

## Sumario

1. Fibromialgia .....	1
2. Dolor neuropático .....	5

# FIBROMIALGIA

**García Palomo M. Servicio de Farmacia del Hospital Virgen de la Salud de Toledo.**  
**Sampedro Álvarez J. Servicio de Reumatología del Hospital Virgen de la Salud de Toledo.**

*La fibromialgia es un síndrome de origen desconocido que cursa con dolor generalizado, no articular y de carácter crónico. El diagnóstico se basa en la presencia de dolor generalizado durante al menos 3 meses y la presencia de 11 puntos gatillo de 18 sitios anatómicos. Existen varias condiciones que pueden solaparse con la fibromialgia, por lo que es imprescindible establecer un diagnóstico diferencial. De acuerdo con la evidencia disponible hasta el momento, resulta fundamental un abordaje multidisciplinar que combine medidas farmacológicas y no farmacológicas. Aunque se han ensayado varios tratamientos, ningún fármaco por sí solo ha demostrado ser totalmente útil para tratar la fibromialgia.*

## INTRODUCCIÓN

Aunque la fibromialgia (FM) es un término relativamente nuevo, el proceso no lo es. Durante siglos, en la bibliografía médica se han aplicado diferentes términos a las personas que sufren de dolores músculo-esqueléticos generalizados. La fibrositis, el término más reciente antes de llamarse FM, implicaba que era un proceso inflamatorio de los tejidos conjuntivos. El término se abandonó cuando las investigaciones demostraron que el proceso no se debía a inflamación de los tejidos. La FM es un término descriptivo: indica que hay un dolor en los tejidos y no intenta definir la patogénesis del mismo.

La FM podría definirse como un trastorno de la percepción dolorosa, de etiología desconocida, que cursa con dolor generalizado, sin localización articular, de origen idiopático, a menudo asociado a trastornos de tipo psíquico y que no puede ser explicado por presencia de trastornos degenerativos o inflamatorios de origen músculo-esquelético (1).

## EPIDEMIOLOGÍA

Aplicando los actuales criterios del *American College of Rheumatology* (ACR) para clasificación de la FM, se ha observado que el 2% de todas las personas adultas (3,4% mujeres y 0,5% hombres) presentan FM. Esta prevalencia se incrementa con la edad, llegando a ser de un 7% en mujeres de entre 55 y 65 años, siendo la segunda causa de diagnóstico de algunas consultas de Reumatología. En España se ha calculado que existirían, al menos, unas 800.000 personas con dicho padecimiento (1).

## FISIOPATOLOGÍA

No se ha encontrado un único factor desencadenante de este proceso. Se han encontrado porcentajes elevados de estrés, ansiedad, hipocondriasis y depresión en los pacientes con FM cuando se emplean cuestionarios de evaluación psicológica, así como niveles elevados de percepción de incapacidad funcional. Existe una fuerte evidencia de que la depresión se asocia a la FM (hasta en un 70%). La naturaleza de esta asociación es controvertida, ya que la depresión podría ser secundaria a la existencia de dolor crónico y de incapacidad (1).

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La característica fundamental es la presencia de dolor difuso, localizado en la espalda y en las extremidades inferiores, siendo éste de carácter crónico. Este dolor se exagera con las situaciones que provocan estrés o con los cambios climáticos y no cede en situaciones de reposo, en especial por la noche. El dolor habitualmente se manifiesta como intolerable, con una intensidad que contrasta muchas veces con la exploración del paciente. La sensación global de cansancio y de incapacidad para realizar tareas cotidianas o el trabajo habitual, son los síntomas más frecuentemente referidos. El dolor, habitualmente, se acompaña de sueño no reparador, de manera que el paciente se levanta más cansado que cuando se acostó.

Frecuentemente, refieren disestesias nocturnas en manos, pies o ambas, sensación global de mareo mal definido y cefaleas predominantemente occipitales.

La exploración muestra normalidad en la función articular con dolor en las masas musculares paravertebrales (1).

## FORMAS CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La FM se ha clasificado siempre en formas primarias y formas secundarias o asociadas. En las formas primarias no coexiste ningún otro problema de salud, aunque es frecuente observar historias previas de problemas psicológicos, cefaleas de tensión o colon irritable. Por otro lado, la FM puede estar asociada a otros procesos de tipo sistémico, como lupus eritematoso sistémico, Síndrome de Sjögren, artritis reumatoide y neoplasias. Las formas de presentación asociadas deben ser tenidas en cuenta, ya que pueden constituir, en un momento dado, la manifestación más importante de la enfermedad, debiendo tratarse separadamente de la enfermedad principal.

La presencia de un cuadro clínico característico, junto con la ausencia de alteraciones de tipo analítico, radiográficas o de otras pruebas complementarias y una exploración física compatible, son la base de la definición de la FM. El diagnóstico es pues, eminentemente clínico.

Con el fin de aunar dicho diagnóstico, en el año 1990, un comité de la ACR propuso unos criterios de clasificación, que son los que actualmente se han impuesto en todo el mundo, y a pesar de su poca especificidad, han demostrado ser muy sensibles (1).

## CRITERIOS DIAGNÓSTICOS (ACR 1990)

- 1. Historia de dolor generalizado:** aquél que aparece en un paciente que refiere dolor en hemicuerpo derecho e izquierdo, así como por encima y por debajo de la cintura. Además, debe existir dolor en el esqueleto axial (columna cervical, cara anterior de tórax, columna dorsal o columna lumbar).
- 2. Dolor a la palpación digital** en 11 o más de los siguientes 18 puntos:
  - *Occipital:* bilateral, en las inserciones de los músculos suboccipitales.
  - *Cervical bajo:* bilateral, en la cara anterior de los espacios intertransversos C5-C7.
  - *Trapezoidal:* bilateral, en el punto medio del borde superior del trapecio.
  - *Supraespinoso:* bilateral, en su origen, por encima de la línea escapular, cerca de su borde medial.
  - *Segunda costilla:* bilateral, en la segunda unión costocostal.
  - *Epicóndileo:* bilateral, distal en 2 cm a los epicóndilos.
  - *Glúteo:* bilateral, en el cuadrante superior de las nalgas.
  - *Trocantéreo:* bilateral, por detrás de la prominencia del trocánter mayor femoral.
  - *Rodilla:* bilateral, en la almohadilla grasa medial, próxima a la interlínea articular.

Se necesitan los 2 criterios para el diagnóstico. El criterio n.º 1 debe estar presente durante, al menos, 3 meses. La presencia de una segunda enfermedad no excluye el diagnóstico de FM (1).

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La historia clínica y la exploración física de tipo habitual, así como pruebas sencillas de laboratorio (recuento sanguíneo completo, perfil bioquímico, nivel de TSH y velocidad de sedimentación-VSG), representan, por lo general, una valoración adecuada.

Los dos procesos que más estrechamente simulan una FM son el hipotiroidismo y la polimialgia reumática. Por esta razón, es aconsejable determinar los niveles de TSH y la VSG en todo paciente en el que se tiene en cuenta el diagnóstico de FM.

Por otro lado, los pacientes con un trastorno autoinmune establecido pueden presentar también síntomas sugerentes de FM. Un 25% de los individuos con trastornos inflamatorios sistémicos tales como el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide o la espondilitis anquilosante también cumplirán los criterios de la ACR para la FM (1).

## TRATAMIENTO

Las evidencias disponibles actualmente indican que las terapias más efectivas para el tratamiento de la FM son el ejercicio, la terapia cognitivo-conductual, la educación sanitaria y el uso de dosis bajas de antidepresivos tricíclicos como la amitriptilina y ciclobenzaprina (2,3).

### Tratamiento farmacológico

La mayoría de pacientes con FM tienen muchos síntomas añadidos al dolor y la rigidez, así que requieren tratamientos simultáneos para múltiples aspectos de la enfermedad. Mientras que las terapias combinadas pueden ofrecer la mejor solución para el manejo de la FM, en casi todos los ensayos clínicos se han estudiado monoterapias (4). Además, la mayor parte de los estudios realizados presentan numerosas limitaciones, como son el escaso número de pacientes estudiados, la corta duración de la intervención y el deficiente registro de los efectos adversos (5).

Aunque hasta la fecha **ningún medicamento cuenta entre sus indicaciones el tratamiento de la FM**, se han

estudiado múltiples fármacos. El primer fármaco aprobado por la FDA para la indicación de FM ha sido pregabalina, aunque todavía no ha sido aprobado por la EMEA (5).

Los agentes de primera elección siguen siendo los **antidepresivos tricíclicos** (amitriptilina, nortriptilina) (4). Son los fármacos más estudiados y con mayor grado de evidencia en la FM, si bien no existen datos que avalen su eficacia a medio y largo plazo (5). Se recomienda iniciar el tratamiento con 10 mg de amitriptilina al acostarse, incrementando progresivamente la dosis hasta conseguir el máximo beneficio con los menores efectos adversos (a mayor dosis se incrementan los efectos anticolinérgicos) (4,5). Si es efectivo, la respuesta al tratamiento aparece dentro de las dos primeras semanas. La duración del efecto es poco duradera. En un ensayo clínico, la mejoría inicial que se produjo entre las semanas 6 y 12 de tratamiento, se perdió en la semana 26 (6).

Si este tratamiento no se tolera bien, puede comenzarse con **ciclobenzaprina** a bajas dosis al acostarse (4). Se utiliza a dosis de 10-30 mg antes de acostarse. Un metanálisis en el que se analizaba el tratamiento de la FM con ciclobenzaprina mostró un cierto beneficio, pero a corto plazo y el NNT para que un paciente experimentase beneficio era de 5 (7).

Los pacientes con dolor generalizado sin otros síntomas asociados pueden responder a **tramadol** (4). Este fármaco ha mostrado eficacia moderada a dosis de 50-100 mg cada 4-6 horas sin sobrepasar los 400 mg/día (5). Existe controversia en relación al uso de opioides, no estando recomendado al carecer de evidencias de eficacia y porque puede ocasionar importantes efectos adversos como hiperalgesia (5).

Los pacientes con síntomas depresivos pueden beneficiarse de un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) o un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina y serotonina (ISRNS) (4). El único **ISRS** que ha demostrado ser tan efectivo como amitriptilina es fluoxetina. Los dos fármacos combinados han demostrado mayor beneficio que por separado, pero se producen también más abandonos por los efectos adversos (4,8). Los **ISRNS** (duloxetina) pueden tener mayores propiedades analgésicas que los ISRS (4). En un ensayo clínico aleatorizado y controlado frente a placebo, de 12 semanas de duración, se observó mejoría de los síntomas de la FM en los pacientes tratados con duloxetina frente a los tratados con placebo (9). En un reciente ensayo clínico que medía la eficacia y seguridad a largo plazo (6 meses) de duloxetina frente a placebo, se observó mejoría tanto del dolor como del resto de síntomas fibromiálgicos a los 3 y 6 meses a dosis de 60 mg/día y 120 mg/día, independientemente de los síntomas depresivos (10).

Por último, los pacientes que no respondan a analgésicos, relajantes musculares o antidepresivos, pueden beneficiarse de **pregabalina** o de **gabapentina** (4). En un ensayo clínico doble ciego controlado con placebo de 8 semanas de duración, la dosis de 450 mg/día demostró ser más efectiva que placebo al reducir el dolor a las 8 semanas. Los efectos adversos más comunes fueron mareos y somnolencia (11). Un reciente ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 14 semanas de duración, demostró que las dosis de 450 mg y 600 mg son eficaces y bien toleradas para el tratamiento de la FM (12). Pregabalina ha demostrado ser eficaz a largo plazo en un ensayo clínico de 6 meses de duración, doble ciego y controlado con placebo, mejorando el sueño, la fatiga y el estado funcional de los pacientes que respondían al tratamiento (13). La particularidad de este estudio radica en que se aleatorizaba a los pacientes que habían sido previamente respondedores a pregabalina a recibir pregabalina o placebo. Este diseño podría haber desenmascarado el doble ciego, ya que los pacientes podían sufrir efectos adversos relacionados con la retirada del fármaco que podrían desenmascarar el ciego y contribuir a estimar mayores diferencias entre el fármaco y el placebo (14).

Se dispone de escasa o ninguna evidencia, acerca de la eficacia de **otros fármacos** ensayados en el tratamiento

del síndrome fibromiálgico, como: hormona del crecimiento. S-adenosil metionina, opioides, corticosteroides, benzodiacepinas e hipnóticos no benzodiacepínicos, melatonina, calcitonina, hormona tiroidea, guaiifensina, dehidroepiandrosterona, magnesio, carisoprodol, gamma-hidroxitbutirato, interferón alfa, litio, selenio y complementos vitamínicos, toxina botulínica, antiinflamatorios no esteroideos (incluidos los COX-2) e inyecciones de ozono (2).

### Tratamiento no farmacológico

No existe una fuerte evidencia sobre si es eficaz la combinación de varias medidas no farmacológicas para la reducción de los síntomas fibromiálgicos. Los ensayos clínicos no son de alta calidad, la mayoría tienen un pequeño tamaño muestral y esto conlleva un bajo poder estadístico, por lo que no se pueden obtener conclusiones significativas de los mismos (4).

#### 1. Ejercicio físico

Existe evidencia de que la práctica de ejercicio físico aeróbico de intensidad moderada tiene efectos beneficiosos sobre la capacidad física y los síntomas de la FM (5).

En una revisión sistemática de la Colaboración Cochrane que incluye 34 ensayos clínicos controlados publicados hasta julio de 2005 sobre un total de 2.276 pacientes, se concluye que existe un buen nivel de evidencia de que el ejercicio aeróbico tiene efectos beneficiosos sobre la capacidad física y los síntomas fibromiálgicos. Se precisan más estudios para evaluar el beneficio a largo plazo del ejercicio físico sobre los síntomas fibromiálgicos (15,16).

#### 2. Terapia cognitivo-conductual

El objetivo es ayudar a los pacientes a comprender el efecto de sus pensamientos, sentimientos y expectativas sobre sus síntomas (3). Esta terapia produce modestas mejorías en los síntomas principales de la FM: dolor, fatiga, actividad física y estado de ánimo. Estas mejorías, en parte, están relacionadas con la práctica de ejercicio físico y producen también una mejoría en la percepción de los pacientes de su propia eficacia, aunque con un grado de evidencia limitada.

#### 3. Educación al paciente

El objetivo es informar al paciente acerca del diagnóstico,

pronóstico, fisiopatología y terapias de la FM, así como ayudarle a afrontarla mediante la adquisición de hábitos saludables y la aplicación de autocuidados que mejoren su calidad de vida (2,5).

La evidencia demuestra su eficacia cuando se utiliza en combinación con otros tratamientos como la terapia cognitivo-conductual y el ejercicio (3,17). De hecho, el efecto beneficioso del ejercicio solo y en combinación con la educación al paciente persiste a los 6 meses de iniciada la terapia (18).

#### 4. Otras terapias

Algunos estudios sobre acupuntura, homeopatía, masajes, quiropraxia, ozonoterapia y campos electromagnéticos, han demostrado ciertos beneficios para los pacientes, pero tienen debilidades metodológicas significativas, por lo que no se pueden obtener conclusiones sobre la eficacia de estas modalidades terapéuticas en los pacientes con FM (19).

### CONCLUSIONES

1. La FM es una enfermedad de etiología desconocida que se caracteriza por dolor crónico generalizado que el paciente localiza en el aparato locomotor.
2. Representa una elevada prevalencia y un elevado consumo de recursos sanitarios.
3. No se ha encontrado un único factor desencadenante de este proceso. Algunos pacientes refieren el antecedente de una enfermedad viral, un traumatismo y, sobre todo, alteraciones de tipo emocional, pero no se ha podido establecer una relación causa-efecto.
4. Las evidencias disponibles indican que el tratamiento de la FM requiere un abordaje multidisciplinar, con medidas farmacológicas y no farmacológicas (ejercicio físico, terapia cognitivo-conductual, educación sanitaria).
5. No existen tratamientos farmacológicos específicos para la FM. Se han estudiado varios fármacos, aunque los únicos que han demostrado una cierta evidencia son los antidepresivos tricíclicos y la ciclobenzaprina.
6. El único fármaco aprobado para la FM por la FDA es pregabalina, pero todavía no ha sido aprobado por la EMEA.

**Tabla 1: Fármacos con efectos positivos sobre la fibromialgia.**

FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN	EFFECTOS POSITIVOS	REACCIONES ADVERSAS	DOSIS	COSTE/DÍA (PVP + IVA)	GRADO DE EVIDENCIA (16)
AMITRIPTILINA	Antidepresivo tricíclico. Incrementa la disponibilidad sináptica de serotonina y noradrenalina en el sistema nervioso central al inhibir la captación.	Varios ensayos clínicos han demostrado mejora a corto plazo en el dolor y el sueño.	Efectos anticolinérgicos, antihistamínicos y antiadrenergicos.	10 mg/día 25 mg/día 50 mg/día Tomar antes de acostarse.	0,04 € 0,03 € - 0,10 € (Tryptizol® 25 mg-Deprelio® 25 mg) 0,09 € Aportación reducida.	Marcada
CICLOBENZAPRINA	Relajante muscular. Estructuralmente similar a los antidepresivos tricíclicos.	Un ensayo clínico controlado con placebo ha demostrado mejora en el dolor y el cansancio.	Efectos anticolinérgicos y cardiotoxicidad. Uso limitado en ancianos.	10-30 mg/día Tomar antes de acostarse.	0,11-0,35 € Yurelax® 10 mg	Marcada
FLUOXETINA	Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina.	En toma diurna (10-20 mg) a corto plazo mejora el cansancio, la sintomatología depresiva y el dolor. La administración combinada con tricíclicos (ciclobenzaprina 10 mg o amitriptilina 25 mg), tomados por la noche, puede potenciar su acción.	En casos de asociación con antidepresivos tricíclicos se incrementa la tasa de abandonos por efectos adversos.	20-80 mg/día Administrar por la mañana.	0,21-0,86 € Fluoxetina 20 mg EFG Aportación reducida.	Moderada

**Tabla 1: Fármacos con efectos positivos sobre la fibromialgia (continuación).**

FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN	EFFECTOS POSITIVOS	REACCIONES ADVERSAS	DOSIS	COSTE/DÍA (PVP + IVA)	GRADO DE EVIDENCIA(16)
SERTRALINA	Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina.	En casos de intolerancia a fluoxetina.	Cefalea, náuseas, vómitos, dolor abdominal.	50 mg/día	0,35 € Sertralina 50 mg EFG Aportación reducida.	Moderada
DULOXETINA	Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina.	Dos ensayos clínicos han demostrado mejora a corto plazo en el dolor y la rigidez.	Alta incidencia de efectos adversos que llevan a abandono de tratamiento (insomnio, boca seca y estreñimiento).	30 mg/día 60 mg/12h	1,10 € 3,54 € Cymbalta® 30 mg y 60 mg Xeristar® 30 mg y 60 mg Aportación reducida.	Moderada
TRAMADOL	Se une débilmente a los receptores $\mu$ opioides.	Evidencia moderada de eficacia.	Puede producir abuso y dependencia, náuseas y vértigos.	50-100 mg/8h (Dosis máxima 400 mg/día)	0,44-0,89 € Tramadol 50 mg EFG	Moderada
PREGABALINA	Inhibe la liberación de neurotransmisores excitatorios al unirse a los canales de calcio dependientes de voltaje.	Alivia el dolor, disminuye el cansancio y mejora el sueño. Puede utilizarse en asociación con los fármacos arriba citados.	Vértigo, somnolencia, aumento de peso, alteraciones cognitivas y angioedema.	50-150 mg/8h	2,46-5,19 € Lyrica® 25 mg, 150 mg Aportación reducida.	Moderada

El coste/día de los principios activos de los que se dispone de especialidades EFG se ha calculado teniendo en cuenta el genérico más barato. Tabla modificada (2, 3, 4, 5).

## BIBLIOGRAFÍA

- Ballina García EJ. Fibromialgia. En: Blanco García, FJ. Manual SER de enfermedades reumáticas. 4.ª Ed., Ed. Panamericana. 2004.
- Caraballo Daza M, et al. Proceso asistencial integrado: Fibromialgia. Sevilla: Junta de Andalucía. Consejería de Salud. 2005.
- Chakrabarty S, Zoorob R. Fibromyalgia. Am Pham Physician. 2007 Jul 15;76(2):247-54.
- Abeles M, Solitar BM, Pillinger MH, Abeles AM. Update on fibromyalgia therapy. Am J Med. 2008 Jul;121(7):555-61.
- CADIME. Fibromialgia: Aproximación al tratamiento. Bol Ter Andal. 2008;24(1).
- Carette S, Bell MJ, Reynolds WJ et al. Comparison of amitriptyline, cyclobenzaprine, and placebo in the treatment of fibromyalgia. A randomized, double-blind clinical trial. Arthritis Rheum 1994;37(1):32-40.
- Tofferi JK, Jackson JL, O'Malley PG. Treatment of fibromyalgia with cyclobenzaprine: a meta-analysis. Arthritis Rheum. 2004;51 (1):9-13.
- Goldenberg D, Mayskiy M, Mossey C, et al. A randomized, double-blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. Arthritis Rheum. 1996;39(11):1852-1859.
- Arnold LM et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. Pain 2005;119(3):5-15.
- Russell IJ, Mease PJ, Smith TR, Kajdasz DK, Wohlreich MD, etke MJ, et al. Efficacy and safety of duloxetine for the treatment of fibromyalgia in patients with or without major depressive disorder: results from a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dosed trial. Pain. 2008;136:432-34.
- Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ, et al. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2005;52(4):1264-1273.
- Arnold LM, Russell IJ, Diri EW, Duan R, Young JP, et al. A 14-week, randomized, double-blind, placebo-controlled monotherapy trial of pregabalin in patients with fibromyalgia. J Pain. 2008 Sep;9(9):792-805. Epub 2008 Jun 3.
- Crofford LJ, Mease PJ, Simpson SL, Young JP, Martin, S.A. Haig GM, Sharma U. Fibromyalgia relapse evaluation and efficacy for durability of meaningful relief (FREEDOM): a 6-month, double-blind, placebo-controlled trial with pregabalin. Pain. 2008 Jun;136(3):419-431.
- Staud R, Price DD. Long-term trials of pregabalin and duloxetine for fibromyalgia symptoms: how study designs can affect placebo factors. Pain. 2008 Jun;136(3):232-4.
- Busch AJ, Barber KA, Overend TJ, Peloso PM, Schachter CL. Exercise for treating fibromyalgia syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Oct 17;(4):CD003786.
- Busch AJ, Schachter CL, Overend TJ, Pelosos PM, Barber KA. Exercise for fibromyalgia: a systematic review. J Rheumatol. 2008 Jun;35(6):1130-44.
- Cedraschi C, Desmeules J, Rapiti E, Baumgartner E, Cohen P, Finckh A, et al. Fibromyalgia: a randomised, controlled trial of a treatment programme based on self management. Ann Rheum Dis. 2004 Mar;63(3):290-6.
- 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. Arch Intern Med. 2007 Nov 12;167(20):2192-200.
- Rivera J, et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la fibromialgia. Reumatol Clin. 2006;2 Supl 1:S55-66.