

## Evidencias terapéuticas en fibromialgia

J. Rivera<sup>a</sup>, C. Alegre<sup>b</sup>, M.B. Nishishinya<sup>c</sup> y C.A. Pereda<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Reumatología. Instituto Provincial de Rehabilitación. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

<sup>b</sup>Unidad de Reumatología. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. España.

<sup>c</sup>Servicio de Reumatología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

<sup>d</sup>Clínica Mediterránea. Almería. España.

### Introducción

La prevalencia de la fibromialgia (FM) en la población general es alta, pues afecta al 2,4% de la población general española mayor de 20 años<sup>1</sup>.

Sin embargo, el conocimiento sobre la etiología y los mecanismos patogénicos que actúan en la FM sigue presentado hoy día grandes lagunas que no han permitido obtener un tratamiento curativo para esta enfermedad.

No existe en la actualidad un criterio unánime para su tratamiento, como tampoco existe ningún fármaco aprobado específicamente para la FM. Hoy día, las mejores recomendaciones disponibles provienen de las opiniones de comités de expertos<sup>2</sup>.

En este trabajo se exponen las conclusiones de las mejores revisiones sistemáticas de la literatura sobre los hallazgos y las recomendaciones más relevantes para el tratamiento y el manejo de los pacientes con FM.

### Modalidades terapéuticas

El objetivo que se persigue en el tratamiento de la FM es aliviar las diversas manifestaciones clínicas, mejorar la capacidad funcional y la calidad de vida de los pacientes. Para ello, se han ensayado diversos fármacos y varias modalidades terapéuticas (tabla 1) con resultados variados.

La mejor evidencia científica sobre la eficacia de cualquier medida terapéutica se obtiene de los ensayos clínicos (EC), y de éstos, los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) son los que por su calidad pueden ofrecer una mejor evidencia terapéutica. Para evaluar la calidad metodológica de un EC se analizan varios criterios y se los califica de alta o baja calidad según el grado de cumplimiento<sup>3</sup>.

Por otra parte, los EC determinan el nivel de evidencia científica y se puede dividir ésta en fuerte, moderada, limitada e incongruente, y falta de evidencia según el número y la calidad de los EC disponibles<sup>4</sup>.

### Tratamientos farmacológicos

#### Analgésicos

Existen pocos EC que evalúen la eficacia de los analgésicos en la FM. Los mejores estudios han mostrado que el uso del tramadol solo o asociado con acetaminofeno es

**Tabla 1. Tratamientos farmacológicos y otras medidas terapéuticas utilizadas en los pacientes con fibromialgia**

Fármacos
Analgésicos
Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)
Benzodicepinas
Antidepresivos
Relajantes musculares
Otros fármacos
Tratamiento no farmacológico
1. Ejercicio físico
Aeróbicos
Flexibilización
Fortalecimiento
2. Psicoterapia
Tratamiento cognitivo conductual
Entrenamiento autogénico
Relajación
Meditación
Hipnosis
Imaginación guiada
<i>Biofeedback</i>
Educación
3. Medicinas alternativas
Campos electromagnéticos
Acupuntura
Homeopatía
Suplementos dietéticos
Quiropraxia
Osteopatía
Ozonoterapia

#### Tratamiento multidisciplinario

Correspondencia: Dr. J. Rivera.

Unidad de Reumatología. Instituto Provincial de Rehabilitación.

Francisco Silvela, 40. 28028 Madrid. España.

Correo electrónico: javierrivera@ser.es

superior al placebo en el control del dolor. Según la calidad de los EC disponibles, el grado de evidencia es moderado<sup>5</sup>.

### Antiinflamatorios no esteroideos

No existe ningún EC que analice la eficacia aislada de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en el tratamiento de la FM, por lo que no existe ningún nivel de evidencia que avale su eficacia. La mayoría de los estudios analiza el uso de AINE combinado con otros tratamientos farmacológicos.

### Benzodiacepinas

Tampoco existe ninguna evidencia disponible sobre la eficacia de este grupo de fármacos en el tratamiento de la FM. Las benzodiacepinas parecen actuar sólo en la calidad de sueño, pero no tienen ninguna acción en el resto de las manifestaciones clínicas de la FM<sup>2</sup>.

### Antidepresivos

Este grupo de fármacos ha sido uno de los más estudiados en el tratamiento de los pacientes con FM y con los que se han hallado los mejores grados de evidencia sobre su eficacia.

Existen 3 revisiones sistemáticas con metaanálisis sobre el uso de antidepresivos tricíclicos<sup>6-8</sup>, y en todas ellas la amitriptilina se muestra superior al placebo en el control del dolor, los puntos dolorosos, la calidad de sueño y la sensación de bienestar. No obstante, el beneficio de estos fármacos se alcanza solamente en un 25-37% de los pacientes. Parece que no haya diferencias entre la amitriptilina y la nortriptilina<sup>9</sup>. Otro fármaco, con una estructura similar a la de los antidepresivos tricíclicos, es la ciclobenzaprina, que se utiliza como relajante muscular. En un metaanálisis<sup>10</sup>, la ciclobenzaprina ha mostrado que es superior al placebo en el control del dolor y la calidad del sueño, pero sus efectos beneficiosos no se mantienen. Por lo tanto, la evidencia científica sobre la eficacia de los antidepresivos tricíclicos en la FM se puede considerar fuerte.

En cuanto a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, la fluoxetina es superior al placebo en el control del dolor, la fatiga y los síntomas depresivos<sup>5,11</sup>, con un grado de evidencia moderado. Sin embargo, otro inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, el citalopram, no ha demostrado su eficacia<sup>5</sup>. La combinación de fluoxetina y amitriptilina ha demostrado en un EC<sup>12</sup> ser superior al uso de cualquiera de ellos por separado. Recientemente han sido publicados algunos EC de alta calidad sobre el uso de los inhibidores duales de la recaptación de serotonina y noradrenalina. Tanto el milnacipram como la duloxetina se han mostrado eficaces en el control del dolor y otros síntomas

de la FM, pero no así la venlafaxina<sup>5</sup>. La evidencia actual sobre estos fármacos es limitada debido al escaso número de EC disponibles.

### Otros fármacos

Se ha probado otros muchos fármacos en el tratamiento de la FM<sup>5</sup>. En algunos casos, como tropisetron, ritanse-rina, 5-hidroxi-triptófano, pregabalina, oxicato sódico y hormona del crecimiento, se ha encontrado un efecto beneficioso respecto al grupo control pero, bien por el escaso número de EC, bien por su baja calidad, el grado de evidencia es limitado.

En otros casos, no se ha podido demostrar el supuesto efecto beneficioso, como en la s-adenosil metionina, los corticoides o la dehidroepiandrosterona.

Por último, no se ha encontrado EC que permitan obtener conclusiones sobre la eficacia de algunos fármacos que se han empleado con frecuencia en estos pacientes, como la melatonina y los opioides mayores.

### Tratamiento basado en el ejercicio físico

Hay 2 revisiones sistemáticas sobre la eficacia del tratamiento basado en la realización de ejercicio físico. Una incluye los EC hasta el año 2000<sup>13</sup> y la otra, los EC publicados con posterioridad<sup>14</sup>.

En ambas, las conclusiones muestran que existe un grado de evidencia moderado de que la realización de ejercicio físico aeróbico mejora el síntoma del dolor, la salud mental, la ansiedad, la calidad de vida y la capacidad para realizar esfuerzos físicos de los pacientes con FM.

También se ha comprobado que existe un grado de evidencia moderado de que los ejercicios aeróbicos son superiores a los de flexibilización<sup>14</sup>. En los EC analizados, se pudo comprobar que se ha utilizado una gran variedad de ejercicios aeróbicos para tratar a estos pacientes (tabla 2), pero no hay ninguna evidencia de que la realización de cualquier modalidad de ejercicio aeróbico sea superior a otra<sup>13</sup>.

No obstante, hay que resaltar que la mejoría que se obtiene con la práctica del ejercicio aeróbico se mantiene mientras el paciente conserva la rutina del ejercicio, y desaparece cuando cesa la actividad<sup>15</sup>.

**Tabla 2. Modalidades y tipos de ejercicio aeróbico presentes en los ensayos clínicos analizados**

Alta y baja intensidad
Larga y corta duración
Realizados en piscina o en colchoneta
Marcha, danza, ciclismo, <i>aerobic</i> , etc.

Por último, no existe ninguna evidencia de que el ejercicio físico empeore las manifestaciones clínicas de los pacientes con FM.

## Tratamientos psicológicos

El objetivo que se persigue con las psicoterapias es que el paciente modifique sus creencias sobre la enfermedad y aprenda técnicas de afrontamiento que le permitan responder adecuadamente al dolor y otras manifestaciones clínicas.

En las psicoterapias se puede incluir varias modalidades entre las más frecuentemente utilizadas en el tratamiento de la FM (tabla 1): la educación, la terapia cognitivo-conductual y las técnicas de relajación.

Existen 2 revisiones sistemáticas<sup>14,16</sup> y un metaanálisis<sup>6</sup> que analizan la evidencia sobre la eficacia de estas medidas en los pacientes con FM. La evidencia más fuerte se consigue en cuanto a la eficacia que obtienen por sí mismos los pacientes en afrontar los síntomas de su enfermedad<sup>16</sup>, pero no existe ninguna evidencia de que mejoren el dolor, otros síntomas o la función física<sup>14</sup>.

Cuando la psicoterapia se combina con la realización de cualquier modalidad de ejercicio aeróbico, la eficacia del tratamiento mejora y se tiene una evidencia fuerte de que el tratamiento combinado reduce el impacto global de la FM en la vida del paciente y una evidencia moderada de que también mejora la capacidad para realizar las actividades de la vida diaria<sup>14</sup>. Estos últimos datos tienen una especial importancia, ya que la mayoría de los EC que combinan psicoterapia y realización de ejercicios físicos también añaden un tratamiento farmacológico. Esto significa que la eficacia del tratamiento multidisciplinario que combina todas esas medidas muestra una de las mejores evidencias disponibles en el tratamiento de los pacientes con FM<sup>15</sup>.

## Medicinas alternativas y complementarias

Los pacientes con FM utilizan con frecuencia diversas modalidades de medicinas alternativas y complementarias, por lo que merecen un detallado análisis de la evidencia disponible sobre la eficacia de cada una de ellas.

Con excepción de la acupuntura, no existen revisiones sistemáticas sobre estas modalidades terapéuticas y, en general, los EC disponibles son escasos y de muy baja calidad metodológica. Los principales problemas metodológicos que se han detectado son: escaso número de pacientes, intervenciones de corta duración, grandes pérdidas de seguimiento, tratamientos heterogéneos y diferentes instrumentos de medida<sup>14</sup>.

En relación con la quiropraxia, la osteopatía, los masajes y la ozonoterapia, no se han encontrado EC, y los

estudios piloto que existen son de baja calidad metodológica, por lo que en la actualidad no hay ninguna evidencia sobre su eficacia en los pacientes con FM<sup>14</sup>.

La utilización de campos electromagnéticos, algunos suplementos dietéticos y algunas formas de homeopatía ha demostrado en estudios aislados un cierto grado de eficacia. Nuevamente, la baja calidad metodológica y el hecho de que la mayoría de los estudios sean únicos sólo permiten calificar el grado de evidencia como limitada<sup>14</sup>. La dieta vegetariana en un EC<sup>17</sup> no ha demostrado su eficacia en los pacientes con FM.

La acupuntura para los pacientes con FM ha sido objeto de varias revisiones narrativas y sistemáticas en los últimos años<sup>14</sup>. Las conclusiones de todos esos trabajos son similares y ninguno encuentra una buena evidencia de su eficacia. Recientemente se han publicado 2 ECA<sup>18,19</sup>; en el primero de ellos, se demuestra una discreta eficacia, pero en el segundo, no se encontraron diferencias respecto a los pacientes del grupo control y, por lo tanto, el grado de evidencia es incongruente.

## Tratamientos multidisciplinarios

En algunos estudios se ha demostrado la eficacia del tratamiento multidisciplinario en los pacientes con FM<sup>20</sup>. Aunque en una revisión sistemática<sup>21</sup> no se ha podido encontrar una buena evidencia sobre la eficacia

**Tabla 3. Resumen de las evidencias disponibles sobre las distintas modalidades terapéuticas en la fibromialgia**

Evidencia fuerte	Antidepresivos tricíclicos y ciclobenzaprina Ejercicio aeróbico + psicoterapia (impacto vital) Tratamientos psicológicos (autoeficacia)
Evidencia moderada	Analgésicos (tramadol con o sin paracetamol) ISRS (fluoxetina) Ejercicio aeróbico
Evidencia limitada o incongruente	ISRS (citalopram) IDRSN (duloxetina, milnacipram) Tropisetron, ritanserina, 5-hidroxi-triptófano, pregabalina, oxibato sódico, hormona del crecimiento Campos electromagnéticos, acupuntura, homeopatía, suplementos dietéticos
Ausencia de evidencia	AINE Opioides mayores Benzodiacepinas S-adenosil metionina, corticoides, melatonina, deshidroepiandrosterona Quiropraxia, osteopatía, ozonoterapia

ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; IDRSN: inhibidores duales de la recaptación de serotonina y noradrenalina; AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

de dicha estrategia, los propios autores reconocen no haber hallado ningún ensayo clínico de alta calidad, lo que merma considerablemente el grado de evidencia disponible.

Como se ha comentado anteriormente, los tratamientos que combinan ejercicio físico, psicoterapia y tratamiento farmacológico mejoran la calidad de vida y la capacidad para realizar las actividades de la vida diaria de los pacientes con FM, con un grado de evidencia fuertemente moderado<sup>14</sup>.

## Conclusiones

Las principales conclusiones sobre las evidencias disponibles acerca de la eficacia de los tratamientos en los pacientes con FM pueden verse en la tabla 3.

## Bibliografía

- Carmona L, Ballina FJ, Gabriel R, Laffon A, EPISER Study Group. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a nation-wide study. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:1040-5.
- Goldenberg DL, Burckhardt C, Crofford L. Management of fibromyalgia syndrome. *JAMA.* 2004; 292: 2388-95.
- Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17:1-12.
- Slavin RE. Best evidence synthesis: an intelligent alternative to meta-analysis. *J Clin Epidemiol.* 1995;48:9-18.
- Alegre C, Pereda CA, Nishishinya B, Rivera J. Revisión sistemática de las intervenciones farmacológicas en la fibromialgia. *Med Clin (Barc).* 2005; 125:784-7.
- Rosy LA, Buckelew SP, Dorr N, Hagglund KJ, Thayer JF, McIntosh MJ, et al. A meta-analysis of fibromyalgia treatment interventions. *Ann Behav Med.* 1999;21:180-91.
- Arnold LM, Keck PE Jr, Welge JA. Antidepressant treatment of fibromyalgia. A meta-analysis and review. *Psychosomatics.* 2000;41:104-13.
- O'Malley PG, Balden E, Tomkins G, Santoro J, Kroenke K, Jackson JL. Treatment of fibromyalgia with antidepressants: a meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2000;15:659-66.
- Heymann RE, Helfenstein M, Feldman D. A double-blind, randomized, controlled study of amitriptyline, nortriptyline and placebo in patients with fibromyalgia. An analysis of outcome measures. *Clin Exp Rheumatol.* 2001;19:697-702.
- Tofferi JK, Jackson JL, O'Malley PG. Treatment of fibromyalgia with cyclobenzaprine: A meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2004;51:9-13.
- Jung AC, Staiger T, Sullivan M. The efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors for the management of chronic pain. *J Gen Intern Med.* 1997;12:384-9.
- Goldenberg DL, Maysky M, Mossey C, Ruthazer R, Schmid C. A randomized, double blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 1996;39:1852-59.
- Busch A, Schachter CL, Peloso PM, Bombardier C. Exercise for treating fibromyalgia syndrome [Cochrane Review]. En: *The Cochrane Library*, issue 1. Oxford: Update Software; 2003.
- Nishishinya MB, Rivera J, Alegre de Miquel C, Pereda CA. Revisión sistemática de las intervenciones no farmacológicas y alternativas en la fibromialgia (pendiente de publicación).
- Rivera Redondo J, Moratalla Justo C, Valdepeñas Moraleda F, García Velayas Y, Osés Puche JJ, Ruiz Zubero J, et al. Long-term efficacy of therapy in patients with fibromyalgia: a physical exercise-based program and a cognitive-behavioral approach. *Arthritis Rheum.* 2004;51:184-92.
- Hadhazy VA, Ezzo J, Creamer P, Berman BM. Mind-body therapy for the treatment of fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2000;27:2911-8.
- Azad KA, Alam MN, Haq SA, Nahar S, Chowdhury MA, Ali SM, et al. Vegetarian diet in the treatment of fibromyalgia. *Bangladesh Med Res Counc Bull.* 2000;26:41-7.
- Deluze C, Bosia L, Zirbs A, Chantraine A, Vischer TL. Electroacupuncture in fibromyalgia: results of a controlled trial. *BMJ.* 1992;305:1249-52.
- Assefi NP, Sherman KJ, Jacobsen C, Goldberg J, Smith WR, Buchwald D. A randomized clinical trial of acupuncture compared with sham acupuncture in fibromyalgia. *Ann Intern Med.* 2005;143:10-9.
- Collado Cruz A, Torresi Mata X, Arias i Gassol A, Cerdà Garbaroi D, Vilarrasa R, Valdés Miyar M, et al. Eficacia del tratamiento multidisciplinario del dolor crónico incapacitante del aparato locomotor. *Med Clin (Barc).* 2001;117:401-5.
- Karjalainen K, Malmivaara A, Van Tulder M, Roine R, Jauhiainen M, Hurri H, et al. Multidisciplinary rehabilitation for fibromyalgia and musculoskeletal pain in working age adults [Cochrane Review]. En: *The Cochrane Library*, Issue 4. Chichester: John Wiley & Sons; 2003.