

SUMARIO

I. Justificación

II. Introducción: definición y contexto

III. Epidemiología

IV. Fisiopatología

V. Aspectos clínicos

- Manifestaciones
- Diagnóstico
- Clasificaciones
- Pronóstico

VI. Tratamiento

- Tratamiento farmacológico
 - Antidepresivos
 - Anticonvulsivantes
 - Analgésicos
 - Otros fármacos
- Medidas no farmacológicas
 - Tratamiento físico rehabilitador
 - Psicoterapia
 - Otras terapias complementarias y alternativas
- Estrategias terapéuticas

VII. El papel asistencial del farmacéutico

VIII. Bibliografía

JUSTIFICACIÓN

El miércoles 12 de mayo de 2021 se celebra el Día Mundial de la Fibromialgia y del Síndrome de Fatiga Crónica, fecha escogida en homenaje a Florence Nightingale, nacida ese día de 1820, quien es considerada una de las pioneras de la enfermería moderna (e inspiró la fundación de la Cruz Roja), incluso a pesar de quedar postrada en su cama durante 50 años a causa de la fibromialgia. Esta conmemoración, que se celebra anualmente desde 1993, tiene como objetivo el de concienciar a la población y a los gobernantes de las necesidades médicas y sociales de los pacientes con estas patologías, las cuales, aunque puedan considerarse minoritarias, llegan a afectar a un 3-6% de la población mundial.

La fibromialgia fue reconocida como enfermedad por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1992, cuando se calificó como patología reumatológica. Se trata de un síndrome no prevenible (por su etiología desconocida) que se caracteriza fundamentalmente por el padecimiento de un dolor musculoesquelético crónico –durante al menos 3 meses– y generalizado, de intensidad variable, que afecta tanto a miembros superiores como a inferiores y al raquis, y suele asociarse a otras manifestaciones. Así, son comunes algunas como la fatiga y los trastornos del sueño, y otros signos/síntomas minoritarios (parestias, rigidez articular, cefalea, sensación de tumefacción en manos o problemas de concentración y memoria), todo lo cual determina un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes, con un elevado componente psicológico que a menudo deriva en sentimientos de frustración, ansiedad y depresión.

A pesar de una prevalencia suficientemente significativa (según la fuente consultada puede

variar entre el 2,5% y el 4,5% de la población española), no se dispone de pruebas específicas que confirmen el diagnóstico de esta enfermedad eminentemente femenina, ni de protocolos de atención adecuadamente consensuados, lo que enmascara el impacto real de la fibromialgia y su efecto incapacitante en los pacientes. Habida cuenta de la complicación del diagnóstico, que suele requerir la intervención de diferentes especialistas y el descarte de otras patologías, y del carácter sintomático de su tratamiento (bien sea farmacológico o no farmacológico), resulta fundamental un mayor reconocimiento de la enfermedad en los ámbitos sanitario, jurídico, político y social, que impulsen la investigación biomédica al respecto.

Con el objetivo de contribuir a ampliar el conocimiento sobre la fibromialgia, subrayar la grave realidad sociosanitaria de los pacientes afectados (agravada en mayor medida por la pandemia por COVID-19), y sensibilizar a los lectores sobre la necesidad de una atención multidisciplinar en el Sistema Nacional de Salud, para que todo ello redunde finalmente en una mejor calidad de vida de quienes la padecen, el Consejo General de Colegios Farmacéuticos quiere participar de la celebración de la citada efeméride con la publicación del presente Punto Farmacológico. Se trata de un informe técnico que revisa de forma resumida el conocimiento actual sobre aspectos generales de la enfermedad, su fisiopatología, epidemiología, manifestaciones y diagnóstico, centrandolo el foco sobre el posible tratamiento y el papel asistencial que el profesional farmacéutico, desde los distintos ámbitos de actuación profesional, puede desarrollar para con los pacientes con fibromialgia.

INTRODUCCIÓN: DEFINICIÓN Y CONTEXTO

El *dolor reumático* forma parte de las quejas cotidianas de muchas personas, en mayor medida en las consultas de reumatología, rehabilitación o traumatología. En realidad, cuando un paciente dice que *tiene reuma*, habitualmente está comunicando que padece dolor en alguna parte de su cuerpo. La cuestión se complica cuando el dolor experimentado tiene un carácter difuso, pero intenso y permanente, que afecta al mismo tiempo a muchas partes del cuerpo, no cede ante el consumo de analgésicos convencionales, y además, se acompaña de otros problemas de salud que reducen notablemente su calidad de vida.

La **fibromialgia** constituye la causa más frecuente de dolor crónico difuso en la población general. Considerada un síndrome complejo, se la conoce también en ocasiones con el nombre de fibromiositis, fibrositis, reumatismo muscular o síndrome de fibromialgia. Se la puede definir como un trastorno crónico de la modulación del dolor que condiciona la aparición del mismo, de manera difusa y generalizada, que se acompaña característicamente de otras manifestaciones, entre las que destaca la astenia intensa, un sueño no reparador y un cortejo sintomático muy variopinto (cefaleas, mareos, parestesias, rigidez articular, colon irritable, dismenorrea, etc.). La patología, de etiología desconocida, puede ser explicada por la presencia de trastornos degenerativos o inflamatorios de origen musculoesquelético.

Históricamente, la primera descripción de lo que podría haber sido un cuadro de fibromialgia parece deberse a Richard Manningham, en el siglo XIX, que incluso citaba posibles antecedentes en algunas descripciones hechas por Hipócrates. Sin embargo, el concepto de la fibromialgia como un síndrome fue introducido en la literatura médica por Gowers en el año 1904, quien describió un proceso de hiperplasia inflamatoria del tejido fibroso especialmente articular, periarticular y de las vainas musculares, que se acompañaba de una clínica de dolor, rigidez y a menudo retracciones, que denominó *fibrositis*. Posteriormente Stockman, Hench y Copeman describieron cuadros clínicos muy similares a lo que hoy en

día conocemos como fibromialgia (Cuéllar, 2012).

El término fibromialgia fue acuñado en 1976 y procede del término latino *fibra* (fibra, relativa al tejido conjuntivo) y de los griegos *mio* (músculo) y *algia* (dolor); es el último de diversos nombres utilizados desde el siglo XIX, y que cayeron en desuso, entre los que destacan: *Puntos Sensibles*, *Dolor Muscular*, *Myitis*, *Fibromiositis Nodular* o *Reumatismo Psicógeno*.

En 1990, la Academia Americana de Reumatología (ACR, *American College of Rheumatology*) definía esta entidad como: *un proceso de dolor generalizado, sin causa reconocible, que se acompaña al menos de once puntos dolorosos a la presión, de los dieciocho explorables localizados en regiones concretas músculo-tendinosas*. Dicha institución estableció determinados criterios de clasificación –actualizados posteriormente– basados en la existencia de dolor crónico (de más de 3 meses de evolución) generalizado y determinados “puntos dolorosos”¹ (Figura 1), de modo que el término fibromialgia identificaría a aquellas personas con necesidad de atención y tratamiento que presentan síntomas similares y probablemente un proceso fisiopatológico común (Wolfe *et al.*, 1990; Wolfe *et al.*, 2010).

Desde 1992 está reconocida como enfermedad bajo el término de fibromialgia por la Organización Mundial de la Salud, y tipificada en su manual de Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) con el código M 79.7., dentro de “Otros trastornos de partes blandas y los no especificados, no clasificados bajo otro concepto”. También fue reconocida en 1994 por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) con el código X33.X8a7 (Collado *et al.*, 2011).

¹ Los **puntos sensibles** o palpables –*tender points*– son pequeñas regiones localizadas que provocan dolor al ser palpadas y que, cuando son presionadas, desencadenan en el paciente una respuesta de retirada ante el estímulo, el denominado *signo del salto*: cuando uno de estos puntos es palpado se produce un rictus doloroso, un sobresalto brusco y la retirada del miembro o de todo el cuerpo.

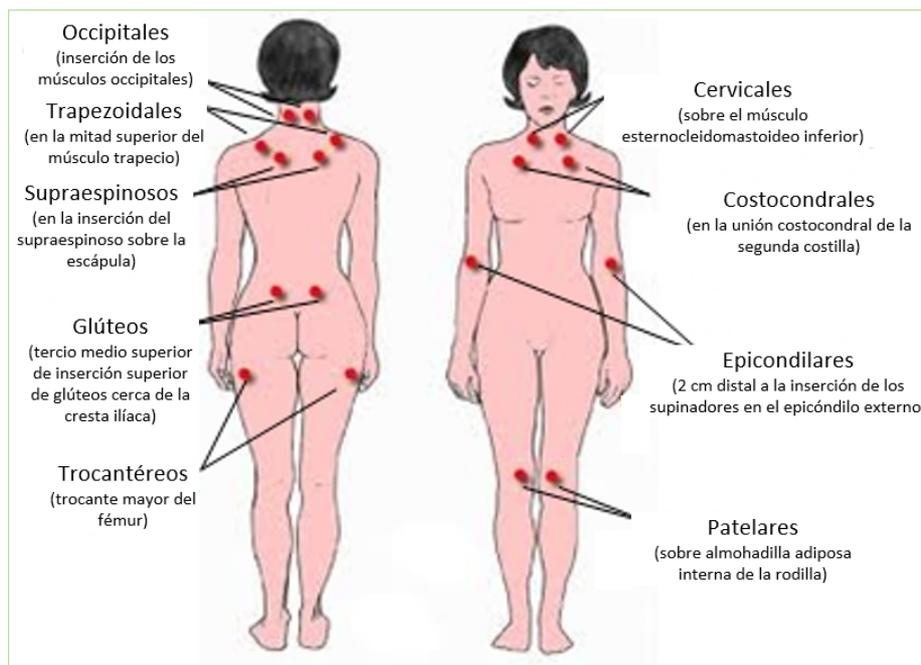


Figura 1. Puntos dolorosos clásicamente definidos por la ACR para la fibromialgia, que se refieren a 9 localizaciones corporales bilaterales. Los puntos más sensibles a la presión suelen ser el cervical anterior y la unión costocondral de la segunda costilla. Adaptada de (Cuéllar, 2012).

Sin embargo, la falta de identificación de mecanismos etiopatogénicos específicos, unido al hecho de que una parte de los síntomas de la fibromialgia son compartidos con otros procesos de dolor crónico, ha contribuido a perpetuar una cierta controversia entre algunos profesionales sobre la aceptación de la fibromialgia como una entidad con fisiopatología diferenciada (incluso han aparecido voces discordantes apoyando que no debería considerarse propiamente como una enfermedad). Algunos estudios incluso han cuestionado la especificidad diagnóstica de los *puntos dolorosos* en la fibromialgia, señalando que pueden variar con el grado de estrés psicológico.

Así, a modo de ejemplo, un reciente estudio exploró cuáles son las creencias y conocimientos hacia la fibromialgia por parte de profesionales (N= 103) de distintas especialidades médicas del ámbito público de salud de la provincia de Almería. Los resultados ponen de manifiesto que un alto porcentaje de profesionales conceptúan la fibromialgia como una somatización o entidad psicógena, en especial, los profesionales de Medicina Interna (67%) y de Atención Primaria (60%), destacando entre estos últimos una posición en contra de la consideración de enfermedad discapacitante

(59%) y su difícil diferenciación de los trastornos del ánimo (53%). Destaca la mayor concienciación sobre la enfermedad y conocimientos más profundos de su sintomatología entre los especialistas en Reumatología (Uclés-Juárez *et al.*, 2020).

Pese a la controversia existente, la clasificación diagnóstica del trastorno, aun en constante discusión, ha facilitado la realización de ensayos clínicos y estudios fisiopatológicos que han permitido avanzar y conocer mejor el trastorno. Pues la realidad es que un grupo importante de personas tiene un problema de salud, con diferentes niveles de afectación y evolución generalmente crónica, que requiere un enfoque sanitario mediante una atención integral adecuada a sus necesidades (basada en la mejor evidencia científica disponible y/o en el consenso de los expertos). Como consecuencia de la cronicidad, la multiplicidad y diversidad de síntomas, así como a la práctica ausencia de signos objetivos, muchos de estos pacientes se sienten incomprendidos por todos y superados por una patología intensamente incapacitante frente a la que se ven impotentes y, a veces, hasta acusados de ser *enfermos imaginarios*.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia del dolor crónico musculoesquelético generalizado o extenso en la población general se estimó en un 10-15% según un estudio realizado en diversos países europeos (Branco *et al.*, 2010). En España, uno de los estudios poblacionales más amplios publicados –EPISER2016– (Font *et al.*, 2020) encontró que el 8,1% de las personas encuestadas refería dolor musculoesquelético generalizado el día de la entrevista y un 5,1% reunía los requisitos para calificarlo como crónico (duración > 3 meses), con una mayor parte de los pacientes que referían dolor a la palpación en varias zonas del cuerpo. Utilizando los criterios de la ACR para el dolor en la exploración física, la prevalencia calculada de la fibromialgia en dicho estudio fue del 2,45% de la población española, con un claro predominio en mujeres (4,5% en mujeres vs. 0,3% en hombres; razón de probabilidades u *odds ratio* de 10,16), que representan más del 90% de las personas afectadas, y un pico de prevalencia entre 60 y 69 años (con una frecuencia casi 7 veces mayor que la observada en el grupo etario de 20-29 años). La fibromialgia también es un 68% más frecuente en pacientes obesos.

Esas cifras de prevalencia son consistentes con las reportadas por la primera edición del estudio EPISER, hace ahora 20 años (2,37%), y están en línea con las conclusiones de un reciente meta-análisis de 65 estudios, que cubrió una población de 3,7 millones de personas a nivel internacional y reportó una prevalencia global de fibromialgia de 1,78% a nivel mundial. Dicho estudio reveló que la frecuencia de la enfermedad es mayor en Europa (2,64%) que en América (2,41%) o en países asiáticos como Japón y Corea (1,62%), si bien los intervalos de confianza no revelaron diferencias estadísticamente significativas entre regiones geográficas (Heidari *et al.*, 2017).

Según los datos previamente comentados, se estima que en España existen más de 1 millón de personas adultas que padecen fibromialgia, y que cada año se diagnostican cerca de 120.000 casos nuevos cuando se considera junto con el Síndrome de Fatiga Crónica. Ocupa entre el 10% y el 20% de las consultas reumatológicas y el 5-6% de las de atención

primaria, con lo que es la causa más frecuente de dolor osteomuscular generalizado y crónico. En los niños es una patología ampliamente desconocida, aunque se han descrito casos de fibromialgia juvenil, con una mayor frecuencia entre los 13 y los 15 años, más en niñas que en niños.

También se ha asociado una distribución preferencial de la enfermedad con un menor nivel socio-económico y educacional-cultural, lo cual, en opinión de algunos autores, coincide con el mismo grupo social relacionado más frecuentemente con el abuso sexual y/o físico de las mujeres. La relación con el abuso es manifiesto, no solo por su mayor frecuencia entre las mujeres con fibromialgia (en un estudio, el 57% de las mujeres con fibromialgia referían historia de abusos de este tipo), sino que la incidencia de fibromialgia en las mujeres que han sufrido abusos quintuplica al resto de las mujeres del mismo grupo social. Parece, además, que estas mujeres son más proclives a sufrir las formas más graves de la enfermedad.

Desde un punto de vista epidemiológico, conviene destacar el gran impacto que tiene la fibromialgia, además de por su prevalencia, en términos de incapacidad funcional, sufrimiento y requerimiento de cuidados de todo tipo, tanto para el propio paciente, como para su entorno familiar, el sistema laboral y el sanitario. La ausencia de pruebas biológicas o radiológicas que indiquen la gravedad de la fibromialgia obliga a la utilización de cuestionarios específicos con el fin de establecer el impacto de la enfermedad sobre la salud y, en general, la calidad de vida de los pacientes.

El *Fibromyalgia Impact Questionnaire* –FIQ– es el instrumento específico más utilizado para evaluar dicho impacto. El FIQ, validado en su versión en castellano (Domínguez *et al.*, 2020), evalúa el impacto de la fibromialgia en la capacidad física, la posibilidad de realizar el trabajo habitual y, en el caso de realizar una actividad laboral remunerada, el grado en el que la enfermedad ha afectado esta actividad, así como ítems subjetivos muy relacionados con el cuadro patológico (dolor, fatiga, sensa-

A diferencia de lo que ocurre para la calidad de vida de los pacientes, desgraciadamente hay poca información relativa al **impacto** de la fibromialgia **en el ámbito familiar**. Si bien parece evidente, por los propios testimonios de los pacientes, que esta patología puede conllevar un notable desequilibrio familiar (pone en riesgo el mantenimiento y calidad de las relaciones personales), sería beneficioso disponer de estudios sistemáticos en relación al grado de disrupción familiar desde el punto de vista psicoafectivo, las cargas familiares secundarias a la aparición de la fibromialgia (cambio de roles en los componentes de la familia, redistribución de tareas, pérdida de rol, etc.) y los patrones de conducta en relación con la enfermedad y su repercusión. Tampoco se dispone de estudios sobre la repercusión en las personas cuidadoras de pacientes con fibromialgia, siendo difícil extrapolar a partir de estudios sobre cuidadores de otro tipo de pacientes crónicos y/o terminales.

Considerando el efecto incapacitante de la fibromialgia, es fácil entender que esta enfermedad tenga un importante **impacto laboral**. En este sentido, el porcentaje de bajas por incapacidad temporal y el número de días de baja por enfermedad es de 3 a 4 veces superior que la media. En España, se han publicado series de casos que apuntan a que el 45% de los sujetos diagnosticados de fibromialgia mantenían la actividad laboral, dos tercios de los pacientes que habían trabajado antes informaron de que la fibromialgia fue la causa de la interrupción del trabajo, y un 23% de los pacientes percibía alguna prestación por incapacidad permanente, sin especificar el diagnóstico relacionado con ésta (Collado *et al.*, 2014).

Por lo que se refiere al **impacto económico** sobre el sistema sanitario, en España se calcula que la media anual de visitas a atención primaria por paciente con fibromialgia está entre 9 y 13, con un coste medio anual por paciente de 847 euros (estimación en el año 2006), al que hay que añadir el asociado a pruebas diagnósticas, que fue de 473,5 euros/año y el de sesiones terapéuticas no médicas –fisioterapia, masajes, hidroterapia, etc.– de 1.368 euros/año. En relación con el consumo de medicamentos, el gasto medio anual por paciente se sitúa entre 439 euros y 656

euros. Así, los costes totales en pacientes con fibromialgia, significativamente superiores respecto al de personas sin la enfermedad, ascendieron a 8.654 euros por paciente al año (1.677 euros en costes sanitarios directos y 6.977 euros en costes indirectos) y, en aquellos pacientes atendidos en servicios de reumatología, el coste medio anual por paciente en el año 2006 fue de 9.982 euros, de los cuales el 32,5% se atribuyó a costes directos ligados al uso de recursos sanitarios (Rivera *et al.*, 2009).

Otros trabajos han sugerido que el consumo de recursos económicos por pacientes con fibromialgia es creciente, siendo las consultas médicas y los fármacos los principales determinantes. Así, en un análisis retrospectivo realizado en EE.UU. a partir de un registro electrónico de datos clínicos de más de 64.000 pacientes con fibromialgia (81% mujeres, media de edad 54,4 años), los resultados apuntaron a que los opiodes fueron los fármacos más frecuentemente prescritos (44%), y que la probabilidad de un amplio uso de recursos económicos se incrementó en un 26% entre los pacientes afro-americanos (en comparación con los de raza caucásica) y de un 6% a un 21% en pacientes con comorbilidades, siendo el mayor gasto sanitario el correspondiente a pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva. El uso de fármacos fue mayor entre mujeres (un 23% más) y en pacientes con comorbilidades específicas, como la hipertensión o trastornos del sueño (Margolis *et al.*, 2016).

Por último, y en línea con lo anterior, cabe hacer referencia en este apartado a los principales **factores de riesgo** comúnmente considerados para el padecimiento de fibromialgia, algunos de los cuales se comprenden a la vista de los datos epidemiológicos (Collado *et al.*, 2011):

- > El sexo: las **mujeres** constituyen el principal colectivo afectado, en una proporción aproximada de 9 mujeres por cada varón.
- > **Agregación familiar**: se ha detectado una frecuencia significativamente mayor entre familiares de primer grado.
- > **Comorbilidades**: la presencia de otros síndromes de dolor regional crónico –tales como la cefalea crónica, dolor lumbar cró-

nico, dolor miofascial, dolor pélvico, colon irritable, etc.– también se ha planteado como factor de riesgo, existiendo normalmente una coagregación familiar adicional.

- > **Estrés** emocional: se han divulgado resultados contradictorios (posiblemente por diferencias metodológicas en los estudios) sobre la posible influencia de la presencia de trastornos emocionales –actuales o pasados– o eventos emocionales traumáticos como factores de riesgo, factores precipitantes y/o desencadenantes en el desarrollo o empeoramiento de la fibromialgia. A este respecto, uno de los estudios más destacados (Raphael *et al.*, 2006), realizado sobre una muestra de casi 12.000 personas, concluyó que el riesgo de presentar un trastorno depresivo mayor² activo (no como antecedente) era 3 veces superior en pacientes con fibromialgia en comparación con la población general; también se observó que el riesgo de tener antecedentes y/o criterios actuales de padecer trastornos de ansiedad, obsesivo-compulsivos y de estrés postraumático era 5 veces superior en la población con fibromialgia.

² La comorbilidad observada en la agregación familiar entre depresión y fibromialgia podría también apuntar a algún factor genético común como determinante del riesgo de desarrollo de la patología. Son necesarios estudios de cohortes longitudinales que aclaren el peso de los factores emocionales crónicos en la fibromialgia.

FISIOPATOLOGÍA

Es preciso subrayar que no se dispone de un conocimiento profundo de las bases fisiopatológicas de la fibromialgia. Se manejan varias hipótesis –más o menos fundamentadas– que tratan de justificar la presencia y evolución de determinados síntomas, pero ninguna permite dar cuenta de todos ellos de una forma completa y sistemática. Tampoco se han identificado las causas exactas de la enfermedad, habiéndose planteado que son varios los factores que pueden contribuir a su aparición: eventos traumáticos (como accidentes de tráfico), lesiones frecuentes, infecciones virales, etc. En ocasiones, la fibromialgia puede desarrollarse por sí sola, estando posiblemente relacionada con factores genéticos en determinadas familias.

La alteración cardinal en la fibromialgia se refiere a un **funcionamiento inadecuado del sistema nociceptivo**. Este sistema es el responsable fisiológico de la detección de amenazas mediante la elaboración y modulación del dolor, la activación de los mecanismos de alerta y estrés y las correspondientes respuestas fisiológicas adaptativas; en concreto, este sistema permite detectar posibles lesiones, facilitando su control, para lo cual es capaz de responder de forma específica a diversos estímulos, tanto físicos como psicológicos. Los pacientes con fibromialgia parecen reaccionar de una forma más rápida e intensa, para un mismo nivel de estimulación, que las personas sanas. En principio, los pacientes detectan de forma correcta los estímulos, pero su umbral de estimulación está significativamente por debajo del requerido en sujetos sanos para trasladar un estímulo sensorial de diversa índole –mecánico, térmico, eléctrico, auditivo y psicológico– a una posible amenaza dolorosa.

Las cuatro teorías etiopatogénicas de la fibromialgia que actualmente se contemplan son la del origen neuropático central, la del origen sistémico neuroendocrino, la del origen periférico muscular o paramuscular y la del origen psicógeno. De todas ellas, la que parece aportar un mayor grado de explicación es la del **origen neuropático central**, que adjudica a la fibromialgia una condición de síndrome de hiperexcitabilidad central.

A raíz de las exploraciones neurofisiológicas realizadas en las últimas décadas, se sabe que la fibromialgia puede ser el reflejo de una **hiperexcitabilidad patológica del sistema nervioso central (SNC)**, en la que podría estar implicada la serotonina, aunque no se sabe si como causa o bien como efecto de la misma: los pacientes con fibromialgia manifiestan una clara disminución en los niveles plasmáticos de serotonina, así como en el líquido céfalo-raquídeo. La asociación del estado de hiperexcitabilidad con bajos niveles de serotonina guarda una estrecha relación con el número de *puntos sensibles*, la sensación de dolor sin causa aparente y las alteraciones del sueño. Asimismo, un estado de sensibilización central mediado por glutamato –el principal aminoácido neuroexcitatorio– a través de los receptores NMDA, y potenciado por la sustancia P, permite justificar el motivo por el cual el umbral para la presión es menor en pacientes con fibromialgia que en sujetos sanos; también es menor el umbral para la estimulación intramuscular repetida, indicando que la suma nociceptiva temporal es más pronunciada en la fibromialgia.

Los más recientes estudios de neuroimagen –por resonancia magnética funcional– han probado que acontece una mayor activación cerebral de las regiones responsables del procesamiento del dolor, tanto de las áreas emocionales como sensoriales, incluyendo la corteza somatosensorial primaria y secundaria, la corteza prefrontal, el lóbulo parietal inferior, la corteza cingular anterior, la ínsula, el tálamo, los ganglios basales, la amígdala y el cerebelo. Además, para un mismo nivel de percepción subjetiva del dolor, la actividad cerebral se desencadena con estímulos de intensidad notablemente más reducida, y con estímulos similares se produce una mayor duración de la actividad en algunas regiones relacionadas con el procesamiento emocional. Pero dicha hiperactividad nociceptiva no se produce únicamente con la estimulación, sino que también se observa en condiciones basales de reposo, habiéndose documentado una elevación en las concentraciones de glutamato en la ínsula, en la amígdala, en la corteza cin-

gular y en el líquido cefalorraquídeo de estos pacientes, junto con la de otros metabolitos excitatorios como la sustancia P y el factor de crecimiento neuronal.

Adicionalmente, entre las alteraciones detectadas en el sistema nociceptivo de pacientes con fibromialgia, se ha podido comprobar que existe una disminución en la actividad de las respuestas inhibitorias o descendentes que el sistema utiliza para la modulación y el control del dolor; por ejemplo, menores niveles de metaencefalina-Arg-Phe (MPHG) (metabolito de la norepinefrina) y de precursores de 1-5-hidroxitriptófano (5-HTRP) y ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) en el líquido cefalorraquídeo. Estas respuestas inhibitorias, en condiciones fisiológicas, actúan favoreciendo la desaparición del dolor tras la eliminación de la amenaza.

Por otra parte, desde hace tiempo se viene incluyendo a la fibromialgia dentro del conjunto de **síndromes de sensibilización o hiperexcitabilidad central** (*Central Sensitivity Syndromes*, CSS), junto con el síndrome del intestino irritable, la dispepsia funcional, el síndrome de fatiga crónica, la cefalea tensional, la migraña, los síndromes dolorosos regionales –síndrome de dolor miofascial, dolor de cuello y espalda sin patología estructural–, el síndrome de piernas inquietas, la sensibilidad química múltiple o la electrohipersensibilidad, entre otros (INSS, 2019). También a partir de los años 90 del pasado siglo comenzaron a acumularse datos sobre la presencia de fibromialgia en pacientes afectados por diversas enfermedades crónicas con patología estructural. De hecho, actualmente se sabe que la enfermedad está significativamente asociada con la artritis reumatoide, el lupus sistémico, la espondilitis anquilosante, la osteoartritis, la diabetes mellitus, la endometriosis, el hipotiroidismo y las enfermedades inflamatorias intestinales.

Hasta hace poco se pensaba que la hiperexcitabilidad central se debía a un funcionamiento anormal de las neuronas implicadas en el sistema nociceptivo a diferentes niveles del neuroneje, pero sin que existiese un daño estructural cerebral. Con la generalización del uso de las técnicas de neuroimagen se ha podido demostrar, sin embargo, que no solo hay una reorganización de la corteza cerebral en con-

diciones que cursan con dolor crónico, sino que existe realmente una modificación anatómica que se manifiesta como una reducción de la materia gris en varias zonas del cerebro. En general, parecen estar implicadas la corteza cingulada anterior –que juega un importante papel en la modulación del dolor y de la analgesia–, la orbitofrontal, la ínsula y el *pons dorsalis*, generando lo que podría definirse como una especie de *firma cerebral* del dolor crónico, que contribuiría significativamente a potenciar la sensibilidad (Collado *et al.*, 2011).

En el caso particular de la fibromialgia, se ha documentado una reducción de la materia gris en varias localizaciones, como la circunvolución del hipocampo, la circunvolución cingulada, la ínsula y la corteza frontal media; bien es cierto que tal reducción supone una simple disminución del tamaño celular o la atrofia de neuronas o de células de la glía y no necesariamente implica una destrucción neuronal. Los datos parecen sugerir que un tratamiento adecuado del dolor crónico facilita la recuperación del tamaño original de la materia gris en estas localizaciones, aunque no se sabe si el dolor crónico prolongado sería capaz de producir un deterioro irreversible. Por otro lado, tampoco se conoce si las alteraciones de la materia gris son la causa o tan solo la consecuencia del dolor crónico, aunque los cambios sí parecen derivar de la hiperexcitabilidad central. Esto último permitiría que la administración de fármacos susceptibles de reducirla pudiera retrasar o incluso revertir la pérdida de materia gris.

La **hipótesis neuroendocrina** parte de las observaciones de que en los pacientes con fibromialgia parece existir una disfunción en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y en el eje *locus coeruleus*-noradrenalina, ambos componentes críticos de la respuesta de adaptación al estrés y que son estimulados por la hormona liberadora de corticotropina secretada por el hipotálamo, la amígdala y otras estructuras cerebrales. Otra alteración endocrina que se ha observado es la existencia de bajos niveles de hormona del crecimiento –somatotropina– en estos pacientes; dicha hormona, además de regular la estatura final de los niños y adolescentes, tiene la importante misión de reparar los daños ocurridos en músculos y tejidos durante los procesos cotidianos.

Bien como consecuencia de un déficit de serotonina, que puede provocar una disminución en la producción de somatotropina y en la secreción de cortisol, o bien por causas centrales hipotalámicas primarias, el déficit de estas hormonas desencadena fallos multifuncionales de respuesta al estrés por disminución del *feedback* adrenocortical y que explicaría el intenso y permanente cansancio que sufren estos pacientes. Explicaría también, al menos en parte, la reducción de la tolerancia al dolor, síntoma que se manifiestan especialmente tras realizar ejercicios violentos. De hecho, algunos autores proponen que la disminución conjunta de los niveles de cortisol, prolactina y somatotropina, podrían ser unos buenos marcadores bioquímicos de la presencia de fibromialgia. Igualmente, la deficiencia de deshidroepiandrosterona (DHEA) podría ser otro mediador en la patogenia de la enfermedad, dado que se ha encontrado una importante deficiencia de DHEA y testosterona en mujeres con fibromialgia.

Con respecto a la hipótesis según la cual la fibromialgia tendría un **origen muscular**, no parece que existan factores periféricos locales o generalizados capaces de explicar la implicación del músculo en la patogenia de esta enfermedad. Por otro lado, su dispersión y simetría no se podría explicar sin implicar al sistema inmunitario en la etiología de la fibromialgia y, en la práctica, no se ha demostrado que ningún proceso sistémico esté involucrado, pese a que se ha investigado extensamente en este campo.

Finalmente, la **teoría del origen psicógeno** podría justificar en gran medida la ausencia de hallazgos orgánicos en pacientes con fibromialgia, así como las respuestas imprevisibles a los tratamientos y la imposibilidad de establecer criterios pronósticos por la amplia variabilidad evolutiva del cuadro. Sin embargo, se debe plantear que, si la patología fuese meramente psicógena, un abordaje terapéutico psiquiátrico debería hacer que remitiesen tanto los síntomas del área afectiva – depresión, ansiedad, cansancio y trastorno del sueño – como también los síntomas del área sensorial – dolor generalizado y puntos dolorosos –, lo cual no sucede nada más que en una mínima parte de los pacientes. Por tanto, existen tantos datos a favor como en contra para

considerar a la fibromialgia dentro de los trastornos de origen psicógeno. En cualquier caso, parece claro que los pacientes con fibromialgia tienen una percepción de enfermedad mayor que otros enfermos con enfermedades reumatológicas, aún a pesar de no acompañarse de las graves lesiones degenerativas de algunas de ellas y una comorbilidad bastante más elevada que otras enfermedades crónicas con tasas más altas de trastornos del ánimo, depresión y/o ansiedad.

Conviene no olvidar que los pacientes con fibromialgia presentan antecedentes de depresión mayor con una incidencia muy superior a cualquier otra patología dolorosa o reumática, unos antecedentes que suelen ser anteriores a la primera manifestación dolorosa de la enfermedad, por lo que, al menos en esos casos, sería incorrecto afirmar que en los pacientes con fibromialgia la depresión se desarrolla como consecuencia de la persistencia del dolor. Entre los pacientes con antecedentes de depresión y aquellos que no la refieren, parecen existir diferencias notables en cuanto a los grados de limitación funcional por fibromialgia, sensación de enfermedad y mala adaptación, pero no así en la intensidad del dolor generalizado, el número de puntos dolorosos y la intensidad de presión que se requiere para despertar hiperalgesia.

Se ha sugerido que la modificación de la arquitectura del sueño podría tener un papel relevante en la génesis de la fibromialgia. Concretamente, algunos estudios encefalográficos han probado que estos pacientes presentan intrusiones en el denominado sueño de onda lenta y que las circunstancias que afectan a la fase 4 del sueño, tales como el dolor, la depresión, la deficiencia de serotonina, ciertos medicamentos o la ansiedad, podrían causar o empeorar el trastorno. La hipótesis supone que esa fase 4 del sueño es fundamental para la función del sistema nervioso mediada por la serotonina y el triptófano, ya que es durante esta fase cuando se restablecen algunos procesos neuroquímicos en el cuerpo.

Otra línea explicativa parcialmente relacionada con la anterior sugiere que el estrés sería un importante factor predisponente en el desarrollo de la fibromialgia, atendiendo a los cambios inducidos por el estrés en la función e

integridad del hipocampo. La genética también ha sido invocada para explicar el origen de la fibromialgia, considerando que existe un cierto grado de agregación familiar; en particular, se ha sugerido un posible papel etiológico o predisponente para el gen que regula la síntesis de la enzima catecol-O-metil transferasa (COMT), implicada en el metabolismo de las catecolaminas (noradrenalina, serotonina).

Considerando factores de tipo ambiental, se han propuesto algunas hipótesis relacionadas con infecciones, en particular con el virus de

Epstein Barr, el agente causal de la mononucleosis. También se ha relacionado con intoxicación por metales pesados o reacciones alérgicas a estos. Algunos autores (Rodríguez, 2016) han llegado a atribuir el 80% de los casos de fibromialgias a intolerancias alimentarias –en particular, la intolerancia a la lactosa– e infecciones por el virus Epstein Barr. También se ha apuntado la posibilidad de que la enfermedad celiaca pudiera ser la causante de la aparición de la fibromialgia en algunas personas (Cuéllar, 2012).

ASPECTOS CLÍNICOS

MANIFESTACIONES

La fibromialgia es un síndrome crónico y complejo (Figura 3) fundamentalmente caracterizado por la presencia de **dolor** asociado al sistema músculoesquelético (aunque no exclusivamente a éste). Es indudablemente una de las manifestaciones cardinales de la enfermedad y puede afectar a la totalidad del cuerpo, con un carácter difuso, desde la cabeza hasta los dedos de los pies. Comúnmente afecta a grandes áreas, siendo más habituales la afectación de la región lumbar, cervical, hombros, caderas, rodillas, manos y pared torácica y, en menor medida, codos, tobillos y muñecas. La naturaleza del dolor, que suele afectar a ambos lados del cuerpo, hace que el paciente exprese frecuentemente que *le duele todo el cuerpo* o que tiene *dolor en muchos sitios*, por encima y por debajo de la cintura, y no cede fácilmente con el reposo en cama, sino que incluso puede exacerbarlo. En cualquier caso, el tipo, localización y severidad del dolor depende de un número variable de factores moduladores, entre los que destacan, por su rele-

vancia, las actividades laborales, las comorbilidades (como la obesidad) y las variaciones en la temperatura (sobre todo, el frío); el estrés físico o mental, así como el ejercicio físico, también se han asociado con una exacerbación del dolor.

Si bien el dolor muscular puede ser también un signo de otras enfermedades sistémicas (incluyendo algunas de etiología infecciosa y alta prevalencia, como el resfriado o la gripe) o de trastornos que afectan al tejido conectivo de todo el cuerpo (por ejemplo, el lupus eritematoso sistémico), en la fibromialgia a menudo se describe, de forma diferencial, como un dolor similar al dolor neuropático: un 25-30% de los pacientes reportan parestesias de las extremidades, las manos o el tronco, que suelen definir como una *sensación de hormigueo* o de *contacto con agujas*.

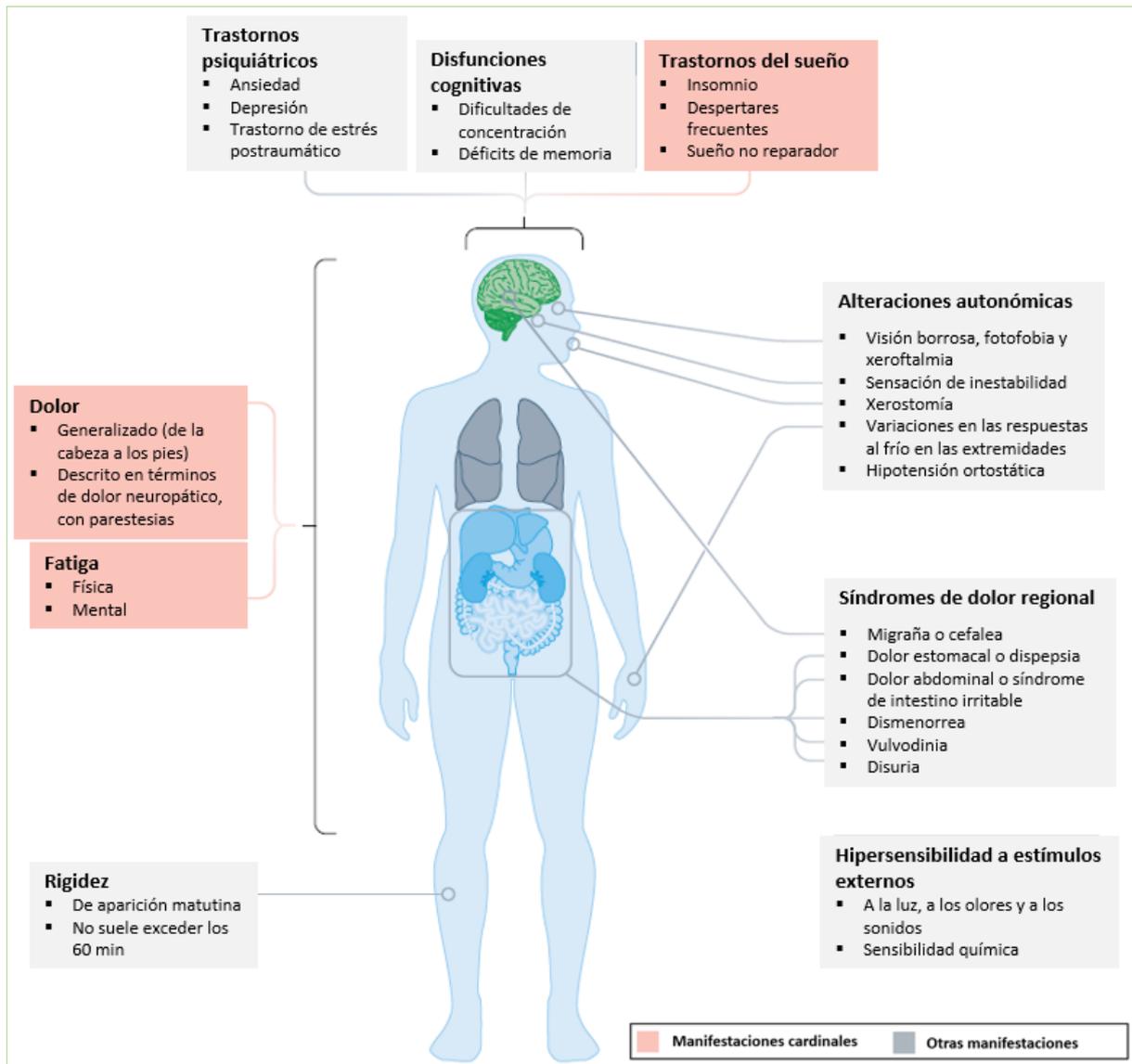


Figura 3. Resumen de las principales manifestaciones clínicas de la fibromialgia, divididas entre aquellas pivotaes para el diagnóstico (en rosa) y otras características frecuentes (gris). Adaptada de (Sarzi-Puttini *et al.*, 2020).

Según ya se ha sugerido, la fibromialgia implica una alteración de la modulación y amplificación del dolor, en la que el umbral para cualquier estímulo está disminuido y, además, su efecto se ve amplificado, de modo que el dolor puede ir desde un dolor local transitorio hasta una alodinia³ generalizada. Dado que el curso natural de la FM es crónico, con fluctuaciones en la intensidad de los síntomas a lo largo del tiempo, la severidad del dolor también fluctúa, pero es persistente, siendo el

principal determinante de las consecuencias en el estado de salud y la calidad de vida de la persona que padece fibromialgia. La aparición de los síntomas (sobre todo, el dolor) acontece con mayor frecuencia en adultos de los 20 a los 50 años, aunque puede aparecer en niños.

Recientemente se ha introducido un concepto nuevo: la diferenciación entre el tipo de dolor que está causado por un daño real del sistema nervioso (neuropático) de aquél que se debe fundamentalmente a modificaciones reversibles de dicho sistema nervioso. Este último es más acorde a la descripción de fibromialgia como parte de los síndromes de sensibilidad central y se ha denominado “dolor nociplásti-

³ La alodinia implica la experiencia de una sensación dolorosa en respuesta a un estímulo que normalmente no desencadena dolor en la mayoría de las personas.

co". El concepto lo introdujo por primera vez la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP, por sus siglas en inglés) en diciembre de 2017 y lo definió como un dolor que surge de un procesamiento incorrecto de los receptores del dolor y de la información dolorosa que se transmite por las vías aferentes; tales receptores se encuentran activados transmitiendo información al sistema nervioso a pesar de que, aparentemente, no hay ningún tejido en el cuerpo que se encuentre dañado. Esto se encuentra alineado con la hipótesis de la hiperexcitabilidad patológica del SNC comentada en el apartado anterior (Figura 4).

Las otras dos manifestaciones más frecuentes de la fibromialgia son la **fatiga** y los **trastornos del sueño**. Por un lado, la fatiga puede ser tanto mental como física y varía ampliamente desde un grado de cansancio leve a un estado de agotamiento similar al experimentado con patologías virales como la gripe, pudiendo llegar a ser extrema. Se presenta hasta en el 90% de los pacientes, que la describen como cansancio o astenia matinal acusada, *que ocasionalmente mejora a lo largo de la jornada*. La **rigidez** asociada se manifiesta especialmente al levantarse por la mañana, en ambas manos, acompañada de sensación de estar hinchado; se puede prolongar hasta 30-40 min e ir acompañada en ocasiones de parestesias.

Por otro lado, los trastornos del sueño acontecen en el 70-80% de los afectados y agravan la sensación de cansancio. Incluyen cualquier tipo de insomnio, intranquilidad nocturna o despertares frecuentes, siendo especialmente preponderante un sueño no reparador; incluso si la calidad y la duración del sueño es normal, los pacientes con fibromialgia comúnmente reportan la sensación de no haber tenido un descanso suficiente. Destaca la aparición frecuente de un patrón electroencefalográfico alfa-delta, que no es característico y se encuentra también en otras enfermedades con dolor crónico. Una meta-análisis de estudios de casos y controles ha evidenciado diferencias estadísticamente significativas que revelan que los pacientes con fibromialgia sufren,

en comparación con sujetos sanos, una reducción (en torno al 20%) del tiempo hasta el despertar después del inicio del sueño, del tiempo total de sueño, de la eficiencia del sueño y de la proporción de sueño de onda lenta (Wu *et al.*, 2020).

El cuadro clínico de la fibromialgia se completa en muchos pacientes con otras manifestaciones, minoritarias respecto a las anteriores, que involucran la mayoría de órganos y sistemas, con una gravedad que varía ampliamente entre pacientes e incluso en el propio paciente durante el curso de la patología. Se han descrito, entre otras, las siguientes (Borchers *et al.*, 2015):

- > Cefalea, con o sin historia de migraña. La fibromialgia se observa con más frecuencia entre individuos con migraña episódica.
- > Alteraciones cognitivas y déficits de concentración y memoria: son algunas de los síntomas más severos.
- > Síndrome del intestino irritable: cursa con dispepsia, dolor abdominal y periodos alternantes de estreñimiento y diarrea.
- > Discomfort en las extremidades inferiores, asociado con movimientos periódicos anormales o paroxísticos (síndrome de piernas inquietas).
- > Trastornos genitourinarios, como emergencia urinaria en ausencia de infecciones del tracto urinario, dismenorrea o vestibulitis vulvar conducente a dificultades en las relaciones sexuales.
- > Alteraciones autonómicas, que se manifiestan en todas las áreas corporales y se correlacionan con la gravedad de la patología. Los pacientes pueden notificar una sensación subjetiva de escozor generalizado, sequedad de boca (xerostomía) y de ojos (xeroftalmia), visión borrosa o fotofobia, o acúfenos.

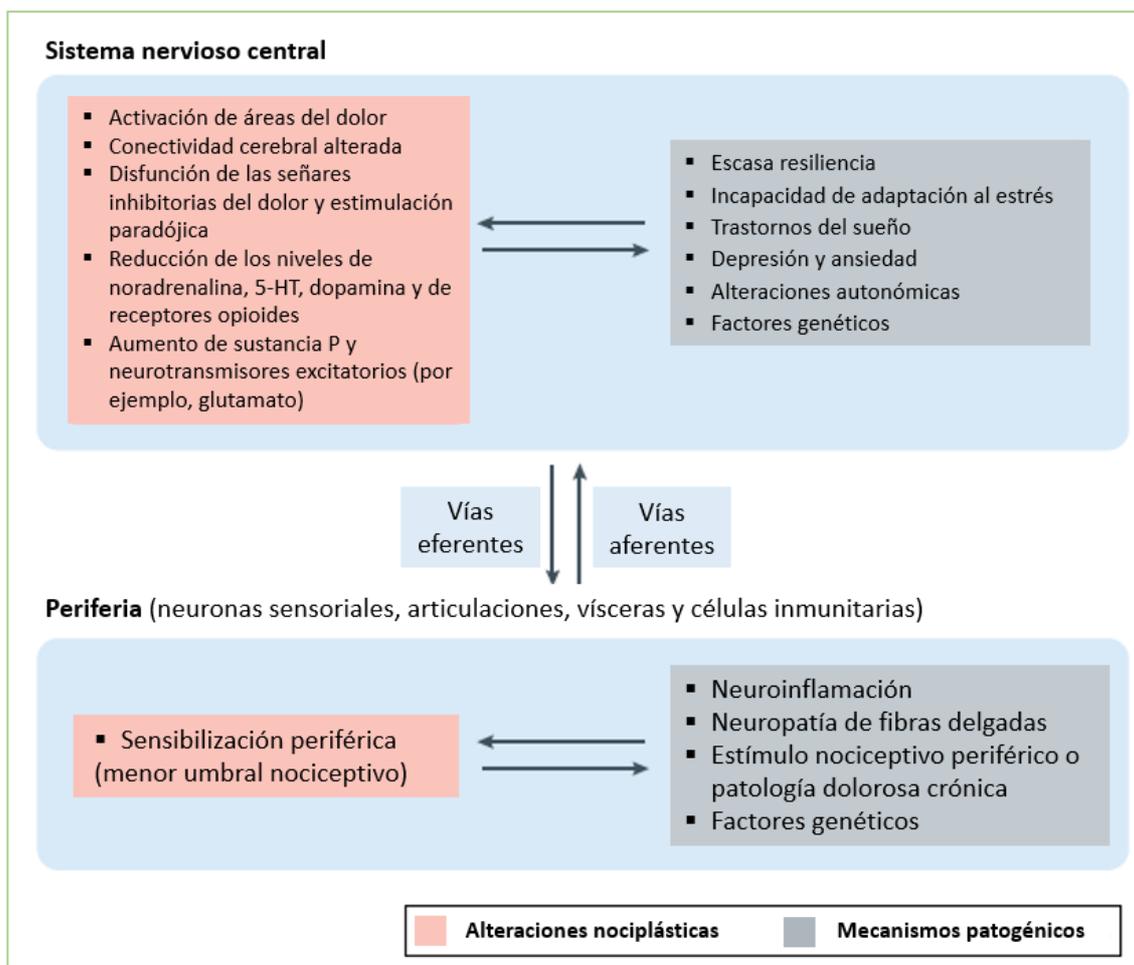


Figura 4. Hipótesis de la interacción entre los mecanismos patogénicos potenciales y las alteraciones nociplásticas en la fibromialgia. La causa subyacente de las alteraciones nociplásticas relacionadas con la fibromialgia no se comprenden completamente: se cree que la interacción entre varios factores –incluida la predisposición genética, los eventos vitales estresantes y los mecanismos periféricos (inflamatorios) y centrales (cognitivo-emocionales)– conduce a modificaciones neuromorfológicas ("dolor nociplástico") y a la alteración de la percepción del dolor. Tales mecanismos patogénicos influyen en las alteraciones nociplásticas de forma causal, pero también se acepta lo contrario (por ejemplo, una mayor percepción del dolor influye negativamente en el sueño). Incluso podría producirse una relación etiopatogénica recíproca entre el SNC y la periferia del cuerpo, tanto de abajo hacia arriba (componente inflamatorio y álgico) como de arriba hacia abajo (psicológico y cognitivo-emocional). Adaptada de (Sarzi-Puttini *et al.*, 2020).

Por último, un **componente** importante de la fibromialgia y de la calidad de vida de los pacientes que la sufren es el **psicológico**, caracterizado por la presencia de emociones negativas asociadas a un estado de distrés generalizado que suele acompañarse de trastornos psiquiátricos. La fibromialgia se asocia con mucha frecuencia a **episodios depresivos** (se ha descrito una prevalencia del 14-36%, en comparación con un 6,6% en la población general), eventualmente acompañados de crisis

de angustia o de **ansiedad** (60%), frente a los cuales pueden generarse pensamientos catastrófistas que minan la voluntad de la persona de aceptar la situación vivida (miedo a volverse loco, a perder el control, a no poder tener una vida normal, a experimentar ataques cardíacos, desmayos, etc.), e incluso ideaciones suicidas en los casos más graves (el riesgo de suicidio es hasta 10 veces mayor que en la población general).

DIAGNÓSTICO

Desde la definición de los primeros criterios diagnósticos de la fibromialgia por la Academia Americana de Reumatología –ACR– en 1990, que no incluían síntomas diferentes al dolor⁴ o la sensibilidad a la palpación (ni otros criterios de exclusión), el avance de la investigación durante los siguientes 30 años ha dado lugar a la publicación de al menos 5 nuevos conjuntos de criterios diagnósticos y clasificatorios de la patología. Si bien permitieron en su momento dotar a la fibromialgia de una identidad propia como enfermedad y desarrollar una metodología estandarizada de investigación, presentaban algunas limitaciones importantes en su utilidad clínica. Los postulados iniciales fueron revisados por el mismo organismo en 2010 y 2011 para enfocar la definición de la patología más hacia un trastorno multisintomático, eliminando el requerimiento de la evaluación de la palpación⁵, altamente variable y difícilmente objetivable en clínica.

Una posterior revisión de los criterios de la ACR en 2016 (Wolfe *et al.*, 2016) subrayó el concepto de dolor generalizado, que también representa el núcleo central de los criterios establecidos por otras instituciones. El mejor ejemplo es quizá el trabajo publicado por la AAPT (*ACTTION-APS Pain Taxonomy*) en 2019: el Grupo de Trabajo en Fibromialgia (Arnold *et al.*, 2019) estableció como criterios fundamentales en la práctica clínica el dolor generalizado (en localizaciones múltiples), los trastornos del sueño y la fatiga, pero también

reconoció como claves diagnósticas la presencia de alteraciones cognitivas, rigidez musculoesquelética, y sensibilidad al roce y a factores ambientales (frío, luz y ruido).

Sea como fuere, la gran barrera para el diagnóstico de la fibromialgia es la falta de biomarcadores: a diferencia de otras enfermedades reumáticas, no se manifiesta con signos clínicos patognomónicos visibles. El diagnóstico es fundamental y casi exclusivamente **clínico**, por la ausencia de una prueba objetiva, no apoyándose, por tanto, en ninguna técnica analítica, de imagen o anatomopatológica específica. Bien es cierto que las investigaciones del último lustro se han centrado en determinar si ciertas moléculas y técnicas pueden ser útiles (por ejemplo, microARN, o el análisis del proteoma o metaboloma) y han arrojado resultados prometedores, pero este campo de investigación está aún en su albor.

Un **examen físico** del paciente normalmente solo revelará una **sensibilidad incrementada al dolor** –umbral algico patológicamente descendido– con la presión en puntos anatómicos específicos (*puntos dolorosos*), teniendo una escasa validez y reproducibilidad, si bien es esencial para excluir otras posibles enfermedades que podrían explicar la presencia de dolor y fatiga. Así, las claves diagnósticas deben provenir de la historia clínica o **anamnesis**, que permita una valoración integral del dolor (generalizado y de > 3 meses de duración), la funcionalidad y el contexto psicosocial presente y pasado del paciente, y del **diagnóstico diferencial** mediante exploraciones complementarias⁶ que permitan excluir otras patologías de similares manifestaciones en base a la presencia o ausencia de determinados signos y síntomas (reflejados en el apartado anterior). En este sentido, existe riesgo de confusión en el diagnóstico con otras patologías reumáticas –de hecho, la fibromialgia puede coexistir con éstas– como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, la

⁴ La ACR definió el dolor generalizado como aquel que está presente al menos en la parte derecha e izquierda del cuerpo y en la parte superior e inferior del mismo. En la práctica, si se divide el cuerpo en 4 cuadrantes, el dolor debería ocupar al menos 3 de estos cuadrantes, salvo que ocupase cuadrantes contrapuestos. Para cumplir los criterios de la ACR, el dolor debe afectar siempre al esqueleto axial.

⁵ Inicialmente se estableció que sobre los puntos dolorosos se debía aplicar una presión de 4 kg/cm², lo que se consigue aproximadamente al aplicar la yema del pulgar de forma progresiva hasta que el lecho ungueal o *fondo de la uña* palidezca totalmente. Otros autores desarrollaron una técnica que utiliza el extremo del émbolo de una jeringa de 20 cm³ (de superficie similar a la yema del pulgar), colocándolo sobre el punto a explorar (bloqueada la salida de aire de la jeringa) y acoplado la base sobre el punto doloroso; en este momento se presiona la jeringa y se observa la escala en cm³ de la jeringa hasta que el paciente se queja de dolor. En los enfermos afectados de fibromialgia la media es de 6,7 cm³, mientras que en personas sin fibromialgia el valor promedio está en torno a 11,7 cm³.

⁶ Se acepta que la valoración de pacientes con fibromialgia debe incluir: hemograma, bioquímica básica y reactantes de fase aguda. La petición de otras pruebas complementarias debe ser individualizada, en función del cuadro clínico, la exploración física y la sospecha de una enfermedad asociada.

polimialgia reumática o el síndrome de Sjögren, entre otros. Asimismo, puede confundirse –o coexistir– con enfermedades neurológicas, como la esclerosis múltiple o polineuropatías periféricas.

Se han desarrollado y validado algunas herramientas de *screening* para ayudar a los médicos de Atención Primaria a identificar a los pacientes con un mayor riesgo de desarrollar fibromialgia, para promover su derivación a los especialistas. Entre ellos destacan: la *Fibromyalgia Rapid Screening Tool*, que consiste en 6 preguntas generales; el test *FibroDetect*, que cubre los dominios de dolor, la actitud de la persona y su historia clínica; o el más reciente cuestionario *Simple Fibromyalgia Screening Questionnaire* (Sarzi-Puttini *et al.*, 2020).

En general, una vez que el diagnóstico de fibromialgia se establece, los pacientes continúan sintomáticos y no mejoran durante lar-

gos periodos de tiempo, con un paulatino y lento empeoramiento de la alteración funcional. La evaluación de la evolución de la enfermedad debe ser holístico y no considerar exclusivamente los síntomas experimentados por los pacientes, sino también los factores agravantes o atenuantes y el efecto de la patología en la vida diaria, el estado funcional y las capacidades laborales de los pacientes. Para ello, durante el seguimiento se pueden emplear algunas escalas que consideran la naturaleza multidimensional del dolor crónico, entre los que destaca la versión revisada del ya citado Cuestionario de Impacto de la Fibromialgia (FIQ, por sus siglas en inglés) (Bennet *et al.*, 2009); algunos estudios han planteado que se puede considerar que la patología está en remisión con una puntuación de menos de 39 en el cuestionario FIQ, pero el objetivo clínico debe ser una mejora en la funcionalidad desde el punto de vista del paciente.

CLASIFICACIONES

El establecimiento de clasificaciones en el caso de la fibromialgia es meramente orientativo, pues ninguna de ellas se apoya en suficiente evidencia científica (INSS, 2019). La que ha sido más comúnmente empleada (Belenguer *et al.*, 2009), por sus características clínicas, permite dividir a los pacientes según el perfil psicopatológico y la existencia de enfermedades asociadas. La evaluación de los pacientes por un equipo multidisciplinar facilita que se subdivida a los pacientes en 4 grupos:

- Tipo I: pacientes con sensibilidad extrema al dolor, en quienes no se identifican procesos asociados (sistémicos o locales, ni enfermedades psiquiátricas).
- Tipo II: pacientes en quienes la fibromialgia se considera la consecuencia de una pato-

logía crónica de base; se puede subdividir en dos subtipos: IIa, cuando se asocia a enfermedades reumatológicas/autoinmunes, y IIb, cuando la fibromialgia se relaciona con enfermedades crónicas loco-regionales.

- Tipo III: pacientes en quienes la fibromialgia se considera una manifestación somática de un proceso psicopatológico subyacente, bien de tipo afectivo o de personalidad, y que canalizan ese malestar psicológico subyacente a través del dolor.
- Tipo IV: pacientes capaces de simular los criterios clasificatorios y que requieren una evaluación pericial objetiva en una unidad altamente especializada.

Pero quizá la categorización que a día de hoy es más útil desde un punto de vista clínico⁷ es

la desarrollada por Giesecke (2004), la cual asigna un grado de severidad a las variables obtenidas en 3 dominios diferentes, como son:

⁷ La clasificación de Giesecke fue la recomendada en 2010 por el Panel Español de Expertos del Documento de Consenso Interdisciplinar para el Tratamiento de la Fibromialgia, formado por representantes de las Sociedades Españolas de: Reumatología, Médicos

de Atención Primaria, Neurología, Psiquiatría, Rehabilitación y Medicina Física, Medicina de Familia y Comunitaria, y de la Fundación de afectados por Fibromialgia y Síndrome de Fatiga Crónica (Alegre *et al.*, 2010).

el ánimo (se mide la depresión mediante la *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale* y la ansiedad mediante el *State-Trait Personality Inventory*), los aspectos cognitivos (evalúa el catastrofismo y el control del dolor mediante las subescalas específicas del *Coping Strategies Questionnaire*) y ciertas variables biológicas incluyendo la hiperalgesia o sensibilidad al dolor (valorada mediante el dolorímetro y la presión aplicada de forma aleatoria a niveles supraumbral). La combinación de estas variables permite establecer tres grupos de pacientes con fibromialgia:

- Grupo 1: se caracteriza por valores moderados de depresión y ansiedad, y de catastrofismo y control del dolor, unidos a una baja hiperalgesia/sensibilidad al dolor.
- Grupo 2: valores elevados en depresión y ansiedad, y también más altos de catastrofismo, pero más bajos de control percibido sobre el dolor; puntuación más elevada de hiperalgesia.
- Grupo 3: niveles normales de depresión y ansiedad, muy bajos de catastrofismo, y un alto control percibido sobre el dolor; elevada hiperalgesia y sensibilidad al dolor.

PRONÓSTICO

A pesar de que la fibromialgia es una afección crónica, en la que el dolor persiste durante años, **no supone un acortamiento de la esperanza de vida**. Además, no es una patología degenerativa ni deformante, no tiene por qué ser progresiva y es recuperable. Se acepta que los pacientes de menor edad y con manifestaciones más leves cuando debuta el cuadro clínico tienen una mayor probabilidad de recuperarse a los 2 años de evolución: se estima que solo un 5% presenta remisión completa de los síntomas a los 3 años, pero hasta el 20% llega a presentar una mejoría importante.

Como factores de un mejor pronóstico se han descrito: buena actividad física, edad avanzada, un mejor nivel educacional, una profesión remunerada y la ausencia de trastornos psiquiátricos. No se han identificado, en cambio, factores objetivos asociados a una evolución negativa, si bien en la evaluación de la fibromialgia se podrían considerar los siguientes: edad media de la vida, presencia de eventos

estresantes previos al debut de la enfermedad, puntuación del FIQ, factores laborales (trabajos pesados, desmotivación laboral, baja cualificación, cambio de puesto de trabajo, etc.), escaso nivel económico, recibir una pensión de incapacidad o estar inmerso en litigios para el reconocimiento de dicha incapacidad.

De igual modo, los pacientes con una visión catastrofista ante el dolor, que desarrollan una visión muy negativa sobre su enfermedad, con continuos pensamientos sobre su dolor e incapacidad de controlarlo, van a presentar un peor pronóstico. En este sentido, ciertos autores han apuntado a que los factores sociales y de bienestar psicológico (apoyo social y familiar, empleo estable, etc.) tienen un impacto beneficioso en la calidad de vida de las personas con fibromialgia en mayor medida que los comportamientos saludables (referidos a alimentación, ejercicio físico, consumo de tabaco o alcohol) o incluso la asistencia sanitaria o el entorno físico (INSS, 2019).

TRATAMIENTO

Dado el desconocimiento sobre la etiología de la fibromialgia, que imposibilita por el momento la existencia de medidas efectivas de prevención primaria, cualquier tratamiento que pueda implementarse es **sintomático** e irá encaminado básicamente a los siguientes **objetivos**: disminuir el dolor y la fatiga, mejorar la calidad del sueño, los niveles de actividad, la adaptación y la calidad de vida de los pacientes, así como promover una mayor capacidad de afrontar la enfermedad y una mejora del bienestar psicológico, y mantener la funcionalidad en los ámbitos personal, familiar y profesional de la persona que la padece.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

La dificultad del tratamiento de la fibromialgia, siquiera sintomático, viene ilustrada por el hecho notable de que no hay ningún medicamento autorizado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ni por la Agencia Europea de Medicamentos (*European Medicines Agency*, EMA) con indicación específica para el tratamiento de la fibromialgia. Se da la circunstancia que la FDA (*Food & Drug Administration*) de Estados Unidos sí ha autorizado tres medicamentos para el tratamiento de la fibromialgia (con los principios activos pregabalina, duloxetina y milnacipran); sin embargo, tal indicación no ha sido aceptada para estos tres mismos medicamentos por la EMA. Esta discrepancia difícil de interpretar puede tener su explicación en la definición de los criterios diagnósticos de inclusión de pacientes en los ensayos clínicos, así como en las variables de eficacia empleadas y los requerimientos de duración total de los efectos.

En las últimas décadas se han desarrollado numerosos ensayos clínicos con diversos potenciales tratamientos farmacológicos de la fibromialgia, no todos con el deseable rigor metodológico. A partir de ellos, con el fin de filtrar la evidencia de calidad, se han llevado a cabo varios meta-análisis –seleccionando aquellos estudios metodológicamente más rigurosos y agregando de forma homogénea los datos–, que han permitido alcanzar un cier-

En todo caso, a pesar de que el dolor asociado es difícil de controlar, la fibromialgia requiere un **abordaje multidisciplinar e individualizado** del paciente, considerando todos los factores demográficos y clínicos que puedan concurrir en una persona concreta. Todo ello pasa por un previo diagnóstico muy preciso por parte de un equipo médico en el que, aunque suele basarse en los servicios de reumatología, habitualmente participan otras especialidades. El tratamiento deberá combinar medidas farmacoterapéuticas con tratamiento físico rehabilitador y otras medidas.

to grado de conocimiento sobre lo que puede esperarse de los tratamientos farmacológicos más habitualmente utilizados en fibromialgia. Parece evidente que, hoy en día, no existe ningún fármaco realmente eficaz en todos los pacientes o que permita actuar sobre las diferentes manifestaciones relacionadas con la fibromialgia. La magnitud de la eficacia de la mayoría de los fármacos usados es relativamente modesta, y se requieren futuros estudios para clarificar qué pacientes se beneficiarán en mayor medida de una determinada intervención (o combinación de varias) para así optimizar la organización y los resultados de los sistemas de salud (Macfarlane *et al.*, 2017).

Actualmente, los expertos suelen recomendar el inicio inmediato del tratamiento farmacológico tras el diagnóstico (fundamentalmente orientado a la analgesia), sobre todo porque los pacientes normalmente son diagnosticados hasta años después del inicio de los síntomas. Las opciones consideradas se enmarcan en los grupos terapéuticos reflejados a continuación.

Antidepresivos

Constituyen probablemente el grupo de fármacos más ampliamente estudiado y utilizado en la práctica clínica (**Figura 5**). Sus efectos más destacables se observan en la reducción

del dolor, de las alteraciones del sueño y, por supuesto, de la depresión, así como sobre la calidad de vida de los pacientes. Algunos estudios han sugerido que el tratamiento antidepressivo en fibromialgia es eficaz en pacientes con y sin depresión grave (se consideran respondedores casi la mitad de pacientes, y se observa respuesta moderada en casi uno de cada cuatro), si bien la respuesta funcional es mayor en los primeros. La respuesta a estos fármacos parece verse influida por factores actitudinales y psicosociales de la enfermedad (Díaz-Marsá *et al.*, 2011).

Entre los diferentes tipos de antidepressivos utilizados en fibromialgia, los que mejor estudiados han sido y, probablemente, mejores respuestas dan son los **antidepressivos tricíclicos** (ADT) y, en particular, la **amitriptilina**, que muestra una dimensión del efecto relativamente grande en la reducción del dolor, la fatiga, las alteraciones del sueño y produce una sensación global de mejoría. Los ADT son fármacos con mecanismos complejos de acción, aunque posiblemente el responsable de su actividad analgésica sea la inhibición de la recaptación de serotonina y norepinefrina, con una mayor proporción de recaptación de serotonina. Las dosis de amitriptilina empleadas en fibromialgia están entre 12,5 y 50 mg/día, inferiores a las habitualmente utilizadas en depresión (50-150 mg/día) pero coincidentes con las empleadas en el tratamiento del dolor de origen neuropático; esto sugiere que el efecto analgésico es independiente del efecto antidepressivo. En ancianos, se recomienda comenzar por dosis más bajas (10-25 mg en dosis divididas), incrementándolas lentamente si es necesario. Varios meta-análisis (por ejemplo, Nishishinya *et al.*, 2008) han demostrado que la amitriptilina es superior a placebo a corto plazo (hasta 8 semanas), y se propone como fármaco de primera línea por diversos autores (Rico-Villademoros *et al.*, 2015). No obstante, se aprecia que la mayoría de estudios revisados son antiguos y con importantes limitaciones metodológicas.

Los **inhibidores duales de la recaptación de serotonina y noradrenalina** (IRSN) parecen mostrar eficacia en la reducción del dolor, las alteraciones del sueño y la depresión, con una pequeña dimensión del efecto. Algunos ensayos han puesto de manifiesto que **duloxetina**

(Cymbalta®, Nodetrip®, Oxitril®, Uxagan® y EFG), a dosis de 60-120 mg/día, disminuye significativamente la intensidad media del dolor, así como el dolor en los puntos sensibles, y mejora el sueño, el estado de ánimo, la calidad de vida y la capacidad funcional. Todo ello, en aproximadamente 1 de cada 8 pacientes tratados, y con independencia de si el paciente tiene o no depresión, lo que enfatiza el efecto diferencial de estos fármacos, en función de su dosis y tipo de paciente. Un reciente meta-análisis (Lian *et al.*, 2020) con datos derivados de 7 ensayos clínicos y correspondientes a más de 2.600 pacientes ha corroborado que duloxetina es una buena opción para el alivio del dolor, superior a placebo, con menos eventos adversos y tasa de retirada del tratamiento a la dosis de 60 mg/día y en periodos cortos. Permite reducir la severidad del dolor incluso en pacientes adolescentes de entre 13 y 17 años (Upadhyaya *et al.*, 2019).

Duloxetina consiguió la aprobación de la FDA con la indicación en fibromialgia en 2008. Sin embargo, la EMA rechazó en octubre de 2008 esta indicación en la UE, alegando que, aunque podía observarse algún grado de efecto en los estudios a corto plazo presentados, la consistencia de los datos era insuficiente como para concluir en una eficacia relevante de la duloxetina (20-120 mg/día) en pacientes con fibromialgia⁸.

Dentro del grupo de los IRSN, el **milnacipran** (no comercializado en España) también fue autorizado por la FDA estadounidense en 2009 para la fibromialgia, sobre la base de que producía mejoras de hasta un 50% en términos de dolor⁹ en aproximadamente un tercio de los pacientes. Como ocurre con otros fármacos del grupo, su efecto sobre el dolor y la fatiga también parece ser independiente, en principio, de su efecto antidepressivo. De modo similar a duloxetina, el registro de milnacipran

⁸ Documento: European Medicines Agency. Refusal assessment report for Cymbalta. Procedure No. EMEA/H/C/572/II/26. Disponible en:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000572/WC500076168.pdf.

⁹ La consecución de ese grado de alivio del dolor (≥ 50%) se asocia generalmente con importantes beneficios clínicos en los trastornos del sueño, la fatiga, la depresión, la calidad de vida, la funcionalidad y la capacidad de desarrollar las actividades laborales.

fue rechazado por la EMA en 2009, so pretexto de que la eficacia encontrada en los estudios a corto plazo presentados era poco consistente y que el efecto registrado no había demostrado ser clínicamente significativo.

Ni duloxetina ni milnacipran han mostrado ningún efecto sobre otras manifestaciones de la enfermedad diferentes a las citadas, y la relevancia clínica del efecto sobre las mismas se ha visto cuestionado. De hecho, una reciente revisión sistemática de la Cochrane (Welsch *et al.*, 2018a), con datos de un total de 18 estudios con casi 8.000 pacientes, ha indicado que, en base a una evidencia de calidad baja (a muy baja), ni duloxetina ni milnacipran aportan un beneficio clínicamente relevante sobre placebo en la frecuencia de alivio del dolor de $\geq 50\%$, sobre la calidad de vida relacionada con la salud o sobre la fatiga, pero sí en el alivio del dolor de $\geq 30\%$ y también en la impresión subjetiva de los pacientes de una mejora importante o muy importante del dolor. Tampoco hay diferencias en la incidencia de problemas de sueño. El tratamiento con ambos fármacos se asocia a una mayor tasa de interrupciones por eventos adversos que con placebo, de modo que los autores concluyen que los potenciales beneficios de duloxetina y milnacipran para el tratamiento de la fibromialgia se ven superados por los riesgos, si bien aclaran que una minoría de pacientes puede experimentar un alivio sustancial de los síntomas sin eventos adversos clínicamente relevantes.

Por otro lado, los **inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina** (ISRS) parecen tener una menor dimensión del efecto en la reducción del dolor que los antidepresivos anteriormente mencionados, y existe una mayor controversia respecto al posible beneficio que aportan. Parece que **fluoxetina** (20-70 mg/día) ha mostrado en algunos estudios una ligera superioridad sobre placebo en el control de los síntomas dolorosos, así como sobre la fatiga, la limitación funcional y los síntomas depresivos, si bien otros trabajos apuntan a la ausencia de beneficio. También hay algún dato aislado y no contrastado de que los **IMAO** (inhibidores de la monoamino oxidasa) podrían resultar moderadamente útiles contra el dolor, no habiéndose

dose encontrado ningún efecto diferencial frente a placebo para otros antidepresivos como citalopram o nortriptilina.

Con respecto a **mirtazapina**, un antidepresivo tetracíclico con un mecanismo de acción específico (antagonismo de los receptores α_2 pre-sinápticos y antagonismo selectivo de los receptores serotoninérgicos 5-HT₂ y 5-HT₃), otra revisión reciente de la Cochrane (Welsch *et al.*, 2018b), con datos clínicos de 606 pacientes en 3 estudios aleatorizados, ha concluido que una evidencia de calidad baja (a muy baja) revela que el fármaco no aporta beneficio – comparativamente con placebo– en términos de calidad de vida, fatiga, mal humor, alivio del dolor de $\geq 50\%$ o la impresión global subjetiva del paciente, pero sí puede mejorar significativamente la frecuencia de reducción del dolor de $\geq 30\%$, la intensidad del dolor y los trastornos del sueño. En cualquier caso, implica una frecuencia más elevada de eventos adversos (como somnolencia, ganancia de peso y elevación de transaminasas hepáticas), de forma que, en general, y aunque una minoría de pacientes podría beneficiarse de su uso, los riesgos también parecen ser mayores que los beneficios potenciales del uso del fármaco en el tratamiento de la fibromialgia.

Finalmente, aunque la **ciclobenzaprina** (Yurelax®, no comercializado en España) es en realidad un relajante muscular indicado exclusivamente en el tratamiento de espasmos musculares, tanto su estructura química como su perfil farmacológico recuerdan abiertamente a los de la amitriptilina. Diversos ensayos clínicos han encontrado que ciclobenzaprina (10-40 mg/día) era significativamente superior al placebo en el control del dolor y en la mejora de la calidad del sueño (y con ello, de la calidad de vida); en concreto, el dolor parece mejorar a corto plazo (especialmente, a partir de la cuarta semana), aunque posteriormente el efecto disminuye. Por su efecto sedante se recomienda la administración 2-3 horas antes de acostarse. Se ha estimado que el número necesario de pacientes a tratar (NNT) para conseguir mejoría tanto en el dolor como en la calidad del sueño es de 4,8 (Collado *et al.*, 2011). No ha demostrado beneficio sobre la fatiga.

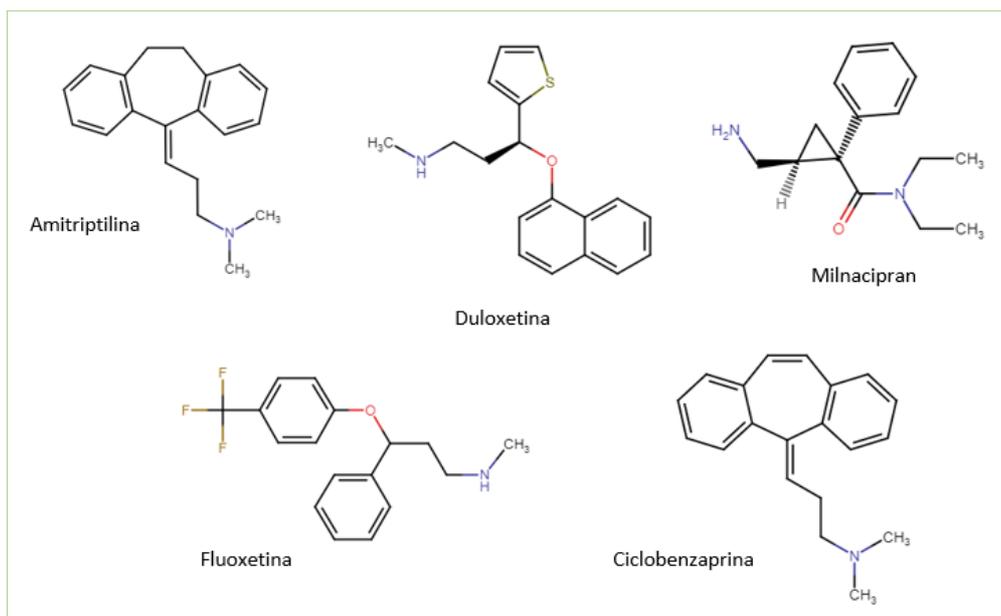


Figura 5. Estructura química de los fármacos antidepresivos (y relacionados) habitualmente prescritos para el tratamiento de la fibromialgia.

Anticonvulsivantes

La utilización de agentes antiepilépticos en el tratamiento de la fibromialgia se justificó en su momento en razón a la hipótesis etiológica según la cual la enfermedad podría ser resultado de una hiperexcitabilidad patológica del SNC, algo que la relaciona genéricamente con las patologías epilépticas. No se ha encontrado una relación entre fibromialgia y epilepsia, pero sí se ha podido constatar que algunos antiepilépticos podrían resultar útiles para el control de determinadas manifestaciones de la fibromialgia.

De hecho, el primer fármaco que consiguió la aprobación por la FDA para la indicación en fibromialgia fue la **pregabalina** (Lyrica® y EFG), en 2007 (Figura 6). A pesar de su evidente relación estructural con el ácido gamma aminobutírico (GABA), el principal aminoácido neuroinhibitorio del SNC, su mecanismo farmacológico no parece tener nada que ver con ello y, de hecho, actúa uniéndose de forma selectiva y con una elevada afinidad a una subunidad auxiliar específica (proteína alfa-2-sigma) de los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje presentes en la membrana neuronal. Esto conduce a un bloqueo de dicho canal iónico, con la consiguiente reducción de la entrada de Ca^{2+} en la neurona; así, a pesar de que

la membrana neuronal experimente un proceso de despolarización –por estímulo externo procedente de otras neuronas–, no habrá un incremento de las concentraciones intraneuronales de calcio. En consecuencia, se reduce la liberación neuronal de neurotransmisores, en mayor medida si la neurona ha sido estimulada anteriormente. El resultado es un bloqueo o amortiguación de la dispersión de la señal excitatoria neuronal, tanto en lo que se refiere a la descarga epileptógena, como en la señal dolorosa de origen neuropático.

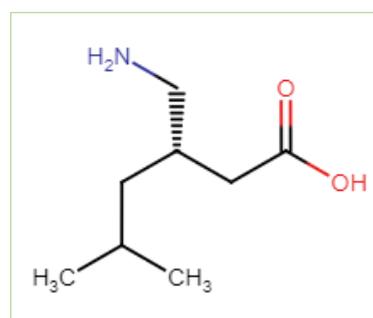


Figura 6. Estructura química de pregabalina.

Algunos ensayos clínicos y meta-análisis han puesto de manifiesto que con dosis de 300-450 mg/día (y hasta 600 mg/día), la pregabalina produce una reducción del dolor de más del 50% en aproximadamente el 30% de los pacientes tratados. Además, mejora la calidad

de sueño y el estado general (calidad de vida), así como la ansiedad y la fatiga, aunque en estas últimas, la magnitud del efecto parece ser bastante modesto; no observan diferencias en la depresión. Por ejemplo, un ensayo clínico controlado y aleatorizado, de 6 meses de duración analizó, en 1.051 pacientes que inicialmente respondieron a pregabalina, si la duración del efecto se mantenía en el tiempo: al final del estudio el 68% de los tratados con pregabalina, comparados con el 39% de los tratados con placebo, mantuvieron la respuesta terapéutica en relación a la mejora del dolor, las alteraciones del sueño, la fatiga y el nivel funcional; la diferencia fue estadísticamente significativa (Crofford *et al.*, 2008). Un meta-análisis sugirió que la dosis de 450 mg/día podría resultar en una mayor proporción de pacientes respondedores (aunque no se vieron diferencias estadísticamente significativas respecto a otras dosis); además, estimó que el número de pacientes a tratar -NNT- con el fármaco era de 7, si bien se producía una incidencia de eventos adversos no desdeñable (sobre todo, mareo, somnolencia, sequedad bucal, ganancia de peso, y edema periférico), que podría suponer la interrupción del tratamiento en uno de cada cuatro pacientes.

Pese a su autorización por la FDA estadounidense, la indicación en fibromialgia para pregabalina fue rechazada en Europa¹⁰ en 2009, alegando la EMA que las diferencias observadas en dolor y calidad de vida en comparación con placebo no eran clínicamente relevantes; tampoco consideró probado el mantenimiento de la eficacia a largo plazo, a pesar de los resultados comentados tras 6 meses de tratamiento. Asimismo, la EMA tomó en cuenta el perfil toxicológico de la pregabalina y la alta tasa de abandonos del tratamiento debido a la incidencia de eventos adversos.

Estrechamente relacionada con pregabalina y, de hecho, precursor de dicho fármaco, la **gabapentina** también ha sido estudiada en pacientes con fibromialgia. Con dosis de 1,2-2,4

g/día parece reducir el dolor de forma significativa (35-49% vs. 21-31% de pacientes con placebo), aunque los resultados clínicos disponibles para gabapentina son inciertos y, en todo caso, se beneficiarían menos de la mitad de pacientes tratados. En ese sentido concluye una revisión de la Cochrane (Cooper *et al.*, 2017), que únicamente ha encontrado dos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciegos y controlados, de ≥ 8 semanas de duración: la evidencia es de muy baja calidad e insuficiente para apoyar o refutar el posible uso de gabapentina para reducir el dolor en fibromialgia.

Analgésicos

Parece obvio que los analgésicos formen parte del tratamiento farmacológico de la fibromialgia, atendiendo a la condición intensa y generalizadamente dolorosa de la enfermedad. Sin embargo, dicha obviedad es, en efecto, solo aparente. La mayoría de los analgésicos estudiados en el tratamiento de la fibromialgia no han demostrado ningún efecto beneficioso en los pacientes.

Así, por ejemplo, el papel de los **opioides** en la terapéutica de la fibromialgia es limitada y suelen evitarse. Los pacientes con la enfermedad tienen una actividad opioide endógena alterada, con una escasa disponibilidad de receptores de receptores opioides pero una alta concentración de péptidos opioides en los fluidos biológicos. Esto podría explicar por qué los fármacos opioides son generalmente inefectivos y se ha hipotetizado que naltrexona (antagonista de receptores opioides) podría aportar algún beneficio por sus posibles efectos neuroprotectores y analgésicos (Sarzi-Puttini *et al.*, 2020). No parece que los analgésicos opioides puros -de acción exclusiva sobre receptores mu opioides-, como la morfina, produzcan resultados satisfactorios en fibromialgia, lo cual, unido al riesgo de aparición de efectos secundarios potencialmente graves en unos pacientes muy sensibles en general, no aconseja su uso.

Prácticamente el único fármaco de dicho grupo que ha demostrado utilidad en pacientes con fibromialgia es el **tramadol**, el cual ejerce su acción al unirse a los receptores opiáceos mu y, en menor medida, a los kappa y delta; sin embargo, se ha postulado que el principal

¹⁰ Documento: European Medicines Agency. Refusal assessment report for Lyrica. Procedure No. MEA/H/C/000546/III/0024. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000546/WC500076177.pdf.

mecanismo analgésico implicado en los pacientes con fibromialgia posiblemente sea el bloqueo mixto de la recaptación de noradrenalina y serotonina. Hay algunos datos clínicos que indican que, tanto solo como asociado con paracetamol (Figura 7), parece superior al placebo en el control del dolor y produce una mejoría de la calidad de vida a los 3 meses; bien es cierto que la diferencia con respecto al placebo es pequeña y la relevancia clínica dis-

cutible. Una reciente revisión sistemática de la evidencia al respecto –4 ensayos clínicos que incluyeron a 459 pacientes– (da Rocha *et al.*, 2020) ha concluido que la evidencia disponible no es suficiente para apoyar o rechazar el uso sistemático de tramadol para el tratamiento del dolor u otros síntomas. Tramadol no ejerce ningún beneficio sobre la depresión o la calidad del sueño.

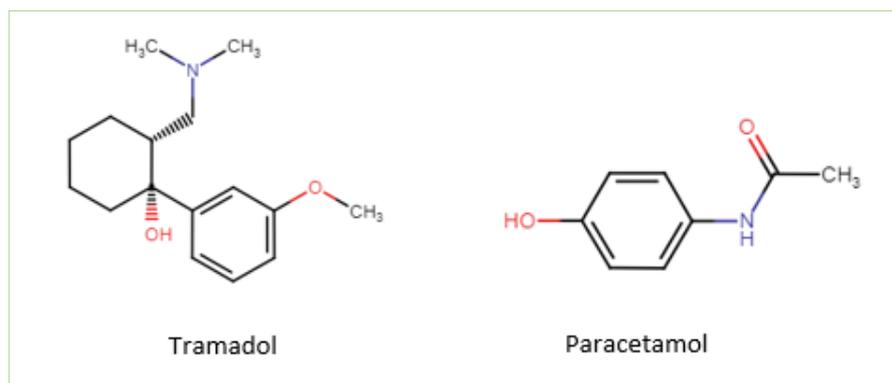


Figura 7. Estructuras químicas de los fármacos analgésicos más empleados en pacientes con fibromialgia.

Con respecto al uso aislado de paracetamol, hay pocos datos clínicos consistentes que avalen su utilidad en fibromialgia, a pesar de lo cual el Ministerio de Sanidad (Collado *et al.*, 2011) reconoció que es el fármaco más prescrito y empleado en estos pacientes: tres cuartos de los mismos consumen paracetamol y la mayoría de ellos lo considera un tratamiento eficaz (< 30% lo califica como totalmente ineficaz). Aunque no se ha realizado ningún ensayo aleatorizado y comparado con placebo que analice la eficacia del paracetamol en fibromialgia parece razonable la utilización de este fármaco por razones de tolerancia y seguridad.

Por otra parte, ni los corticosteroides ni los AINE (antiinflamatorios no esteroídicos, incluidos ibuprofeno o naproxeno) han demostrado ningún tipo de eficacia en estudios con pacientes con fibromialgia, por lo que el uso de ambos tipos de fármacos es desaconsejable para esta indicación, si bien son fundamentales, como también lo es paracetamol, para tratar otras formas de dolor periférico –por ejemplo, el debido a la osteoartritis o el dolor de partes blandas–, pues las aferencias noci-

ceptivas pueden promover una mayor sensibilización central.

Otros fármacos

Se han investigado diversos tipos de fármacos, aunque, en general, con resultados decepcionantes. En todo caso, la disponibilidad de ensayos clínicos amplios y metodológicamente rigurosos es prácticamente nula y los pocos datos divulgados suelen referirse a estudios pequeños, de corta duración y poco fiables en términos estadísticos. No obstante, se ha continuado trabajando en investigación clínica en los últimos años.

Un ejemplo de ello ha sido el estudio para contrastar la posible utilidad de los agentes dopaminérgicos, empleados habitualmente en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Dicha utilización se basa en la hipótesis de que las descargas de adrenalina que se producen en el *locus ceruleus* podrían ser las responsables de las alteraciones del sueño en los pacientes con fibromialgia; por ello, actuando sobre la modulación de la dopamina, teóricamente se podrían controlar dichas descargas y

mejorar así la calidad del sueño de estos pacientes.

En esa línea, un pequeño ensayo clínico realizado sobre 60 pacientes con fibromialgia (Holman *et al.*, 2005) estudió el empleo de **pramipexol** (Mirapexin® y EFG). Se trata éste de un agonista dopaminérgico, no relacionado con los derivados ergóticos, y con una marcada selectividad hacia la familia de receptores D₂ de la dopamina (D₂, D₃ y D₄), con acción tanto sobre los receptores presinápticos (autorreceptores, reguladores de la liberación de dopamina) como post-sinápticos; entre ellos, es especialmente selectivo hacia los D₃ y carece prácticamente de efectos sobre los receptores D₁. Además, posee ligeros efectos agonistas sobre receptores α₂-adrenérgicos. Los datos sugieren un efecto significativo en la reducción del dolor, con mejoras adicionales en la fatiga, la capacidad funcional y el estado general, junto a una buena tolerabilidad. En cualquier caso, la evidencia clínica es débil y se requieren estudios más amplios y prolongados que confirmen los anteriores.

También se han evaluado otros fármacos con indicios de eficacia en al menos un ensayo controlado y aleatorizado, que podrían emerger como alternativas en casos seleccionados, tales como el oxibato sódico o la hormona del crecimiento. Hay consenso en que son necesarios más estudios para corroborar su beneficio clínico, no recomendándose actualmente su uso en la práctica clínica habitual para el tratamiento de los síntomas de la fibromialgia. Tampoco hay evidencia suficiente para recomendar el empleo de la ketamina o la lidocafina en esta condición.

Algo similar ocurre con el uso de la planta del **cannabis** y los **cannabinoides** (fundamentalmente, cannabidiol y tetrahidrocannabinol), para los cuales la fibromialgia ha sido uno de los usos medicinales propuestos, en base a los datos positivos divulgados de su uso en el tratamiento de una serie de patologías crónicas dolorosas no oncológicas. La mayoría de estudios ha evaluado la nabilona, un análogo semi-sintético del THC que es 10 veces más potente que el propio THC. Una revisión de la Cochrane (Wallit *et al.*, 2016), de dos estudios de 2-4 semanas de duración con un total de 72 pacientes, no recomendó el uso de la nabilona

para tratar la fibromialgia por la ausencia de evidencia de alta calidad y una baja tolerabilidad. Los cannabinoides puros, si tienen algún papel, aún debe ser definido. De forma meramente ilustrativa se puede citar la Encuesta Nacional del Dolor realizada en 2014 en EE.UU.¹¹, que comparó la eficacia de los tres fármacos autorizados en fibromialgia frente al cannabis: con una muestra de 1.300 pacientes que respondieron, los resultados parecen favorables al cannabis.

Por último, algunos autores plantean la posibilidad de emplear fármacos hipnóticos y anti-psicóticos frente a ciertas manifestaciones de la fibromialgia. Así, las benzodiazepinas y otros fármacos como zolpidem se pueden emplear durante cortos periodos de tiempo para mejorar los trastornos de sueño, aunque no son eficaces frente al dolor. Entre los antipsicóticos, **quetiapina** ha sido el fármaco más estudiado. Otra revisión Cochrane (Wallit *et al.*, 2016b) sugirió que puede mostrar algún beneficio en el dolor, los trastornos del sueño, la depresión y la ansiedad, pero, por la baja calidad de la evidencia de los ensayos clínicos, debe limitarse a cortos periodos de tratamiento. De manera interesante, un estudio comparó la quetiapina con amitriptilina y no encontró diferencias entre los dos fármacos en términos de su capacidad de reducir la sintomatología de la enfermedad, referida al dolor, la fatiga, los trastornos del sueño, la ansiedad o la depresión.

¹¹ "National Pain Report. Marijuana rated most effective for treating fibromyalgia". Disponible en: <http://nationalpainreport.com/marijuana-rated-most-effective-for-treatingfibromyalgia-8823638.html>.

MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

Tal y como recoge el último documento revisado de [Recomendaciones de la Liga Europea Contra el Reumatismo](#) (EULAR, por sus siglas en inglés), las herramientas no farmacológicas tienen una importancia capital en el manejo de

Tratamiento físico rehabilitador

Entre las intervenciones extrafarmacológicas más eficaces para el tratamiento de los pacientes con fibromialgia se encuentra el [ejercicio físico aeróbico](#), siendo de hecho la única que se recoge como recomendación “fuerte” en el citado documento. Aunque la educación sanitaria del paciente es también un pilar fundamental (se tratará más adelante por el papel que pueden jugar los profesionales sanitarios), como única intervención tiene un impacto mínimo en la limitación funcional. Sin embargo, la combinación de educación y ejercicio físico aeróbico es mucho más eficaz que cada una de ellas por separado en pacientes con fibromialgia. En todo caso, existe un amplio consenso acerca de la utilidad de los programas de ejercicios físicos y, por ello, forman parte de las recomendaciones básicas para estos pacientes.

Los ejercicios físicos aeróbicos utilizan grandes grupos musculares a los que se somete a movimientos repetidos, provocando un aumento de la frecuencia cardiaca, pero sin superar el umbral anaeróbico (hasta 70-85% de la frecuencia cardiaca máxima para la edad). En los pacientes con fibromialgia es necesario comenzar con una intensidad de entrenamiento menor de lo normal (60-75% de la frecuencia cardiaca máxima) y una frecuencia mayor, para que, una vez adaptados a la práctica de ejercicio, pueda incrementarse la intensidad y disminuir la frecuencia. Suele aconsejarse un mínimo de 20 minutos de ejercicio aeróbico 3 veces a la semana; los más comunes consisten en ejercicios en carga (caminar, danza) y en descarga (bicicleta, natación, etc.). El ejercicio aeróbico ha demostrado claramente mejorar el dolor, la sensación global de bienestar, la función física y parece tener un leve efecto, estadísticamente no significativo, sobre la sensibilidad dolorosa a la presión; en cambio, no parece que produzca resultados sobre la de-

la fibromialgia (Macfarlane *et al.*, 2017) y, en muchos de los casos, serán las primeras medidas terapéuticas instauradas. Las más relevantes se describen a continuación.

presión ni sobre la sensación general de fatiga (Sosa-Reina *et al.*, 2017).

Sin embargo, parece existir una ventana terapéutica estrecha para el ejercicio físico aeróbico, ya que demasiado ejercicio puede incrementar la intensidad de los síntomas y demasiado poco resulta ineficaz. Más allá de los ejercicios aeróbicos, los de [fortalecimiento muscular](#) pretenden mejorar la fuerza, resistencia y potencia muscular realizando contracciones musculares contra determinadas resistencias, tales como bandas elásticas, pesas o el propio peso del paciente. Aunque menos estudiados que los ejercicios aeróbicos, algunos apuntan a una mejoría relevante en el dolor, la sensación global de bienestar, la sensibilidad dolorosa a la presión y la depresión.

Sea como fuere, debe tenerse en cuenta que, para que un programa de ejercicios sea eficaz, un requisito esencial es que el paciente lo tolere y lo realice, por lo que deben individualizarse las recomendaciones según preferencias y comorbilidades. Dado que el comienzo puede ser complicado (inevitable e imprevisiblemente puede conllevar molestias dolorosas), por un mal estado físico y/o factores psicológicos, la intensidad inicial debe ser siempre inferior a la recomendada para la población general, a fin de evitar el abandono prematuro; posteriormente, puede irse incrementando hasta llegar a un nivel de intensidad moderado. Se aconseja mantener el ejercicio durante periodos prolongados (al menos 6-12 meses) para alcanzar resultados claramente favorables, lo que supone buscar la implicación y el compromiso del propio paciente. Es preciso que el ejercicio sea agradable, sencillo y que el paciente lo pueda incorporar fácilmente en su rutina diaria. Obviamente, la supervisión inicial por un profesional (fisioterapeuta o educador físico) mejora el cumplimiento, y la realización de los ejercicios en grupo también

favorece la interacción social y aumenta la motivación.

Como parte del tratamiento rehabilitador típicamente recomendado para otras patologías crónicas, y complementariamente al ejercicio físico, se debe considerar en la fibromialgia: a) la **pérdida de peso**, que mejora el bienestar y la postura y reduce la inflamación inducida por la obesidad y las aferencias nociceptivas periféricas; y b) las **modificaciones dietéticas**, a fin de corregir las deficiencias nutricionales o regímenes incorrectos (suelen ser más frecuentes entre pacientes con fibromialgia), si bien no se dispone de datos suficientes para definir un protocolo nutricional correcto. La revisión de la literatura ha demostrado que el uso de los suplementos dietéticos sigue siendo controvertido, aunque los ensayos clínicos con suplementos de vitamina D, magnesio, hierro y probióticos han aportado resultados prometedores. En cuanto a otras intervenciones concretas, el consumo de aceite de oliva, la dieta sustitutiva con cereales integrales, las dietas hipocalóricas, la dieta baja en carbohidratos de cadena corta y alcoholes relacionados (FODMAPs), la dieta sin gluten, la dieta libre de glutamato monosódico y aspartamo, las dietas vegetarianas y la dieta mediterránea parecen ser eficaces para atenuar al menos en parte los síntomas de la fibromialgia (Pagliai et al., 2020).

Con respecto a **otros agentes físicos**, aunque no se dispone de una evidencia clínica excesivamente contundente, parece que podría haber un efecto positivo a corto plazo con la aplicación con la aplicación de termoterapia superficial, campos magnéticos, corriente directa transcraneal o electroestimulación nerviosa transcutánea (TENS, por sus siglas en inglés) (Collado *et al.*, 2011; Johnson *et al.*, 2017). La terapia láser de baja intensidad sí ha demostrado en algunos estudios – heterogéneos y de calidad metodológica limitada– ser un tratamiento efectivo, seguro y bien tolerado para pacientes con fibromialgia (Yeh *et al.*, 2019).

Por último, es preciso subrayar que una revisión sistemática de 10 estudios clínicos y meta-análisis con datos de 145 pacientes (Yuan *et al.*, 2015) ha concluido que ciertos tipos de **masajes** tienen un impacto beneficioso en la

calidad de vida de los pacientes con fibromialgia, aunque los datos son limitados. Así, por ejemplo, una evidencia moderada apoya que la liberación miofascial tiene, en comparación con placebo, un efecto muy positivo sobre el dolor y moderado sobre la ansiedad y la depresión, que se mantiene a medio plazo, y también mejora la fatiga, la rigidez y la calidad de vida. Además, en base a una evidencia más limitada, el masaje de tejido conectivo se ha mostrado capaz de mejorar la depresión y la calidad de vida, si bien el drenaje linfático manual es superior al anterior en esas variables y en lo relativo a la rigidez; finalmente, el masaje Shiatsu parece mejorar el dolor, los umbrales dolorosos de presión, el sueño, la fatiga y la calidad de vida.

Psicoterapia

El tratamiento psicológico es otra de las “patas” que sustentan el enfoque global terapéutico de la fibromialgia, enfocándose su objetivo al de controlar los aspectos emocionales de la ansiedad y la depresión. Existe un fuerte grado de aceptación de que la combinación de tratamiento psicológico y ejercicio físico reduce el impacto global de la fibromialgia en la vida de los pacientes; por ejemplo, se ha podido constatar una mejoría clínica con duración superior al año con terapia intensiva multidisciplinar de 3 semanas de duración del tratamiento no farmacológico (educacional, ejercicio aeróbico y psicoterapia).

Existen varios tipos de tratamiento psicológico, pero entre todos ellos destaca, por ser el más eficaz y del que mayor evidencia se dispone, el **tratamiento cognitivo conductual** (TCC): un tipo de terapia que pretende ayudar a los pacientes a identificar pensamientos maladaptativos relacionados con la enfermedad y dotarles de estrategias de comportamiento que les permitan controlar ellos mismos sus vidas, manteniendo la mayor funcionalidad. Para ello, el TCC combina la aplicación de diversas técnicas de eficacia contrastada –tales como técnicas de relajación, el *biofeedback*¹²,

¹² El término inglés *biofeedback* podría traducirse como *bio-retroalimentación* y se refiere al método para ganar el control de los procesos del cuerpo a fin de aumentar la relajación, disminuir el dolor y desarrollar modelos más sanos y eficaces de afrontamiento

la reestructuración cognitiva, la resolución de problemas, el control de estímulos, la reinterpretación sensorial, el manejo de contingencias, etc.– y se realiza en 3 fases: la fase educativa o de información al paciente, la fase de adquisición de habilidades y la fase de puesta en práctica en la que el paciente comprueba y optimiza los recursos para controlar los síntomas.

Una revisión sistemática de la evidencia disponible (Bernardy *et al.*, 2018) concluyó que los pacientes que reciben la terapia TCC pueden tener una mejora de mayor magnitud en términos de dolor, funcionalidad física y estado anímico que aquellos pacientes que reciben los cuidados usuales, están en lista de espera o están siendo tratados mediante otros métodos activos no farmacológicos. No difiere en eficacia respecto a las herramientas farmacológicas recomendadas (como pregabalina y/o duloxetina), salvo una cierta superioridad para afrontar el dolor y una mejor tolerabilidad. De modo interesante, aporta a los pacientes las estrategias de afrontamiento que pueden ser empleadas a largo plazo, lo cual es muy útil en una patología crónica; un estudio no controlado incluso halló prometedores resultados 1 año después del inicio del tratamiento. También parece reducir significativamente el número de visitas médicas.

Por el contrario, y aunque se dispone de algunos resultados preliminares positivos, no hay todavía suficiente evidencia científica para recomendar la hipnosis¹³, la imaginería guiada u otras técnicas, como la intervención mediante escritura. Se requieren estudios metodoló-

gicamente robustos que aporten una evidencia de mayor calidad.

Otras terapias complementarias o alternativas

Se incluirían aquí un amplio rango de intervenciones no farmacológicas, que en ocasiones se agrupan erróneamente bajo el término de *terapias naturales*, frecuentemente distorsionado, el cual incluye multitud de técnicas; aunque algunas de ellas tienen fundamentos y metodologías serias, otras carecen del más mínimo rigor y se mueven en el ámbito de una ambigüedad calculada. Su efectividad en fibromialgia no ha sido confirmada de forma generalizada a través de ensayos clínicos, aunque algunos trabajos parecen apoyar ciertos beneficios concretos para algunas de ellas. Un metaanálisis de 2014 (Perrot *et al.*, 2014) sugirió que la magnitud de la multidimensionalidad del efecto de algunos de estos enfoques puede exceder el de los tratamientos farmacológicos para la fibromialgia. Sin embargo, el beneficio que estas terapias aportan es todavía un área de controversia, ya que los diseños de los estudios son a menudo débiles y la calidad de la evidencia suele ser baja.

En cualquier caso, varias terapias alternativas están incluidas en el documento de Recomendaciones EULAR, donde se subraya que al menos pueden ser considerados como tratamiento adyuvante, si no central, para muchos pacientes, pudiendo introducirse distintas medidas en función de las limitaciones de coste, disponibilidad y preferencias del paciente. Así, si bien no hay suficiente evidencia de calidad para definir la magnitud del beneficio de la **acupuntura** (una de las terapias más buscadas por los pacientes con fibromialgia), sí que una moderada evidencia sugiere que esta técnica, cuando se asocia a terapias convencionales, aporta una mejora de la capacidad funcional en los pacientes, aliviando la rigidez y el dolor, en comparación con la administración exclusiva de terapias convencionales. La electroacupuntura también parece reducir la intensidad del dolor crónico a corto y medio plazo. No obstante, permanecen ciertas incertidumbres sobre la diferencia en términos de eficacia (y su grado) respecto de la acupuntura simulada aleatoria.

de los problemas cotidianos de la vida. El *biofeedback* clínico utiliza una serie de instrumentos especializados para vigilar varios procesos fisiológicos mientras ocurren, de modo que los gráficos móviles en una pantalla del ordenador, los pitidos o unos números "reflejan" cambios mientras ocurren en el cuerpo. El entrenamiento familiariza con la actividad en diversos sistemas del cuerpo y permite aprender a controlar esta actividad para disminuir la tensión y para mejorar la salud; además, permite saber cuándo cambia la fisiología del paciente en la dirección deseada.

¹³ La hipnosis ha atraído ampliamente el interés de los investigadores en el último lustro, dado que un número importante de estudios han apuntado a su eficacia para abordar el dolor crónico. Una revisión sistemática en 2017 (Zech *et al.*, 2017) ya lo planteó como un potencial tratamiento para pacientes con fibromialgia, por sus beneficios sobre el dolor y los trastornos del sueño al final del periodo de sesiones (entre 8 y 26 semanas), y hasta más allá de 3 meses de seguimiento tras finalizar las sesiones.

Por otra parte, en relación con la **balneoterapia** también se dispone de información limitada de su efectividad en la fibromialgia, habiéndose postulado que su efecto puede durar hasta 6 meses. Ciertos indicios apuntan a que los baños con aguas termales calientes pueden mejorar algunas manifestaciones de la patología: reducción moderada del dolor, mejora de la calidad de vida de los pacientes y un pequeño efecto sobre el estado de ánimo. Algunos autores incluso consideran esta opción como un tratamiento de primera línea junto con la educación del paciente y el ejercicio aeróbico; el mecanismo por el cual actuaría esta terapia es un tema de discusión, que podría implicar una interrelación de factores hormonales, inflamatorios y cognitivo-emocionales.

Igualmente, algunos datos preliminares sugieren que el *Tai chi*, como otras **terapias de mo-**

vimiento y meditación con aceptación creciente entre pacientes con fibromialgia (junto al yoga o el qi-gong), podría presentar beneficios clínicos y representar una alternativa prometedora al ejercicio convencional (especialmente en pacientes menos adherentes al mismo), pero no se ha demostrado plenamente su eficacia. Se ha sugerido que podría mejorar los problemas de sueño, la fatiga, el dolor y la calidad de vida, pero la escasa calidad de la evidencia no permite extraer conclusiones sólidas. Tampoco hay evidencia para la recomendación o no recomendación de otros tratamientos que han llegado a plantearse, como la homeopatía, el oxígeno hiperbárico, la ozonoterapia, el magnesio o los suplementos en la dieta de *Chlorella pyrenoidosa* (alga verde rica en proteínas, minerales y vitaminas) (Sarzi-Puttini *et al.*, 2020).

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

Pese a que la justificación científica que avala la mayoría de los tratamientos ensayados en los pacientes con fibromialgia es muy variada y, en la mayoría de los casos, escasa y controvertida, en lo que sí parece existir un acuerdo generalizado es en que un enfoque terapéutico múltiple –que incluya, además del tratamiento farmacológico, educación, abordaje psicológico y ejercicios aeróbicos– mejora el dolor, la fatiga, la depresión, las alteraciones del sueño, la limitación funcional y la autoeficacia. El principal problema, lamentablemente, es que no hay evidencia científica de que su eficacia se mantenga largo plazo.

Como se ha venido sugiriendo, la estrategia terapéutica que se seleccione para tratar a un paciente con fibromialgia indispensablemente debe tener presente los siguientes puntos:

- ✓ Presencia de otras patologías asociadas, tanto físicas como psíquicas (depresión y ansiedad), con repercusión en la capacidad funcional del paciente y cuyo tratamiento debe abordarse por separado.
- ✓ Existencia de factores agravantes (frío, tiempo húmedo, inactividad o exceso de actividad, estrés mental o físico, problemas de sueño) o aliviantes (calor, tiempo seco, ac-

tividad física moderada, relajación, descanso, sueño reparador) de la sintomatología.

- ✓ Valoración –mediante escalas validadas (por ejemplo, FIQ)– del impacto o limitación en la calidad de vida de la sintomatología.
- ✓ Evaluación de factores psicológicos que determinan el impacto de la fibromialgia: estados emocionales, pensamiento catastrofista y percepción de autoeficacia.
- ✓ Establecimiento de una serie de criterios de derivación que permita seleccionar aquellos pacientes que se tratan en atención primaria.

La existencia de una amplia diversidad dentro del colectivo de pacientes con fibromialgia ha empujado a varias sociedades científicas a establecer unas recomendaciones para el tratamiento de la fibromialgia. *Grosso modo*, todos los expertos coinciden en que, tras el diagnóstico, se debe iniciar a la vez tratamiento no farmacológico y farmacológico en función de las características clínicas del paciente. Tomando para ello la *clasificación de Giesecke* como criterio diferenciador, se divulgaron en 2010, por ejemplo, las *Recomendaciones del*

Panel de Expertos del Documento de Consenso Interdisciplinar para el Tratamiento de la Fibromialgia (Alegre et al., 2010).

Dicho Panel establece una serie de recomendaciones generales para todos los pacientes, entre las que cabe destacar que los programas de ejercicios (aeróbico, fundamentalmente) son uno de los tratamientos básicos, pues han demostrado evidencia de eficacia en la mejora de la sensación global de bienestar, la función física y, probablemente, el dolor y la hiperalgesia. Asimismo, el Panel establece que en pacientes con fibromialgia se deben evaluar los niveles de depresión y de catastrofismo por sus implicaciones terapéuticas. También aconseja realizar intervenciones educativas bien diseñadas, ya que pueden mejorar algunos parámetros (como la autoeficacia, el catastrofismo, la calidad de vida, etc.), incidiendo en la idea de que una información adecuada sobre el diagnóstico, pronóstico y las alternativas terapéuticas debe ser el primer paso en el abordaje de cualquier paciente con fibromialgia. No se recomendaba por entonces el uso de ningún tipo de terapias experimentales o alternativas.

La clasificación de Giesecke establece tres grupos de pacientes (véase el apartado previo de "Clasificaciones"). El **Grupo 1** representa el paciente típico, especialmente a los que son atendidos en el ámbito de atención primaria; su rasgo particular es que muestran un incremento solo moderado de la sensibilidad dolorosa a la presión, muy inferior a la observada en los grupos 2 y 3, aunque la intensidad subjetiva del dolor es similar en los 3 grupos. Este grupo es el más numeroso e incluye aproximadamente al 50% de las pacientes que reúnen criterios clínicos de fibromialgia. Se caracteriza por una hiperalgesia baja, puntuaciones intermedias en los cuestionarios específicos de depresión y ansiedad, y un nivel moderado de catastrofismo y de la capacidad de afrontamiento del dolor. En estos pacientes, el Panel recomienda, entre otras cosas, evitar el uso de paracetamol y AINE para el tratamiento de la fibromialgia (excepto si existen enfermedades asociadas que justifiquen su uso), tratar la depresión asociada mediante antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) o duales serotonina-noradrenalina (IRSN). La amitriptilina en dosis bajas (25-50

mg) puede mejorar el dolor, la fatiga, el sueño y la calidad de vida; igualmente, la pregabalina es superior al placebo en la reducción del dolor, la mejora del sueño y la calidad de vida. Otras opciones de tratamiento son ciclobenzaprina, tramadol, gabapentina, pramipexol y oxibato sódico, aunque con un grado inferior de evidencia científica favorable.

El **Grupo 2** se caracteriza por un elevado grado de dolor junto a la presencia de altas puntuaciones en cuestionarios de depresión y de catastrofismo; la depresión es un aspecto clave en el tratamiento del dolor porque disminuye la eficacia de los analgésicos, mientras que el catastrofismo también se correlaciona con mayor intensidad y sensibilidad al dolor, así como a mayor discapacidad, representando un factor de cronificación y discapacidad, más importante en la fibromialgia que en otras enfermedades. Por ello, el Panel recomienda que, ante niveles moderados o graves de depresión, se utilice un antidepresivo, siendo de elección los duales: duloxetina (60-120 mg/día) o milnacipram (100 mg/día), aunque este último no está comercializado en España. Los antidepresivos tricíclicos son igual de eficaces, pero presentan múltiples efectos secundarios e interacciones medicamentosas, por lo que son peor tolerados en pacientes polimedicados, habitual en fibromialgia. Asimismo, en caso de niveles elevados de hiperalgesia está indicado el uso de gabapentina o pregabalina, y, con menor nivel de evidencia científica, el Panel considera que puede recomendarse utilizar un antidepresivo (ISRS -duloxetina o venlafaxina-) o pregabalina si existen niveles moderados o graves de ansiedad. La psicoterapia y, concretamente, la terapia cognitivo-conductual, se puede usar si existen niveles elevados de catastrofismo (pues no parece que éste disminuya con tratamiento farmacológico y empeora notablemente el pronóstico).

Por último, el **Grupo 3** se caracteriza por presentar valores normales de depresión y ansiedad, muy bajos valores de catastrofismo y el más elevado control percibido sobre el dolor, pero elevada hiperalgesia y sensibilidad al dolor. Dadas sus características, este grupo es el que teóricamente menos se beneficiaría de un tratamiento farmacológico encaminado a mejorar el estado anímico o a afrontar los síntomas anímicos relacionados con la enferme-

dad; tampoco sería el grupo más indicado para realizar terapias cognitivas encaminadas a reforzar dicho estado anímico y/o de afrontamiento de la enfermedad, ya que éste se encuentra en un nivel adecuado. En línea con lo anterior, el Panel considera que en los pacientes del Grupo 3 serían recomendables terapias psicológicas de mantenimiento de las variables positivas a lo largo de la enfermedad. Con un nivel inferior de evidencia científica, se estima que en este tipo de pacientes no se puede recomendar de forma general tratamiento farmacológico y/o psicológico de tipo cognitivo-conductual, ya que parten de un adecuado nivel para convivir con su enfermedad; en cualquier caso, el tratamiento farmacológico se debería proponer para tratar el dolor y los síntomas añadidos a la fibromialgia, según la evidencia clínica disponible y

experiencia del médico, al igual que en los demás grupos. Finalmente, se debe recomendar ejercicio aeróbico supervisado, como en el resto de grupos (INSS, 2019).

El Ministerio de Sanidad estableció en 2011 (Collado *et al.*, 2011) una recomendación de manejo escalonado del paciente en función de su grado de afectación según puntuación del cuestionario FIQ; estas medidas se recogen en la [Tabla 1](#). También sugirió la selección del tratamiento farmacológico concreto dependiendo de la sintomatología predominante ([Tabla 2](#)), dado que en fibromialgia no hay, a diferencia de otras patologías, un tratamiento óptimo o *gold standard* que sirva para todos los pacientes. Por motivos de seguridad, no suelen usarse las dosis máximas de ninguno de los fármacos individuales.

Tabla 1. Manejo escalonado del paciente con fibromialgia según su grado de afectación. Adaptada de (Collado *et al.*, 2011).

Grado de afectación de los pacientes	Intervención
Afectación leve FIQ < 39 puntos	<ul style="list-style-type: none"> > Manejo en Atención Primaria > Medidas no farmacológicas: información, consejos en autocuidados y ejercicio aeróbico > Fármacos: considerar farmacoterapia –en función de la sintomatología predominante– solo si fracasan las medidas no farmacológicas anteriores o mientras éstas hacen efecto
Afectación moderada FIQ ≥ 39 y < 59 puntos	<ul style="list-style-type: none"> > Manejo en función del grado de afectación, los recursos disponibles y la formación del profesional sanitario. Pueden iniciar el tratamiento en Atención Primaria o ser derivados a la atención especializada > Medidas no farmacológicas: información, consejos en autocuidados, ejercicio aeróbico supervisado y terapia cognitivo-conductual > Fármacos: considerar tratamiento según la sintomatología (ver Tabla 2).
Afectación grave FIQ ≥ 59 puntos	<ul style="list-style-type: none"> > Tratamiento en escalón secundario por personal especializado. Puede ser necesario el tratamiento multidisciplinar.

Tabla 2. Farmacoterapia recomendada en el abordaje de la fibromialgia según las manifestaciones predominantes. Adaptada de (Collado *et al.*, 2011).

Fármaco	Sintomatología sobre la que puede tener eficacia	Rango terapéutico
Amitriptilina	Dolor, trastornos del sueño, fatiga, limitación funcional	25-50 mg/día (en dosis única por la noche)
Ciclobenzaprina	Trastornos del sueño, dolor (el efecto analgésico tiende a disminuir con el tiempo)	10-40 mg/día (en dosis única por la noche, o en dosis partida con la dosis principal por la noche)
Duloxetina	Dolor, trastornos del sueño, depresión, limitación funcional	60-120 mg/día
Pregabalina	Dolor, trastornos del sueño, limitación funcional	150-450 mg/día
Fluoxetina [#]	Dolor*, trastornos del sueño*, fatiga*, depresión, limitación funcional	20-70 mg/día
Paracetamol [#]	Dolor	2-4 g/día
Tramadol [#]	Dolor	150-300 mg/día (se puede usar solo o asociado a paracetamol)

* Acción controvertida.

[#] Menor nivel de evidencia. La recomendación es de menor grado, especialmente en caso de paracetamol.

Más recientemente, numerosos autores coinciden, en línea con lo recogido en el documento de Recomendaciones EULAR y en base a la literatura científica disponible, en que el tratamiento de la fibromialgia debe basarse en 4 pilares: educación sanitaria, ejercicio físico, tratamiento farmacológico y psicoterapia. Las Recomendaciones EULAR proponen un tratamiento secuencial que comienza con las terapias no farmacológicas, si bien otros autores han planteado que el flujo de ese abordaje sea paralelo, de modo que la farmacoterapia, como los otros tres pilares, se implante desde el inicio. Un posible algoritmo de tratamiento se recoge en la [Figura 8](#).

En relación con la posible asociación o secuencia de fármacos, es preciso subrayar el hecho de que la monoterapia con un único fármaco suele tener un efecto clínicamente relevante solo en menos de la mitad de los pacientes. Por ello, se suele preferir una combinación de fármacos, la cual será seleccionada en un

abordaje centrado en las características individuales y clínicas del paciente. Una revisión sistemática de la Cochrane a este respecto (Thorpe *et al.*, 2018) concluyó que solo se dispone de un número escaso de ensayos clínicos de alta calidad y suficientemente amplios que comparen la combinación de fármacos con la monoterapia en fibromialgia, lo cual limita en gran medida la evidencia para apoyar o descartar el uso de una determinación asociación. La experiencia empírica en clínica ha llevado a algunos autores a sugerir que el tratamiento debe iniciarse con un antidepresivo IRSN (duloxetina, milnacipran), seguido de un anticonvulsivante en aquellos pacientes que no responden adecuadamente o no toleran los primeros; tales fármacos pueden ser beneficiosos en pacientes con fatiga severa, depresión o trastornos graves del sueño (Sarzi-Putti *et al.*, 2020).

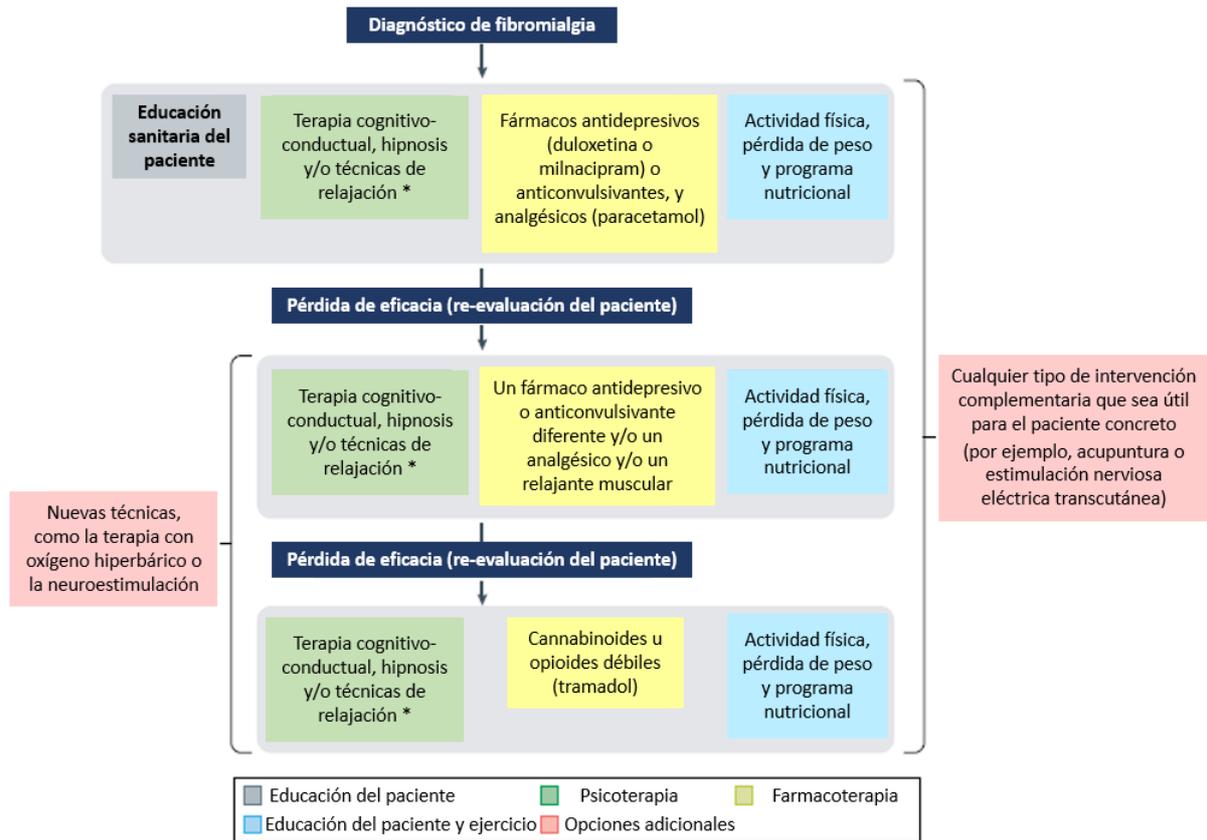


Figura 8. Estrategia de tratamiento propuesta para la fibromialgia, basada en el concepto de los cuatro pilares de tratamiento: educación del paciente, psicoterapia, farmacoterapia y ejercicio físico. Adaptada de (Sarzi-Puttini *et al.*, 2020). Este esquema no debe aplicarse rígidamente en la práctica clínica, sino que siempre debe individualizarse en función de las necesidades y preferencias de los pacientes.

EL PAPEL ASISTENCIAL DEL FARMACÉUTICO

Por todo lo expuesto, es evidente que todos los profesionales farmacéuticos, desde sus diversos ámbitos profesionales y de competencias, pueden contribuir y contribuyen al adecuado asesoramiento y asistencia sanitaria a los ciudadanos y pacientes con fibromialgia. Teniendo en cuenta las particularidades de la enfermedad comentadas en la presente revisión, se puede asumir que la práctica totalidad de pacientes van a estar en tratamiento crónico ambulatorio, si bien requerirán visitas periódicas al reumatólogo y otros especialistas para evaluar la progresión de la patología, la gravedad de posibles agudizaciones y los resultados del tratamiento instaurado. Dado que la práctica totalidad de medicamentos usados en estos pacientes son de dispensación a nivel de oficina de farmacia, la figura del farmacéutico comunitario cobra especial relevancia en la consecución de los objetivos del proceso terapéutico y en la educación sanitaria de la población.

Atendiendo al hecho de que cada día más de 2,3 millones de pacientes y usuarios acuden a las más de 22.000 farmacias españolas, y que en ellas se ofrecen al año más de 182 millones de consejos sanitarios, parece evidente el enorme potencial divulgador del farmacéutico como profesional sanitario, así como su incuestionable papel para canalizar hacia el médico a personas con problemas relevantes de salud, para un estudio clínico detallado. La farmacia comunitaria constituye, pues, un establecimiento sanitario accesible (con amplitud de horarios y sin necesidad de cita previa) y ubicuo capaz de suministrar una información rigurosa, de ofrecer un servicio proactivo de máximas garantías sanitarias con la debida confidencialidad, y de promover un mejor uso de los medicamentos a fin de prevenir los problemas relacionados con los mismos. Facilita, además, la disponibilidad de los medicamentos usados en el tratamiento de la fibromialgia (así como de las principales comorbilidades asociadas), con claras implicaciones en la continuidad asistencial y en la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud.

Por otro lado, el papel del farmacéutico especialista a nivel hospitalario también tiene una

indudable influencia en la consecución de los mejores resultados en salud de la farmacoterapia en los pacientes más graves, orientada principalmente al tratamiento de pacientes que han sido ingresados por complicaciones de la fibromialgia o comorbilidades asociadas con ellos.

La extraordinaria complejidad de la enfermedad, su amplia gama de síntomas, el desconocimiento de su etiología y la ausencia de marcadores biológicos que permitan su objetivación y evolución cuantitativa, constituye un entramado de dificultades que hacen del paciente una víctima frecuentemente incomprendida y terapéuticamente insatisfecha. Con esta perspectiva, la atención que requiere el paciente con fibromialgia es, obviamente, multidisciplinar. Dado el alto impacto socio-sanitario y económico de la enfermedad, con la integración efectiva del farmacéutico en los equipos multidisciplinarios y la necesaria coordinación con otros profesionales sanitarios de atención primaria y especializada (elaboración de protocolos y guías, unificación de criterios entre los diferentes profesionales, historia clínica compartida, etc.), se pueden identificar varias **vías de actuación** –a través de los Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales– para con los pacientes con fibromialgia o, en su caso, a los familiares.

I. Educación sanitaria

Como se ha venido subrayando, el hecho de que el paciente con fibromialgia esté adecuadamente informado y formado sobre las posibilidades para afrontar su enfermedad y las diversas manifestaciones es considerado **uno de los pilares del abordaje terapéutico** por la mayoría de guías de práctica clínica¹⁴. Y ahí, el

¹⁴ En la mayor parte de los ensayos clínicos, la información/educación se asocia con otras intervenciones o forma parte de tratamientos multidisciplinarios, pareciendo probado que la combinación de educación y ejercicios es especialmente eficaz. En este sentido, un ensayo clínico aleatorizado y controlado, de alta calidad, comparó 4 intervenciones: ejercicio aeróbico, ejercicios de fortalecimiento, educación y la combinación de ejercicio aeróbico y educación. La intervención más eficaz de forma aislada fue el ejercicio aeróbico (disminución de -8,2 puntos en la limitación funcional medida con la escala FIQ), mientras que la educación

farmacéutico, desde su privilegiada posición, tiene mucho que decir. Se debe asegurar que el paciente que ha recibido el diagnóstico de fibromialgia no sale de la farmacia desde una primera visita (antes de iniciar el tratamiento) sin conocer las características de la patología, desdramatizando la evolución, buscando su colaboración y su confianza (para su implicación en el tratamiento), y ofreciéndole unas expectativas positivas, y ello incluye, si el paciente lo estima oportuno, también a la familia, y especialmente a la pareja. Sin olvidar la necesaria coordinación con el médico (para evitar cualquier discrepancia que pudiera acrecentar la sensación de aislamiento o incompreensión por el paciente)¹⁵, es fundamental transmitir al paciente y reafirmar una información básica pero rigurosa sobre qué es la enfermedad, con qué medicamentos se trata y qué puede esperarse de ello, consejos para afrontar la enfermedad correctamente y cómo minimizar en lo posible sus consecuencias.

Este es un enfoque general para todas las enfermedades crónicas, requerido para facilitar el afrontamiento de la enfermedad y la relativización de sus consecuencias por el paciente, pero que en el caso de la fibromialgia resulta especialmente relevante, ya que hay varios factores que complican la tarea: los pacientes suelen presentar una sintomatología compleja y desean respuestas a muchas cuestiones. Los medios de comunicación han suscitado un aumento del interés hacia la patología, pero también han contribuido con frecuencia a crear confusión con afirmaciones pseudocientíficas o carentes de rigor. En este sentido, los tres elementos esenciales de la educación sanitaria consisten en dedicar el tiempo suficiente por parte de los profesionales sanitarios,

como única intervención tenía un impacto mínimo en la limitación funcional (-0,3 puntos de reducción del FIQ). Sin embargo, la combinación de educación y ejercicio era mucho más eficaz (-12,7 de reducción del FIQ) que la suma de las dos intervenciones de forma aislada (Rooks *et al.*, 2007).

¹⁵ Como se ha sugerido anteriormente, la mayor percepción de su enfermedad que tienen los pacientes con fibromialgia contribuye en ocasiones a que el médico tenga la percepción de estar ante un enfermo que magnifica su situación; esto, a su vez, conduce a que el paciente perciba un sentimiento de rechazo y frustración por parte del profesional sanitario, ante lo cual podría tratar de compensarlo sutilmente mediante la ocultación en parte de la percepción que tiene de su penosa situación cotidiana. El farmacéutico, por su cercanía a los pacientes, puede detectar esta situación y tratarla con médico y/o paciente.

definir claramente cuáles son los principales mensajes o contenidos que hay que transmitir –en especial, evitar las contradicciones– y utilizar estrategias eficaces de comunicación (Collado *et al.*, 2011).

Las ideas fundamentales a trasladar al paciente serían que la fibromialgia consiste básicamente en un conjunto de síntomas de curso crónico que por lo general no son excesivamente graves, entre los que el más frecuente es el dolor muscular. Debe informarse de que la causa de la enfermedad es actualmente desconocida (no se debe a daño de tejidos periféricos), pero que se sigue investigando intensamente en este campo y previsiblemente acabará por esclarecerse su etiopatogenia y, con ello, mejorará notablemente la eficacia del tratamiento y se ampliarán las opciones del mismo. A pesar de que es una enfermedad crónica, no es progresiva, y en muchos casos se logra un control aceptable de la enfermedad y mejora de la calidad de vida, si bien en ocasiones la enfermedad es refractaria y conduce a limitaciones funcionales notables. Con todo, si el tratamiento establecido por el médico se sigue con rigor y se ponen en práctica todas las recomendaciones, la gran mayoría de los pacientes con fibromialgia mejoran sustancialmente.

En aras de una prevención secundaria de complicaciones, y dado el papel que juegan el estrés, el estado anímico y los trastornos del sueño, es fundamental animar a los pacientes a aprender y poner en práctica una buena higiene del sueño (dormir las horas suficientes) y técnicas de relajación, así como desarrollar programas de reducción del estrés (que pueden incluir, si es necesario, la consulta a un psiquiatra), e incluso llevar una alimentación equilibrada. Considerando esto, y la necesidad de identificar y evitar –buscar alternativas– los factores desencadenantes o agravantes del dolor (por ejemplo, la realización de un esfuerzo o una carga física, el clima húmedo o frío, o una activación emocional intensa) y favorecer los atenuadores, se han planteado una serie de **consejos para el autocuidado** que son claves en el alivio de la sintomatología de la fibromialgia. A este respecto, por ejemplo, la Sociedad Española de Reumatología emitió el siguiente decálogo:

- 1) Aprenda a convivir con su dolor.
- 2) Controle sus emociones.
- 3) Controle su estrés.
- 4) Evite la fatiga.
- 5) Haga ejercicio físico de forma regular (manténgase activo).
- 6) Relaciónese con los demás.
- 7) Proteja su salud.
- 8) Use con precaución los medicamentos.
- 9) Use con precaución las terapias alternativas o complementarias.
- 10) Sea constante (se debe animar a los pacientes a que continúen todas las medidas no farmacológicas en función de sus necesidades y siempre y cuando tales intervenciones no provoquen ningún daño).

En una época en que la pandemia por COVID-19 ha tenido un impacto muy negativo en la salud física y psicológica de los pacientes con dolor crónico (Carrillo-de la Peña *et al.*, 2021), es mandatorio subrayar éstos y otros consejos generales para el manejo de la enfermedad: los pacientes con fibromialgia deben aprender a generar pensamientos positivos, ser más tolerantes consigo mismos y cuidar su autoestima. Conseguir que las personas que rodean al paciente comprendan las posibles formas de ayudarlo, convirtiéndose en un apoyo emocional, es otra herramienta indispensable.

A fin de cuidar ese componente emocional y de integración, tan relevante en la fibromialgia (por la sensación exclusión social que genera en los afectados y/o sus cuidadores), el soporte económico, sanitario y social que aportan los servicios sociales públicos y las asociaciones de pacientes son importantes en el proceso de la enfermedad. Desde la farmacia se puede aconsejar a las personas con fibromialgia sobre la **conveniencia de integrarse en asociaciones de pacientes**, que pueden ayudar en gran manera a la hora de conseguir un asesoramiento personalizado sobre las ayudas disponibles para hacer frente al coste de los cuidados requeridos, y que también contribuyen al fomento de la investigación biomédica. En la actualidad existen varias entidades de ámbito nacional y otras a nivel autonómico y local que prestan estos servicios a personas con fibro-

mialgia; puede consultarse un listado de todas ellas en el siguiente directorio: <http://afigranca.org/asociaciones-de-fm-en-espana/>.

II. Favorecimiento del diagnóstico precoz

La fibromialgia requiere un cuidadoso y pormenorizado diagnóstico médico (complejo), pero, para ello, es preciso que el paciente acuda a la consulta médica. Son escasos los datos sobre los resultados de un diagnóstico temprano –tras el debut de las manifestaciones– en la evolución clínica de la enfermedad, pero sí se acepta que una detección precoz puede permitir instaurar las medidas no farmacológicas en una etapa inicial y, en última instancia, retrasar la necesidad de la farmacoterapia, limitando los eventos adversos. Dada la idiosincrasia de la patología, frecuentemente asociada a otras, puede pasar fácilmente desapercibida para el paciente, que entiende que muchos de sus síntomas están relacionados con otra enfermedad previamente diagnosticada; en otros casos, la existencia de un cuadro depresivo o de ansiedad generalizada, motivado o no por la fibromialgia, puede enmascarar a esta última. Desde la farmacia, se puede en cierto modo contribuir a acelerar la ruta asistencial conducente al diagnóstico apropiado.

Con este fin, se debe tener presente los criterios o señales de alarma que pueden constituir una **sospecha diagnóstica**: especialmente mujeres, de 30 a 60 años (no hay que descartar mujeres más jóvenes, ni hombres), con buen estado general, que refieren un dolor generalizado que afecta a amplias zonas musculares (posiblemente también a articulaciones o raquis), y no se acompaña de signos inflamatorios articulares ni musculares, ni otros signos sistémicos. El dolor es persistente, de larga duración (> 3 meses), no remite sustancialmente con la administración de analgésicos convencionales (paracetamol, ibuprofeno, etc.) y aumenta con la palpación. Además, son personas aquejadas de una sensación permanente de fatiga (con frecuencia acompañada de insomnio), especialmente por la mañana, pero que no cede absolutamente durante el día. Cuando son preguntados sobre su problema de salud, son comunes las expresiones

del tipo: “me duele todo”, “mejor le digo lo que no me duele”, “me duele de los pies a la cabeza”, “me duele desde siempre”. Ante una persona que reúna esos condicionantes, la actuación del farmacéutico se dirigirá a su rápida **derivación al médico**.

El Documento de Consenso del Ministerio de Sanidad (Collado *et al.*, 2011) definió una serie de criterios para la derivación de pacientes con fibromialgia desde atención primaria, por la necesidad de intervención de otros especialistas o para determinadas intervenciones terapéuticas. En base a ellos, se recomienda la derivación a:

- > Reumatología: en caso de duda diagnóstica o necesidad de diagnóstico diferencial que no se puede hacer en atención primaria, o bien si hay un control inadecuado de las manifestaciones tras el inicio de un tratamiento *a priori* apropiado.
- > Especialistas de salud mental: si se detecta una enfermedad depresiva grave (pasada o activa como reacción frente al diagnóstico), si hay un pensamiento catastrofista ante el dolor, si el paciente está inadaptado a su enfermedad y ello repercute gravemente en su calidad de vida, o si se identifican antecedentes de sucesos emocionales que pueden condicionar el desarrollo de la fibromialgia.
- > Especialistas de digestivo, de ginecología u otros: si hay una comorbilidad específica que no puede resolverse en atención primaria.
- > Especialistas diversos relacionados con el manejo del dolor (reumatología, rehabilitación, medicina interna, unidades de dolor): si la enfermedad determina una afectación moderada-grave al inicio o durante su evolución.

III. Optimización de la farmacoterapia

Una vez establecido el diagnóstico de fibromialgia, como profesional sanitario experto en el medicamento, el farmacéutico debe velar por el uso racional de los mismos, para que los pacientes alcancen el máximo beneficio clínico. Esto es aplicable tanto en el entorno hospitalario, donde acudirán los pacientes ante

complicaciones de la enfermedad o con comorbilidades graves, como a nivel comunitario, pues el farmacéutico conocerá toda la medicación que utilizan estos pacientes, no solo la prescrita frente a la fibromialgia, sino también los tratamientos para enfermedades concomitantes, medicamentos que no necesitan prescripción, el uso de complementos alimenticios, etc. En líneas generales, las instrucciones dadas por el médico respecto a un tratamiento farmacológico prescrito deben ir siempre complementadas con recomendaciones relativas a los consejos de autocuidado reforzadas por el farmacéutico, pues los pacientes raramente mejoran de forma sustancial solo con farmacoterapia.

En el momento de la **dispensación** de cualquier medicamento, el farmacéutico comprobará que el paciente cuenta con toda la información necesaria para que el uso del mismo sea efectivo y seguro. Se debe averiguar si existe algún criterio que impida la dispensación, tal como: alergia a algún componente del medicamento, una contraindicación absoluta, interacciones con otros medicamentos (o alimentos), una duplicidad o una situación fisiológica especial (por ejemplo, embarazo o lactancia). Si es la primera vez que el paciente va a utilizar un medicamento, la labor del farmacéutico será asegurar que la persona sale de la farmacia conociendo para qué es ese medicamento y cuál es su correcto proceso de uso. Si se trata de una dispensación de continuación, el farmacéutico evaluará si el beneficio-riesgo del medicamento sigue siendo favorable en el paciente concreto, verificando si ha habido cambios en el tratamiento (dosis, pauta posológica, duración, adición de nuevos medicamentos, etc.) y si el paciente ha experimentado algún problema de seguridad que pudiera hacer sospechar de una reacción adversa, interacción, contraindicación, etc. Además de los medicamentos prescritos, en muchas ocasiones el propio paciente solicitará consejo al farmacéutico sobre los diferentes síntomas que van apareciendo.

Dada la inexistencia de un único tratamiento farmacológico que controle todos los síntomas, la condición crónica de la enfermedad y las frecuentes comorbilidades, el paciente con fibromialgia está habitualmente polimedicado durante periodos de tiempo prolongados (si

bien los tratamientos no siempre son permanentes, o, al menos, no todos). Es conveniente, por tanto, una monitorización estrecha durante el proceso terapéutico, con particular énfasis en la promoción de la adherencia al tratamiento prescrito y un adecuado seguimiento farmacoterapéutico orientado a maximizar los beneficios de la farmacoterapia.

Así pues, el farmacéutico deberá cerciorarse de que el paciente se involucra voluntariamente¹⁶ en su tratamiento y toma la medicación de manera correcta para minimizar el grado de incumplimiento terapéutico (cuando no coincide con la prescripción médica, tanto en relación con la toma de los medicamentos como con la realización de una dieta o la modificación del estilo de vida) y asegurar su eficacia. Es por ello que la **promoción de la adherencia** a los tratamientos de base es uno de los principales campos de actuación del farmacéutico. Parece necesario que se desarrollen estrategias con este fin, las cuales deben definirse de forma personalizada, con el paciente y la familia, valorando las causas de la no adherencia (visión subjetiva de pobre eficacia, tolerabilidad, etc.) y fomentando su confianza en los fármacos administrados. Pueden incluir información verbal y escrita y recursos interactivos, debiendo siempre recordarse que las consecuencias de la falta de adherencia pueden ir desde un empeoramiento de la calidad de vida, una falta de control de la enfermedad y una mayor probabilidad de complicaciones, hasta la aparición de efectos secundarios o comorbilidades. Todo ello, además, puede suponer ingresos hospitalarios adicionales y otras intervenciones sanitarias que impliquen ineficiencia del gasto farmacéutico y sanitario.

Son numerosos los test que permiten determinar la adherencia terapéutica, aunque posiblemente el más utilizado dentro de los test autocomunicados sea el *questionario de Mo-*

risky-Green-Levine. Ha sido empleado en muchos estudios publicados en revistas científicas internacionales sobre adherencia de tratamientos farmacológicos de diversa índole. En su versión original (hay versiones posteriores revisadas y ampliadas), consistía en una serie de 4 preguntas de contraste con respuesta dicotómica (sí/no), que pretende registrar la conducta del paciente con respecto al cumplimiento, asumiendo que si las actitudes son incorrectas el paciente es incumplidor. Las preguntas, de forma simplificada, son las siguientes: “¿Olvida alguna vez tomar los medicamentos para tratar su enfermedad?”, “¿toma los medicamentos a las horas indicadas?”, “cuando se encuentra bien, ¿deja de tomar la medicación?”, y “si alguna vez le sienta mal, ¿deja usted de tomarla?”. Se considera buen cumplidor a aquél que contesta correctamente a las 4 preguntas, mientras que a partir de una respuesta incorrecta se califica como incumplidor. Junto al citado test, hay otros muchos que permiten delimitar con más o menos precisión el grado de adherencia terapéutica, como el de Haynes-Sackett, el de Batalla (derivado del test de conocimiento sobre la enfermedad), el de Prochaska-Diclemente, etc.

Por otra parte, un adecuado **seguimiento farmacoterapéutico** (ofrecido por el farmacéutico de forma rutinaria, sistematizada y registrada/documentada, con reuniones periódicas con el paciente) permitirá detectar, atenuar y resolver la posible aparición de resultados negativos y problemas relacionados con la medicación. La farmacovigilancia ante posibles reacciones adversas (con su correspondiente notificación, en su caso, al Sistema Nacional de Farmacovigilancia¹⁷), y la identificación y prevención de interacciones farmacológicas y contraindicaciones de los medicamentos anti-depresivos, anticonvulsivantes o analgésicos revertirá en una mejor calidad de vida de los pacientes con fibromialgia. Para ello, es fundamental evitar el consumo innecesario de medicamentos que no hayan sido prescritos

¹⁶ Es importante considerar que la cuestión de la adherencia al tratamiento no consiste tanto en una obediencia ciega del paciente a las instrucciones de su médico o farmacéutico, sino más bien en la aceptación consciente y libre –en última instancia, el paciente es el principal responsable de su propia salud– de las instrucciones recibidas y debidamente explicadas. En definitiva, el paciente tiene que ser copartícipe con los profesionales sanitarios de los objetivos terapéuticos y responsabilidades, para lo cual es imprescindible tener en cuenta su nivel cultural, sus creencias y sus actitudes vitales.

¹⁷ Si durante la prestación de los servicios profesionales farmacéuticos asistenciales se detecta alguna reacción adversa a alguno de los tratamientos del paciente, el farmacéutico deberá notificarlo al Centro Autonómico de Farmacovigilancia que corresponda, según la información que puede consultarse en el siguiente enlace: www.notificaRAM.es. El propio paciente o cuidador también pueden notificarlas.

por el médico (aunque sean de uso habitual). Además, una actitud vigilante desde farmacia comunitaria, enfocada a la detección precoz de los signos y síntomas sugerentes de una posible refractariedad a una línea de tratamiento (empeoramiento del dolor o de los trastornos del sueño, incremento de la fatiga o de la rigidez, o persistencia de la depresión) también puede contribuir a activar la ruta asistencial que asegure un cambio de tratamiento temprano.

Para todo ello, adicionalmente a lo especificado en este artículo y la recomendación de consultar las fichas técnicas de los medicamentos, si se tiene en consideración que la información científica se actualiza constantemente, cobran especial relevancia las bases de datos que contienen información actualizada y pormenorizada sobre aspectos farmacológicos. Es el caso, por ejemplo, de la [base de datos BOT PLUS](#), que permite, entre otras funcionalidades, la detección de interacciones farmacológicas entre múltiples medicamentos comerciales y/o principios activos, para su evaluación a la hora de optimizar los tratamientos.

Por último, a modo de resumen de lo aquí expuesto, ya que un apropiado seguimiento farmacoterapéutico requiere tener presente algunos conceptos sobre el perfil beneficio-riesgo de las opciones de tratamiento, en la [Tabla 3](#) se recogen algunos aspectos relativos a la tolerabilidad de los fármacos más comúnmente prescritos en pacientes con fibromialgia. Los eventos adversos de los fármacos anti-convulsivantes son dosis-dependientes, mientras que los de los antidepresivos dependen mayoritariamente del perfil metabolizador del paciente. El tratamiento con una combinación de antidepresivos en principio debe evitarse debido al riesgo de síndrome serotoninérgico, una reacción adversa potencialmente fatal que se caracteriza por la combinación de un estado de alteración mental (agitación, ansiedad, desorientación), e hiperactividad muscular (temblores, hiperreflexia, rigidez muscular) y autonómica (vómitos, diarrea, hipertensión, taquicardia y midriasis).

Tabla 3. Efectos adversos de posible aparición con el uso de los fármacos más comúnmente prescritos en fibromialgia. Adaptada de (Sarzi-Puttini *et al*, 2020).

Fármaco	Clase	Reacciones adversas
Antidepresivos		
Duloxetina*	IRSN	Náuseas, palpitaciones, cefalea, fatiga, taquicardia, insomnio, xerostomía, estreñimiento y síndrome serotoninérgico
Milnacipran*	IRSN	
Amitriptilina	Antidepresivo tricíclico	Xerostomía, estreñimiento, ganancia de peso, retención urinaria, sedación y síndrome serotoninérgico
Anticonvulsivantes		
Pregabalina*	Gabaérgico	Sedación, mareo, vértigo, astenia, náuseas y ganancia de peso
Gabapentina	Gabaérgico	
Relajantes musculares		
Ciclobenzaprina	Relajante muscular serotoninérgico	Náuseas, palpitaciones, cefalea, fatiga, xerostomía, estreñimiento y síndrome serotoninérgico
Tizanidina	Agonista de receptores α_2	Mareo, astenia, xerostomía, vómitos, estreñimiento, anomalías en pruebas hepáticas, bradicardia, hipotensión y visión borrosa
Analgésicos		
Tramadol	Opioide débil e IRSN	Estreñimiento, náuseas, vómitos, mareo, fatiga, cefalea, prurito y xerostomía
Paracetamol	Analgésico y antipirético	Náuseas, vómitos, estreñimiento y toxicidad hepática
Hipnóticos		
Zolpidem	Fármaco Z, no benzodiazepínico	Mareo, cefalea, somnolencia, confusión, agitación, dolor abdominal, estreñimiento, xerostomía
Antipsicóticos		
Quetiapina	Antipsicótico atípico	Somnolencia, cefalea, mareo, síntomas extrapiramidales, ganancia de peso, dislipidemia, hiperglicemia, xerostomía, vómitos, náuseas y estreñimiento
Cannabis o cannabinoides		
Nabilona	Cannabinoides puro (análogo de tetrahidrocannabinol)	Somnolencia, mareo, náuseas, xerostomía, confusión, ansiedad y taquicardia
Cannabis	Fitofármaco (con diferentes concentraciones de cannabidiol y tetrahidrocannabinol)	Somnolencia, mareo, náuseas, xerostomía, visión borrosa, alteraciones del apetito, vértigo, taquicardia e hipotensión

* Autorizado en EE.UU. por la Food and Drug Administration.

IRSN: inhibidor dual de la recaptación de serotonina y noradrenalina.

BIBLIOGRAFÍA

- **Alegre C, García Campayo J, Tomás M, Gómez Argüelles JM, Blanco Tarrío E, Gobbo Montoya M et al.** Documento de consenso interdisciplinar para el tratamiento de la fibromialgia. *Actas españolas de psiquiatría.* 2010; 38(2): 108-21.
- **Arnold LM, Bennett RM, Crofford LJ, Dean LE, Clauw DJ, Goldenberg DL et al.** AAPT Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *J Pain.* 2019; 20(6): 611-28. DOI: 10.1016/j.jpain.2018.10.008.
- **Belenguier R, Ramos-Casals M, Siso A, Rivera J.** Classification of fibromyalgia. A systematic review of the literature. *Reumatol Clin.* 2009; 5(2):55-62.
- **Bennett RM, Friend R, Jones KD, Ward R, Han BK, Ross RL.** The Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR): validation and psychometric properties. *Arthritis Res Ther.* 2009; 11(4): R120. DOI: 10.1186/ar2783.
- **Bernardy K, Klose P, Welsch P, Häuser W.** Efficacy, acceptability and safety of cognitive behavioural therapies in fibromyalgia syndrome - A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pain.* 2018; 22(2): 242-60. DOI: 10.1002/ejp.1121
- **Borchers AT, Gershwin ME.** Fibromyalgia: A Critical and Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2015; 49(2): 100-51. DOI: 10.1007/s12016-015-8509-4.
- **Branco JC, Bannwarth B, Failde I, Abelló Carbonell J, Blotman F, Spaeth M et al.** Prevalence of fibromyalgia: a survey in five European countries. *Semin Arthritis Rheum.* 2010; 39(6): 448-53.
- **Carrillo-de la Peña M, González-Villar A, Triñanes Y.** Effects of the COVID-19 pandemic on chronic pain in Spain: a scoping review. *PAIN Reports.* 2021; 6(1): e899. DOI: 10.1097/PR9.0000000000000899.
- **Collado A, Gomez E, Coscolla R, Sunyol R, Solé E, Castells X et al.** Work, family and social environment in patients with Fibromyalgia in Spain: an epidemiological study: Epiffac study. *BMC Health Services.* 2014; 14(1): 513-34.
- **Collado Cruz A, Cuevas Cuerda MD, Estrada Sabadell MD, Flórez García MT, Giner Ruiz V, Marín López J et al.** Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad (MSPSI). *Fibromialgia.* 2011. ISBN: 978-84-7670-717-3. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/profesionales/prestacionesSanitarias/publicaciones/docs/fibromialgia.pdf>.
- **Cooper TE, Derry S, Wiffen PJ, Moore RA.** Gabapentin for fibromyalgia pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 1(1): CD012188. DOI: 10.1002/14651858.CD012188.pub2.
- **Crofford LJ, Mease PJ, Simpson SL, Young Jr JP, Martin SA, Haig GM et al.** Fibromyalgia relapse evaluation and efficacy for durability of meaningful relief (FREEDOM): a 6-month, double-blind, placebo-controlled trial with pregabalin. *Pain.* 2008; 136(3): 419-31.
- **Cuéllar Rodríguez S.** *Fibromialgia.* *Panorama Actual Med.* 2012; 36(353): 323-40.
- **da Rocha AP, Mizzaci CC, Nunes Pinto ACP, da Silva Vieira AG, Civile V, Trevisani VFM.** Tramadol for management of fibromyalgia pain and symptoms: Systematic review. *Int J Clin Pract.* 2020; 74(3): e13455. DOI: 10.1111/ijcp.13455.
- **Díaz-Marsá M, Palomares N, Morón MD, Tajima K, Fuentes ME, López-Ibor JJ et al.** Psychological factors affecting response to antidepressant drugs in fibromyalgia. *Psychosomatics.* 2011; 52(3): 237-44. DOI: 10.1016/j.psych.2010.12.014.
- **Domínguez Romero A, Medina Castillo A, Navas Echazarreta N.** Validación del cuestionario fibromyalgia impact questionnaire (fiq) adaptado al español. *Revista Sanitaria de Investigación.* 2020. Disponible en: <https://www.revistasanitariadeinvestigacion.com/validacion-del-cuestionario-fibromyalgia-impact-questionnaire-fiq-adaptado-al-espanol/>.
- **Font Gayà T, Bordoy Ferrer C, Juan Mas A, Seoane-Mato D, Álvarez Reyes F, Delgado Sánchez M et al.** Prevalence of fibromyalgia and associated factors in Spain. *Clin Exp Rheumatol.* 2020; 38 Suppl 123(1): 47-52.
- **Giesecke T.** Subgrouping of fibromyalgia patients on the basis of pressure-pain threshold and psychological factors. *Arthritis Rheum.* 2004; 50: 2716-7.
- **Heidari F, Afshari M, Moosazadeh M.** Prevalence of fibromyalgia in general population and patients, a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int.* 2017; 37(9): 1527-39. DOI: 10.1007/s00296-017-3725-2.
- **Holman AJ, Myers RR.** A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole, a dopamine agonist, in patients with fibromyalgia receiving concomitant medications. *Arthritis Rheum.* 2005; 52(8): 2495-505. DOI: 10.1002/art.21191.
- **Instituto Nacional de la Seguridad social (INSS).** Ministerio de Trabajo, Migraciones y Seguridad Social. Guía de actualización en la valoración de fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, sensibilidad química múltiple y electrosensibilidad. 2ª edición. 2019. Disponible en: https://www.semg.es/images/documentos/guia_fibromialgia_2019.pdf.
- **Johnson MI, Claydon LS, Herbison GP, Jones G, Paley CA.** Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 10(10): CD012172. DOI: 10.1002/14651858.CD012172.pub2.
- **Lian YN, Wang Y, Zhang Y, Yang CX.** Duloxetine for pain in fibromyalgia in adults: a systematic review and a meta-analysis. *Int J Neurosci.* 2020; 130(1): 71-82. DOI: 10.1080/00207454.2019.1664510.
- **Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Häuser W, Fluß E et al.** EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76(2): 318-28. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209724.
- **Margolis J, masters E, Cappelleri E, Smith D, Faulkner S.** Evaluating increased resource use in fibromyalgia using electronic health records. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2016; 8: 675-83.
- **Nishishinya B, Urrútia G, Walitt B, Rodríguez A, Bonfill X, Alegre C et al.** Amitriptyline in the treatment of fibromyalgia: a systematic review of its efficacy. *Rheumatology (Oxford).* 2008; 47(12): 1741-6. DOI: 10.1093/rheumatology/ken317.
- **Pagliai G, Giangrandi I, Dinu M, Sofi F, Colombini B.** Nutritional Interventions in the Management of Fibromyalgia Syndrome. *Nutrients.* 2020; 12(9): 2525. DOI: 10.3390/nu12092525.
- **Perrot S, Russell IJ.** More ubiquitous effects from non-pharmacologic than from pharmacologic treatments for fibromyalgia syndrome: a meta-analysis examining six core symptoms. *Eur. J. Pain.* 2014; 18: 1067-80.
- **Raphael KG, Janal MN, Nayak S, Schwartz JE, Gallagher RM.** Psychiatric comorbidities in a community sample of women with fibromyalgia. *Pain.* 2006; 124(1-2): 117-25.
- **Rico-Villademoros F, Slim M, Calandre EP.** Amitriptyline for the treatment of fibromyalgia: a comprehensive review. *Expert Rev Neurother.* 2015; 15(10): 1123-50. DOI: 10.1586/14737175.2015.1091726.
- **Rivera J, Rejas J, Esteve-Vives J, Vallejo MA;** Grupo ICAF. Resource utilisation and health care costs in patients diagnosed with fibromyalgia in Spain. *Clin Exp Rheum.* 2009; 27(suppl. 56): S39-45.
- **Rodríguez Moyano J.** *Manual de Fibromialgia.* Nuevas aportaciones. 2016. Ed. Punto Rojo Libros. ISBN: 9788416937301.
- **Rooks DS, Gautam S, Romeling M, Cross ML, Stratigakis D, Evans B et al.** Group exercise, education, and combination self-management in women with fibromyalgia: a randomized trial. *Arch Intern Med.* 2007; 167(20): 2192-00.
- **Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Marotto D, Atzeni F.** Fibromyalgia: an update on clinical characteristics, aetiopathogenesis and treatment. *Nat Rev Rheumatol.* 2020; 16(11): 645-60. DOI: 10.1038/s41584-020-00506-w.
- **Sosa-Reina MD, Nunez-Nagy S, Gallego-Izquierdo T, Pecos-Martín D, Monserrat J, Álvarez-Mon M et al.** Effectiveness of Therapeutic Exercise in Fibromyalgia Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Biomed Res Int.* 2017; 2017: 2356346. DOI: 10.1155/2017/2356346.

- **Thorpe J, Shum B, Moore RA, Wiffen PJ, Gilron I.** Combination pharmacotherapy for the treatment of fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 2(2): CD010585. DOI: 10.1002/14651858.CD010585.pub2.
- **Tzellos TG, Toulis KA, Goulis DG, Papazisis G, Zampeli VA, Vakfari A et al.** Gabapentin and pregabalin in the treatment of fibromyalgia: a systematic review and a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther.* 2010; 35(6): 639-56. DOI: 10.1111/j.1365-2710.2009.01144.x.
- **Uclés-Juárez R, Fernández-Carreño D, Fernández-Miranda López S, Cangas Díaz AJ.** Conceptuación de la fibromialgia: ¿consenso o discrepancia entre profesionales clínicos de España? *Rev. Esp. Salud Publica.* 2020; 94: e1-14.
- **Upadhyaya HP, Arnold LM, Alaka K, Qiao M, Williams D, Mehta R.** Efficacy and safety of duloxetine versus placebo in adolescents with juvenile fibromyalgia: results from a randomized controlled trial. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2019; 17(1): 27. DOI: 10.1186/s12969-019-0325-6.
- **Walitt B, Klose P, Ma F, Phillips T, Häuser W.** Cannabinoids for fibromyalgia (Review). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016a; 7: CD011694.
- **Walitt B, Klose P, Üçeyler N, Phillips T, Häuser W.** Antipsychotics for fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016b; 2016: CD011804.
- **Welsch P, Bernardy K, Derry S, Moore RA, Häuser W.** Mirtazapine for fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018b; 8(8): CD012708. DOI: 10.1002/14651858.CD012708.pub2.
- **Welsch P, Üçeyler N, Klose P, Walitt B, Häuser W.** Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018a; 2(2): CD010292. DOI: 10.1002/14651858.CD010292.pub2.
- **Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RL et al.** 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum.* 2016; 46(3): 319-29. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2016.08.012.
- **Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P et al.** The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010; 62(5): 600-10. DOI: 10.1002/acr.20140.
- **Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL et al.** Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1990; 33(2): 160-72.
- **Wu YL, Chang LY, Lee HC, Fang SC, Tsai PS.** Sleep disturbances in fibromyalgia: A meta-analysis of case-control studies. *J Psychosom Res.* 2017; 96: 89-97. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2017.03.011.
- **Yeh SW, Hong CH, Shih MC, Tam KW, Huang YH, Kuan YC.** Low-Level Laser Therapy for Fibromyalgia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Physician.* 2019; 22(3): 241-54.
- **Yuan SL, Matsutani LA, Marques AP.** Effectiveness of different styles of massage therapy in fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis. *Man Ther.* 2015; 20(2): 257-64. DOI: 10.1016/j.math.2014.09.003.
- **Zech N, Hansen E, Bernardy K, Häuser W.** Efficacy, acceptability and safety of guided imagery/hypnosis in fibromyalgia — a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur. J. Pain.* 2017; 21: 217-27.