtiene 1 punto por cada área, de manera que el resultado puede ser de 0 a 19 puntos.

Para el puntaje de la escala de SS, se clasifican los síntomas específicos en un espectro de 0 a 3. Estos síntomas incluyen:

- Fatiga
- Sensación de no descanso luego del despertar
- Síntomas cognoscitivos
- Síntomas somáticos o físicos en general (como dolor de cabeza, debilidad, problemas intestinales, náusea, mareo, entumecimiento u hormigueo, caída del pelo)

Se suma el puntaje de cada uno de ellos, y se obtiene un total de 0 a 12 puntos.

Para un diagnóstico de FM se necesita:

- un WPI de al menos 7 y un SS de al menos 5, o
- un WPI de 3-6 y un SS de al menos 9.

Esto permite diagnosticar a las personas que presentan menos áreas dolorosas pero síntomas más graves.

Debemos recordar que la ausencia de exámenes diagnósticos específicos hace que la sintomatología subjetiva del paciente sea fundamental para el diagnóstico y que una historia clínica meticulosa dirigida y un examen físico minucioso y completo nos permitan asegurarle al paciente que el diagnóstico es el correcto y que debe comprender que, aunque tiene dolor, este no será estructuralmente destructivo para su sistema musculoesquelético.

Para considerar la existencia de FM, primero deben descartarse otras enfermedades con cuadros clínicos similares como el hipotiroidismo, que puede presentar dolor difuso musculoesquelético y fatiga. Por ello, en la historia clínica deberán hacerse preguntas que permitan detectar este diagnóstico y, si quedan dudas, efectuar pruebas de función tiroidea (40-42). El hiperparatiroidismo primario representa otro trastorno hormonal que puede causar confusión diagnóstica con la FM. En general, este trastorno resulta de un adenoma de paratiroides (de origen monoclonal en el 80% a 90% de los casos). Además de las manifestaciones óseas (dolor óseo, fracturas patológicas, osteopenia cortical, quistes óseos y osteítis fibrosa quística) y renales (cólico renal, nefrolitiasis y nefrocalcinosis con insuficiencia renal), clásicas del hiperparatiroidismo, pueden presentarse síntomas inespecíficos, como fatiga, alteraciones emocionales y neuropsiquiátricas, y dolores musculares, lo que simula un cuadro de FM (43, 44). La deficiencia de vitamina D con hiperparatiroidismo secundario puede causar dolores óseos y musculares que pueden interpretarse como FM (45).

En algunos casos, la osteomalacia puede formar parte del diagnóstico diferencial, ya que algunos pacientes comienzan el cuadro con sensación de debilidad, dolores musculares y sensibilidad ósea, antes de las manifestaciones radiográficas y metabólicas de la enfermedad (46).

La polimialgia reumática es una afección que siempre se debe recordar en el diagnóstico diferencial de la FM, pese a que típicamente están involucradas las cinturas pelviana y escapular, y a que hay un aumento significativo de la

velocidad de eritrosedimentación. Puede ayudar a dilucidar el diagnóstico el hecho de que los pacientes con polimialgia reumática presentan una respuesta rápida y satisfactoria a la administración de dosis bajas de corticosteroides por vía oral. No obstante, el dolor muscular, característica predominante de esta enfermedad, puede confundir a un médico menos atento, en especial si es un dolor difuso.

En algunos casos, la polimiositis (además de otras mio-sitis) puede confundirse con FM. Cabe recordar que, en esta patología, la queja principal de los pacientes es la debilidad, en oposición al dolor muscular. Esta debilidad es característicamente insidiosa, simétrica y progresiva, en particular en las cinturas escapular y pelviana. Puede ser dolorosa en alrededor del 15% al 30% de los casos. Los pacientes pueden presentar cuadros de artralgia, al igual que los portadores de FM. Otras manifestaciones clínicas de la enfermedad inflamatoria muscular, sumadas a las alteraciones del laboratorio, en particular el aumento de las enzimas musculares, llevan al diagnóstico correcto (47).

Algunas enfermedades autoinmunitarias del colágeno, en particular la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico, pueden manifestarse inicialmente con dolor difuso y fatiga, lo que conduce al diagnóstico equivocado de FM. En otras situaciones, los pacientes con artritis reumatoide o lupus eritematoso sistémico establecidos pueden presentar, simultáneamente, un cuadro de FM. Pese a la respuesta terapéutica adecuada al respectivo proceso inflamatorio, es posible que se mantengan las quejas por dolor. En esos casos, se constata la desaparición de la sinovitis y la normalización de las pruebas de actividad inflamatoria, manteniéndose un cuadro de FM concomitante que puede cursar independientemente de la molestia de base. En un estudio se constató la coexistencia de FM en el 12% de los pacientes con artritis reumatoide (48).

Es frecuente que el síndrome de Sjögren se manifieste inicialmente con dolor muscular difuso e inespecífico, acompañado de cansancio, lo que puede causar una dificultad diagnóstica hasta que se hagan presentes los parámetros de laboratorio y otras características clínicas (49, 50).

Ciertas reacciones adversas a determinados medicamentos pueden causar mialgias difusas y despistar al médico. Entre esos medicamentos se destacan los bloqueadores de los receptores H₂ (utilizados para la enfermedad péptica), los fibratos y las estatinas (empleados para el tratamiento de las dislipidemias) (51).

Los usuarios de drogas ilegales pueden sufrir reacciones que se asemejan a un cuadro de FM, en particular los pacientes que consumen heroína, cocaína y cannabis. Los pacientes con antecedentes de etilismo también pueden experimentar dolores musculares, sea durante el periodo de abuso del alcohol, sea en la abstinencia de este (52, 53).

Ciertas infecciones virales, en particular la hepatitis C, el VIH y la enfermedad de Lyme, pueden causar dolores musculares difusos y plantear una dificultad diagnóstica, principalmente cuando no hay fiebre ni otros antecedentes. Los análisis serológicos pueden contribuir a dilucidar el caso (54-58).

Los pacientes que hayan recibido corticoterapia durante periodos prolongados, independientemente del motivo, pueden sufrir crisis de abstinencia al corticosteroide, en especial si el medicamento se ha retirado de manera abrupta e inadecuada. Esos pacientes pueden experimentar dolores musculares difusos que responden prontamente a la reutilización de corticosteroides (59).

Otra afección que debe tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de la FM es el síndrome paraneoplásico. Obviamente, existen otros datos de la historia clínica que ayudan en el razonamiento clínico correcto. No obstante, en situaciones infrecuentes, una paraneoplasia puede manifestarse con un cuadro similar al de la FM y plantear un desafío diagnóstico, en especial en el caso del carcinoma broncogénico (60).

El síndrome de fatiga crónica también debe recordarse en el diagnóstico diferencial. El antecedente de fiebre baja o de faringitis recurrente, además de la presencia de linfadenopatía en el examen físico, pueden contribuir a dilucidar el diagnóstico. En este síndrome predomina el cansancio como síntoma, a diferencia de la FM, donde prepondera el dolor difuso (61, 62).

Tal vez la mayor dificultad diagnóstica sea diferenciar la FM de un dolor de origen exclusivamente psicogénico. En ciertas situaciones, el cuadro clínico del paciente es una mera expresión de un trastorno psiquiátrico, en particular de ansiedad o depresión. Es bien sabido que la depresión es más habitual en la FM que la población general e incluso que en los pacientes con artritis reumatoide (63, 64).

Muchos de los síntomas de la depresión, como el cansancio, la sensación de pérdida de energía, el desánimo o los trastornos del sueño, son idénticos a los de la FM. Tal vez este sea uno de los motivos por los cuales algunos consideran que la FM es una manifestación de

depresión. Sin embargo, debe recordarse que una buena parte de los pacientes con FM no tiene depresión ni ningún componente de trastorno psiquiátrico (65, 66).

Los pacientes con síntomas típicos de FM se hallan con frecuencia en el entorno ocupacional, en especial involucrados en juicios laborales, solicitando el abandono del trabajo e indemnizaciones, alegando ser portadores de múltiples enfermedades inflamatorias relacionadas con lo laboral, particularmente tendinitis, bursitis, radiculopatías y síndrome del túnel carpiano. Los cuadros de estos pacientes han recibido, de forma simplista e inapropiada, el diagnóstico de "trastornos osteomusculares relacionados con el trabajo" o "lesiones por esfuerzos repetitivos". En una investigación realizada en Brasil se estudió a 103 pacientes con diagnóstico inicial de "lesiones por esfuerzos repetitivos", todos involucrados en juicios laborales. De esos 103 pacientes, se constató que 73 cumplían con los criterios diagnósticos del síndrome de FM, sin comprobación de la lesión tisular concomitante. Ese estudio corroboró que muchos de los pacientes diagnosticados erróneamente como portadores de enfermedades ocupacionales tienen, en realidad, síndrome de FM, con múltiples manifestaciones clínicas y trastornos psicológicos importantes (67).

Por último, debe recordarse la posibilidad de simulación de enfermedad e invalidez, en particular en los individuos que estén buscando ganancias secundarias. Muchos de esos simuladores han recibido el rótulo equivocado de FM (68).

TRATAMIENTO DE LA FIBROMIALGIA

Para tener un conocimiento más claro del tratamiento farmacológico y no farmacológico de esta enfermedad, llevamos a cabo una RS de la literatura médica y, sobre la base de esta revisión, hacemos algunas recomendaciones basadas en la evidencia científica publicada. A continuación, se detalla la metodología y el resumen de los artículos revisados.

El presente trabajo describe una revisión sistemática de la evidencia científica (RSEC) del tratamiento farmacológico y no farmacológico de la FM, basada en publicaciones de RS y MA de primera intención y en ECC en caso de no encontrar revisiones en algunas modalidades, publicados entre 2000 y abril de 2010.

La RSEC se describe como un conjunto de conceptos y métodos estructurados que permiten la implementación de un proceso de toma de decisiones racional basado en los resultados de un análisis crítico del conocimiento disponible (69).

Métodos

Criterios para seleccionar los ensayos

Para identificar los ensayos, se hizo una búsqueda electrónica de la literatura científica utilizando las siguientes bases de datos: Pubmed, Cochrane, Embase y Lylacs. Además, se practicó una búsqueda manual de los listados de referencias bibliográficas de los artículos seleccionados para localizar trabajos no citados en las bases de datos. También se revisaron artículos y publicaciones clave, como los lineamientos y guías de recomendación para la FM. Se utilizaron las siguientes palabras clave en inglés, sin ninguna restricción: "fibromyalgia", "treatment", "controlled clinical trials", "systematic reviews" y "meta-analysis", y se incluyeron los estudios publicados en inglés, español o portugués.

Los títulos y resúmenes obtenidos se revisaron y seleccionaron de manera consensuada por siete reumatólogos del grupo, excluyendo todos los artículos no relevantes y/o que no tuvieran en su título o resumen las palabras clave. Los artículos seleccionados se obtuvieron en texto completo para su revisión. Los artículos incluidos fueron únicamente las RS, los MA y los ECC considerados como evidencia de nivel 1 de acuerdo con la escala de Jovell (69). Se elaboraron dos formatos de extracción de datos y valoración de la calidad de los estudios según los lineamientos propuestos por Oxman (70, 71) para los MA y las RS y los criterios de Van Tudler para los ECC (72). Sobre la base de la extracción de la información se realizaron las tablas de calidad de los estudios originales para su presentación y redacción del texto. Los artículos se clasificaron por su contenido o afinidad en la modalidad en cuatro temas: 1) antidepresivos y antipsicóticos; 2) pregabalina 3) analgésicos y opiáceos, 4) ejercicios y rehabilitación, y 5) medicina complementaria y alternativa.

Tipo de participantes: se incluyeron hombres y mujeres mayores de 18 años con diagnóstico de FM de acuerdo con los criterios del ACR (4).

Tipo de intervenciones: se incluyeron todas las intervenciones con grupo de control en tratamiento tanto farmacológico como no farmacológico que se localizaron en la búsqueda.

Resultados

En la primera búsqueda sistemática se obtuvo un listado de 190 títulos. De estos, 125 correspondieron a revisiones y se procedió por consenso de acuerdo con los criterios, utilizando el título y el resumen, a incluir los artículos

para la revisión del texto completo. En este segundo escrutinio quedaron 78 artículos para la revisión del texto completo y se procedió a conseguirlos. De estos, se excluyeron 39 por las siguientes razones: 1) tratarse de revisiones narrativas tradicionales, 2) incluir una duplicación de la información de las RS o MA, 3) no ser relevantes para el estudio y 4) no poder obtenerse el texto completo. En una segunda revisión manual de las referencias, cada uno de los grupos agregó los artículos relevantes con los mismos criterios anteriores. En esta segunda revisión se añadieron 15 estudios de texto completo porque el total de artículos revisados por los grupos de forma independiente fue de 44 artículos originales, todos RS, MA o ECC con nivel de evidencia I. De estos, la descripción y tablas se encuentran por secciones en el apartado de tratamiento farmacológico y no farmacológico de este texto.

Los artículos se clasificaron en sus grupos y se procedió a extraer los datos de vaciamiento en hojas diseñadas específicamente para el estudio y, como último paso, realizar las tablas y resúmenes de los mismos.

Antidepresivos y antipsicóticos

Existen tres grupos básicos de antidepresivos:

1) Antidepresivos tricíclicos, que actúan bloqueando la recaptación de serotonina y noradrenalina en diferentes grados; amitriptilina, doxepina y nortriptilina son los bloqueantes con más afinidad sobre la serotonina. Además de actuar en estas dos vías, los antidepresivos tricíclicos actúan inhibiendo la recaptación de dopamina, son antagonistas de NMDA y bloquean los canales iónicos. También actúan sobre las vías histaminérgicas, colinérgicas y adrenérgicas; esta acción es la causa de sus efectos adversos.

2) Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina: a diferencia de los antidepresivos tricíclicos, este grupo de fármacos no tiene acción sobre las vías colinérgicas, adrenérgicas, histaminérgicas, ni en los canales de sodio; por ello, tienen muchos menos efectos adversos. Los fármacos de este grupo que han sido aprobados por la Administración de Drogas y Alimentos estadounidense (FDA) para tratar la FM son duloxetine y milnaciprán. Hay un tercer compuesto de este grupo, venlafaxina, que se ha evaluado para la FM, en dosis de 75 mg/día, sin evidencia de mejoría significativa.

3) Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Entre los fármacos que componen esta familia se encuentran paroxetina, fluoxetina, citalopram y sertralina.

La evidencia de eficacia de los antidepresivos en el tratamiento de la FM se sustenta en dos RS y un MA publicados en 2008 (Tabla II). Nishishinya et al. (73) realizaron una RS de ECC doble ciego sobre la eficacia de cualquier dosis de amitriptilina frente a placebo en pacientes con FM o fibrositis.

El MA evaluó diez estudios: cuatro con dosis de 50 mg/día y seis con 25 mg/día. Encontraron que el dolor mejoró significativamente en el grupo tratado respecto de quienes recibieron placebo en tres de ocho estudios; la fatiga, en tres de seis; el sueño, en cinco de siete; la percepción global por el paciente, en cinco de nueve; la percepción global por el médico, en cuatro de siete, y el recuento de puntos dolorosos, en uno de ocho estudios. La amitriptilina en dosis de 25 mg/día fue más efectiva que la dosis de 50 mg/día, ambas comparadas con placebo. Se halló una diferencia estadísticamente significativa con las dosis de 25 mg/día en la mejoría de: percepción global por el paciente, dolor (escala visual analógica; en inglés, VAS), cantidad de puntos dolorosos, percepción global por el médico, trastornos del sueño y fatiga. Los episodios adversos se comunicaron solo en seis estudios: la tasa fue del 51,84% (2,8-80%) con cualquier dosis, en comparación con placebo: 36,63% (2,8-80%). Todos los episodios fueron leves o moderados: somnolencia, boca seca, síntomas gastrointestinales y aumento de peso.

Se demostró que la amitriptilina en dosis de 25 mg/día es efectiva en el alivio del dolor y la cantidad de puntos dolorosos, la percepción global del dolor por el paciente, la percepción global por el médico, los trastornos del sueño, la fatiga y los síntomas de la FM.

La segunda RS fue realizada por Uceyler et al. (74), y evaluó 26 ECC de pacientes con FM o dolor generalizado; de estos, 13 trabajos evaluaron el efecto de los antidepresivos tricíclicos; 12, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, y 3, los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina. En 16 estudios (62%) se analizó el dolor, la fatiga, el sueño y la calidad de vida por la VAS; en siete (27%), la depresión, y en diez (38%), la calidad de vida por el Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ). Se informó una mejoría significativa en las siguientes variables: dolor en el 83% de los estudios; fatiga en el 72%; sueño en el 84%; depresión en el 73%, y calidad de vida en el 73%. La media de reducción del dolor fue del 29% y la media de mejoría de la calidad de vida, del 30%. El efecto sobre la depresión se estudió en 15 de los 26 estudios, de los cuales 11 comunicaron un efecto positivo. La amitriptilina fue la droga más estudiada, al igual que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

Tabla II. Antidepresivos para el tratamiento de la fibromialgia.

Autor/año/país	Sujetos (tratamiento/control)	Intervención (dosis-duración)	Desenlaces	Hallazgos
Nishishinya (2008) España (73)	Total: 615	Amitriptilina (25-50 mg/día) 8 estudios: 8 semanas. 1 estudio: 12 semanas. 1 estudio: 24 semanas	Percepción global de la enfermedad por el paciente por VAS, intensidad del dolor por VAS, percepción global de la enfermedad por el médico mediante VAS, calidad de vida, estado funcional, depresión	Amitriptilina 25 mg/día: <i>p</i> significativa en: percepción global por el paciente, dolor (VAS), número de puntos dolorosos, percepción global por el médico, trastornos del sueño, fatiga. <i>P</i> para 50 mg/día: sin diferencias en ningún desenlace. Con todas las dosis se comunicaron efectos adversos frecuentes, en general leves, y pocas veces causaron el abandono de la terapia.
Uceyler (2008) Alemania (74)	2.674/1.456	Amitriptilina (10-100 mg). Nortriptilina (25 mg/día). Paroxetina (20-62,5 mg/día). Fluoxetina (20-60 mg/día) Citalopram (20-40 mg/día). Sertralina (50 mg/día). IMAO (300-600 mg/día). IRSN: Duloxetina (60-120 mg). Milnaciprán (200 mg/día); media: 8 semanas.	Dolor, fatiga, sueño, depresión, calidad de vida	No hay evidencia de superioridad de un antidepresivo sobre otro (<i>p</i> = 0,8). Efecto independiente de la reducción de la depresión. La media de reducción del dolor fue 26% (lejos del deseado 50%) y la mejoría de la calidad de vida (30%)
Sultan (2008) Reino Unido (75)	1.510 pacientes en total/FM: 996, 804/706	Duloxetina (60 y 120 mg); 12-13 semanas	Alivio del 50% del dolor inicial Abandono: todas las causas, ausencia de eficacia y episodios adversos.	Significativamente más pacientes alcanzaron un alivio de al menos el 50% del dolor (alivio sustancial) con un NNT de 6. Sin diferencia en la dosis-respuesta entre 60 mg/día y 120 mg/día; no hubo diferencia significativa en la respuesta al tratamiento entre la FM y la neuropatía dolorosa. Duloxetina, <i>p</i> < 0,00001 para la FM

Los inhibidores duales de la recaptación de serotonina y noradrenalina redujeron el dolor, la fatiga y la depresión; el citalopram fue el único que no superó al placebo. No hay evidencia de superioridad de un antidepresivo sobre otro (diferencias entre antidepresivos: $p = 0,8$; dolor: $p = 0,6$; fatiga: $p = 0,4$; sueño: $p = 0,3$; depresión: $p = 0,8$; calidad de vida: $p = 0,7$). La evidencia preliminar sugiere que el efecto sobre el dolor de los antidepresivos tricíclicos, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y los inhibidores duales de la recaptación de serotonina y noradrenalina es independiente de la reducción de la depresión.

Por tanto, se constató que los antidepresivos tricíclicos, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (excepto el citalopram) y los inhibidores duales de la recaptación de serotonina y noradrenalina brindan una eficacia similar para aliviar los síntomas de los pacientes con FM, independientemente de la reducción de la depresión.

El grupo británico formado por Sultan et al. (75) realizó un MA de seis ECC doble ciego que usaron duloxetina para tratar adultos con neuropatía dolorosa de cualquier causa o FM; tres de los estudios evaluaban pacientes con FM. En los trabajos se observó un total de 1.510 pacientes, de los cuales 996 tenían FM. El 41% de los pacientes estudiados alcanzó un alivio del 50% del dolor con cualquier dosis de duloxetina (60-120 mg/día) en comparación con sólo el 24% del grupo de placebo. El número necesario de pacientes por tratar (NNT) para el alivio del 50% del dolor respecto de placebo fue 5,9 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 4,8 a 7,7). No hubo diferencia entre las dosis de 60 y 120 mg/día ($p = 0,89$; $z = 0,13$). El 37% de los pacientes con FM tuvo un alivio del 50% del dolor con duloxetina, frente a solo el 21% de los pacientes con placebo (NNT: 6,4; IC 95%: 4,7 a 9,9). En cuanto a los abandonos del tratamiento, fueron ligeramente más frecuentes con duloxetina que con placebo (30% y 28%, respectivamente; número de pacientes necesario para prevenir [NNTp] por todas las causas de abandono: 26 [13 a 426]; NNTp por falta de eficacia: 17 [12 a 35]). Los abandonos por efectos adversos fueron significativamente más frecuentes con duloxetina que con placebo (15 % y 8%, respectivamente; número necesario de pacientes para perjudicar [en inglés, NNH]: 15 [IC 95%: 11 a 25]). Fueron menos los abandonos con la dosis de 60 mg/día que con 120 mg/día (NNH con 120 mg/día: 19 [IC 95%: 11 a 86]). La presencia de al menos un episodio adverso fue significativamente mayor con duloxetina que con placebo (82% y 67%, respectivamente; NNH: 6,7 [IC 95%: 5 a 10]). Solo en tres estudios se comu-

nicaron efectos adversos graves, y fueron poco frecuentes y no significativamente diferentes de los acaecidos con placebo. Los episodios adversos específicos fueron más frecuentes, en forma estadísticamente significativa, con duloxetina que con placebo: náuseas (29% frente a 10%), somnolencia (14% frente a 4%), estreñimiento (13% frente a 3%) y disminución del apetito (7% frente a 1%).

Así pues, en el tratamiento con duloxetina se evidenció un alivio de al menos el 50% del dolor en pacientes con FM, lo que sugiere su utilidad en condiciones de difícil tratamiento. No hay una diferencia significativa en la dosis-respuesta asociada a las dosis de 60 mg y 120 mg.

Milnaciprán

El milnaciprán es un inhibidor mixto de la recaptación de noradrenalina y serotonina que no tiene ningún efecto sobre la dopamina, y es similar a los antidepresivos tricíclicos (86). Fue aprobado por la FDA para el tratamiento de la FM y recomendado en las guías de la Liga Europea contra las Enfermedades Reumáticas (EULAR) de 2008 (87).

No se encontraron RS ni MA, se revisaron los ECC que se hallaron con milnaciprán. Se realizó un ensayo de eficacia analgésica y seguridad durante 12 semanas en 125 pacientes de entre 18 y 70 años que cumplían con los criterios del ACR de 1990 para FM. Se trató de un ECC doble ciego que comparó milnaciprán y placebo en dosis ascendentes. Se conformaron tres grupos: milnaciprán una vez por día, milnaciprán dos veces por día y placebo (85). El criterio principal de valoración fue la mejoría del dolor, y los secundarios, la valoración de la dosis y la influencia en la respuesta a la forma de administración de una o dos veces por día.

La evaluación global de la enfermedad en los pacientes que recibieron la dosis única o dos veces por día fue del 77% y el 73%, frente a placebo, del 38% ($p = 0,008$ y $0,0013$). Dentro de las medidas secundarias, el índice FIQ también demostró una mejoría estadísticamente significativa en el grupo que recibió la dosis dos veces por día.

El 14,4% de pacientes discontinuó la medicación por efectos adversos: siete pacientes en el grupo de dos veces por día, diez en el grupo de una vez por día y uno en el grupo con placebo; la mayoría de estos efectos (67%) ocurrió durante las primeras cuatro semanas; los más frecuentes fueron las cefaleas y los trastornos gastrointestinales. Algunos pacientes también experimentaron trastornos cardiovasculares; seis comunicaron

Tabla III. Milnaciprán en el tratamiento de la fibromialgia.

Autor/año	Sujetos/intervención	Variables de desenlace	Hallazgos
Michael (2005)	125 pacientes. Milnaciprán frente a placebo. 46 pacs. 100 mg/día 51 pacs. 100 mg 2x/día 28 pacs. placebo. 12 semanas	Evaluación dolor, FIQ y SF-36	Dolor: mejoría del 77% frente al 38%. FIQ y SF-36, positivos
Philip J (2008)	888 pacientes. Milnaciprán frente a placebo. 223 pacs. placebo. 224 pacs. milnaciprán 100 mg. 441 pacs. milnaciprán 200 mg. 27 semanas	VAS para dolor VAS para fatiga Evaluación global SF-36 Calidad de sueño	Dolor: positivo Fatiga: positivo Evaluación global: positivo SF-36: positivo Calidad de sueño: negativo
Jaime (2010)	884 pacientes. Milnaciprán frente a placebo. 449 pacs. placebo. 435 pacs. milnaciprán 200 mg. 17 semanas	VAS para dolor VAS para fatiga SF-36	Dolor: positivo Fatiga: positivo Calidad de vida: SF-36, positivo

palpitaciones; seis, hipotensión postural, y dos, exacerbación de la hipertensión arterial.

Este estudio demostró que los pacientes con FM que recibieron milnaciprán presentaron una mejoría significativa en la evaluación del dolor y la fatiga. La dosis de dos veces por día tuvo un mejor efecto analgésico que la de una vez por día; el 70% de los pacientes completó el seguimiento.

Otro ECC doble ciego multicéntrico, con una duración de 27 semanas, se realizó en 888 pacientes con FM para comparar las dosis de 100 y 200 mg/día. Los resultados de la respuesta al dolor fueron estadísticamente significativos en el grupo de 200 mg por día (28%; $p = 0,032$) al igual que en el grupo de 100 mg/día (27,2%; $p = 0,058$) respecto de placebo (19%). La evaluación global de los pacientes y el cuestionario abreviado de 36 preguntas (SF-36) también demostraron mejoría en los grupos de 100 y 200 mg/día (89).

En Europa, en un ECC aleatorizado sobre 884 pacientes, se evaluó la monoterapia con milnaciprán en dosis de 200 mg/día ($n = 435$) y placebo ($n = 449$). La media de duración del tratamiento con milnaciprán fue de 102 días. A las 16 semanas, la mejoría superior al 30% fue significativamente más alta en el grupo de milnaciprán (38,6%) que en el de placebo (30%; $p = 0,007$). También se observó una mejoría significativa en la puntuación total del FIQ (90).

Los tres ECC muestran la superioridad clínica y estadísticamente significativa del milnaciprán sobre el placebo en pacientes con FM en los síntomas cardinales de dolor y fatiga y en la mejora de la calidad de vida medida por el SF-36 (Tabla III).

Pregabalina y gabapentina

La pregabalina y la gabapentina son dos análogos estructurales del ácido gamaaminobutírico que se unen a las subunidades de alfa 2 delta de los canales dependientes del calcio, lo que provoca una disminución del flujo de calcio en las terminales nerviosas y, con ello, una disminución en la liberación de neurotransmisores que cumplen una función importante en el procesamiento del dolor, como la sustancia P y el glutamato. Ambas se consideran anticonvulsivos de segunda generación, aunque también tienen propiedades analgésicas y ansiolíticas (76). La eficacia de ambas moléculas en la FM ha sido muy evaluada en MA, revisiones de expertos, ECC y estudios observacionales (Tabla IV).

Häuser (78), en un MA reciente que incluyó seis ECC, cinco con pregabalina (en dosis de 150 mg a 600 mg) y uno con gabapentina (con dosis de 1.200 mg a 2.400 mg) (79-84) halló una sólida evidencia de reducción del dolor ($p < 0,001$), la fatiga ($p < 0,0001$) y la ansiedad ($p < 0,001$), así como una mejoría significativa en el sueño ($p < 0,001$) y la calidad de vida ($p < 0,001$) en los pacientes con

Tabla IV. Estudios sobre el uso de la pregabalina y la gabapentina en pacientes con fibromialgia.

Autor	Sujetos/intervenciones	Variables de desenlace	Hallazgos
Crofford (2005)	529 pacientes Pregabalina 150/300/450 mg frente a placebo, 8 semanas	Evaluación del dolor, fatiga, sueño, depresión y ansiedad. SF-36 CGIC PGIC	Dolor: efecto positivo (solo con 450 mg) Fatiga: positivo (solo con 300 mg y 450 mg) Sueño: positivo (solo con 300 mg y 450 mg) Ánimo depresivo: efecto negativo Ansiedad: efecto negativo Calidad de vida: 450 mg: positivo 4/8 subescalas SF-36 150 mg; 300 mg: positivo 1/8 subescalas SF-36 PGIC: positivo (300 mg y 450 mg); CGIC: positivo (300 mg y 450 mg)
Arnold (2008)	750 pacientes Pregabalina 300-450 y 600 mg frente a placebo, 14 semanas	Evaluación del dolor, fatiga, sueño, depresión y ansiedad FIQ	Dolor: positivo Fatiga: negativo Sueño: positivo (450 mg y 600 mg) Depresión: negativo Ansiedad: positivo (600 mg); nega- tivo (300 mg y 450 mg) Calidad de vida: FIQ: positivo (450 mg y 600 mg); negativo (300 mg) SF-36: No informado
Crofford (2008) (FREEDOM)	1.051 pacientes (fase abierta) y 566 (fase doble ciego) Pregabalina 300/450 y 600 mg frente a placebo, 32 semanas (6 abiertas, 26 doble ciego)	Evaluación del dolor, fatiga, sueño, depresión y ansiedad FIQ y SF-36	Dolor: positivo Fatiga: positivo Sueño: positivo Depresión: No informado Calidad de vida: positivo (puntuación total del FIQ y puntuación compuesta del SF-36)
Mease (2008)	748 pacientes Pregabalina 300/450 y 600 mg frente a placebo, 13 semanas	Evaluación del dolor, fatiga, sueños, depresión, ansiedad Calidad de vida PGIC	Dolor: positivo Fatiga: negativo Sueño: positivo Depresión: negativo Ansiedad: negativo Calidad de vida: negativo PGIC: positivo
Pauer (2008)	735 pacientes Pregabalina 300/450 y 600 mg/día frente a placebo, 14 semanas	Evaluación del dolor, fatiga, calidad del sueño, depresión, ansiedad Calidad de vida	Dolor: positivo (solo con 450 mg) Fatiga: no informado Sueño: positivo Depresión: negativo Ansiedad: negativo Calidad de vida: positivo (FIQ algunas escalas, solo con 450 mg); SF-36: positivo (puntuación componente mental, todas las dosis)

Continúa

Tabla IV. Estudios sobre el uso de la pregabalina y la gabapentina en pacientes con fibromialgia (viene de la página 13).

Autor	Sujetos/intervenciones	Variables de desenlace	Hallazgos
Häuser (2009)	MA de 6 estudios: 5 con pregabalina 150-600 mg/día y gabapentina 1.200-2.400 mg/día (n = 3.468), 11 semanas	VAS para dolor, fatiga, ansiedad Sueño Ánimo depresivo ARQOL	Dolor: positivo Fatiga: positivo Sueño: positivo ARQOL: positivo Ansiedad: positivo Ánimo depresivo: negativo

FM. No se encontró una reducción significativa en el ánimo depresivo ($p = 0,18$).

Los efectos adversos más comunes asociados al uso de pregabalina fueron somnolencia, vértigo y aumento de peso, los cuales con dosis de 300 mg provocan más episodios adversos que el placebo. No se encontró una diferencia significativa entre la pregabalina y el placebo en la tasa de episodios adversos graves (85). Los abandonos por falta de eficacia son significativamente mayores con placebo que con pregabalina o gabapentina ($p < 0,0001$), excepto con pregabalina en dosis de 150 mg; mientras que los abandonos por episodios adversos fueron más frecuentes con pregabalina (excepto con la dosis de 150 mg) y gabapentina que con placebo ($p < 0,001$).

FREEDOM (82), un ECC doble ciego, de selección enriquecida y diseñado para valorar la tasa de abandonos con pregabalina y placebo, tuvo una fase abierta (6 semanas) de incremento progresivo de la dosis de pregabalina suficiente para dar lugar a una reducción de al menos el 50% del dolor con respecto al inicio y una percepción global del cambio por parte del paciente como "positivo" o "muy positivo". Los pacientes que cumplían ambas condiciones con la dosis de pregabalina necesaria (entre 300 mg y 600 mg) ingresaban a la fase de doble ciego (26 semanas), en la cual mantenían la dosis de pregabalina o recibían placebo. Se valoró la eficacia por la "pérdida de respuesta terapéutica", definida como una reducción del dolor menor al 30% en relación con el dolor inicial medido en dos visitas consecutivas, o un empeoramiento de los síntomas que requiriera un tratamiento alternativo. En el grupo que recibió pregabalina, sólo el 32% experimentó una pérdida de la respuesta terapéutica, frente al 61% del grupo de placebo. Todas las variables de eficacia de este estudio, como la puntuación FIQ, la percepción global del cambio por el paciente, el cuestionario Medical Outcomes Study (MOS) del sueño, la valoración multifuncional de la fatiga (MAF) y las ocho subescalas del SF-36, mostraron un tiempo de

pérdida de respuesta terapéutica significativamente mayor que con placebo.

El estudio FREEDOM, además de valorar la eficacia de la pregabalina para la FM, arriba a dos conclusiones importantes. La primera es que en seis semanas de tratamiento es posible identificar a los pacientes que van a responder a la pregabalina, y la segunda, que se va a observar un alivio de al menos el 50% del dolor en el 54% de los pacientes tratados.

Un ensayo de doble ciego, con asignación al azar y controlado, llevado a cabo por Arnold (81) con 750 pacientes, evaluó la eficacia y seguridad en 14 semanas de la pregabalina como monoterapia en dosis de 300, 450 y 600 mg/día: se logró una mejoría significativa de la puntuación de dolor, impresión global de cambio (Patient Global Impression of Change, PGIC) y calidad del sueño, y en dosis de 400-600 mg/día mejoró también el FIQ. Similares resultados observó Crofford en 2005 en un ensayo multicéntrico de ocho semanas de duración, en el que se comprobó que la pregabalina en dosis de 150-300-450 mg/día mejora significativamente la fatiga, el sueño y la escala de FIQ, y sólo en dosis de 450 mg disminuye significativamente el dolor. Cerca del 21% de los pacientes tratados con pregabalina obtuvo una mejoría del 50% del dolor frente al 13% del grupo con placebo (80).

Mease y Russel, en 2008, completaron un ensayo multicéntrico con 748 pacientes, con resultados significativamente positivos en cuanto a la eficacia y seguridad de la pregabalina sobre la puntuación de dolor, PGIC, sueño y fatiga; el FIQ presentó una mejoría, aunque sin significación estadística (83).

La evidencia demuestra que la pregabalina en dosis de 150-600 mg/día y la gabapentina en dosis de 1.200-2.400 mg/día disminuyen significativamente el dolor, la fatiga, la ansiedad y los trastornos del sueño, y mejoran la calidad de vida, aunque no los síntomas depresivos. El uso de pregabalina disminuye la necesidad diaria de medicamentos, así como el uso concomitante de antiinflamato-

Tabla V. Utilización de la analgesia para la fibromialgia.

Autor/año	Sujetos/intervenciones	Variables de desenlace	Hallazgos
Bennet (2005)	313 pacientes Tramadol + paracetamol frente a placebo, 13 semanas	SF 36 FIQ	SF 36: efecto positivo FIQ: positivo
Russel (2000)	100 pacientes Tramadol 50-400 mg/día frente a placebo, 6 semanas	Tiempo hasta la discontinuación por falta de eficacia	Tiempo hasta la discontinuación: positivo ($p = 0,001$)
Bennet (2003)	15 pacientes Tramadol 37,5 mg + paracetamol 325 mg frente a placebo, 13 semanas	Tiempo hasta la discontinuación. Evaluación del dolor, puntos dolorosos y FIQ	Tiempo hasta la discontinuación: positivo ($p = 0,004$) Dolor: positivo FIQ: positivo Puntos dolorosos: positivo

rios no esteroides (AINE) y anticonvulsivos. No se observaron episodios adversos graves con su administración.

Analgésicos y opioides

En un estudio de Wolfe (91) acerca del uso de AINE y paracetamol en enfermedades reumáticas se evidenció la utilización frecuente de paracetamol en el 75,5% de los pacientes con fibromialgia. Según los pacientes, el tratamiento tenía una eficacia discreta (46,4%), moderada (24,8%) o alta (1,8%). Dos tercios de los pacientes con fibromialgia opinaron que el paracetamol era menos eficaz que los AINE, mientras que el resto percibía una eficacia parecida (26,3%), mayor (6%) o mucho mayor (2,3%).

El tramadol es otro analgésico utilizado que tiene un mecanismo de acción agonista muy débil combinado con la inhibición de la recaptación de serotonina y noradrenalina. Acerca del uso de tramadol existen ensayos clínicos que muestran su eficacia como analgésico en pacientes con fibromialgia, tanto administrado en monoterapia (50-100 mg c/6 h, sin sobrepasar los 400 mg/día) (92), como asociado a paracetamol.

Se ha evaluado la combinación de tramadol y paracetamol (37,5/325 mg) frente a placebo y se evidenció una mejoría clínicamente significativa del dolor ($p < 0,001$) y en la calidad de vida a través del cuestionario FIQ ($p < 0,008$) y HRQOL. No se observaron más abandonos por efectos adversos que con placebo (93, 94).

Parece razonable utilizar el paracetamol como analgésico inicial, por su aceptable razón riesgo/beneficio y porque es el primer escalón analgésico recomendado en la mayoría de los síndromes dolorosos crónicos. El tramadol, tanto en monoterapia como combinado con paracetamol, mejora el dolor y la calidad de vida en la fibromialgia (Tabla V).

Relajantes musculares e hipnóticos

La ciclobenzaprina es un relajante muscular con características farmacológicas similares a las de la amitriptilina. En un MA de comparación con placebo, con 312 pacientes que utilizaron ciclobenzaprina en dosis de 10-30 mg/día se observó una mejoría global de la enfermedad, con una modesta mejoría en la calidad del sueño.

Tabla VI. MA sobre el uso de la ciclobenzaprina para la fibromialgia.

Autor/año	Sujetos/intervención/duración	Variables de desenlace	Hallazgos
Tofferi (2004)	312 pacientes Ciclobenzaprina 10-30 mg/día frente a placebo Duración: 4-24 semanas Dosis: 10-30 mg	Mejoría global Dolor Fatiga Calidad del sueño Cantidad e intensidad de los puntos dolorosos	Mejoría global: muy positivo Dolor: positivo Sueño: positivo Fatiga y puntos dolorosos: negativo

Hubo leves cambios en el dolor, no así en la fatiga ni los puntos dolorosos (95) (Tabla VI). Los hipnóticos se emplean a fin de tratar el insomnio y los trastornos de sueño, ya que al mejorar la calidad del sueño también es posible disminuir el dolor y mejorar el rendimiento durante el día. Entre ellos están el zolpidem, la eszopiclona y las benzodiacepinas. Los resultados de los estudios coinciden en que, pese a mejorar los trastornos del sueño, no alivian el dolor, y su uso se limita a una monoterapia.

En conclusión, con el uso de relajantes musculares e hipnóticos se ha hallado beneficio sobre la calidad del sueño, pero no disminuyen los puntos dolorosos ni la fatiga.

Ejercicios y rehabilitación

Dado que se sabe que los pacientes con síndrome de FM tienen una menor capacidad cardiorrespiratoria, la actividad física se convierte en una opción sensata como método terapéutico. Existen diversos motivos para la práctica de actividad física en pacientes con este síndrome: el aumento de los niveles de serotonina y de otros neurotransmisores inhibitorios, el incremento de la producción de hormona del crecimiento (GH) y del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1), la regulación del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal y del SNA, el aumento de la densidad capilar, el incremento de la cantidad de mioglobina y el aumento de la actividad mitocondrial. Todos estos cambios contribuyen a aliviar el dolor, la fatiga, la ansiedad y a mejorar la calidad del sueño y otros síntomas. Cabe agregar que el paciente puede socializarse mejor, según las circunstancias, lo que influye positivamente en algunos aspectos psicológicos.

El ejercicio físico es la intervención no farmacológica más empleada y estudiada en el síndrome de FM. Sin embargo, aún no se ha establecido cuál es el más apropiado ni tampoco cuál es la frecuencia e intensidad ideales.

El dolor crónico tiende a causar no solo un impacto orgánico, sino también psicológico y social en el individuo. Por esta razón, la rehabilitación para la FM debe acompañarse de intervenciones educativas, conductuales y psicológicas.

Se han estudiado diversos modelos de ejercicios y de rehabilitación, con distintos resultados y grados de eficacia. El tratamiento multidisciplinario requiere una gran cantidad de profesionales y recursos económicos y, por lo tanto, una comprobación científica que justifique su empleo.

La heterogeneidad de los trabajos publicados ha dificultado los MA. En la presente revisión de la bibliografía, que involucró sobre todo publicaciones de RS y MA de los últimos 12 años, se verificó que no hay uniformidad en cuanto al tipo de rehabilitación y de ejercicios que se deben emplear para este síndrome doloroso crónico (Tabla VII). Son muy variadas las formas de ejercicios aeróbicos estudiados (96, 97) (caminatas, marcha, bicicleta, remo, etc.), así como de otros tipos (98-102) (elongación, ejercicios isométricos, isocinéticos, de fortalecimiento muscular, entre otros) y varias modalidades de hidroterapia (103) (ejercicios respiratorios acuáticos, correr en agua profunda, hidrogimnasia, natación, entre otros). También se halló una gran diversidad en los métodos de rehabilitación, como afrontamiento (*coping*), biorretroalimentación (*biofeedback*), educación familiar, terapia cognitiva conductual o técnicas de manipulación y de relajación (103, 104).

En general, en los estudios se constataron los efectos benéficos tanto de los ejercicios como de los distintos tipos de rehabilitación, pese a involucrar modalidades heterogéneas. Sin embargo, los parámetros que analizaron la eficacia de los tratamientos fueron muy diversos. Varios estudios no evaluaron, por ejemplo, la capacidad cardiorrespiratoria a través de una metodología adecuada, ni sus efectos en los síntomas de la FM.

Pese a los numerosos estudios ya realizados, no se demostró la eficacia a largo plazo de los ejercicios debido a la falta de congruencia en los periodos de seguimiento de los pacientes, los diferentes métodos de evaluación de los resultados y las dificultades para controlar otras actividades realizadas por los pacientes.

Por otro lado, está bien establecido que la interrupción de la actividad física ejerce una influencia negativa en los síntomas con el correr del tiempo.

Siguen siendo necesarios estudios de mejor calidad, mayor duración y con una muestra de pacientes más grande, incluidos grupos de control, para definir cuáles serían los ejercicios recomendados, su frecuencia, intensidad y duración para los portadores de este síndrome, así como los factores que influyen en la adhesión a los programas de ejercicios y de rehabilitación. Cabe destacar que, en la mayoría de los estudios efectuados, se constató una mala adhesión hasta para los ejercicios aeróbicos, que en general son los más fáciles de ejecutar y los que requieren una menor inversión de dinero. El nivel socioeconómico, las comorbilidades y los trastornos psicogénicos fueron los principales factores para la

Tabla VII. Ejercicios y rehabilitación para la fibromialgia.

Autor y año	Sujetos/intervención/duración	Variables de desenlace	Hallazgos
Bailey et al. (1999)	149 pacientes activos Programa de educación no controlado* y ejercicios de elongación, fortalecimiento aeróbicos + hidroterapia, 36 sesiones en 12 semanas	Asumir responsabilidades, mejora del sueño, fatiga, técnicas de enfrentamiento, manejo del estrés, memoria, nutrición y conducta médica	Acondicionamiento aeróbico, fuerza en los miembros superiores y abdomen, flexibilidad, dolor, autoeficacia, FIQ, escala canadiense del rendimiento ocupacional (Canadian occupational Performance Measure, COPM),** escalas de evaluación personal orientadas a la crisis de familia (Family Crisis Oriented Personal Evaluation Scales, F-COPES)***
Mior (2001)	Dos estudios sobre FM de 6 semanas que incluyeron capacitación y entrenamiento físico, y un estudio de 20 semanas que incluyó entrenamiento cardiovascular y ejercicios de flexibilidad	Evaluación del dolor, capacidad funcional e índices de discapacidad	Dos de los tres estudios demostraron la efectividad de los ejercicios (sobre el dolor, la capacidad funcional y los índices de discapacidad)
Maquet et al. (2007)	96 estudios, con distintos métodos de ejercicios, con una duración entre 3 semanas y 6 meses	Rehabilitación muscular progresiva	Demostaron reducción de la ansiedad y la depresión o mayor tolerancia a los síntomas; otros, reducción del umbral del dolor, mejoría del humor, el bienestar, la confianza personal y la calidad del sueño
Busch et al. (2002, 2007, 2008)	2.276 pacientes en 34 estudios seleccionados entre 3.989 títulos Ejercicios aeróbicos, fortalecimiento y flexibilidad	Dolor, bienestar general, capacidad física (pruebas cardiorrespiratorias, fuerza muscular o flexibilidad) y puntos dolorosos. Las variables secundarias incluyeron: depresión, fatiga y sueño	Evidencia de grado moderado para los ejercicios aeróbicos aislados. Bienestar global: efecto positivo Capacidad física: positivo Dolor y puntos dolorosos: positivo Los ejercicios de fortalecimiento parecen ofrecer un efecto positivo
Brosseau et al. (2008)	Cerca de 1.000 artículos Ejercicios aeróbicos que utilizan el instrumento de Jadad	Calidad de vida, dolor, fatiga, sueño, evaluación global del paciente, depresión	Diez de los 13 estudios evidenciaron mejoría $\geq 15\%$ en relación con el grupo de control en cuanto a alivio del dolor, bienestar psicológico, resistencia, ansiedad, autoeficacia, depresión, calidad de vida, fuerza muscular, acondicionamiento cardiorrespiratorio, estado general y flexibilidad
Brosseau et al. (2008)	1.005 artículos (revisión sistemática) Ejercicios de fortalecimiento	Calidad de vida, dolor, fatiga, sueño, evaluación global del paciente, depresión, fuerza muscular, resistencia y potencia	Hubo mejoría principalmente en la fuerza muscular, la calidad de vida y la depresión

Continúa

Tabla VII. Ejercicios y rehabilitación para la fibromialgia (viene de la página 17).

Autor y año	Sujetos/intervención/duración	Variables de desenlace	Hallazgos
Karjalainen et al. (2009)	1.050 pacientes en 1.808 artículos (revisión sistemática) Rehabilitación multidisciplinaria Revisión sistemática	Dolor, mejoría global, capacidad funcional específica y global, capacidad para el trabajo, relación costo-beneficio y satisfacción con el tratamiento	La rehabilitación multidisciplinaria no tiene un beneficio cuantificable. Por otro lado, el programa educativo con entrenamiento físico produjo algunos efectos positivos en el seguimiento prolongado

* Programa de educación no controlado (asumir responsabilidades, mejoría del sueño, fatiga, técnicas de enfrentamiento, manejo del estrés, memoria, nutrición y conducta médica)

**La medición COPM es una entrevista semiestructurada que mide cambios en los cuidados personales, la productividad y la recreación (105).

***La escala F-COPES es un cuestionario que trata sobre estrategias efectivas para resolver problemas y hacer frente a trastornos conductuales que se utiliza con familias que enfrentan situaciones difíciles (106).

falta de adhesión a cualquier programa de ejercicios o rehabilitación.

Tampoco se estableció si alguna asociación de ejercicios puede ser más apropiada para tratar el síndrome de la FM. Además, todavía falta estandarizar la monitorización de la eficacia de los programas de ejercicios y de rehabilitación, así como su duración.

Los investigadores deben entender mejor los límites individuales para las actividades físicas sugeridas para estos pacientes. No obstante, nos parece sensato realizar previamente una evaluación funcional y cardiovascular antes de establecer cualquier programa de ejercicios, con el fin de detectar las condiciones individuales que puedan influir en el rendimiento, la tolerancia y, en consecuencia, el aumento del acondicionamiento aeróbico, además de prevenir posibles complicaciones. Obviamente, se deben respetar los límites individuales y tener en consideración las comorbilidades.

Hay pruebas de que la actividad física aeróbica supervisada puede mejorar el cuadro de dolor, los aspectos psicológicos y, en consecuencia, la calidad de vida. De esta manera, la actividad física en general está recomendada para los pacientes con FM, salvo en el caso de existir alguna contraindicación. Los ejercicios de elongación y fortalecimiento son opciones viables, pese a no haber una evidencia concluyente.

Para que comprobemos la efectividad de la rehabilitación multidisciplinaria, todavía se necesitan ensayos clínicos de buena calidad que respondan varios interrogantes, en particular acerca de la relación entre su costo y su beneficio, algo que justificaría una indicación más amplia y sistemática. Tampoco hay un modelo edu-

cativo consagrado entre los ya publicados. El programa educativo debe incluir explicaciones sobre este síndrome doloroso crónico y las barreras para el éxito del tratamiento. Asimismo, deben abordarse las convicciones, las creencias y los comportamientos que pueden influir en el pronóstico. De todos modos, siguen necesitándose estudios con intervención de control, con vistas a estandarizar un programa educativo ideal.

No obstante, la falta de evidencia sólida y concluyente no significa que determinados ejercicios y métodos de rehabilitación no alivien de manera significativa los síntomas y, en consecuencia, mejoren la capacidad funcional y la calidad de vida de los pacientes con síndrome de FM.

En definitiva, existe evidencia moderada sobre la eficacia del entrenamiento aeróbico en el corto plazo para mejorar la capacidad cardiorrespiratoria de los enfermos de FM y, de esa manera, ofrecer beneficios relevantes en el tratamiento, tanto a través de las evaluaciones globales como de las evaluaciones de la capacidad funcional. Todavía la evidencia es limitada sobre la capacidad del fortalecimiento muscular para ofrecer esos mismos beneficios. La evidencia es insuficiente con respecto a la acción de los ejercicios de flexibilidad sobre la mejoría del dolor y de los demás síntomas que habitualmente acompañan el síndrome de la FM.

Medicina alternativa y complementaria

La medicina alternativa y complementaria (MAC) ha ganado una gran popularidad entre los pacientes con fibromialgia (FM), ya que la medicina alopática en muchas ocasiones no responde satisfactoriamente en el tratamiento de este síndrome. Según el estudio de

Eisenberg (107), el 63% de los pacientes con enfermedades reumáticas (sin incluir la FM) y el 91% de los pacientes con FM utilizan alguna forma de MAC, frente al 42% de la población general americana.

La MAC se ha definido como las intervenciones médicas no indicadas por los profesionales de la salud o médicos del sistema convencional de la medicina occidental, que no son parte de la enseñanza de las escuelas de medicina y que, en general, no están cubiertas por los seguros médicos. Los Institutos Nacionales de la Salud estadounidenses clasifican estos tratamientos en cinco categorías: *a)* sistemas de medicina alternativa, como la medicina tradicional china (incluida la acupuntura), la medicina naturista, la medicina ayurvédica y la homeopatía; *b)* terapias con origen biológico, como tratamientos herbales o suplementos dietéticos no aprobados por la FDA; *c)* terapias de energía como el reiki, los masajes terapéuticos, la utilización de magnetos, el *qigong* y las oraciones intencionadas; *d)* la manipulación física, donde se incluyen los métodos quiroprácticos, el masaje y la osteopatía, y *e)* intervenciones mente-cuerpo, como la meditación, el *biofeedback*, la hipnoterapia y otros métodos que inducen respuestas de relajación (108).

A continuación, presentamos la información derivada de los estudios hallados en la búsqueda sistemática de las bases de datos y que pudieron localizarse en texto completo, teniendo en cuenta que nuestra revisión fue inclusiva y extensa, mas no exhaustiva. Se encuentran aquí

los artículos más representativos de estas modalidades, si bien no se pudo incluir la totalidad de ellos.

Acupuntura

La acupuntura es una de las modalidades de MAC que más se utiliza para tratar la FM. Consiste en la inserción de agujas en puntos específicos del cuerpo para obtener un beneficio terapéutico. Estos puntos también pueden estimularse con electricidad, láser, calor, ultrasonido o presión. En los ECC, la acupuntura terapéutica casi siempre se compara con la acupuntura ficticia (en la que se insertan agujas en lugares diferentes a los puntos de acupuntura o a una profundidad insuficiente).

La evidencia de que disponemos proviene de una RS y dos MA (Tabla VIII). En 2007, Mayhew et al. (109) publicaron una RS sin MA que incluyó cinco ensayos que compararon la acupuntura tradicional o la electroacupuntura con el tratamiento con puntos ficticios para investigar la disminución del dolor en la FM. Posteriormente, en 2009, Eva Martín-Sánchez (110) publicó un MA que abarcó los mismos estudios que el artículo de Mayhew, más un estudio extra. El resultado de este MA fue negativo (la acupuntura resultó ineficaz para la disminución del dolor en la FM).

En 2009, la evidencia basada en una RS sobre el tratamiento de la FM mediante acupuntura sustentó el efecto benéfico tanto de la acupuntura tradicional como de la electroacupuntura en la disminución del dolor (-0,25;

Tabla VIII. Acupuntura en el tratamiento de la fibromialgia.

Autores	Sujetos e intervención	Variables de desenlace	Hallazgos
Mayhew (2007) (109)	5 ECC aleatorizados Acupuntura tradicional/ electroacupuntura (n = 140) frente a acupuntura ficticia (n = 156)	Dolor, fatiga, trastornos del sueño, bienestar general, función mental	No se realizó MA
Martín-Sánchez (2009) (110)	6 ECC aleatorizados Acupuntura tradicional/ electroacupuntura (n = 177) frente a acupuntura ficticia	Intensidad de dolor, fatiga, alteraciones del sueño medidas por escalas analógicas visuales	Sin efecto significativo para disminuir la intensidad del dolor.
Langhorst (2010) (111)	7 ECC aleatorizados Acupuntura tradicional manual china o electroacupuntura (116/150 [0,7-0,84]) frente a control (145/206 [0,60-0,80])	Dolor, fatiga, alteraciones del sueño, función física disminuida, efectos adversos postratamiento. Medición con escalas analógicas visuales	Positivo para aliviar el dolor

IC 95%: $-0,49$ a $0,02$; $p = 0,04$) (111). No se halló evidencia basada en MA de ECC que sustentase el efecto de esta terapia en la reducción de la fatiga ni en la mejoría en los trastornos del sueño ni en la funcionalidad física.

La duración de los diferentes estudios osciló entre 2 y 13 semanas.

La evidencia disponible sugiere que la acupuntura tiene un efecto analgésico en los pacientes con FM en estudios de 13 semanas de duración. No hay datos relativos a si esta analgesia se prolonga más allá del tratamiento, ya que no hay estudios de seguimiento ni información sobre qué tipo de estimulación es mejor (electroacupuntura, estimulación con calor, láser, etc.). No hay resultados que sustenten ningún beneficio de la acupuntura sobre la demás sintomatología de la FM (alteraciones del sueño, fatiga, disfunción mental o física y malestar general).

Los ensayos originales presentan limitaciones importantes, ya que el grado de deserción es alto y no existe un control adecuado de las variables de los estudios.

Quiropráctica

Se ha reportado que alrededor del 35% de los pacientes con FM buscó tratamientos con quiroprácticos para aliviar sus síntomas (112). La quiropráctica consiste en la manipulación del cuello o la espalda a fin de realizar "ajustes" para disminuir los síntomas y el dolor.

Encontramos dos RS (sin MA) sobre el uso de la quiropráctica en pacientes con FM que incluyen un total de seis ECC aleatorizados (Tabla IX). La duración de la intervención fue variable (3-16 semanas) y los grupos de control incluían diferentes alternativas, como medicamentos, ultrasonido o ejercicios de resistencia. La RS publicada por el grupo de Jerome Perera incluyó todos los tratamientos no farmacológicos para la FM, como

quiropráctica, acupuntura, suplementos nutricionales y herbales, masajes, etc. En este trabajo se analizaron dos ensayos clínicos sobre la FM; sin embargo, no se efectuó un MA. Posteriormente, Michael Schneider et al. (114) publicaron otra RS de estudios experimentales y cuasi experimentales que incluyeran tratamiento con un quiropráctico, ajustes de columna o entrenamiento de resistencia para la FM. Se incluyeron cuatro ensayos clínicos con un total de 108 pacientes sometidos a tratamiento quiropráctico. No se observó diferencia entre los grupos activos y los diversos esquemas de los controles. Los autores concluyeron que no hay suficiente evidencia para afirmar que el tratamiento con quiropráctica permitiera aliviar los síntomas de la FM (113).

Así pues, la evidencia disponible no permite sustentar el efecto benéfico de la quiropráctica en los pacientes con FM. Los datos son limitados y no puede hacerse un MA por la poca comparabilidad de los estudios y su pobre metodología.

Dado que la evidencia es insuficiente, no es posible recomendar este tratamiento para los pacientes con FM.

Hidroterapia

La hidroterapia es una de los tratamientos no farmacológicos más difundidos entre los pacientes con FM y la utiliza hasta el 75% de ellos. El agua como terapia médica ha sido empleada por las culturas más antiguas de China, Japón y Europa.

En nuestra revisión encontramos dos ECC y dos RS, y sólo una de ellas realizó MA (Tabla X).

En tres de estos estudios los resultados fueron positivos. Sólo el ECC de Andrade (115) muestra resultados negativos, aunque este estudio compara la talasoterapia (combinación de ejercicios, baños en agua de mar, clima marino y radiación solar) con la hidroterapia en alberca.

Tabla IX. Quiropráctica para el tratamiento de los síntomas de FM.

Autores	Sujetos e intervención	Variables de desenlace	Hallazgos
Ernst (2009) (113)	108 pacientes. Tratamiento quiropráctico Ajuste de columna Entrenamiento de resistencia 15 sesiones/4 semanas	Intensidad del dolor Recuento de puntos dolorosos Rango de movimiento	No hay suficiente evidencia para respaldarla
Schneider (2009) (114)	2 ECC aleatorizados incluidos en el trabajo de Edzard y dos adicionales.	Las mismas	No se realizó MA Evidencia limitada

Este estudio de 12 semanas encuentra una mejoría significativa postterapéutica en ambos grupos, pero no encuentra ventaja de la talasoterapia frente al tratamiento convencional en alberca. La única variable que mostró diferencias fue la relacionada con los aspectos emocionales. Los autores concluyen que la talasoterapia es una opción más en el tratamiento de este tipo de pacientes.

Hubo otros tres estudios; el primero, un ensayo clínico realizado por el grupo de Alejandro Legaz-Arrese (116), evaluó el efecto de la terapia acuática durante 16 semanas en mujeres con diagnóstico de FM y encontró una diferencia significativa en los puntos dolorosos, la calidad del sueño, la función cognitiva y la coherencia. En el mismo año se publicó el estudio del doctor McVeigh (117), una RS que incluyó diez ensayos, entre los que había cuatro compartidos con la revisión de Langhorst (111). Dicho estudio sólo realizó la RS de los ensayos y halló un efecto positivo sobre el dolor, el estado general y el recuento de los puntos dolorosos. Posteriormente, se publicó el estudio del grupo del doctor Häuser en 2009, un MA que incluye diez ensayos clínicos sobre pacientes

sometidos a tratamientos como alberca térmica, baño con remolino, baño hidrogalvánico y ejercicios. Los investigadores comunicaron que existe evidencia moderada de que la hidroterapia tiene efectos benéficos a corto plazo sobre el dolor (utilizando diferencia estándar de la media) (-0,78; IC 95%: -1,42 a -0,13; $p < 0,0001$) y la calidad de vida (-1,67; IC 95%: -2,91 a 0,43; $p = 0,008$). A las 14 semanas informaron una disminución significativa del dolor (-1,27; IC 95%: -2,15 a -0,38; $p = 0,005$) y una mejoría de la calidad de vida (-1,16; IC 95%: -1,96 a 0,36; $p = 0,005$). Sin embargo, mencionaron que no es aconsejable sacar conclusiones definitivas por las debilidades metodológicas halladas en los estudios analizados (118).

La evidencia disponible sugiere que la hidroterapia ejerce un efecto benéfico en los pacientes con FM: disminuye el dolor y los puntos dolorosos, y mejora el sueño y la calidad de vida. Un ECC encontró que la talasoterapia no es mejor que otros tratamientos de hidroterapia en pacientes con FM. La hidroterapia es una opción que puede recomendarse en el tratamiento de los pacientes con FM.

Tabla X. Hidroterapia.

Autores	Sujetos e intervención	Variables de desenlace	Hallazgos
Murguía-Izquierdo (2008) (116)	Intervención; n = 60. Terapia de ejercicio en alberca. Ejercicios aeróbicos. Relajación. Control; n = 50	Puntos dolorosos. Salud global (FIQ). Calidad del sueño. Fuerza física	Positivos
De Andrade (2008) (115)	Intervención; n = 23. Control; n = 23. Ejercicios aeróbicos. Programa igual pero el activo fue en el mar y el control en alberca	VAS. Número de puntos dolorosos. Capacidad física. Calidad del sueño. Índice Beck de depresión	Negativos
McVeigh (2008) (117)	Intervención; n = 290. Control; n = NA	Dolor. Puntos dolorosos. Estado global de salud. Calidad de vida	Positivos
Langhorst (2009) (118)	Intervención; n = 227. Alberca térmica. Baño con remolino. Baño hidrogalvánico. Ejercicios. Control; n = 201	Reducción del dolor. Incremento de la calidad de vida	Positivos

Homeopatía

Sólo encontramos una RS de reciente publicación (119) sobre tratamientos homeopáticos que incluye cuatro ensayos controlados y aleatorizados originales (Tabla XI). Debido a la heterogeneidad de los estudios, no se realizó MA. La homeopatía es uno de los tratamientos de la MAC al que más recurren los pacientes con FM, ya que varios de los aspectos de este tipo de terapia, como las consultas largas, la empatía y la individualización de los remedios, pueden resultar particularmente atractivos para los pacientes con FM.

La duración de los ensayos osciló entre 12 y 24 semanas, y las intervenciones en los grupos activos fueron diferentes remedios individualizados, como comprimidos de *árnica*, *bryonica* y *rhus tax*, y el uso de placebo en los controles. Los resultados encuentran diferencias significativas en los estudios originales; no obstante, la revisión de la calidad metodológica de los estudios, la heterogeneidad de los grupos, así como de los diversos sesgos y factores no controlados, llevan a concluir a los autores que la evidencia no permite recomendar la homeopatía para el tratamiento de la FM.

La única RS de la literatura informa de que la calidad metodológica de los estudios originales es muy mala, por lo cual sigue sin probarse la efectividad de la homeopatía en el tratamiento de la FM.

Tratamiento multidisciplinario y otros

Se encontraron dos RS más: una sobre el tratamiento multidisciplinario para el dolor crónico y otra sobre el uso del *qigong* (Tabla XII). En ambas se incluyeron múltiples causas de dolor crónico, entre ellas la FM (120).

La revisión del tratamiento multidisciplinario, de Scascighini et al. (2008) (120), incluyó 27 ensayos originales, de los cuales 8 fueron sobre pacientes con FM y los demás sobre pacientes con dolor crónico de columna cervical, espalda baja o mixtos. Los tratamientos multidisciplinarios incluyen algún método de terapia cognitiva conductual, diseño de conductas de hábitos saludables, técnicas de relajación muscular y de regulación, educación para pacientes y actividad física estructurada. Para que los artículos se clasificaran como "tratamiento multidisciplinario" se requirió que por lo menos un grupo del ECC fuera tratado con la combinación de dos

Tabla XI. Tratamiento homeopático de la fibromialgia.

Autores	Sujetos e intervención	Variables de desenlace	Hallazgos
Perry (2010) (119)	Intervención: n = 95. Control: n = 94. Diferentes tipos de remedios individualizados	VAS para dolor y sueño. Recuento de puntos dolorosos. Escala global de salud. FIQ	Diferencia significativa en los puntos dolorosos, el sueño y las escalas globales. Por la pobre calidad metodológica no se puede probar la eficacia de estos tratamientos

Tabla XII. Intervenciones multidisciplinarias.

Autores	Sujetos e intervención	Variables de desenlace	Hallazgos
Scascighini (2008) (120)	Diversas intervenciones no especificadas; n = 685	Dolor según VAS, FIQ, diversos cuestionarios para aspectos psicológicos y de bienestar	Positivos en 6 ensayos y negativos en 2
Stephens (2008) (122)	<i>Qigong</i> : 3 sesiones semanales, 1 con instructor de 30 min; n = 16. Ejercicio aeróbico: 3 sesiones semanales de 30 min; n = 14	Dolor según VAS 100 mm Childhood Health Assessment Questionnaire (C-HAQ)	Positivo a favor del ejercicio aeróbico intra e intergrupo ($p = 0,01$ y $0,003$)

de las terapias mencionadas, además de la terapia farmacológica. De los ocho ECC, seis fueron positivos y mostraron mejoría, y dos tuvieron resultados negativos. La mejoría se refiere como moderada y no hay descripción de los diferentes tipos de combinaciones y terapias empleadas.

La segunda revisión, sobre la utilización de *qigong*, de Soo Lee et al. (2009) (121), incluyó siete ECC, de los cuales sólo uno fue sobre FM en niños de entre 8 y 18 años. El *qigong* es un método de intervención mente-cuerpo que combina la utilización de ejercicios y posturas con meditación, una técnica de sanación oriental cuyo objetivo es aliviar el dolor mejorando el paso de la energía *qi* en el cuerpo. El ECC de esta revisión sobre la FM comparó el uso de ejercicio aeróbico frente a *qigong*. Se demostró una mejoría significativa con el uso del ejercicio aeróbico en la comparación intragrupo en el dolor medido por VAS y en las actividades de la vida diaria ($p = 0,01$). En la comparación entre grupos no se demostró una superioridad del ejercicio aeróbico sobre el *qigong* ($p = 0,003$).

Las intervenciones con suplementos nutricionales o herbolaria no se incluyeron en esta revisión por diversas razones, como no cumplir con los criterios de nuestra revisión, con el periodo determinado para ella, o por no estar disponibles los artículos. Algunos de los suplementos que se han estudiado empíricamente son el magnesio, los aceites botánicos, los baños en aguas sulfuradas y algunos suplementos dietéticos, como la S-adenosil-L-metionina, o nutrientes como las algas verdes y los suplementos con antioxidantes. Todos estos estudios tienen muestras muy pequeñas y diseños muy pobres, por lo cual no existe evidencia de su efectividad en el tratamiento de la FM.

La evidencia disponible en ECC sugiere que los tratamientos multidisciplinarios para la FM tienen un beneficio moderado cuando se comparan con grupos sin tratamiento o solo con un tratamiento convencional.

La evidencia disponible de la utilización del *qigong* en pacientes con FM proviene de un solo ECC y es negativa. No se demuestra la superioridad de esta terapia respecto del ejercicio aeróbico, que sí es eficaz para la reducción del dolor y la reinserción del paciente en las actividades de la vida diaria.

Limitaciones en la interpretación de estos estudios

Si bien en este trabajo hemos intentado revisar las publicaciones con el mejor nivel de evidencia según los crite-

rios actuales (MA, RS y ECC), en el análisis de cada uno de estos artículos se pusieron de manifiesto las grandes limitaciones que existen para encontrar publicaciones con alta calidad metodológica; esta calidad nos permitiría efectuar recomendaciones válidas en el uso de las diversas terapias complementarias y/o alternativas para tratar la FM.

Las limitaciones en la metodología de estos estudios se derivan, según la revisión de Holdcraft (123), de: *a*) la dificultad para encontrar grupos de control adecuados; *b*) la dificultad de cegar tanto a los pacientes como a los evaluadores en muchas de estas modalidades; *c*) la dificultad de identificar las dosis o esquemas óptimos de las diferentes modalidades de tratamiento, así como la duración de los ensayos; *d*) con frecuencia las muestras de estos ensayos son muy pequeñas y los trabajos no tienen el poder suficiente para demostrar diferencias; *e*) una inadecuada evaluación de los desenlaces; *f*) la falta de seguimiento a largo plazo, que es particularmente necesario en enfermedades crónicas, y *g*) el alto grado de deserción y falta de cumplimiento de los participantes en los ECC.

Otro punto importante es la incertidumbre con relación a si los tratamientos de la MAC mejoran los síntomas de esta enfermedad por algún proceso biológico específico, o su efecto se debe a otras razones. La medicina occidental convencional etiqueta la respuesta a estos tratamientos como parte de un efecto placebo donde se incluyen varios componentes como, por ejemplo: los efectos conscientes de sentirse mejor (sanación intencional), las expectativas de parte del paciente o el médico (esperanza), el beneficio psicológico de la presencia de otra persona que expresa compasión, amor y soporte emocional, los resultados derivados de monitorizaciones intensas (el llamado "efecto Hawthorne"), la atribución de un diagnóstico o una etiqueta, y la respuesta de relajación que acompaña las prácticas de meditación, masajes u otras.

Si la respuesta a estos tratamientos se deriva solo de un efecto placebo potente u obedece a algún mecanismo biológico específico que no se ha estudiado, es algo que no tiene respuesta en este momento y debe constituir una prioridad en la investigación clínica actual. Esta, en general, favorece los tratamientos que están dentro del modelo biológico, pero debería considerar estas otras modalidades pese a los retos que representan, ya que la medicina complementaria, como se vio en la introducción, es utilizada por el 91% de los pacientes con este síndrome.

De particular importancia para el médico y el lector de esta revisión es evaluar la integración o no de alguna de estas modalidades en el tratamiento convencional de los pacientes con FM. La enfermedad obedece más a un modelo biopsicosocial que a un modelo biológico puro, en el cual el tratamiento convencional es complicado y no siempre muy efectivo. Los profesionales deberán evaluar el costo y los efectos indeseables de los tratamientos de la medicina alopática convencional y de la MAC para decidir si alguna de estas alternativas será beneficiosa para sus pacientes y mantener una mente abierta en relación con los procesos biológicos o de otro tipo que influyen en la respuesta positiva de sus pacientes. En términos generales, la mayoría de los tratamientos de MAC tiene menos efectos indeseables o reacciones adversas que los tratamientos convencionales, y los médicos tienen que conocerlos bien para evitar las modalidades que sí puedan tener efectos adversos.

En resumen, la mejor evidencia disponible de las diversas modalidades de MAC revisadas demuestra que la acupuntura, la hidroterapia y la modalidad del tratamiento multidisciplinario alivian la intensidad del dolor y los puntos dolorosos, disminuyen los trastornos del sueño y mejoran algunos de los índices de salud global o la calidad de vida. Para todas las demás alternativas, la evidencia es limitada. Sería de gran interés llevar a cabo investigaciones clínicas de calidad sobre estas alternativas terapéuticas.

CONCLUSIONES

La fibromialgia es un trastorno complejo y muy frecuente en la práctica clínica cotidiana en todo el mundo, ya que es la causa más común de consulta por dolor musculoesquelético crónico generalizado. Predomina claramente en mujeres. Su aparición se vincula con una disautonomía con hipertono simpático. Se manifiesta clínicamente por hiperalgesia, alodinia y variadas manifestaciones asociadas, como síndrome de intestino irritable, síndrome de las piernas inquietas, bruxismo, trastornos del sueño y depresión, entre otros.

Su diagnóstico es eminentemente clínico y se basa en la presencia de al menos 11 de 18 puntos dolorosos a la compresión, aunque recientemente se han desarrollado nuevos criterios que no incluyen los puntos dolorosos. Una gran parte de los médicos reconoce sus dificultades para diagnosticar la fibromialgia, y este hecho se relaciona con la ausencia de pruebas objetivas que certifiquen este dolor en los exámenes habituales.

Se debe tener en cuenta que los pacientes con procesos inflamatorios crónicos articulares pueden presentar FM y que esta sea la causa del dolor que motiva la consulta.

El tratamiento es multidisciplinario e incluye la educación del paciente y su familia, medidas farmacológicas (medicación específica, amitriptilina, pregabalina, milnaciprán y duloxetina, y analgésicos como tramadol asociado con paracetamol) y no farmacológicas. No hay evidencia de que las terapias alternativas o no tradicionales aporten algún beneficio. Otra característica es que en el manejo clínico de estos pacientes intervienen múltiples especialidades: ortopedia, reumatología, neurología, psiquiatría y fisioterapia, sin olvidar que las mujeres a menudo consultan en primer lugar al ginecólogo. Creemos que el reumatólogo debe ser el médico que coordine el tratamiento de la FM.

DECLARACIÓN DE INTERESES

El Dr. Luis Vidal Neira ejerce como consultor e investigador de Pfizer, Inc. Los demás autores declaran no tener conflictos de intereses relativos a la publicación de este artículo. Este trabajo se ha llevado a cabo con el patrocinio de Pfizer Inc.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gowers W. A lecture on lumbago: its lessons and analogues. *Br Med J* 1904;1:117-21.
2. Smythe H. "Fibrositis" as a disorder of pain modulation. *Clin Rheum Dis* 1979;5:823-32.
3. Yunus MB, Masi AT, Calabro JJ y col. Primary fibromyalgia (fibrositis) clinical study of 50 patients with matched controls. *Semin Arthritis Rheum* 1981;11:151-71.
4. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB y col. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990;33:160-72.
5. Wolfe F. Pain extent and diagnosis: development and validation of the regional pain scale in 12,799 patients with rheumatic disease. *J Rheumatol* 2003;30:369-78.
6. Wolfe F, Rasker JJ. The Symptom Intensity Scale, fibromyalgia, and the meaning of fibromyalgia-like symptoms. *J Rheumatol* 2006;33:2291-99.
7. Wolfe F, Clauw DJ. The American College of Rheumatology. Preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Res* 2010; 62:600-10.
8. Prescott E, Kjoller M, Jacobsen S y col. Fibromyalgia in the adult Danish population: I. A prevalence study. *Scand J Rheumatol* 1993;22:233-7.

9. Croft P, Rigby AS, Boswell R y col. The prevalence of chronic widespread pain in the general population. *J Rheumatol* 1993;20:710-3.
10. Clark P, Burgos-Vargas R, Medina-Palma C y col. Prevalence of fibromyalgia in children: A clinical study of Mexican children. *J Rheumatol* 1998;25:2009-14.
11. Bradeley LA. Pathophysiologic mechanisms of fibromyalgia and its related disorders. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 6-13.
12. Abeles AM, Pillinger MH, Solitar BM y col. Narrative review: The pathophysiology of fibromyalgia. *Ann Int Med* 2007;146:729-34.
13. Gracely RH, Petzke F, Wolf JM y col. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2002;46:1333-43.
14. Cook DB, Lange G, Ciccone DS y col. Functional imaging of pain in patients with primary fibromyalgia. *J Rheumatol* 2004;31:364-78.
15. Williams DA, Clauw DJ. Understanding fibromyalgia: Lessons from the Broader Pain Research Community. *J Pain* 2009;10:777-91.
16. Desmeules JA, Cedraschi C, Rapiti E y col. Neurophysiologic evidence of central sensitization in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2003;48:1420-9.
17. Russell IJ. Advances in fibromyalgia: Possible role for central neurochemicals. *Am J Med Sci* 1998;315:377-84.
18. Staud R. Abnormal pain modulation in patients with spatially distributed chronic pain: fibromyalgia. *Rheum Dis Clin N Am* 2009;35:263-74.
19. Woolf CJ. Central sensitization: Uncovering the relation between pain and plasticity. *Anesthesiology* 2007;106:864-7.
20. Price DD, Staud R. Neurobiology of fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 2005;32(Suppl 75):22-8.
21. Crofford LJ. The relationship of fibromyalgia to neuropathic pain syndromes. *J Rheumatol* 2005;32(Suppl 75):41-5.
22. Buskila D, Neumann L, Hazanov I y col. Familial aggregation in the fibromyalgia syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 1996;26:605-11.
23. Arnold LM, Hudson JI, Hess EV y col. Family study of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2004;50:944-52.
24. Russell IJ, Vaeroy H, Javors M y col. Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992;35:550-6.
25. Geisser ME, Casey KL, Brucksch CB y col. Perception of noxious and innocuous heat stimulation among healthy women and women with fibromyalgia: Association with mood, somatic focus, and catastrophizing. *Pain* 2003;102:243-50.
26. Martínez-Lavín M. Stress, the stress response system, and fibromyalgia. *Arthritis Res Ther* 2007;9:216.
27. Martínez-Lavín M, Hermosillo AG, Rosas M y col. Circadian studies of autonomic nervous balance in patients with fibromyalgia. A heart rate variability analysis. *Arthritis Rheum* 1998;42:1966-71.
28. Martínez-Lavín M, Hermosillo AG. Autonomic nervous system dysfunction may explain the multisystem features of fibromyalgia. *Semin Arthritis Rheum* 2000;29:197-9.
29. Crofford LJ, Pillemer SR, Kalogeras KT y col. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1994;37:1583-92.
30. Villanueva VL, Valía JC, Cerdá G y col. Fibromyalgia: diagnóstico y tratamiento. El estado de la cuestión. *Rev Soc Esp Dolor* 2004;11:430-443.
31. Roizemblatt S, Moldofsky H, Benedio Silva AA. Alpha sleep characteristics in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2001;44:222-30.
32. Moldofsky H. Management of sleep disorders in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin N Am* 2002;28:353-65.
33. Wolfe F, Ross K, Anderson J y col. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum* 1995;1:19-28.
34. Goldenberg DL. Fibromyalgia syndrome: An emerging but controversial condition. *JAMA* 1987;257:2782-7.
35. Wolfe F, Hawley DJ, Cathey NA, Caro X, Russel J. Fibrositis: symptom frequency and criteria for diagnosis. An evaluation of 291 rheumatic disease patients and 58 normal individuals. *J Rheumatol* 1985;12:1159-63.
36. Wolfe F. Fibromyalgia: the clinical syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1989;15:1-18.
37. Paira SO. Fibromyalgia associated with female urethral syndrome. *Clin Rheumatol* 1994;13:88-9.
38. Martínez-Lavín M. Management of dysautonomia in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* 2002 ;28;325-32
39. Glass JM, Park DC. Cognitive dysfunction in fibromyalgia. *Curr Rheumatol Rep* 2001;3:123-7.
40. Markenson JA. Rheumatic manifestations of endocrine diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22:64-71.
41. Neeck G, Riedel W. Thyroid function in patients with fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1992;19:1120-2.
42. Bazzichi L, Rossi A, Giuliano T y col. Association between thyroid autoimmunity and fibromyalgic disease severity. *Clin Rheumatol* 2007;26:2115-20.
43. Sulea AA, Leow MKS. Association of polycystic ovary syndrome and fibromyalgia in a patient with primary hyperparathyroidism: A novel triad? *Clin Chemistry* 2006;52:1208-9.
44. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ y col. The rise and fall of primary hyperparathyroidism: A population-based study in Rochester, Minnesota, 1965-1992. *Ann Intern Med* 1997;126:433-40.

45. Erkal MZ, Wilde J, Bilgin Y y col. High prevalence of vitamin D deficiency, secondary hyperparathyroidism and generalized bone pain in Turkish immigrants in Germany: Identification of risk factors. *Osteop Intern* 2006;17:1133-40.
46. Al-Allaf AW, Mole PA, Paterson CR y col. Bone health in patients with fibromyalgia. *Rheumatology* 2003;42:1202-6.
47. Dadabhoy D, Clauw DJ. Musculoskeletal signs and symptoms. The fibromyalgia syndrome. En: *Primer of the Rheumatic Diseases*. John H Klippel (Ed.), 13a edición, Verlag, Chapter 2008;3:87-93.
48. Martínez-Lavín M. Overlap of fibromyalgia with other medical conditions. *Curr Pain Headache Reports* 2007;5:347-50.
49. Vitali C, Tavoni A, Neri R y col. Fibromyalgia features in patients with primary Sjögren's syndrome: Evidence of a relationship with psychological depression. *Scand J Rheumatol* 1989;18:21-7.
50. Kassan SS, Moutsopoulos HM. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren syndrome. *Arch Intern Med* 2004;164:1275-84.
51. Mascitelli L, Pezzetta F, Goldstein MR. Detrimental effect of statin therapy in women with fibromyalgia. *Arch Intern Med* 2008;168:1228-9.
52. Bell IR, Baldwin CM, Schwartz GE. Illness from low levels of environmental chemicals: Relevance to chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *Am J Med* 1988;105:74S-82S.
53. Wallace DJ. The fibromyalgia syndrome. *Ann Medicine* 1997;29:9-21.
54. Dinerman H, Steere AC. Lyme disease associated with fibromyalgia. *Ann Intern Med* 1992;117:281-5.
55. Eisinger J. Alcohol, thiamin and fibromyalgia. *J Am Coll Nutr* 1998;17:300-2.
56. Goulding C, O'Connell P, Murray FE. Prevalence of fibromyalgia, anxiety and depression in chronic hepatitis C virus infection: Relationship to RT-PCR status and mode of acquisition. *Eur J Gastr Hepat* 2001;13:507-11.
57. Kozanoglu E, Canataroglu A, Abayli B y col. Fibromyalgia syndrome in patients with hepatitis C infection. *Rheumatol Intern* 2004;23:248-51.
58. Buskila D, Gladman DD, Langevitz P y col. Fibromyalgia in human immunodeficiency virus infection. *J Rheumatol* 1990;17:1202-6.
59. Adler GK, Manfredsdottir VF, Rackow RM. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Endocrinologist* 2002;12:513-24.
60. Gopaluni S, Thomas LM, Shah C. When myopathy strikes in a cancer patient. *Gastrointest Cancer Res* 2009;3:212-4.
61. Friedberg F, Jason LA. Chronic fatigue syndrome and fibromyalgia: Clinical assessment and treatment. *J Clin Psychol* 2001;57:433-55.
62. Parker AJ, Wessely S, Cleare AJ. The neuroendocrinology of chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *Psychol Med* 2001;31:1331-45.
63. Brosschot JF, Aarssen HR. Restricted emotional processing and somatic attribution in fibromyalgia. *Int J Psychiatry Med* 2001;31:127-46.
64. McBeth J, Silman AJ. The role of psychiatric disorders in fibromyalgia. *Curr Rheumatol Rep* 2001;3:157-64.
65. Kurtze N, Svebak S. Fatigue and patterns of pain in fibromyalgia: Correlations with anxiety, depression and comorbidity in a female county sample. *Br J Med Psychol* 2001;74:523-37.
66. Winfield JB. Does pain in fibromyalgia reflect somatization? *Arthr Rheum* 2001;44:751-3.
67. Helfenstein M, Feldman D. The pervasiveness of the illness suffered by workers seeking compensation for disabling arm pain. *J Occup Environ Med* 2000;42:171-5.
68. Rothschild BM. Fibromyalgia: can one distinguish it from simulation? *J Rheumatol* 2001;28:2762-3.
69. Jovell, AJ. Revisiones sistemáticas de la evidencia científica. En: García-Alonso, F. *Medicina Basada en la Evidencia*. 1998: 43-47. MSD-España.
70. Oxman AD. Checklists for review articles. *BMJ* 1994; 309:648-51.
71. Oxman AD, Cook DJ, Guyatt GH. Users' guides to the medical literature. VI. How to use an overview. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1994;272:1367-71.
72. van Tulder 2003, Boutron et al, 2005 (CLEAR NPT) and the *Cochrane Handbook of Systematic Reviews of Interventions*.
73. Nishishinya B, Urrutia G, Walitt B y col. Amitriptyline in the treatment of fibromyalgia: A systematic review of its efficacy. *Rheumatol* 2008;47:1741-6.
74. Üceyler N, Häuser W, Sommer C. A systematic review on the effectiveness of treatment with antidepressants in fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum (Arthritis Care & Research)* 2008;59:1279-98.
75. Sultan A, Gaskell H, Derry S y col. Duloxetina for painful diabetic neuropathy and fibromyalgia pain: Systematic review of randomized trial. *BMC Neurology* 2008;8:1-9.
76. Lyseng-Williamson KA, Siddiqui AA. Pregabalin. A review of its use in fibromyalgia. *Drugs* 2008;68:2205-23.
77. Gore M, Sadosky AB, Slateva G y col. Clinical characteristics, pharmacotherapy and healthcare resources use among patients with fibromyalgia newly prescribed gabapentin or pregabalin. *Pain Practice* 2009;9:363-74.
78. Häuser W, Bernardy K, Üceyler N y col. Treatment of fibromyalgia syndrome with gabapentin and pregabalin – A meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain* 2009;145:69-81.
79. Arnold LM, Goldenber DL, Stanford SB y col. Gabapentin in the treatment of fibromyalgia: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arthritis Rheum* 2007;56:1336-44.
80. Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ y col., Pregabalin 1008-105 Study Group. Pregabalin for the treatment of

- fibromyalgia syndrome: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:1264-73.
81. Arnold LM, Russell IJ, Diri EW y col. A 14-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled monotherapy trial of pregabalin in patients with fibromyalgia. *J Pain* 2008;9:792-805.
 82. Crofford LJ, Mease PJ, Simpson SL y col. Fibromyalgia relapse evaluation and efficacy for durability of meaningful relief (FREEDOM): A 6-month, double-blind, placebo-controlled trial with pregabalin. *Pain* 2008;136:419-31.
 83. Mease PJ, Russell IJ, Arnold LM y col. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of pregabalin in the treatment of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 2008;35:502-14.
 84. Pauer L, Danneskiold-Samsøe B, Jespersen A. Pregabalin for the management of fibromyalgia (FM): A 14-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, monotherapy trial (Study A0081100). *Ann Rheum Dis* 2008;67(Suppl. 2):256.
 85. Straube S, Derry S, Moore RA y col. Pregabalin in fibromyalgia: meta-analysis of efficacy and safety from company clinical trial reports. *Rheumatol* 2010;49:706-15.
 86. Mease P. Fibromyalgia syndrome: Review of clinical presentation, pathogenesis, outcome measures, and treatment. *J Rheumatology* 2005;32(Suppl 75):6-21.
 87. Carville SF, Arendt-Nielsen y col. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis* 2008;67:536-41 doi:10.1136/ard.2007.071522
 88. Gendreau RM, Thorn MD, Gendreau JF. Efficacy of milnacipran in patients with fibromyalgia. *J Rheumatology* 2005;32:1975-85.
 89. Mease PJ, Clauw DJ, Gendreau RM. The efficacy and safety of milnacipran for treatment of fibromyalgia. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Rheumatology* 2009;36:398-409.
 90. Branco JC, Zachrisson O, Perrot S y col., Multinational Coordinator Study Group. A European multicenter randomized double-blind, placebo-controlled monotherapy clinical trial of milnacipran in treatment of fibromyalgia. *J Rheumatol* 2010;37:851-9.
 91. Wolfe E, Zhao S, Lane N. Preference for nonsteroidal anti-inflammatory drugs over acetaminophen by rheumatic disease patients. *Arthritis Rheum* 2000;43:378-85.
 92. Russell IJ, Kamin M, Bennett R. Efficacy of tramadol in treatment of pain in fibromyalgia. *J Clin Rheumatol* 2000;6:250-7.
 93. Bennett RM, Kamin M, Karim R y col. Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Med* 2003;114:537-40.
 94. Bennett RM, Schein J, Kosinski MR y col. Impact of fibromyalgia pain on health-related quality of life before and after treatment with tramadol/acetaminophen. *Arthritis Rheum* 2005;53:519-27.
 95. Tofferi JK, Jackson JL, O'Malley PG. Treatment of fibromyalgia with cyclobenzaprine: A meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2004;51:9-13.
 96. Brosseau L, Wells GA, Tugwell P y col. Ottawa Panel evidence-based clinical practice guidelines for aerobic fitness exercises in the management of fibromyalgia: part 1. *Phys Ther* 2008;88:857-71.
 97. Busch AJ, Schachter CL, Overend TJ y col. Exercise for fibromyalgia: A systematic review. *J Rheumatol* 2008;35:1130-44.
 98. Brosseau L, Wells GA, Tugwell P y col. Ottawa Panel evidence-based clinical practice guidelines for strengthening exercises in the management of fibromyalgia: part 2. *Phys Ther* 2008;88:873-86.
 99. Busch AJ, Barber KAR, Overend TJ y col. Exercise for treating fibromyalgia syndrome (revision). *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4:CD003786. The Cochrane Collaboration. Publicado por John Wiley & Sons, Ltd. 2007. págs. 1-61.
 100. Busch AJ, Schachter CL, Peloso PMJ y col. Exercise for treating fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;3:CD003786.
 101. Mior S. Exercise in the treatment of chronic pain. *Clin J Pain* 2001;17:577-85.
 102. Maquet D, Demoulin C, Croisier JL y col. Benefits of physical training in fibromyalgia and related syndromes. *Ann Réadapt Méd Phys* 2007;50:363-8.
 103. Bailey A, Starr L, Alderson M y col. A comparative evaluation of a fibromyalgia rehabilitation program. *Arthr Care Res* 1999;12:336-40.
 104. Karjalainen KA, Malmivaara A, van Tulder MW y col. Multidisciplinary rehabilitation for fibromyalgia and musculoskeletal pain in the working age adults (revision). The Cochrane Collaboration. Publicado por John Wiley & Sons, Ltd. 2009: 1-22.
 105. Law M, Baptiste S, McColl M y col. The Canadian Occupational Performance Measure: An outcome measure for occupational therapy. *Can J Occup Ther* 1990; 57:82-7.
 106. McCubbin HI, Olson DH, Larsen AS. F-COPES Family Crisis-Oriented Personal Evaluation Scales. En: Mc-Cubbin HI, Thompson AI (Eds.). *Family assessment inventories for research and practice*. 2a. edición. Madison (WI): University of Wisconsin; 1991, págs. 203-14.
 107. Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL y col. Trends in alternative medicine use in the United States. *J Amer Med Assoc* 1998;280:1569-75.
 108. National Center for Complementary and Alternative Medicine. What is complementary and alternative medicine? NCCAM Publication No. D156. 2002.

109. Mayhew E, Ernst E. Acupuncture for fibromyalgia – a systematic review of randomized clinical trials. *Rheumatol* 2007;46:4.
110. Martín-Sánchez E, Torralba E, Díaz-Domínguez E y col. Efficacy of acupuncture for the treatment of fibromyalgia: Systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Open Rheumatol J* 2009;3:5.
111. Langhorst J, Klose P, Musial F y col. Efficacy of acupuncture in fibromyalgia syndrome – a systematic review with metaanalysis of controlled clinical trials. *Rheumatol* 2010;49:10.
112. Wahner-Roedler DL, Elkin PL, Thompson JM y col. Use of complementary and alternative medical therapies by patients referred to a fibromyalgia treatment program at a tertiary care centre. *Mayo Clin Proc* 2005;80:55-60.
113. Ernst E. Chiropractic treatment for fibromyalgia: A systematic review. *Clin Rheumatol* 2009;28:4.
114. Schneider M, Vernon H, Ko G y col. Chiropractic management of fibromyalgia syndrome: A systematic review of the literature. *J Manipulative Physiol Ther* 2009;32:6.
115. De Andrade SC, de Carvalho RFPP, Soares AS y col. Thalassotherapy for fibromyalgia: A randomized controlled trial comparing aquatic exercises in sea water and water pool. *Rheumatology Int* 2008;29:6.
116. Munguía-Izquierdo D, Legaz-Arrese A. Assessment of the effects of aquatic therapy on global symptomatology in patients with fibromyalgia syndrome: A randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2008;89:8.
117. McVeigh JG, McGaughey H, Hall M y col. The effectiveness of hydrotherapy in the management of fibromyalgia syndrome: A systematic review. *Rheumatology Int* 2008;29:12.
118. Langhorst J, Musial F, Klose P y col. Efficacy of hydrotherapy in fibromyalgia syndrome: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Rheumatology* 2009;48:5.
119. Perry R, Terry R, Ernst E. A systematic review of homeopathy for the treatment of fibromyalgia. *Clin Rheumatol* 2010;29:457-64 [publicación electrónica: 23 de enero de 2010].
120. Scascighini L, Toma V, Dober-Spielmann S y col. Multidisciplinary treatment for chronic pain: A systematic review of interventions and outcomes. *Rheumatol* 2008;47:670-8.
121. Soo Lee M, Pittler MH, Ernst E. Internal qigong for pain conditions: A systematic review. *J Pain* 2009;10:1121-7.
122. Stephens S, Feldman BM, Bradley N y col. Feasibility and effectiveness of an aerobic exercise program in children with fibromyalgia: Results of a randomized controlled pilot trial. *Arthritis Rheum* 59;1399-406.
123. Hodcraft L, Assefi N, Buchwald D. Complementary and alternative medicine in fibromyalgia and related syndromes. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003;17:667-83.

ABOUT THOMSON REUTERS

Thomson Reuters is the world's leading source of intelligent information for businesses and professionals. We combine industry expertise with innovative technology to deliver critical information to leading decision makers in the financial, legal, tax and accounting, scientific, healthcare and media markets, powered by the world's most trusted news organization.

Our scientific knowledge and information is essential for drug companies to discover new drugs and get them to market faster, for researchers to find relevant papers and know what's newly published in their subject, and for businesses to optimize their intellectual property and find competitive intelligence.

Scientific Regional Head Offices

Americas

Philadelphia +1 800 336 4474
+1 215 386 0100

Europe, Middle East and Africa

Barcelona +34 934 592 220
London +44 20 7433 4000

Asia Pacific

Singapore +65 6411 6888
Tokyo +81 3 5218 6500

For a complete listing of Scientific offices, visit:
scientific.thomsonreuters.com/contact





????????????????????