

- A7. White WB, Saag KG, Becker MA, et al. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N Engl J Med*. 2018;378:1200-1210.
- A8. Kydd AS, Seth R, Buchbinder R, et al. Uricosuric medications for chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;11:CD010457.
- A9. Perez-Ruiz F, Sundry JS, Miner JN, et al. Lesinurad in combination with allopurinol: results of a phase 2, randomised, double-blind study in patients with gout with an inadequate response to allopurinol. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1074-1080.
- A10. Hill EM, Sky K, Sit M, et al. Does starting allopurinol prolong acute treated gout? A randomized clinical trial. *J Clin Rheumatol*. 2015;21:120-125.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Expert Consult (<https://expertconsult.inkling.com>).

258

FIBROMIALGIA, SÍNDROME DE FATIGA CRÓNICA Y DOLOR MIOFASCIAL

DANIEL J. CLAUW

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

DEFINICIÓN

Fibromialgia es el término actual para las personas con un dolor osteomuscular crónico generalizado sin una causa alternativa identificada. Si el síntoma que se presenta es la astenia en lugar del dolor, a menudo se diagnostica a los sujetos de síndrome de fatiga crónica.¹ Los gastroenterólogos suelen ver exactamente a los mismos pacientes y se centran en sus síntomas digestivos, y a menudo utilizan los términos trastorno digestivo funcional, síndrome del intestino irritable (SII), dispepsia no ulcerosa, dolor torácico no cardíaco o alteración de la motilidad esofágica para explicar los síntomas del paciente. Los neurólogos atienden a estos pacientes por sus cefaleas o dolores faciales inexplicables, los urólogos por el dolor pélvico y los síntomas urinarios (y utilizan etiquetas como cistitis intersticial, prostatitis crónica, vulvodinia y vestibulitis vulvar), los odontólogos por los trastornos temporomandibulares (TTM), y así sucesivamente.

Hasta hace poco, estos síndromes dolorosos inexplicables dejaban perplejos a los investigadores, los clínicos y los pacientes, y se denominaban idiopáticos, funcionales o de somatización. Sin embargo, ahora está claro que:

- Los sujetos a veces solo tienen uno de estos síndromes dolorosos «idiopáticos» a lo largo de su vida. Pero, más a menudo, es probable que los sujetos con una de estas entidades, y sus familiares, tengan varias de estas enfermedades. Se han utilizado muchos términos para describir estos síndromes y síntomas agregados, incluidos síndromes somáticos funcionales, trastornos de somatización, afecciones del espectro aliado, síndromes de sensibilidad sensitiva, enfermedades crónicas multisintomáticas y síntomas inexplicados. El término más reciente acuñado por los National Institutes of Health de EE. UU. es probablemente el mejor aceptado en la actualidad: enfermedades solapadas con dolor crónico.
- Algunos de estos sujetos presentan enfermedades psicológicas o psiquiátricas identificables asociadas, pero muchos no, por lo que es importante comprender que la biopatología de estos procesos es independiente de la que se observa en los trastornos del estado de ánimo, el trastorno de estrés postraumático (TEPT) y otros, aunque a veces se superpongan a ellos.
- Las mujeres tienen más probabilidades de padecer estos trastornos que los hombres (1,5-2 veces más), pero la diferencia entre los sexos es mucho más evidente en las muestras clínicas (especialmente en las de atención terciaria) que en las muestras de base poblacional.
- Los grupos de personas con estas afecciones (p. ej., fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, SII, cefalea, TTM, etc.) suelen presentar trastornos dolorosos y del procesamiento sensitivo, incluido el aumento del dolor a estímulos normalmente dolorosos o el dolor a estímulos normalmente indoloros. Esto puede identificarse en el historial del paciente (p. ej., preguntando por la sensibilidad a las luces brillantes, los olores, los fármacos), así como en estudios de investigación que utilizan pruebas sensitivas cuantitativas o pruebas de imagen neurológicas funcionales. Esto indica que estos sujetos tienen un problema mediado por el sistema nervioso central con un dolor o un procesamiento sensitivo potenciado que está contribuyendo al dolor y otras sensaciones somáticas que el sujeto experimenta, en lugar de simplemente un foco nociceptivo confinado a la región del cuerpo donde la persona está experimentando dolor actualmente.
- Tipos análogos de tratamientos son eficaces en todas estas enfermedades, incluidos tanto los tratamientos farmacológicos (p. ej., compuestos tricíclicos, inhibidores de la recaptación de la serotonina y la noradrenalina, y gabapentinoides) como los no farmacológicos (p. ej., educación, ejercicio, terapia cognitivo-conductual [TCC]). Por el contrario, los sujetos con estas enfermedades no responden de forma característica a los tratamientos que son eficaces cuando el dolor se debe a una lesión o a trastornos inflamatorios de los tejidos (p. ej., AINE, opiáceos, infiltraciones locales, intervenciones quirúrgicas).

Descargado para Noemí Aluja Llorca (naluja.hj23.ics@gencat.cat) en Joan XXIII University Hospital in Tarragona de ClinicalKey.es por Elsevier en noviembre 17, 2022. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2022. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

- Los subconjuntos de personas que padecen alguna afección dolorosa crónica (p. ej., lumbalgia, artrosis, trastornos autoinmunitarios, anemia drepanocítica, etc.) también presentan las mismas características fenotípicas y mecanismos subyacentes que los observados en la fibromialgia. Estos sujetos con fibromialgia por debajo del umbral muestran las mismas características patológicas y la misma capacidad de respuesta diferencial a los tratamientos dirigidos a la periferia frente a los dirigidos al centro.
- Es fundamental que los médicos que atienden a los pacientes con dolor crónico les evalúen en busca de este fenotipo, porque puede afectar drásticamente a los tratamientos que funcionan o no en un determinado sujeto con dolor crónico.

Hasta hace aproximadamente una década, estas enfermedades estaban todas situadas en el mismo (y tenue) terreno científico. Pero en un período relativamente corto, métodos de investigación como las pruebas experimentales del dolor, las pruebas de imagen funcionales y la genética han conseguido enormes avances en la comprensión de varias de estas enfermedades, sobre todo de la fibromialgia, el SII y el TTM. Muchos de los que trabajan en el campo del dolor (cap. 27) sienten ahora que gran parte del dolor crónico es en sí mismo una enfermedad neural, y que muchos de los mecanismos subyacentes que operan en estos síndromes dolorosos hasta ahora considerados idiopáticos o funcionales pueden ser similares sin importar si ese dolor está presente en todo el cuerpo (p. ej., en la fibromialgia) o localizado en la parte baja de la espalda, el intestino o la vejiga. Por ello, los términos más actuales que se utilizan para describir afecciones como la fibromialgia, el SII, el TTM, el síndrome de fatiga crónica, la vulvodinia y muchas otras entidades incluyen el «dolor centralizado» o la «sensibilización central» para dar a entender que el sistema nervioso central desempeña un papel destacado en la amplificación o la causa del dolor en la mayoría de los sujetos con estos síndromes (tabla 258-1). Muchos de estos hallazgos también se han observado en el síndrome de fatiga crónica, pero las diversas teorías fisiopatológicas sobre el síndrome de fatiga crónica varían ampliamente y son fuente de considerable controversia, por lo que este capítulo se centrará en los aspectos en los que la base probatoria es significativamente más sólida en el caso de la fibromialgia.

PERSPECTIVA HISTÓRICA DE LA FIBROMIALGIA

El trastorno que ahora llamamos fibromialgia ha aparecido desde hace mucho tiempo en la literatura médica bajo otros términos, como *fibrositis* y *reumatismo psicógeno*. En la primera mitad del siglo xx, muchos pensaron que era una causa predominante de dolor muscular y un síntoma de tensión. La mayoría de los reumatólogos creían que no era una entidad.

La noción actual del trastorno fue desarrollada por Smythe y Moldofsky en la década de los setenta. El término *fibromialgia* reflejaba el concepto de que no existe una inflamación (-itis) concomitante, sino que se trata de una forma de dolor (-algia) que afecta a los tejidos conjuntivos de los pacientes afectados. Estos y otros investigadores describieron los puntos más frecuentes de extrema sensibilidad encontrados en la exploración de los pacientes con una fibromialgia, así como las anomalías que acompañan al sueño reparador. Yunus et al. caracterizaron entonces las manifestaciones más frecuentes del trastorno que se observan en el entorno de la vida real de las prácticas de reumatología.

El American College of Rheumatology (ACR) estableció por primera vez criterios normalizados para el diagnóstico de la fibromialgia en 1990. Un sistema de clasificación diseñado principalmente para futuros estudios de investigación requería el antecedente de dolor crónico generalizado (DCG), así como la identificación de al menos 11 de los 18 puntos posibles de sensibilidad en la exploración. Sin embargo, muchos clínicos han utilizado estos criterios en la práctica habitual para hacer el diagnóstico en pacientes individuales, y este uso no intencionado ha creado algunas de las ideas erróneas actuales sobre la fibromialgia. Los criterios revisados en 2010, 2011 y luego en 2016 han eliminado el requisito de encontrar puntos sensibles concretos en la exploración física. Los criterios que ahora se consideran los síntomas cardinales de la fibromialgia, incluidos el dolor generalizado, la astenia, los trastornos del sueño y las alteraciones de la memoria, se superponen con los de un grupo comparable de pacientes considerados padecedores del síndrome de fatiga crónica.

Con la constatación de que los daños estructurales en los tejidos y la inflamación no son características patógenas de la fibromialgia, la atención se ha centrado en el concepto de los mecanismos neuronales para explicar las manifestaciones clínicas de estos trastornos. Se cree ahora que los mecanismos neurales subyacen a un espectro de trastornos relacionados con la fibromialgia, incluido el síndrome de intestino irritable (SII), anteriormente denominado «colitis espástica», el síndrome temporomandibular, anteriormente denominado «trastorno de la articulación temporomandibular», y los síndromes dolorosos pélvicos crónicos urinarios, como el síndrome del dolor de la vejiga, anteriormente denominado cistitis intersticial (CI).

Se cree que el problema principal en la mayoría de los pacientes con fibromialgia y estos trastornos relacionados que cumplen con sus respectivos criterios diagnósticos es ahora más probable que sea un trastorno del sistema nervioso central (SNC) que causa, aumenta o amplifica el dolor centralizado. En vista de ello, en lugar de depender de los tratamientos dirigidos a la periferia que se han utilizado en el pasado, es importante considerar los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos que sean más eficaces en la fibromialgia al dirigirse al SNC.

EPIDEMIOLOGÍA

Fibromialgia y dolor crónico generalizado

Los estudios epidemiológicos del componente histórico de los criterios del American College of Rheumatology (ACR) para la fibromialgia, el dolor crónico generalizado (DCG), han sido sumamente instructivos. El DCG opera típicamente como un dolor por encima y por debajo de la cintura, que afecta a los lados izquierdo y derecho del

TABLA 258-1 CARACTERIZACIÓN MECANICISTA DEL DOLOR

	NOCEPTIVO	NEUROPÁTICO	CENTRALIZADO
Causa	Inflamación o daño	Daño o compresión de los nervios	Problema del SNC o sistémico
Manifestaciones clínicas	El dolor está bien localizado, efecto claro de la actividad sobre el dolor	Sigue la distribución de los nervios periféricos (es decir, el dermatoma o media/guante), episódico, lancinante, entumecimiento, hormigueo	El dolor es generalizado y va acompañado de astenia, alteración del sueño, dificultades de memoria y/o de estado de ánimo, así como de antecedentes de dolores anteriores en otras partes del cuerpo
Herramientas de cribado		PainDETECT	Body map o FM Survey
Tratamiento	AINE, infiltraciones, cirugía, opiáceos	Tratamientos locales dirigidos al nervio (cirugía, infiltraciones, tópicos) o fármacos que actúan sobre el SNC	Fármacos que actúan sobre el SNC, tratamientos no farmacológicos
Ejemplos clásicos	Artrosis Trastornos autoinmunitarios Dolor neoplásico	Neuropatía diabética dolorosa Neuralgia postherpética Ciática, síndrome del túnel carpiano	Fibromialgia Trastornos digestivos funcionales Trastorno temporomandibular Cefalea tensional Cistitis intersticial, síndrome del dolor de vejiga

Grados variables de cualquier mecanismo pueden contribuir a cualquier enfermedad.
AINE, antiinflamatorios no esteroideos; FM, fibromialgia; SNC, sistema nervioso central.

cuerpo, y que también afecta al esqueleto axial. Los estudios poblacionales sobre el DCG indican que aproximadamente entre el 4 y el 12% de la población tiene este síntoma en un momento dado³. El dolor crónico regional afecta al 20-25% de la población. Tanto el dolor crónico generalizado como el regional se producen con una frecuencia 1,5 veces mayor en las mujeres que en los hombres. Estos hallazgos son muy parecidos en diferentes países, etnias y culturas.

FIBROMIALGIA

Los criterios originales del ACR de 1990 para la fibromialgia exigían que un sujeto tuviera tanto DCG como el hallazgo de 11 o más de 18 posibles puntos dolorosos en la exploración. Los puntos dolorosos son nueve regiones del cuerpo predefinidas pareadas, a menudo sobre inserciones musculotendinosas. Si un sujeto refiere dolor cuando se palpa una región con 4 kg de presión, esto se considera un punto sensible positivo. En el momento en que se publicaron los criterios de la ACR de 1990, se pensó que la ubicación de los puntos dolorosos podría tener algún significado único. Desde entonces, hemos aprendido que la sensibilidad en la fibromialgia se extiende por todo el cuerpo.

El requisito del punto sensible en los criterios del ACR de 1990 no solo tergiversa la naturaleza de la sensibilidad en esta enfermedad (es decir, local en lugar de generalizada), sino que también influye fuertemente en las características demográficas y psicológicas de la fibromialgia. Las mujeres tienen solo 1,5 veces más probabilidades que los hombres de padecer DCG, pero tienen 11 veces más probabilidades que los hombres de tener 11 o más puntos de sensibilidad. Por lo tanto, las mujeres tienen aproximadamente 10 veces más probabilidades de cumplir los criterios de la ACR de 1990 de fibromialgia que los hombres. Sin embargo, muchos hombres tienen los mismos síntomas, y esta es una de las muchas razones por las que en 2010 se elaboraron nuevos criterios para la fibromialgia que no exigían realizar un recuento de puntos dolorosos, y se apreciaron más plenamente los otros síntomas mediados por el SNC que se observan con frecuencia en la fibromialgia y las afecciones relacionadas, incluidos la astenia, y los problemas del sueño y la memoria.

La mayoría de los pacientes con una fibromialgia presentan sus síntomas dolorosos en múltiples regiones del cuerpo a una edad temprana, frecuentemente a partir de la niñez o la adolescencia. Los sujetos que eventualmente sufren una fibromialgia son más propensos a experimentar cefaleas, dismenorrea, trastornos temporomandibulares (TMM), síndrome de fatiga crónica, dolor miofascial, SII y otros trastornos digestivos funcionales, cistitis intersticial/síndrome de la vejiga dolorosa, endometriosis y otros síndromes dolorosos regionales (particularmente con dolor de espalda y cuello). En muchos casos, lo que a un profesional sanitario puede parecer un tipo completamente nuevo de dolor agudo o subagudo es, de hecho, solo otra región del cuerpo afectada por el dolor. Entre los especialistas del dolor está evolucionando la idea de que estos trastornos dolorosos «centralizados» constituyen, en realidad, una única enfermedad de por vida con un espectro de síntomas en diferentes regiones del cuerpo a lo largo del tiempo. Los National Institutes of Health de EE. UU. han utilizado recientemente el término «trastornos superpuestos con dolor crónico (TSDC)» para denotar el hecho de que estas enfermedades se producen a menudo conjuntamente en los mismos sujetos y comparten muchas características patógenas.

Diversos tipos de factores de estrés ambiental, incluidos, entre otros, factores psicológicos, desencadenan muy probablemente el desarrollo de la fibromialgia (tabla 258-2). La fibromialgia y los trastornos relacionados se encuentran en cifras mucho más altas de lo esperado en los sujetos que han experimentado infecciones específicas (p. ej., por el virus de Epstein-Barr, la enfermedad de Lyme, la fiebre Q, la hepatitis viral), traumatismos (como accidentes automovilísticos) y prestado el servicio militar en tiempos de guerra. Se trata de una cuestión jurídica polémica y no todos están de acuerdo en que todos estos tipos de entidades aparentemente distintas puedan desencadenar o exacerbar la fibromialgia. Ciertamente, evaluar la causa y el efecto en un sujeto determinado es casi imposible, porque todos los sujetos experimentan factores estresantes intermitentes

TABLA 258-2 FACTORES ESTRESANTES CAPACES DE DESENCADENAR LA FIBROMIALGIA Y TRASTORNOS RELACIONADOS

- Síndromes dolorosos periféricos
- Infecciones (p. ej., parvovirus, VEB, enfermedad de Lyme, fiebre Q; infecciones no frecuentes de las vías respiratorias superiores)
- Traumatismo físico (accidentes automovilísticos)
- Estrés psicológico/sufrimiento
- Alteraciones hormonales (p. ej., hipotiroidismo)
- Fármacos
- Vacunas
- Ciertos acontecimientos catastróficos (guerra, pero no desastres naturales)

de la variedad que aparentemente pueden desencadenar la fibromialgia. También es probable que parte de la razón por la que estos diferentes factores estresantes podrían aparentemente llevar a un empeoramiento de la fibromialgia o de los síntomas de la fibromialgia se deba a la forma en que estos factores estresantes afectan al nivel de actividad, al sueño o a la angustia general, cualquiera de los cuales puede entonces llevar a un empeoramiento del dolor y de otros síntomas.

La fibromialgia se encuentra frecuentemente como una enfermedad concomitante a otras enfermedades dolorosas crónicas, como la artrosis y las enfermedades reumáticas autoinmunitarias. Hasta un 25% de los pacientes diagnosticados correctamente de trastornos inflamatorios generalizados, como el lupus eritematoso sistémico (LES), la artritis reumatoide (AR) y la espondilitis anquilosante, también cumplen los criterios de la ACR de la fibromialgia. Sin embargo, en la práctica clínica, esta expresión conjunta suele pasar desapercibida, especialmente cuando la fibromialgia aparece después del trastorno autoinmunitario o el síndrome doloroso regional. En este contexto, cuando la fibromialgia acompañante no se reconoce, a los pacientes se les suele tratar innecesariamente de forma más intensiva con fármacos biológicos e inmunodepresores potencialmente tóxicos.

Esta forma acompañante de fibromialgia se ha denominado «fibromialgia secundaria». Un término más popular que se utiliza para este fenómeno es que estos sujetos han «centralizado» su dolor. Si bien es cierto que el aporte nociceptivo periférico puede estar implicado en parte en el dolor de estos pacientes, los factores relacionados con el SNC probablemente lo están amplificando, lo que conduce a otros síntomas asociados, como la astenia, los problemas de memoria, las alteraciones del sueño y del estado de ánimo. A veces también se utiliza el término «sensibilización central» para describir este fenómeno, pero muchos consideran que este término debería reservarse para el trastorno más general mediado por múltiples mecanismos raquídeos y suprarraquídeos diferentes. Independientemente de la terminología, cada vez es más importante identificar el trastorno, porque las pruebas que están surgiendo indican que los tratamientos que funcionan mejor en el dolor periférico y nociceptivo (p. ej., los AINE, los opiáceos, las infiltraciones, las intervenciones quirúrgicas) tienen menos probabilidades de ser eficaces en estos pacientes.³

La forma «primaria» de fibromialgia también se asocia a enfermedades concomitantes graves, con factores estresantes al principio de la vida y continuos. Muchos, si no la mayoría, de esos pacientes tienen antecedentes de por vida de un trastorno psiquiátrico, como la depresión o la ansiedad. Por lo general, se observa una mayor comorbilidad psiquiátrica y psicológica en las personas que son resistentes al tratamiento. La relación bidireccional entre la fibromialgia y las afecciones psiquiátricas probablemente se deba, al menos en parte, a los factores desencadenantes frecuentes de ambos conjuntos de afecciones, así como a la fisiopatología compartida. Entre los factores de riesgo potencialmente modificables para sufrir la fibromialgia o empeorar su curso están el sueño de mala calidad, la obesidad, la inactividad física y la insatisfacción laboral o vital. Se ha comprobado que factores cognitivos, como el catastrofismo (el pensamiento irracional de que el dolor es

mucho peor o más grave de lo que realmente es) o el miedo al movimiento, son factores de mal pronóstico en la fibromialgia y otros estados dolorosos crónicos.

BIOPATOLOGÍA

Modelos animales de fibromialgia

Aunque pocos pretenderían que existe un modelo animal que imite todas las manifestaciones clínicas clave de la fibromialgia, los modelos animales pueden ser muy útiles para comprender la patogenia de esta afección.⁴ Los animales presentan las características críticas de la sensibilización central o centralización del dolor cuando se exponen al estrés de nadar, a la separación neonatal de sus madres y a muchos otros estímulos estresantes no dolorosos.

Factores genéticos

La fuerte predisposición familiar a la fibromialgia y otras afecciones dolorosas crónicas ha llevado a muchos a estudiar polimorfismos genéticos específicos que pueden asociarse a un mayor riesgo de sufrir una fibromialgia. En primer lugar, los estudios de genes candidato mostraron que hallazgos como el fenotipo T/T del polimorfismo del receptor para la serotonina 5-HT_{2A}, el transportador de la serotonina y los polimorfismos del receptor para la dopamina 4 y la catecolamina O-metiltransferasa (COMT) se observan con mayor frecuencia en los pacientes con fibromialgia que en los controles. Estudios posteriores confirmaron algunas de estas asociaciones, mientras que otras no. Posteriores estudios de ligamiento a nivel de todo el genoma y de genes candidato identificaron otros posibles objetivos. Los estudios de ligamiento confirmaron la fuerte contribución genética a la fibromialgia, y señalaron el ligamiento de la fibromialgia a la región del cromosoma 17p11.2-q11.2. El gran estudio de genes candidato identificó diferencias significativas en las frecuencias de los alelos entre los casos y los controles en tres genes: *GABRB3*, *TAAR1* y *GBPI*. En vista de que los estudios genéticos clásicos aún no han identificado polimorfismos ni haplotipos fuertes y reproducibles asociados a la fibromialgia, y dado que hay pruebas claras de que los factores ambientales, como el estrés, desempeñan un papel destacado en la patogenia, otros grupos han postulado que los hallazgos epigenéticos podrían ser importantes en la fibromialgia.⁵ Estas son áreas de investigación prometedoras que necesitan más investigación.

Signos de alteraciones del sistema nervioso central en el dolor y el procesamiento sensitivo

El sello fisiopatológico de la fibromialgia es un aumento del procesamiento central del dolor. Estudios posteriores que utilizaron medidas más sofisticadas de pruebas experimentales del dolor mostraron que los sujetos con fibromialgia son más sensibles en todo el cuerpo, no solo en las 18 regiones originalmente consideradas como «puntos dolorosos». Se ha determinado de forma experimental que varios mecanismos podrían ser responsables de la amplificación del dolor en la fibromialgia, entre ellos la disminución de la actividad de las vías analgésicas descendentes y un aumento difuso del procesamiento de todos los estímulos sensitivos (no solo el dolor).

Estudios de imagen encefálicos

Los estudios de imagen encefálicos funcionales, químicos y estructurales han proporcionado la mejor prueba «objetiva» de que el dolor de la fibromialgia y el síndrome de amplificación del dolor relacionado es «real». Los estudios de resonancia magnética funcional (RMF) han demostrado que, en las personas con fibromialgia, la aplicación de una leve presión o un estímulo térmico, que otras personas percibirían como táctil en lugar de doloroso, se experimenta como doloroso. Las personas con o sin fibromialgia utilizan patrones similares de activación encefálica y áreas encefálicas involucradas en el procesamiento del dolor. La ínsula es una región del encéfalo que está constantemente hiperactiva y es probable que desempeñe un papel patógeno clave en la fibromialgia y las enfermedades relacionadas. Se ha observado que esta región desempeña un papel fundamental en la integración sensitiva, ya que la zona posterior de la ínsula cumple una función sensitiva más pura y la porción anterior de la ínsula se asocia al procesamiento emocional de las sensaciones.

Los pacientes con una fibromialgia tienen una mayor conectividad entre las regiones del encéfalo implicadas en el aumento de la transmisión del dolor y las redes neuronales que normalmente no están implicadas en el dolor. Durante un estímulo doloroso, la conectividad disminuye entre las regiones antinociceptivas clave y una región identificada como posible fuente de inhibición del dolor en la fibromialgia. Los estudios de pruebas sensitivas cuantitativas han demostrado que los pacientes con una fibromialgia son más sensibles a una serie de estímulos sensitivos distintos al dolor, y que los paradigmas de aprendizaje automático pueden distinguir con precisión a los pacientes con fibromialgia de los sujetos sin ella con una precisión superior al 90%.⁶

También se han utilizado técnicas de diagnóstico por imágenes para identificar las anomalías de los neurotransmisores que pudieran estar «impulsando» la amplificación del dolor que se observa en la fibromialgia y otros trastornos dolorosos crónicos. Se ha informado de una menor disponibilidad de receptores para opiáceos μ (posiblemente debido a una mayor liberación de opiáceos μ endógenos) en la fibromialgia. Este hallazgo, así como estudios anteriores que muestran aumentos de los opiáceos endógenos en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de los pacientes con fibromialgia, se ha apuntado como prueba de por qué los analgésicos opiáceos no parecen eficaces en la fibromialgia.

Utilizando la espectroscopia de protones (H-MRS) para sondear otros neurotransmisores, se ha demostrado que los pacientes con fibromialgia tienen aumentos en las concentraciones encefálicas del principal neurotransmisor excitador, el glutamato, en regiones de procesamiento del dolor como la ínsula. Es probable que fármacos como la pregabalina y la

gabapentina actúen en parte en la fibromialgia reduciendo la actividad glutamatérgica. Las personas con fibromialgia que tenían las concentraciones más altas de glutamato antes del tratamiento en la ínsula posterior eran las que tenían más probabilidades de responder a la pregabalina. Cuando la pregabalina mejoró los síntomas en estos sujetos, se normalizaron los resultados de la RMF y de la conectividad, todo lo cual indica que este neurotransmisor desempeña un papel fundamental en la patogenia de la fibromialgia, al menos en algunos sujetos. Estos estudios también ayudan a aclarar por qué no hay una sola clase de analgésico para el SNC que sea eficaz en todos los pacientes con un dolor originado en el SNC.

Papel de los factores periféricos en la fibromialgia

Aunque la mayoría está de acuerdo en que los síntomas centrales de la fibromialgia se deben probablemente a cambios en el SNC, los factores periféricos desempeñan claramente un papel importante tanto en la patogenia como en el tratamiento de muchos sujetos con fibromialgia. Por ejemplo, algunos elementos de los procesos de sensibilización central pueden empeorar o ser impulsados por el continuo aporte nociceptivo. Así pues, es posible o probable que a las numerosas personas con fibromialgia que también padecen afecciones acompañantes que causan un aporte nociceptivo periférico continuo (p. ej., dolor miofascial, artrosis, obesidad) les beneficien tratamientos encaminados a reducir el impulso periférico de la sensibilización central. Esto se señaló en un estudio de corta duración que demostró que el tratamiento de estas afecciones acompañantes podría dar lugar a una mejora del dolor y la sensibilidad generalizadas que se observan en la fibromialgia. De hecho, una de las principales áreas de estudio necesarias en estas enfermedades es tratar de diferenciar en qué sujetos estos fenómenos están siendo impulsados desde el SNC y en cuáles pueden ser impulsados por el aporte nociceptivo periférico en curso, y, por lo tanto, aún podrían beneficiarse de estas intervenciones dirigidas a la periferia.

DIAGNÓSTICO

Una anamnesis y una exploración osteomuscular cuidadosas siguen siendo las pruebas diagnósticas más importantes en los sujetos con dolor crónico. Hay varios criterios diagnósticos que pueden usarse en la fibromialgia. Por las razones señaladas anteriormente, el uso de los criterios originales de 1990 está siendo sustituido por los criterios más contemporáneos propuestos en 2010 y luego modificados en 2011 y 2016.⁷ Por último, además de que estos criterios se utilizan con un punto de corte para diagnosticar a un sujeto con fibromialgia, también sirven como una buena medida de la presencia y la gravedad de la fibromialgia, o del «carácter fibromiálgico». Se ha demostrado que, en los sujetos con afecciones como la AR, el dolor lumbar o la artrosis, la puntuación de la fibromialgia de un sujeto, derivada de medidas muy similares a los criterios de 16 de noviembre de 2010, era de forma característica más predictiva del dolor y la discapacidad que las medidas más objetivas de la actividad de estas enfermedades, como las medidas de la inflamación o del daño articular.

Dado que el dolor es una manifestación definitoria de la fibromialgia, su tratamiento óptimo debe basarse en las características del dolor que puedan distinguirlo de otros trastornos dolorosos. El dolor de la fibromialgia es de forma característica difuso o multifocal, es difícil de localizar, a menudo tiene altibajos y es frecuentemente de naturaleza migratoria. Estas características del dolor centralizado son muy diferentes del dolor nociceptivo, en el que tanto la localización como la gravedad del dolor suelen ser más constantes. Los pacientes pueden quejarse de molestias al ser tocados o al usar ropa ajustada, y pueden experimentar disestesias o parestesias que acompañan al dolor, como se observa en el caso del dolor neuropático.

No hay pruebas de laboratorio ni de imagen en este momento que puedan distinguir el dolor de la fibromialgia. La duración de los síntomas del paciente debe guiar la intensidad del trabajo diagnóstico. Si los síntomas del paciente han persistido durante varios años, se requieren pruebas mínimas, mientras que se debe emplear una estrategia más intensiva en la aparición de síntomas agudos o subagudos. Las pruebas básicas pueden limitarse a un recuento sanguíneo completo y a la bioquímica sérica habitual, junto con la hormona estimulante de la tiroides (TSH) y la velocidad de sedimentación glomerular (VSG). Por lo general, no se necesitan estudios serológicos como los análisis de ANA ni del factor reumatoide, a menos que haya manifestaciones clínicas que no sean propias de la fibromialgia o se encuentren anomalías en la exploración física.

Además de las muchas afecciones concomitantes ya mencionadas, la fibromialgia puede presentarse de una manera análoga a una serie de trastornos o simultáneamente con otros trastornos que pueden confundir el diagnóstico. La tabla 258-3 muestra las enfermedades que a menudo se asemejan o se presentan concurrentemente con la fibromialgia. El hipotiroidismo y la polimialgia reumática pueden diferenciarse de la fibromialgia por los resultados de la TSH y la VSG. La apnea del sueño y la hepatitis C también simulan la fibromialgia, y tienden a presentarse más a menudo en los hombres que en las mujeres.

La exploración física no destaca generalmente en los sujetos con fibromialgia, pero es útil para evaluar la sensibilidad difusa. Esto es algo que se puede hacer de varias maneras que no implican realizar un recuento de los puntos de sensibilidad. Por ejemplo, los sujetos con fibromialgia muestran una sensibilidad inusual al inflado de un manguito de presión arterial. Evaluar los umbrales de dolor en las manos y los brazos de cualquier paciente con dolor crónico puede proporcionar una valiosa información diagnóstica. Una forma rápida de estudiar esto consiste en aplicar una presión firme sobre varias articulaciones interfalángicas (IF) de las dos manos y también sobre las falanges adyacentes, y luego más proximal para incluir una palpación firme de los músculos del antebrazo, incluida la región lateral del epicóndilo. Si el sujeto es sensible en muchas de estas zonas, o solo en los músculos del antebrazo, es probable que sea difusamente sensible y que tenga un

TABLA 258-3 ENFERMEDADES QUE SIMULAN LA FIBROMIALGIA**FRECUENTES**

Hipotiroidismo
Polimialgia reumática
Primeras etapas de trastornos autoinmunitarios (p. ej., artritis reumatoide o LES)
Síndrome de Sjögren

MENOS FRECUENTES

Hepatitis C
Apnea del sueño
Malformación de Chiari
Esprúe celíaco

umbral para el dolor bajo. Sin embargo, si el sujeto solo es sensible en las articulaciones IF, pero no en las demás regiones, y especialmente si hay signos inflamatorios adicionales (p. ej., hinchazón, eritema, calor) asociados a la sensibilidad, debería preocuparnos más un trastorno reumatológico autoinmunitario sistémico. Si la sensibilidad se limita solo a los huesos, se podría sospechar que se trata de una enfermedad ósea metabólica (cap. 229) o de una enfermedad que cause una periostitis (p. ej., el hiperparatiroidismo).

Habiendo descartado otros posibles trastornos en el diagnóstico diferencial del dolor del paciente, un paso algo importante en el tratamiento de la fibromialgia es asegurarse del diagnóstico. A pesar de la preocupación de que el hecho de estar «etiquetado» de fibromialgia pueda en general causar más daño que bien, casi todos los estudios existentes indican lo contrario. El diagnóstico de fibromialgia suele ser una fuente de alivio para el paciente y lleva a una disminución de la utilización de la asistencia sanitaria debido a la reducción de las remisiones y las pruebas diagnósticas «en busca de la causa del dolor».

TRATAMIENTO

Tto

Abordaje general

Las personas a las que se les diagnostica fibromialgia deben recibir cierta educación básica respecto a este trastorno.⁸ Los médicos pueden hacerlo en el contexto de su práctica (p. ej., con profesionales de enfermería educadores u otros profesionales de la salud aliados) o por vía electrónica utilizando páginas web y vídeos (v. vídeos de pacientes de Clauw en YouTube). En esta educación se debe destacar la importancia del papel activo de los pacientes en su propio tratamiento. Debe explicarse desde el principio que algunos de los tratamientos más eficaces son las intervenciones no farmacológicas, como el ejercicio, la mejora del sueño y la reducción del estrés. Aunque las directrices terapéuticas recientes favorecen el uso de tratamientos no farmacológicos frente a los farmacológicos,⁹ existen factores pragmáticos en la práctica habitual (falta de disponibilidad o de reembolso, el paciente no está dispuesto a probar estos tratamientos hasta que sus síntomas estén algo mejor controlados) que a menudo hacen que no resulten prácticos.⁹ La mayoría de los pacientes necesitarán alguna combinación coordinada de tratamientos farmacológicos y no farmacológicos para lograr una mejora significativa de los síntomas y la función. La [tabla 258-4](#) resume todos los tratamientos basados en pruebas que hay para los sujetos con fibromialgia.

Tratamiento farmacológico

Hay varias clases de fármacos que pueden tener algún beneficio sobre la fibromialgia, pero, como en otras enfermedades con dolor crónico, los fármacos solo funcionan bien en un subconjunto de pacientes, y el tamaño del efecto general de cualquiera de estos tratamientos en cualquier tipo de dolor crónico es pequeño o modesto en el mejor de los casos.

Fármacos tricíclicos

El primer tratamiento farmacológico estudiado para la fibromialgia fue una dosis baja de compuestos tricíclicos. La eficacia de los antidepresivos tricíclicos (en particular la amitriptilina,¹⁰ la ciclobenzaprina¹¹ y la mirtazapina¹²) en el tratamiento del dolor, la falta de sueño y la astenia asociadas a la fibromialgia está respaldada por varios ensayos controlados aleatorizados. La tolerabilidad puede mejorarse empezando con dosis muy bajas (p. ej., 10 mg de amitriptilina o 5 mg de ciclobenzaprina), administradas unas horas antes de acostarse que luego se aumentan muy lentamente. Las dosis muy bajas de ciclobenzaprina han resultado ser bastante eficaces en un subconjunto de personas con fibromialgia con un patrón de sueño específico, con menos efectos secundarios que los observados en algunos de los estudios anteriores de dosis más altas.

Inhibidores de la recaptación de la serotonina y la noradrenalina

Debido a un mejor perfil de efectos secundarios, se utilizan con frecuencia en la fibromialgia los antidepresivos más recientes, como los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS). Los ISRS fluoxetina, citalopram y paroxetina se han evaluado en ensayos controlados con placebo con asignación aleatoria. Los nuevos inhibidores «muy selectivos» de la recaptación de la serotonina (p. ej., el citalopram) parecen menos eficaces que los antiguos ISRS, que tienen cierta actividad noradrenérgica en dosis más altas.

TABLA 258-4 TRATAMIENTOS**TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS**

- **Prueba sólida:** tricíclicos (amitriptilina, ciclobenzaprina); inhibidores de la recaptación dual (IRSN/IRNS-venlafaxina, duloxetina, milnaciprán); ligandos α -2- δ (pregabalina, gabapentina)
- **Prueba modesta:** tramadol; inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS); naltrexona en dosis bajas; cannabinoides; γ -hidroxitriptano (GHB)
- **Prueba débil:** hormona del crecimiento, 5-hidroxitriptamina, tropisetron, S-adenosil-L-metionina (SAME)
- **No se ha demostrado su eficacia:** opiáceos, AINE, corticoides, hipnóticos benzodiacepínicos y no benzodiacepínicos, melatonina, guaifenesina, deshidroepiandrosterona

TRATAMIENTOS NO FARMACOLÓGICOS

- **Prueba sólida:** ejercicios cardiovasculares, terapia cognitivo-conductual, educación del paciente, tratamiento multidisciplinario
- **Prueba modesta:** entrenamiento de la fuerza, taichí, yoga, atención plena, hipnoterapia, biorretroalimentación, balneoterapia
- **Prueba débil:** acupuntura, quiropráctica, fisioterapia manual y masajes, electroterapia, ultrasonidos
- **Sin pruebas:** infiltraciones en puntos dolorosos (desencadenantes), ejercicios de flexibilidad

Dado que los antidepresivos tricíclicos y las dosis elevadas de ciertos ISRS, como la fluoxetina y la sertralina, que muestran una inhibición de la recaptación más equilibrada, habían sido los analgésicos más eficaces en la fibromialgia y otras afecciones con dolor crónico, muchos llegaron a la conclusión de que los inhibidores dobles, como los inhibidores de la recaptación de la serotonina-noradrenalina y la noradrenalina-serotonina (IRSN y IRNS), debían ser más eficaces que los medicamentos serotoninérgicos puros.¹³ El primer IRSN disponible, la venlafaxina, dispone de datos que respaldan su uso en el tratamiento del dolor neuropático. Los datos procedentes de ensayos retrospectivos demuestran que este compuesto también es eficaz en la profilaxis de la migraña y las cefaleas tensionales. Dos estudios sobre la fibromialgia han dado resultados contradictorios, y mostró eficacia el que utilizó una dosis más alta.

Dos nuevos IRSN, la duloxetina y el milnaciprán, se han sometido a ensayos multicéntricos más recientes, y se ha demostrado su eficacia sobre varias variables del resultado. Ambos están ahora aprobados en EE. UU. para el tratamiento de la fibromialgia. Estos fármacos parecen tener un perfil de eficacia general aproximadamente igual, y los estudios observan en general una modesta mejora (aunque no alcanzan la significación estadística en todos los estudios) en manifestaciones clínicas como el dolor, la mejora general, el funcionamiento físico, el nivel de astenia y el grado de deterioro físico notificado. En los dos compuestos, estos efectos no parecen relacionados con su efecto sobre el estado de ánimo, lo que indica que los efectos analgésicos y otros efectos positivos de esta clase de fármacos sobre la fibromialgia no se deben simplemente a sus efectos antidepresivos. La dosis máxima aprobada de duloxetina es de 60 mg al día, pero se estudió en ensayos con dosis de hasta 120 mg y se demostró que es segura. Asimismo, la dosis inicial de milnaciprán es de 100 mg, pero a algunos pacientes les es útil aumentar la dosis hasta 200 mg. Es más probable que la hipertensión sea un problema con el milnaciprán, porque parece ser más noradrenérgico; por estas mismas razones, podría ser ligeramente más probable que ayudara en síntomas como la astenia. También se ha probado la reboxetina, un inhibidor selectivo de la recaptación de la noradrenalina, y se ha demostrado que es eficaz en la fibromialgia, pero este fármaco no está aprobado para su uso en este momento.¹⁴ En resumen, las nuevas pruebas indican que la actividad de recaptación de la noradrenalina puede ser mucho más importante que la recaptación de la serotonina en los efectos analgésicos en los pacientes con fibromialgia.

Antiepilépticos

Los ensayos controlados con placebo han demostrado que la pregabalina es eficaz frente al dolor, los trastornos del sueño y la astenia en la fibromialgia. Se convirtió en el primer fármaco aprobado en EE. UU. para esta enfermedad. La gabapentina tiene una eficacia y un perfil de efectos adversos similares en la fibromialgia.¹⁵ Estos dos medicamentos tienen el mismo mecanismo de acción, la unión a la subunidad α -2- δ de los canales de calcio, y ambos ya habían sido aprobados para el tratamiento del dolor neuropático y otras indicaciones. La tolerabilidad de estos medicamentos puede mejorarse empezando con una dosis baja y administrando dos tercios de la dosis o la dosis completa a la hora de acostarse. La dosis máxima aprobada de pregabalina es de 450 mg, pero en los ensayos se estudió en dosis de hasta 600 mg y se demostró que era segura y eficaz. En la mayoría de los pacientes, la dosis de gabapentina necesaria para conseguir la analgesia suele ser de 1.800 a 2.400 mg/día. Otros dos fármacos que probablemente funcionen de manera similar a los gabapentinoides que contrarrestan los efectos del aumento de la actividad glutamatérgica son la memantina¹⁶ y la ketamina, ambos con algunas pruebas de eficacia. Otro compuesto antiepiléptico, el clonacepam, se ha mostrado eficaz en el tratamiento del trastorno temporomandibular y del dolor mandibular asociado, y es útil en el tratamiento del síndrome de las piernas inquietas, por lo que puede ser útil en subconjuntos de pacientes con fibromialgia con estas enfermedades

concomitantes. Sin embargo, en general, los riesgos asociados al uso crónico de las benzodiacepinas superan probablemente su posible beneficio.

Otros medicamentos que actúan sobre el SNC

Algunos informes han señalado que ciertos hipnóticos no benzodiacepínicos, como la zopiclona y el zolpidem, pueden mejorar el sueño y, posiblemente, la astenia en los pacientes con fibromialgia, pero no tienen efectos significativos sobre el dolor.

El γ -hidroxibutirato (también conocido como oxibato de sodio), un precursor del GABA con poderosas propiedades sedantes, se ha mostrado muy eficaz en la astenia, el sueño y el dolor en los pacientes con fibromialgia. Sin embargo, este fármaco es una sustancia descatalogada en EE. UU. debido a su potencial de toxicomanía, y no fue aprobada por la FDA estadounidense debido a las preocupaciones sobre su seguridad. Otros agonistas del GABA menos tóxicos podrían desempeñar un papel importante en el futuro para el tratamiento de la fibromialgia.

Los cannabinoides son otra clase de fármacos con un renovado interés en el tratamiento de los estados de dolor crónico. Dos ensayos controlados con asignación aleatoria sobre los cannabinoides sintéticos en la fibromialgia (ambos con nabilona) han concluido que el fármaco es modestamente eficaz (en un estudio en el dolor y el sueño, en el otro estudio con una dosis menor solo en el sueño).[■] Hay un mayor reconocimiento de que esta clase de fármacos puede tener utilidad en el dolor de origen neural.

Analgésicos clásicos

No se han realizado ensayos clínicos controlados con asignación aleatoria adecuados para comprobar la eficacia de los opiáceos en el dolor de la fibromialgia. Sin embargo, experiencias anecdóticas indican que esta clase de fármacos no es eficaz en este contexto. De hecho, los estudios de diagnóstico por imágenes de pacientes con fibromialgia estudiados tanto con RM funcional como con tomografía por emisión de positrones (PET) con un ligando de opiáceos indicaron que el estado natural de la fibromialgia puede ser parecido al de la hiperalgia inducida por opiáceos, y es posible que, al menos en un subconjunto de personas con fibromialgia, los opiáceos puedan empeorar su hiperalgia en lugar de mejorarla. El tramadol, un compuesto que tiene cierta actividad opiácea (débil actividad agonista μ) combinada con la inhibición de la recaptación de la serotonina/noradrenalina, parece tener cierta eficacia en el tratamiento de la fibromialgia, tanto como medicamento único como combinado en dosis fijas con el paracetamol.

Un gran número de pacientes con fibromialgia utiliza antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y paracetamol. Muchos estudios no han podido confirmar su eficacia como analgésicos en la fibromialgia cuando se utilizan en monoterapia,[■] pero se ha comprobado que la combinación de celecoxib y aciclovir es eficaz en la fibromialgia.[■] No se sabe si el beneficio se debió a uno de los medicamentos o a los dos. Los pacientes también pueden experimentar una mayor analgesia cuando son tratados con combinaciones de AINE y otros fármacos.

Tratamiento combinado

Una práctica frecuente ha sido combinar múltiples clases de analgésicos complementarios. Un estudio demostró que la combinación de duloxetina y pregabalina era superior a cualquiera de los dos medicamentos por separado en el tratamiento de la fibromialgia,[■] en consonancia con otros ensayos que indican que esto también ocurre en el dolor neuropático.

Tratamientos neuroestimuladores

La estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS) se ha utilizado durante algún tiempo para tratar el dolor osteomuscular. Está surgiendo un nuevo grupo de tratamientos neuroestimuladores que es de esperar que sean más eficaces para el dolor centralizado, porque todos estos tratamientos tienen como objetivo estimular al SNC para modular la transmisión del dolor. Entre ellas figuran técnicas incruentas, como la estimulación magnética transcranial repetitiva (rTMS) y la estimulación transcranial con corriente directa (t-DCS). Los resultados de estos tratamientos han sido variables, pero está surgiendo una tendencia que indica que estos tratamientos podrían ser más eficaces en los estados de dolor centralizados y no puramente periféricos. Además, tienen parámetros de estimulación que permiten que las señales viajen a tejidos corticales más profundos que los que se producen con la administración típica de rTMS y tDCS. Abordajes más invasores, como la estimulación de la médula espinal, la estimulación encefálica profunda y la estimulación del nervio vagal, son prometedores en los estados de dolor resistente.

Tratamientos no farmacológicos

Se debe alentar con fuerza a los pacientes a que participen en tratamientos no farmacológicos, especialmente en prácticas de ejercicio y de mente-cuerpo. Los tratamientos no farmacológicos mejor estudiados en la fibromialgia son la TCC y el ejercicio, y se ha comunicado que ambas son eficaces.[■] Estos tratamientos pueden producir mejoras sostenidas (p. ej., de más de 1 año), especialmente cuando un sujeto cumple el tratamiento.

Para el ejercicio, es importante «empezar bajo, ir despacio». El ejercicio de diferentes tipos (aeróbico, estiramiento, fortalecimiento) se ha estudiado particularmente bien como tratamiento tanto del síndrome de la astenia crónica como de la fibromialgia, y tiene quizás la base probatoria más fuerte de cualquier tratamiento. Habitualmente, mejora la astenia, el dolor y la función en estas enfermedades. En el síndrome de fatiga crónica, esto se ha denominado tratamiento con ejercicio gradual, y se ha demostrado de la misma forma su utilidad. Muchos pacientes con fibromialgia, síndrome de fatiga crónica y otros pacientes con dolor crónico tienden a ser sedentarios. En estos sujetos podría ser más útil centrarse primero en volverse más «activos» en lugar de «hacer ejercicio».

Entre los diferentes tipos de TCC, el que ha recibido mayor atención ha sido centrarse en el uso de medidas conductuales para tratar los trastornos del sueño que se observan en enfermedades como la fibromialgia. Las investigaciones preclínicas y clínicas han demostrado el importante papel del sueño en la transmisión del dolor. Existe una página web gratuita para los pacientes (www.fibroguide.com) que les permite acceder a estas intervenciones conductuales a través de Internet en lugar de hacerlo en persona, y se ha comprobado que esta página web es eficaz en un ensayo controlado aleatorizado. Un estudio también indicó que agregar la revelación emocional a la TCC estándar podría ser beneficioso en un subconjunto de pacientes.[■]

Al igual que con otras enfermedades, existe una base probatoria cada vez mayor en la fibromialgia para un número de otros tratamientos no farmacológicos, complementarios y alternativos, incluyendo la atención plena, el taichí, el yoga, la biorretroalimentación, la manipulación quiropráctica y la acupuntura. Existen algunas pruebas de que el uso de tratamientos alternativos da a los pacientes una mayor sensación de control sobre su enfermedad, por lo que se les debe animar a elegir el tratamiento no farmacológico que mejor vaya con sus creencias y sea accesible en su ámbito local.

Las infiltraciones en los puntos gatillo pueden ser útiles para el tratamiento del dolor miofascial localizado, pero no hay pruebas de que la adición de corticosteroides o incluso de anestésicos locales añada nada a su efecto beneficioso.



Bibliografía de grado A

- Macfarlane GJ, Kronisch C, Atzeni F, et al. EULAR recommendations for management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:318-328.
- Moore RA, Derry S, Aldington D, et al. Amitriptyline for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12. CD008242.
- Moldofsky H, Harris HW, Archambault WT, et al. Effects of bedtime very low dose cyclobenzaprine on symptoms and sleep physiology in patients with fibromyalgia syndrome: a double-blind randomized placebo-controlled study. *J Rheumatol.* 2011;38:2653-2663.
- Welsch P, Bernardy K, Derry S, et al. Mirtazapine for fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;8. CD012708.
- Welsch P, Uceyler N, Klose P, et al. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2. CD010292.
- Arnold LM, Hirsch I, Sanders P, et al. Safety and efficacy of esbexetine in patients with fibromyalgia: a fourteen-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2012;64:2387-2397.
- Derry S, Cording M, Wiffen PJ, et al. Pregabalin for pain in fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;9. CD011790.
- Olivan-Blazquez B, Herrera-Mercadal P, Puebla-Guedea M, et al. Efficacy of memantine in the treatment of fibromyalgia: a double-blind, randomised, controlled trial with 6-month follow-up. *Pain.* 2014;155:2517-2525.
- Walitt B, Klose P, Fitzcharles MA, et al. Cannabinoids for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;7. CD011694.
- Derry S, Wiffen PJ, Hauser W, et al. Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3. CD012332.
- Pridgen WL, Duffy C, Gendreau JF, et al. A famciclovir + celecoxib combination treatment is safe and efficacious in the treatment of fibromyalgia. *J Pain Res.* 2017;10:451-460.
- Gilon I, Chaparro LE, Tu D, et al. Combination of pregabalin with duloxetine for fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Pain.* 2016;157:1532-1540.
- Bidonde J, Busch AJ, Schachter CL, et al. Aerobic exercise training for adults with fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;6. CD012700.
- Lumley MA, Schubiner H, Lockhart NA, et al. Emotional awareness and expression therapy, cognitive behavioral therapy, and education for fibromyalgia: a cluster-randomized controlled trial. *Pain.* 2017;158:2354-2363.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Expert Consult (<https://expertconsult.inkling.com>).

ENFERMEDADES SISTÉMICAS QUE CURSAN CON ARTRITIS

STERLING G. WEST

© 2021. Elsevier España, S.L.U. Reservados todos los derechos

La artritis, las artralgiyas y las mialgiyas pueden ser manifestaciones significativas de varias enfermedades sistémicas y pueden ser síntomas de presentación de algunos de estos trastornos (tabla 259-1). La evaluación adecuada de estos síntomas osteomusculares, incluidas ciertas pruebas de laboratorio y radiografías, pueden proporcionar pistas para el diagnóstico precoz de estas enfermedades. Las biopsias sinoviales no suelen ser necesarias, pero pueden ser diagnósticas. A continuación, se ofrecen des-

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Natelson BH. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and fibromyalgia: definitions, similarities, and differences. *Clin Ther*. 2019. [Epub ahead of print.]
2. Martini A, Schweiger V, Del Balzo G, et al. Epidemiological, pharmacological and sociodemographic characterisation of a population of 386 fibromyalgic patients referred to a tertiary pain centre in Italy. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(suppl 116):27-38.
3. Brummett CM, Urquhart AG, Hassett AL, et al. Characteristics of fibromyalgia independently predict poorer long-term analgesic outcomes following total knee and hip arthroplasty. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67:1386-1394.
4. Sluka KA, Clauw DJ. Neurobiology of fibromyalgia and chronic widespread pain. *Neuroscience*. 2016;338:114-129.
5. Ciampi de Andrade D, Maschietto M, Galhardoni R, et al. Epigenetics insights into chronic pain: DNA hypomethylation in fibromyalgia—a controlled pilot-study. *Pain*. 2017;158:1473-1480.
6. Lopez-Sola M, Woo CW, Pujol J, et al. Towards a neurophysiological signature for fibromyalgia. *Pain*. 2017;158:34-47.
7. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46:319-329.
8. García-Ríos MC, Navarro-Ledesma S, Tapia-Haro RM, et al. Effectiveness of health education in patients with fibromyalgia: a systematic review. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2019. [Epub ahead of print.]
9. Arnold LM, Clauw DJ. Challenges of implementing fibromyalgia treatment guidelines in current clinical practice. *Postgrad Med*. 2017;129:709-714.